

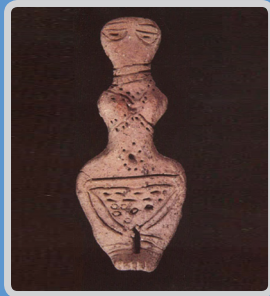


Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı

Editörler

Prof. Dr. Sefa RESİM

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU



TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 8



Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı

Editörler

Prof. Dr. Sefa RESİM

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 8

© 2016 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

ERKEK VE KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Editörler: Prof. Dr. Sefa RESİM, Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

ISBN: 978-605-83191-1-0

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 8

<i>Yayımcı</i>	: Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology Prof. Nurettin Ökten Sokak, Lale Palas Apt., 18/2 34382 Şişli - İstanbul
<i>Yayımcı Sertifika No</i>	: 20594
<i>Baskı / Cilt</i>	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Ömerli mevki İhsangazi Cd. Tunaboyu sk. No. 3 Arnavutköy – Hadımköy–İstanbul
<i>Matbaa Sertifika No</i>	: 12565
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri
<i>Baskı Tarihi</i>	: Ekim 2016 - İstanbul



Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89

Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı ” kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta/ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, Üroonkolojide, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri Güncelleme” Endoürolojide “;Uretra Darlıklarına Yaklaşım” TÜAK/ Türkiye ESRU “Asistan El Kitabı” ve 2016 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur. Endo-ürolojide “Robotik Cerrahi Güncelleme”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Cerrahi Sanatı El Kitabı”, Pediatrik Ürolojide “Pediatrik Üroloji Güncelleme”, Nöroürolojide “Ürodinami El Kitabı”, Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme”, “Ürolojide Tıp Hukuku” TÜYK Sertifikasyon Sınavlarına Hazırlık Kitabı “Ürodinami Atlası” kitaplarını da en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı kitabı Prof. Dr. Sefa Resim editörlüğünde hazırlanmış otuz bölümden oluşmaktadır. Kitaba katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza/tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları/dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza/tıpta uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. M. Önder Yaman

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Önsöz

Değerli Meslektaşlarımız,

Üroloji Derneği “Türk Üroloji Akademisi” koordinasyonunda hazırlanan “**Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı**” Androloji kitabını sizlere ulaştırmanın mutluluğu içindeyiz. Bu kitap, kadın ve erkek cinsel sağlığı konusunda ayrıntılı ve güncel bilgileri içermekte olup, kitabın kullanıma sunumu ile sağlık profesyonellerinin konu hakkındaki bilgilerinin artırılması planlanmıştır. Benign, malign veya kronik hastalık durumlarında hekimler, genellikle bireyin genel sağlığına odaklanmakta ve bu kişilerin bir cinsel yaşamlarının da olduğu unutulmakta veya göz ardı edilmektedir. Diğer taraftan cinsellik, insan yaşamının ayrılmaz bir parçasıdır ve sağlıklı bir cinsel yaşam, genel sağlığın ve yaşam kalitesinin en önemli parametrelerinden biridir. Hastalık durumlarında da bireyin cinsel sağlığı hakkındaki “**kanıta dayalı bilgi**” zemininde hazırlanmış olan bu kitapla, bu alandaki boşluğun giderildiğini düşünüyoruz. Bilimsel gelişimi meslektaşlarına aktarmayı şiar edinen Türk Üroloji Derneği /Türk Üroloji Akademisi, bu kitap ile “**Eğitim, Bilim ve Teknoloji Politikası**” gereği olan “**Bilgi Paylaşımı**” işlevini yerine getirmeye devam etmektedir. Kitabın sizlere ulaşımında akademik katkıları olan değerli hocalarımıza teşekkür eder ve androloji ile uğraşan uzmanlara yararlı olmasını dileriz.

Dr. Sefa Resim
Editör

İçindekiler

KISIM 1

EREKTİL DİSFONKSİYON

Bölüm 1

Erektıl Disfonksiyonun Tanımı, Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	3
Erektıl Disfonksiyon- Tanım.	3
Epidemiyoloji	4
Risk Faktörleri	6
Sigara veya Diğer Tütün Ürünlerinin Kullanımı ve Erektıl Disfonksiyon.	6
Hiperlipidemi ve Erektıl Disfonksiyon	8
Diabetes Mellitus ve Erektıl Disfonksiyon	11
Kardiyovasküler Hastalık - Hipertansiyon ve Erektıl Disfonksiyon	13
Obezite, Metabolik Sendrom ve Erektıl Disfonksiyon.	14
Tiroid Hastalıkları ve Erektıl Disfonksiyon	16
Kaynaklar.	17

Sefa Resim • Can Benlioğlu

Bölüm 2

Ereksiyon Anatomisi	25
Penil Anatomi	25
Korporalar ve fasyal anatomi	25
Penisin vasküler anatomisi	27
Penisin lenfatikleri	28
Ereksiyonun Santral Nöroanatomi	29
Somatosensoryel innervasyon.	29
Ereksiyon mekanizmasında santral yolaklar	31
Ereksiyon mekanizmasındaki görevli başlıca nörotransmitterler	31
Santral nörotransmitterler ve nöral hormonlar	31
Periferik etkili nörotransmitterler ve endotelden köken alan faktörler.	32
Kaynaklar.	34

Zafer Kozacıoğlu • Bilal H. Gümüş

Bölüm 3

Ereksiyon Fizyolojisi	37
Giriş	37
1. Ereksiyonun ve Detümesansın Hemodinamiği ve Mekanizması	37
A) Ereksiyonun Santral Nörofizyolojisi	38
a. Ereksiyonun Spinal Kontrolü	38
b. Ereksiyonun Supraspinal Kontrolü	38
c. Paraventriküler Nükleus	38
d. Medial Preoptik Alan	39
e. Diğer Supraspinal Merkezler	39
B) Merkezi Nörotramasyon	39
a. Oksitosin	39
b. Dopamin	39
c. Serotonin	39
d. Nitrik Oksit	40
e. ACTH ve α -MSH	40
C) Periferik Nörotransmisyon	40
a. Noradrenalin	40
b. Endotelin	40
c. Prostanoidler	40
d. Asetilkolin	41
e. Vazoaktif intestinal Polipeptid (VIP)	41
f. Nitrik Oksit (NO)	41
2. Penis Ereksiyonunun Moleküler Fizyolojisi	42
A. Penis Düz Kas Kontraksiyonu	42
a. Düz Kas Kontraksiyonunun Düzenlenmesinin Hücre İçi Mekanizması	42
B. Penis Düz Kas Gevşemesi	43
a. Nitrik Oksit (NO) ve Çözülebilir-Guanilat Siklaz (sGC)-siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) Yolu	43
b. cAMP Yolu	44
Kaynaklar	44

M. Murat Dinçer • Aykut Çolakerol • Serkan Gönültaş

Bölüm 4

Eretil Disfonksiyonlu Hastalarda Tanı ve Değerlendirme	49
Giriş	49
Öykü Alınması	49
Fizik Muayene	50
Sorgulama Formları	51
Laboratuvar Testleri	53
Hormonal Değerlendirme	53
Nokturnal Penis Tümesans (NPT) Testi	55
İntrakavernozal Enjeksiyon ve Stimulasyon Testi	55
Radyolojik Yöntemler	55
Kardiyovasküler Sistem ve Cinsel Aktivite	55
Kaynaklar	55

Selahittin Çayan

Bölüm 5

Eretil Disfonksiyonlu Hastalarda Kardiyak Değerlendirme.	57
Koroner Arter Hastalığı (İskemik Kalp Hastalığı) ve Eretil Disfonksiyon	58
1. Tıbbi öyküde Eretil Disfonksiyonun Sorgulanmasının Önemi	58
2. Eretil Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Hastalığın Ortak Patofizyolojisi	58
3. Klinik Pratik Hayatta Eretil Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi.	59
4. Eretil Disfonksiyon ve Gelecekteki Kardiyovasküler Olay Riski: Fırsat Aralığı	59
5. Testosteron Eksikliği ve Kardiyovasküler Hastalık	60
6. Eretil Disfonksiyon Tanısı Konulduktan Sonra Kardiyovasküler Hastalık Riski Yönünden Değerlendirme Nasıl Olmalıdır?	60
i. Aşık Kardiyovasküler Hastalığı Olmayanlarda	61
ii. Aşık Kardiyovasküler Hastalığı Olanlarda	61
7. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri	63
8. Kardiyovasküler Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar Eretil Disfonksiyona Neden Olur mu?	63
9. Testosteron Tedavisi ve Kardiyovasküler Hastalık	63
B. Konjestif Kalp Yetersizliği ve Eretil Disfonksiyon	64
C. Hipertansiyon ve Eretil Disfonksiyon.	64

Gürkan Acar • Murat Akkoyunlu

Bölüm 6

Eretil Disfonksiyonlu Hastalarda Cerrahi Dışı Tedaviler	69
Giriş	69
Hayat tarzı değişiklikleri ve diyet	69
Psikoseksüel Tedavi	70
Farmakolojik Tedaviler.	71
1. Hormonal Tedavi	71
2. Oral Tedaviler	72
3. İntrakavernozal Enjeksiyonlar	77
4. İntrauretral Alprostadil	78
Vakum Cihazları.	78
Sonuçlar	78
Kaynaklar.	78

M. İlker Gökce • Önder Yaman

Bölüm 7

Eretil Disfonksiyonlu Hastalarda Cerrahi Tedavi.	81
A. Penil Protez Cerrahisi	81
Tarihçe	81
Penil Protez Tipleri	82
Hasta ve İmplant Seçimi	88
Cerrahi Teknik	90
Penil Protez Cerrahisinin Komplikasyonları	94
1- İntraoperatif	94

2- Postoperatif	94
Özel Gruplarda Penil Protez İmplantasyonu	97
1- Peyronie Hastalığı	97
2- Korporeal Fibrozis	98
3- İleri Yaş	98
Sonuçlar	98
Protezlerin Geleceği	99
Özet	100
B. Penil Revaskülarizasyon Cerrahisi	100
Giriş	100
Penil Vasküler Anatomi	100
Etiyoloji	101
Tarihçe	101
Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi	102
Cerrahi Teknik	102
Sonuçlar	103
Komplikasyonlar	105
Sonuç	105
Kaynaklar	105

Murat Çakan • Ali Seydi Bozkurt

Bölüm 8

Erektile Disfonksiyonlu Hastalarda Yeni Tedavi Yöntemleri 111

Giriş	111
I. Vibratörler (Vibrect)	112
II. Düşük Enerjili Ekstra-Korporal Şok Dalga Tedavisi	113
III. Manyetik Stimülasyon Tedavisi	121
IV. Doku Mühendisliği	122
V. Nanoteknoloji	126
VI. Kök Hücre Tedavisi	127
VII. Girişimsel Endovasküler Tedavi	129
VIII. Yeni Penil İmplantlar	132
IX. Geçici CaSO4 Penil Alçı	133
X. Eksternal Penil Cihazlar	134
XI. Eksternal Vakum Cihazlar: Yeni Bilgi	135
Sonuç	135

Selamettin Demir • Ufuk Öztürk • Sefa Resim

KISIM 2

PENİL HASTALIKLAR

Bölüm 9

Peyronie Hastalığı	145
Tarihçe	145
Etiyoloji	146
Fizyopatolojisi	146

Tanı ve Değerlendirme	146
Tedavi	147
Medikal Tedavi	147
Cerrahi Tedavi	150
Kısaltma Cerrahisi	152
Uzatma Cerrahisi	154
Penil Protez Cerrahisi	159
Peyronie Hastalarında Cinsel İşlevler	161
Kaynaklar	162

Bahadır Ermeç • Halil Lütfü Canat • Ateş Kadioğlu

Bölüm 10

Penisin Diğer Hastalıkları 169

A. Konjenital Penil Kurvatür	170
Tanım ve Epidemiyoloji	170
Embriyoloji	170
Sınıflandırılması	170
Kliniği ve Değerlendirilmesi	170
Tedavisi	171
1- Nesbit Prosedürü	172
2- Modifiye Nesbit Prosedürü	173
3- Plikasyon Tekniği	174
4- Greftleme Yöntemleri	175
Cerrahi Sonrası Takip	178
B. Mikropenis	179
Tanım ve Epidemiyoloji	179
Embriyoloji	179
Fizik Muayene, Tanı ve Değerlendirme	179
Etiyoloji	180
Klinik Tanı	180
1. Laboratuvar Testleri	180
2. Görütüleme Yöntemleri	181
3. Genetik Analiz	182
Tedavi	182
1. Testosteron Tedavisi	182
2. Topikal 5 α -Dihidrotestosteron (DHT) Jel Uygulaması	182
3. LH-FSH Uygulamaları	183
4- Cerrahi Tedavi	183
Mikropenis ve Cinsellik	183
C. Hipospadias	184
Tanım	184
Epidemiyoloji	184
Eşlik eden Anomaliler ve Bulgular	184
Etiyoloji	185
Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	185
Hipospadias Cerrahisinin Prensipleri	185
Komplikasyonlar	186

Hipospadias'ta Cinsellik ve İşlevsel Sonuçları	186
D. Epispadias.	188
Tanım	188
Epidemiyoloji.	188
Erkek Epispadiasının Embriyolojisi ve Sınıflaması.	189
Kadın Epispadiasının Embriyolojisi ve Sınıflaması	189
Eşlik Eden Anomaliler.	189
Cerrahi Tedavi	190
Epispadias ve Cinsellik İlişkisi	191
Kaynaklar.	192

Sina Kardeş • Abdullah Armağın

KISIM 3

CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Bölüm 11

Erkeklerde Cinsel Arzu Bozuklukları	201
Düşük Arzu	201
Tanımlama ve Tanı	202
Primer Erkek Hipoaktif Cinsel Arzu Bozukluğu (PEHSAB)	202
Sekonder Erkek Hipoaktif Cinsel Arzu Bozukluğu (SEHSAB)	203
Özet.	204
Hiperaktif Arzu Bozuklukları	204
Tanımlama ve Tanı	204
Etiyoloji.	206
Nörobiyolojik Etiyoloji	206
Bağımlılık Modeli	206
Psikodinamik Teori	206
Dual Kontrol Modeli	206
Cinsel Dürtüsellik Modeli.	206
Obsesif Kompulsif Spektrumda Bozukluk.	206
Kororbidite.	206
Tanısal Enstrümanlar.	206
Hiperaktif Arzu Bozukluklarında Değerlendirme ve Tedavi	207
Bilinçsel-Davranış Tedavisi (BDT)	207
Psikodinamik Psikoterapi.	207
12 Aşama yada Bağımlılık Tedavisi	207
Çift Terapileri	207
Psikofarmakolojik Tedavi	207
Parafililer	208
Sonuçlar	208
Kaynaklar.	208

Engin Doğantekin

Bölüm 12

Ejakülasyon ve Orgazm Bozuklukları.	211
Ejakülasyonun Fizyolojisi	211
Ejakülasyon Anatomisi	212
Emisyon Fazı	216
Ekspulsiyon Fazı	217
Orgazm	217
Ejakülasyonun Nöroanatomik Organizasyonu	218
Periferik Sinir Yoluğu	218
Spinal Kord	219
Beyin	219
Ejakülasyonun Serotoninerjik Kontrolü	221
Serotonin Periferik Etkisi	222
Ejakülasyonun Santral Dopaminerjik Regülasyonu	222
Oksitosin Reseptörleri	223
Glutamat	224
Ejakülasyon Bozuklukları	224
A. Prematür Ejakülasyon.	224
Tanım ve Sınıflandırma	224
Epidemiyoloji	226
Etiyoloji	227
Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri	231
Tedavi	234
Psikolojik/ Davranış Tedavileri	235
Farmakoterapi	235
Cerrahi Tedavi	239
Psikoterapi	240
Yeni Tedavi Hedefleri	241
B. Gecikmiş Ejakülasyon/Anejakülasyon.	241
C. Orgazm Bozuklukları	244
D. Ejakülasyon Bozukluğu Olan Hastalarda Cinsel İşlevler	246

Ramazan Aşçı**Bölüm 13**

Erkek Yaşamının Belli Dönemlerinde Cinsel Yaşam.	251
A. Yaşlı Erkeklerde Cinsel Yaşam	251
Cinsellik Nedir?	251
Yaşlanma ve Cinsellik	252
Tedavi	253
B. Adolesan Erkeklerde Cinsel Yaşam.	255
Preadolesan Dönem	256
Orta Adolesan Dönem	257
Geç Adolesan Dönem	257
C. İnfertil Erkeklerde Cinsel Yaşam	259
1. İnfertilitenin Psiko-cinsel Etkileri	259

2. Cinsel İstekte Azalmaya Bağlı Olarak Gelişen Cinsel Aktivitelere Azalma	260
3. Eretil Fonksiyonlardaki Bozukluklar	261
4. Ejakülasyon Bozuklukları	261
Prematür Ejakülasyon	262
Gecikmiş Ejakülasyon	262
Anejakülasyon	262
Retrograd Ejakülasyon	263
Kaynaklar	263

Özer Güzel • Hüseyin Cihan Demirel • Yılmaz Aslan

Bölüm 14

Prostat Kanseri ve Cinsel İşlev Bozuklukları	267
Giriş	268
Radikal Prostatektomi Sonrası Cinsel İşlev Bozuklukları	269
Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyon	269
Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyonun Fizyopatolojisi	269
Radikal Prostatektomi Sonrası ED için Risk Faktörleri	270
Radikal Prostatektomi Sonrası Penil Rehabilitasyon	272
PDE5 İnhibitörleri	274
Intrakavernozal Enjeksiyon (ICI)	275
Intra-Uretral Alprostadil (IUA)	276
Vakum Ereksiyon Cihazları (VED)	276
Penil Protez İmplantasyonu (PPI)	277
Radikal Prostatektomi sonrası Peyronie Hastalığı ve Penis Kısılması	277
Radikal Radyoterapi/Brakiterapi Sonrası Cinsel İşlev Bozuklukları	278
Radyoterapi (RT)	278
Brakiterapi (BT)	279
Radyoterapi & Brakiterapi Sonrası Penil Rehabilitasyon	279
Total Androjen Blokajı (TAB) ve Cinsel İşlev Bozukluğu	280
Diğer Cinsel Bozukluklar	280
Orgazm Bozukluğu- Anejakülasyon	280
Libido Kaybı-Hipogonadizm	281
Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyon Tedavisinin Geleceği	281
Kaynaklar	282

Mazhar Ortaç • Ateş Kadioğlu

Bölüm 15

Pelvik Tedaviler (Radyoterapi, Cerrahi) Sonrası Cinsel İşlev Bozuklukları (ED, Ejakülasyon ve Orgazm Bozuklukları)	287
Giriş	287
Rektum ve Kolon Cerrahisi Sonrası Cinsel Yaşam	289
Radikal Sistektomi – Prostatektomi Sonrası Cinsel Yaşam	290
Pelvik Lenfadenektomi Sonrası Cinsel Yaşam	291
Rektum ve Kolona Yönelik Radyoterapi Sonrası Cinsel Yaşam	291

Mesane Kanserine Yönelik Radyoterapi Sonrası Cinsel Yaşam	292
Kaynaklar	292

Emir Akıncıoğlu • Barış Altay

Bölüm 16

Hormonal Hastalıklar ve Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları	295
Giriş	295
Testosteron	296
A. Yaş ve Testosteron	296
B. Hipogonadizm	297
a. Hipogonadotropik Hipogonadizm	297
b. Hipergonadotropik Hipogonadizm	297
c. Androjen Reseptör Defektine Bağlı Erkek Hipogonadizmi	298
d. Geç Başlayan Hipogonadizm	298
C. Erektile Disfonksiyon ve Testosteron	301
D. Testosteron Tedavisi ve Prostat	304
E. Testosteron ve Kardiyovasküler Sistem	311
F. Testosteron, Bilişsel Fonksiyonlar ve Ruhsal Durum	312
Prolaktin	314
Hiperprolaktinemi	314
Tiroid Bozuklukları	315
A. Hipertiroidizm	315
B. Hipotiroidizm	316
Diğer Hormonlar (DHEA, Büyüme Hormonu, Melatonin)	316

Yılmaz Aslan • Ali Atan

Bölüm 17

BPH/LUTS ve Cinsel İşlev Bozuklukları	325
Giriş	326
Prostat Anatomisi	326
Prostat Fizyolojisi	327
BPH ve Alt Üriner Sistem Semptomlarının Patofizyolojisi	328
Erektile Disfonksiyon ve AÜSS İlişkisinin Patofizyolojisi	329
1. Nitrik Oksit/ Nitrik Oksit Sentetaz / Guanozin Monofosfat Yolağı	329
2. Rho-Kinaz Upregulasyonu /Alterne Yolların Aşırı Ekspresyonu	330
3. Otonomik Hiperaktivite/Otonomik Hiperrefleksi	332
4. Pelvik İskemi/ Pelvik Organ Disfonksiyonu	333
AÜSS ve Cinsel İşlev Bozukluğu Epidemiyolojisi	335
AÜSS Tanı ve Değerlendirme	336
Hikâye ve Fizik İnceleme	336
1. Sorgulama Formları	336
2. Fizik Muayene	337
İdrar Analizi	337
Serum Kreatinin Ölçümü	337

Serum PSA Ölçümü	337
Görüntüleme	337
İdrar Akım Çalışması	337
Rezidüel İdrar Ölçümü (PVR)	338
Basınç Akım Çalışmaları/Ürodinami	338
Üretrosistoskopi	338
AÜSS Tedavilerinin Cinsel Yaşam Üzerine Etkisi	338
AÜSS Tedavisinin Yıllar İçinde Evrimi	338
AÜSS Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	338
Alfa blokerler	338
5 Alfa Redüktaz İnhibitörleri (5-ARİ)	339
Kombinasyon Tedavileri	340
AÜSS – ED Ortak Tedavisinde PDE5 İnhibitörleri	341
Sildenafil	341
Vardenafil	341
Udenafil	341
Tadalafil	341
Sonuçlar	343
Kaynaklar	344

Hakan Şirin • Muammer Kendirci

Bölüm 18

BPH/LUTS Tedavisinde Cerrahinin, Minimal İnvaziv Tedavinin ve Bitkisel

İlaçların/Tamamlayıcı Tıbbın Cinsel Yaşam Üzerine Etkisi	347
A. Cerrahi Tedavilerin Etkisi	348
Açık Prostatektomi	348
Transuretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P)	348
Transuretral Prostat İnsizyonu (TUIP)	349
B. Minimal İnvaziv Tedavilerin Etkileri	349
Transuretral Ultrason Eşliğinde Lazer Prostatektomi (TULIP)	349
Transuretral İğne Ablasyonu (TUNA)	350
Yüksek Yoğunlukta Odaklanmış Ultrason (HIFU)	350
C. Bitkisel İlaçların / Tamamlayıcı Tıbbın Etkisi	352
Kaynaklar	354

Memduh Aydın • Arif Özkan

KISIM 4

KADIN CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Bölüm 19

Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları	359
Giriş	359
Anatomi	360

Fizyoloji	362
Endokrin Faktörler	362
Kadın Cinsel Cevap Döngüsünün Fizyolojisi	363
Tanımlama ve Sınıflama	364
Epidemiyoloji	364
Etiyoloji	365
Tanı	366
Tedavi	368
Sonuç	372

Ercan Yeni

Bölüm 20

Pelvik Taban Hastalıkları ve Vaginal Prolapsus Cerrahilerinin

Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi	375
1. Pelvik Organ Prolapsus Cerrahisi ve Histerektominin Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi	375
1a) Pelvik Organ Prolapsusu ve Cinsel İşlev Bozuklukları	375
1b) Histerektomi Sonrası Cinsel İşlev Bozukluğu	377
2. Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesane'nin Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi	377
3. Kronik Pelvik Ağrı ve Cinsel İşlev Bozukluğu	378
4. Kanserli Kadın ve Cinsel İşlev Bozukluğu	379
5. İyatrojenik Cinsel İşlev Bozuklukları ve Cinsel Rehabilitasyon	381
5a) Medikal Nedenlere Bağlı Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları	381
5b) Cerrahi Nedenlere Bağlı Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları	381
5c) Radyoterapiye Bağlı Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları	382
5d) Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarının Tedavisi	382
Kaynaklar	383

Murat Dinçer • Fatih Yanaral

Bölüm 21

Kronik Hastalıklar ve Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları (KCİB).	385
Giriş	385
Diabetes Mellitus ve KCİB	386
Metabolik Sendrom ve KCİB	388
Kronik Böbrek Yetmezliği ve KCİB	389
Kardiyovasküler Hastalıklar ve KCİB	390
Kanser ve KCİB	391
Migren ve KCİB	392
Tiroid hastalıkları ve KCİB	392
Epilepsi ve KCİB	393
Multipl Skleroz ve KCİB	393
Psöriasis ve KCİB	393
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve KCİB	394
Obstrüktif Uyku Apnesi ve KCİB	394
Kaynaklar	394

Önder Cangüven • Alper Kafkaslı

Bölüm 22

Doğum Kontrol Yöntemleri ve Cinsellik	399
A. Erkek Kontrasepsiyonu ve Cinsellik	399
Giriş.	399
Kondom (Prezervatif).	400
Vazektomi	402
Hormonal Yöntemler	403
B. Kadın Kontrasepsiyonu ve Cinsellik	405
Giriş.	405
Hormonal Yöntemler	407
Cerrahi Sterilizasyon	410
Rahimiçi Araçlar	410
Kaynaklar.	411

Fikret Özdemir

Bölüm 23

Aşırı Aktif Mesane, İnterstisyel Sistit ve Üriner İnkontinansın Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi	419
Kadınlarda Cinsel İşlev ve Komorbid Mesane Hastalıkları	419
Cinsel İşlevin Değerlendirilmesi: Geçerli Sorgu Formları.	421
Aşırı Aktif Mesane/Urge Üriner İnkontinans ve Eşlik Eden Cinsel İşlev Bozukluğu	421
Stres Üriner İnkontinans ve Eşlik Eden Cinsel İşlev Bozukluğu	423
Cinsel İlişki Sırasında (Coitus) İdrar Kaçırma.	423
Ağrılı Mesane Sendromu ve Eşlik Eden Cinsel İşlev Bozuklukları.	424
Mekanizma-Etiyopatogenez.	425
Üriner Semptomların Tedavisinin Cinsel İşlevler Üzerine Etkileri.	425
Sonuç.	427
Kaynaklar.	427

Mehmet Yılmaz • Murat Dinçer

Bölüm 24

İnfertilite Tanı ve Tedavisinin Kadın Cinsel İşlevlerine Etkisi	431
Tanım ve Prevalansı	431
Türkiye’de Kadın Cinsel İşlev Bozukluğunun Sıklığı ve Risk Faktörleri	432
İnfertilite ve Kadın Cinsel İşlevleri ile İlişkisi	432
İnfertilite Tanı ve Tedavisinin Cinsel İşlevlere Etkisi	434
Sonuç.	436
Kaynaklar.	437

Faruk Küçükdurmaz

Bölüm 25

Kadınlarda Cinsel Eş Nedenli Cinsel İşlev Bozuklukları	439
Giriş	439
Erktel Disfonksiyonun Kadın Cinsel İşlevlerine Etkisi	440

ED Tedavisinin Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarına Etkisi	442
Prematür Ejakülasyonun Kadın Cinsel İşlevlerine Olan Etkisi	443
Prematür Ejakülasyon Tedavisinin Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarına Etkisi	445
Kaynaklar	445

Erkan Efe • Sefa Resim

Bölüm 26

Kadın Cinselliği ve Yaşam Boyunca Değişimi	449
Giriş	449
Ergenlikte Cinsellik	449
Gebelik ve Gebelik Sonrası Erken Dönemde Cinsellik	452
Orta Yaşta Kadın Cinselliği	454
Menopozda Kadın Cinselliği	455
Sonuç	458
Kaynaklar	458

Levent Gürkan

KISIM 5

ANDROLOJİK ACİLLER

Bölüm 27

Priapizm	465
Tarihçe	465
Priapizmin Fizyopatolojisi	466
İskemik Priapizm	466
Yüksek Akımlı (Arteriyel) Priapizm	466
Tanım, İnsidans ve Etiyoloji	467
Priapizm Tipleri	467
İskemik Priapizm	467
Yineleyici (Stuttering, Intermittan) Priapizm	468
Non- İskemik (Yüksek Akımlı Priapizm)	468
Tanı ve Değerlendirme	468
Tedavi	470
İskemik Priapizm Tedavisi	470
1. Basamak Tedavisi (Kavernozal Tedaviler)	470
2. Basamak Tedavisi (Cerrahi Tedavi) (Şant Cerrahisi)	471
Perkütan Distal Şantlar (Korporo-glanüler)	471
Açık Distal Şantlar (Korporo-glanüler)	471
Açık Proksimal Şantlar (Korporo-spongiozal)	472
Ven Anastomozları/ Şantları	472
Yüksek Akımlı Priapizm Tedavisi	473
Tekrarlayan (Stuttering Priapizm) Tedavisi	474
Priapizm Sonrası Cinsel Fonksiyonlar	475

Tunç Ozan • İrfan Orhan

Bölüm 28

Penil ve Skrotal Yaralanmalar	479
Giriş	479
Penil Yaralanmalar	480
Penil Travma	480
Penil Fraktür	480
Delici - Kesici Penil Yaralanmalar	481
İnsan ve Hayvan İsrıkları	482
Penil Amputasyon.	482
Skrotal ve Testiküler Yaralanmalar.	483
Hematosel	484
Fimozis-Parafimozis	485
Fimozis.	485
Sünnet	485
Sünnet Komplikasyonları	486
Parafimozis.	488
Androlojik Aciller Sonrası Eretil Fonksiyonlar	489
Kaynaklar.	489

Faruk Küçükdurmaz • Sefa Resim

KISIM 6

ERKEK ve KADIN CİNSEL SAĞLIĞINDA DİĞER KONULAR

Bölüm 29

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar	495
Giriş	495
1. Genital Ülser ile Karakterize Hastalıklar	495
Şankroid	496
Genital Herpes	498
Granüloma Inguinalis (Donovanosis)	499
Lenfogradülooma Venereum.	500
2. Sifiliz	500
3. Genital Akıntılı Hastalıklar	503
Uretrit ve Servisit	503
Bakteriyel Vajinozis.	505
Trikomoniyazis.	506
Vulvovajinal Kandidiyazis.	507
4. Epididimit.	508
5. Genital Siğiller	509
6. Ektoparazitik Hastalıklar	510
Pedikulozis Pubis	510
Scabies (Uyuz)	510
Kaynaklar.	511

Mustafa Zafer Temiz • Ömer Onur Çakır • Engin Kandıralı

Bölüm 30

İlaçların Cinsel Yaşam Üzerine Etkileri	513
Giriş	513
A. Kardiyovasküler İlaçların Etkisi	514
Beta Blokerler.	514
Diüretikler.	515
Alfa Adrenoreseptör Ajanlar.	516
ACE İnhibitörleri	516
Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (ARB).	517
Kalsiyum Antagonistleri	517
B. Psikotrop İlaçların Etkisi	518
C. Antidepresanların Etkisi	519
Trisiklik Antidepresanlar	519
Monoamino Oksidaz İnhibitörleri	519
Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	520
Yeni Kuşak Antidepresanlar	520
D. Anksiyolitiklerin Etkisi	520
E. Diğer İlaçların Etkisi	521
Antiandrojenler	521
Kardiyak Glikozidler	522
Statinler	522
Histamin H2 Reseptör Antagonistleri	523
Opiyatlar.	523
Retroviral Ajanlar	523
Kaynaklar.	523

Serdar Aykan • Egecan Şerefoğlu

DİZİN	529
------------------------	------------

Yazarlar*

Doç. Dr. Gürkan ACAR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Emir AKINCIOĞLU

Ege Üniversitesi Ege Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Murat AKKOYUNLU

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Ege Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah ARMAĞAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yılmaz ASLAN

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji A Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Samsun

Prof. Dr. Ali ATAN

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji A Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Memduh AYDIN

GOP Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Serdar AYKAN

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Yard. Doç. Dr. Can BENLİOĞLU

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Yard. Doç. Dr. Ali Seydi BOZKURT

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Halil Lütfü CANAT

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Önder CANGÜVEN

Weill Cornell Medical College-Katar;
Hamad General Hospital Üroloji Departmanı,
Doha, Katar

Prof. Dr. Murat ÇAKAN

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ömer Onur ÇAKIR

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

*Soyadı Sıralamasına Göre

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Aykut ÇOLAKEROL

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Selamettin DEMİR

Özel Medicalpark Hastanesi, Batman

Uzm. Dr. Hüseyin Cihan DEMİREL

Sağlık Bakanlığı, Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. M. Murat DİNÇER

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Yard. Doç. Dr. Engin DOĞANTEKİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Yard. Doç. Dr. Erkan EFE

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fikret ERDEMİR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Tokat

Uzm. Dr. Bahadır ERMEÇ

İstinye Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü

Uzm. Dr. M. İlker GÖKCE

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Serkan GÖNÜLTAŞ

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Bilal H. GÜMÜŞ

Celal Bayar Üniversitesi Üroloji AD, Manisa

Yard. Doç. Dr. Levent GÜRKAN

Özel Kadıköy Şifa Ataşehir Hastanesi, İstanbul
Bilgi Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu,
İstanbul

Doç. Dr. Özer GÜZEL

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji A Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Alper KAFKASLI

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Dr. Sina KARDAŞ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Muammer KENDİRCİ

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Liv Hospital Ulus

Doç. Dr. Zafer KOZACIOĞLU

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yard. Doç. Dr. Faruk KÜÇÜKDURMAZ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ

Uzm. Dr. Mazhar ORTAÇ

Bahçelievler Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Tunç OZAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ

Dr. Arif ÖZKAN

GOP Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Ufuk ÖZTÜRK

S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Sefa RESİM

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Egecan ŞEREFÖĞLU

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Hakan ŞİRİN

İstanbul Arnavutköy Devlet Hastanesi

Uzm. Dr. Mustafa Zafer TEMİZ

Bitlis Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Önder YAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatih YANARAL

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Ercan YENİ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Uzm. Dr. Mehmet YILMAZ

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

KISIM 1

EREKTİL DİSFONKSİYON

Erektıl Disfonksiyonun Tanımı, Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

1

Sefa Resim • Can Benlioğlu

İçindekiler

Erektıl Disfonksiyon- Tanım	3
Epidemiyoloji	4
Risk Faktörleri	6
Sigara veya Diğer Tütün Ürünlerinin Kullanımı ve Erektıl Disfonksiyon	6
Hiperlipidemi ve Erektıl Disfonksiyon	8
Diabetes Mellitus ve Erektıl Disfonksiyon	11
Kardiyovasküler Hastalık - Hipertansiyon ve Erektıl Disfonksiyon	13
Obezite, Metabolik Sendrom ve Erektıl Disfonksiyon	14
Tiroid Hastalıkları ve Erektıl Disfonksiyon	16
Kaynaklar	17

EREKTİL DİSFONKSİYON

Tanım

Ereksiyon, hormonal kontrol altındaki nörovasküler ve kavernoza bir fenomen'dir. Ereksiyon süreci; arteriyel dilatasyonu, trabeküler düz kas gevşemesini ve korporal veno-okluziv mekanizmanın aktivasyonunu içermektedir (1,2). Erektıl disfonksiyon (ED), Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışmasında (MMAS), penetrasyonu sağlayacak penil ereksiyonun oluştu-rulamaması ve sürdürülememesi olarak ifade

edilmektedir (3). ED, benign bir bozukluk olmakla birlikte fiziksel ve psikososyal sağlığı etkileyebilmekte ve etkilenen kişilerin ve partnerlerinin yaşam kaliteleri üzerinde olumsuz bir etkiye yol açabilmektedir (3). ED'nin koroner ve periferik arter hastalığının erken bir belirtisi olabileceğine dair de giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Bu sebeple ED, sadece bir yaşam kalitesi sorunu olarak görülmemeli, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık için de uyarıcı bir işaret olduğu gözönünde bulundurulmalıdır (4-8).

Epidemiyoloji:

Epidemiyolojik veriler, ED'nin dünya genelinde yüksek bir prevalansa ve insidansa sahip olduğunu göstermektedir. ED'ye yönelik yapılan ilk büyük toplum temelli çalışma, Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS) idi (3). Bu çalışmada, Amerikanın Boston bölgesinde bir kurumda kalmayan 40-70 yaşları arasındaki erkeklerde genel ED prevalansı %52, hafif ED %17.2, orta düzeyde ED %25.2 ve şiddetli ED %9.6 olarak saptanmış. 30-80 yaşları arasındaki erkeklerin alındığı bir başka çalışmada ise, ED prevalansının %19.2 olduğu ve yaşla birlikte %2.3'ten %53.4'e doğru bir artış olduğu gözlenmiş (9). Amerika'dan bildirilen bir başka çalışmada da (Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Taraması'nda (NHSL)), içinde ED'nin de yer aldığı erkeklerdeki cinsel işlev bozukluğunun yaygınlığı %31 olarak bildirilmiştir (10). ED için bildirilen insidans oranları; MMAS çalışmasında 26, Brezilya'dan bildirilen bir çalışmada 65.6 (ortalama takip 2 yıl) (11), başka bir çalışmada ise 19.2'dir (ortalama takip 4.2 yıl) (12). Tayvan'da ED prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, tüm hastalar arasında %27 ve yaşı ≥ 40 olanlarda %29 olduğu bulunmuştur (13). Gana'da ise, ED'nin toplam prevalansının %59.6 olduğu ve ED'nin, cinsel tatminsizlik ve diğer cinsel işlev bozuklukları ile arasında bir korelasyonun olduğu bildirilmiştir (14). Tüm bu çalışmalar arasındaki temel farklılıklar; metodolojide ve çalışmanın yapıldığı topluluklardaki yaş, sosyo-ekonomik ve sosyal durum farklılıkları ile açıklanabilmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, yaşlanan erkeklerdeki alt üriner sistem semptomları (AÜSS)/benign prostat hiperplazisi (BPH) ve cinsel işlevler arasında bir ilişki olduğuna dair tutarlı ve ikna edici kanıtlar sunmaktadır ve bu etki; yaş, diğer ek tanılar ve çeşitli yaşam tarzı faktörlerinin etkilerinden bağımsızdır (15). Massachusetts Erkek Yaşlanma

Çalışması (MSAM-7), 50-80 yaşları arasındaki >12000 erkekte AÜSS ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi sistematik olarak araştırmıştır. Amerika ve Avrupa ülkelerinde (Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, İspanya ve İngiltere) gerçekleştirilen bu çalışmada; erkeklerin %83'ü kendilerini cinsel olarak aktif kabul etmiş ve %71'i ise, son 4 hafta içinde en az bir defa cinsel aktivitede bulunduğunu bildirmiştir. Toplam AÜSS prevalansının %90 olduğu bu çalışmada, erkeklerin sadece %19'u AÜSS için medikal yardım aramış ve sadece %11' tedavi olmuş. Toplam ED prevalansı %49 olarak saptanırken, hastaların %10'u, ereksiyonlarının tamamen yok olduğunu söylemiş. Ejakülasyon bozukluklarının prevalansı %46, anejakülasyon oranı %5 olarak bildirilmiş (16).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, sigara içimiyle ED prevalansının arttığı gözlenmektedir (17). Yine, obezite ve metabolik sendromun giderek artan oranlarının ve diabetes mellitus, hipertansiyon ve hipogonadizm gibi tablolarının da eklenmesiyle, ED prevalansının olumsuz yönde etkilendiği gözlenmektedir (18). Anderson ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada, günümüz koşullarında uyku düzeninin ve süresinin azalması ile ED arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Buradaki ilişki, REM döneminde uyku fazındaki bir azalmanın ve kesintiye uğramanın, ED'nin prevalansını arttırmakta olduğu saptanmıştır (19). Dolayısıyla, modern yaşamın getirdiği bütün bu faktörlerin ED'nin prevalansını giderek arttıracığı düşünülmektedir.

Türkiye'den Akkuş ve ark.'larının araştırmasında, Türkiye'deki ED oranının %69,2 olduğu ve bu oranın ilerleyen yaşla birlikte paralellik gösterdiği gözlemlenmiştir (20). Aynı zamanda bu çalışmada, orta ve ciddi ED'nin doğu bölgelerinde yaşla birlikte arttığı; düşük eğitim seviyesi, işsizlik, diabetes mellitus, hipertansiyon, depresyon ve alt üriner sistem semptomlarının artmasıyla birlikte ED'nin de

arttı; buna mukabil batı bölgelerinde ise fiziksel aktivitenin artması ve gelir düzeyindeki artış gibi nedenlere bağlı olarak ED oranının azalmakta olduğu bildirilmiştir (20). Bal ve ark.'larının yaptıkları çalışmada da, metabolik sendromlu hastaların %79'unda ED olduğu saptanmıştır (24). Ülkemizi çevreleyen komşu ülkelerde yapılan bir takım epidemiyolojik araştırmaların bazıları ise şöyledir: Yunanistan'da, hipertansiyonlu erkeklerde ED oranı %35,2 bulunurken, normotansifli erkeklerde bu oran %14,1 olduğu saptanmıştır (21). Doğu komşumuz olan Gürcistan'da yapılmış olan Hebert ve ark.'nın çalışmasında da, kalp ejeksiyon fraksiyonu <40 olan hastalarda ED oranının %61,7 olduğu saptanmıştır (8). İran'dan bildirilen bir çalışmada ise, alt üriner sistem semptomları olan hastaların %68,2 sinde ED saptandığı bildirilmiştir (22). ED, yaşlı erkeklerde karşımıza çıkan en yaygın cinsel işlev bozukluğu olup yaşam kalitesini azaltıcı bir hastalıktır (23). Epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde, dünya genelinde 140 milyon ED hastası olduğu görülmektedir ve 2025 yılında bu oranın Asya-Pasifik ülkelerinde 200 milyonu ve dünya genelinde 300 milyonu bulacağı öngörülmektedir (24). ED prevalansı açısından Türkiye ve diğer ülkelere bakıldığında; Türkiye'de %69,2, Amerika Birleşik Devletleri'nde %52, İngiltere'de %32, Avustralya'da %43, Japonya'da %26 ve Kore'de ise bu oran %37 olarak saptanmıştır (20,25,26). Lewis ve ark.'ları, Asya ülkelerinde yaptıkları çalışmalarını diğer ülkelerdeki çalışmalar ile kıyasladıklarında, bütün çalışmalarda her 10 yılda bir ED oranının arttığını gözlemlemişler (17). Bayraktar ve ark.'larının Türkiye'de %66,5 olarak tespit ettikleri ED prevalansı, Akkuş ve ark.'larının çalışmasına yakın bir değerde bulunmuştur (27). Ülkemizde üroloji polikliniklerine ED ile başvuran hasta sayısı batı ülkelerine göre oldukça azdır. Bunu doğrular tarzda Fransa'da yapılan bir çalışmada ED, üroloji polikliniklerine başvuru şikayetleri sırasın-

da ikinci sıradadır (28). Bayraktar ve ark.'ları, ülkemizde üroloji kliniklerine başvuruda birinci sırada benign prostat hiperplazisinin yer aldığı belirtilmiştir (27). Bu durum da bize göstermektedir ki Türk halkının büyük bir kısmında orta ve ciddi düzeyde ED mevcut olmasına rağmen, bu hastalar üroloji kliniklerine çeşitli sebeplerle başvurmamaktadır. Almanya'da Hoese ve ark.'ları, üroloji polikliniklerine alt üriner sistem şikayetleri ile başvuran 8768 hastanın %37,3'ünde ED tespit edildiğini ve bunların da %14,7'sine tedavi verildiğini saptamışlar (29). Diğer ülkeler açısından bakıldığında doktora başvuru açısından Türkiye'de ED oldukça az görülmekte gibi bir sonuç çıkmaktadır. Bunun en önemli nedeni, orta ve ciddi ED hastalarının üroloji polikliniklerine gelmemeleridir (27). Bunun da temel sebebinin ise, Türk halkının sosyo-kültürel yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir. 2011'de ülkemizde yapılan bir çalışmada, ED şikayeti olan hastaların %4,22'si dahiliye polikliniklerine gitmekte ve sonrasında üroloji polikliniklerine yönlendirilmektedir. Bu hastaların da %95,7'sinin üroloji polikliniklerine yönlendirildikleri halde bu polikliniklere gitmedikleri saptanmıştır. Üroloji polikliniklerine gitmemelerinin sebepleri olarak ise; utanma (%16,6), alternatif tıp tedavilerine yönelme (%13,1), yaşa bağlı normal bir durum olarak görülme (%10,9), sahip oldukları diğer kronik hastalıklardan dolayı ED'ye ayıracak zamanlarının olmaması (%10,8), doktor tavsiyesi olmadan birtakım ilaçların kullanılması (%8,9), ilgilenmeme (%8,3), tedavisinin olmadığını düşünme (%7), ED'nin farkında olmama (%6,4), hangi doktora gideceğini bilememe (%5,4) ve durumunu kabullenme (%4,8) gibi faktörler saptanmıştır (27). Bu durum da bize gösteriyor ki, Türk halkının büyük bir çoğunluğu üroloji uzmanlarına gitmeden ED ile kendisi baş etmeye çalışmaktadır. ED'ye yönelik ilaçların reçetesiz olarak eczanelerden alınabilmesinden ötürü doktor tavsiyesi olmadan oral fosfodiy-

teraz 5 inhibitörleri kullanan hastaların oranı %26,4'dür (30).

RİSK FAKTÖRLERİ

Sigara veya Diğer Tütün Ürünlerinin Kullanımı ve Erektel Disfonksiyon

Normal bir ereksiyon fizyolojisi için, arteriyel vasküler sistemin doğru bir şekilde işlev görmesi gerektiğinden, erektil fonksiyonun sigara içiminden olumsuz olarak etkileneceği var sayılmaktadır. Sigara kullanımı ve erektil disfonksiyon hakkında yayınlanan bir incelemede, epidemiyolojik - klinik veriler ve nedensel faktörler gözden geçirilmiştir (31). McVary ve arkadaşları, Kuzey Amerika Cinsel Tıp Topluluğu Sosyoekonomik Komitesinin sigara kullanımı alt komitesi raporunda, sigara içmenin ereksiyonu etkileyebileceğine dair güçlü, dolaylı kanıtlar bulunmuştur (32). Bu raporda: "Sigara içmenin ED ile ilişkisi hakkındaki kanıtların şu ana kadar kesin olmadığı, ancak sigara içme ile endotelial hastalık arasındaki ilişki tutarlı olduğundan ve ED'nin diğer endotelial hastalıklarla da ilişkisi kuvvetli olduğundan, sigara ve ED arasındaki ilişkinin olası olduğu" belirtilmiştir. Tengs ve Osgood, impotans olan erkeklerde sigara içme yaygınlığını belirlemek için MEDLINE veri tabanındaki 2001 yılından önceki 20 yıllık süre içerisindeki literatürün meta analizini gerçekleştirmiştir (33). Yazarlar, 1000'den fazla makaleyi gözden geçirmiş ve 3819 erkeğin sigara içme alışkanlıklarını inceleyen 19 makale belirlemiştir. Bu makalelerin 16'sında, ED'li hastalardaki sigara içme yaygınlığının, genel toplumdaki daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Bu meta analizde, empotans olan erkeklerin %40'ının günlük sigara içicisi olduğu ortaya konulmuştur. Genel popülasyonda ise erkeklerin sadece %28'inin sigara kullanmakta olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak yazarlar; yaklaşık olarak 2 dekatlık kanıt-

lara dayanarak, sigara kullanımının empotans için önemli bir risk faktörü olduğunu saptamışlar. Mak ve arkadaşları Belçika'da yaptıkları toplum temelli bir çalışmada; 40-70 yaşları arasındaki 799 erkeğin dahil olduğu rastgele bir toplum örneklemesine sorular sormuşlar (34). Araştırmacılar, halen veya önceden sigara içmiş olan kişilerde ED ile sigara içme arasında bir korelasyon bulamamış. Benzer şekilde Morillo ve arkadaşları, Kolombiya, Ekvator ve Venezuelada ED prevalansını bildirdikleri çalışmalarında, 49 yaş ve üzerindeki rastgele seçilmiş 1946 kişiyi sorgulamışlar ve ED ile sigara içme arasında bir ilişki bulamadıklarını bildirmişler (35). Son zamanlarda ise, kesitsel topluluklardaki iki çalışma ve diyabetiklerden oluşan bir klinik çalışma ise sigara içme ile ED arasında pozitif bir korelasyon bulmuştur. Miron ve arkadaşları, İtalya'da ED'nin yaygınlığı ve risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, rastgele örnekleme ile 143 aile hekiminin baktığı 2010 erkeği incelemişler (36). Araştırmacılar, günlük sigara içicilerinin hiç sigara içmeyenlere kıyasla ED için odds oranını 1.7 bulmuşlar (%95 güven aralığı 1.2-2.4). Sigarayı bırakmış olanlarda ise odds oranı 1.6 olarak saptanmış (%95 güven aralığı 1.2-2.3). Yazarlar, ayrıca herhangi bir kardiyovasküler hastalık, kardiyopati, hipertansiyon, diyabet ve nöropati öyküsü olmayan erkeklerde sigara içme ve ED riski arasında da bir ilişki olduğunu bulmuşlar. Nicolosi ve arkadaşlarının dört ülkede (Brezilya, İtalya, Japonya ve Malezya) gerçekleştirdikleri ED epidemiyolojisi çalışmasında, her bir ülkeden, 40-70 yaşları arasında yaklaşık 600 kişilik rastgele bir örnekleme yapılmış (37). Yazarlar, günde >30 sigara içen erkeklerde içmeyenlere kıyasla ED için odds oranını 2.12 (%95 güven aralığı 1.26-3.56) bulmuştur. Bartolotti ve arkadaşları 9670 erkekte yaptıkları çalışmalarında, günlük olarak sigara içenlerde hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla ED için odds oranını 1.4 (%95 güven aralığı 1.3-1.6), sigarayı bırakmış

olanlarda hiç sigara içmeyenlere kıyasla odds oranı 1.5 bulmuşlar (%95 güven aralığı 1.3-1.6) (38). Yazarlar, ayrıca sigarayı bırakmış olanlarda ED riskinin hastanın sigarayı bıraktığı zamanın süresi ile ters orantılı olduğunu da saptamışlar. Kanıta dayalı, yakın zamanlı bir epidemiyolojik çalışma, sigara içme ile ED arasında bir ilişkiyi araştırmış ve kardiyovasküler hastalık varlığı ya da yokluğuna göre sonuçlar analiz edilmiş (39). Batı Avustralya Erkek Sağlık Çalışması (WAMHS), anketleri dolduran 1580 katılımcının verilerine dayalı olarak gerçekleştirilmiş ve sigara içme verileri ile doğum yılını içermektedir. Halihazırda sigara içenlerde ED için odds oranının, yaş ve kardiyovasküler hastalık için ayarlama yapıldıktan sonra bile hiç sigara içmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha önce sigara içenlerde ve herhangi bir zamanda sigara içmiş olanlarda da odds oranı artmış olarak bulunmuş ve bu durumun erektil fonksiyon üzerine daha önce sigara içmiş olmanın olası bir zıt etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Kardiyovasküler hastalığın sigara içme ile ED arasındaki ilişkiyi karıştırmadığı ve sigaranın orta yaş öncesinde kesilmesinin ED riskinde artıştan sakınmayı sağlayabileceği ileri sürülmüş. Sigara içme ile ED arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok çalışma, ED için net risk faktörleri olarak bilinen başka hastalıkları olan katılımcıları da kapsamaktadır. 7684 Çinli erkekte yapılan bir çalışma ise, klinik vasküler hastalığı olmayan erkeklerde sigara içmenin ED ile ilişkili olduğunu göstermiştir (40). Aynı çalışmada, ayrıca günde 20'den fazla sigara içen erkeklerde de odds oranının artmış olduğu gösterilmiştir. Başka çalışmalarda da sigaranın dozu ile ED'nin bağlantılı olduğu bildirilmiştir (41,42). Ayrıca, sigara içme ile ED arasındaki ilişkinin büyüklüğünün daha büyük yaş gruplarında gittikçe azaldığı gösterilmiş ve sigara içiminin, gençlerde yaşlılara kıyasla erektil fonksiyon üzerinde daha aşikar bir etki-

sinin olduğunu düşündürdüğü ileri sürülmüş (43). Günümüzdeki eldeki mevcut kanıtlar, sigara içmenin ED için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Sigara içmenin erektil fonksiyon üzerine olan etkisine dair çok fazla tartışma olmakla birlikte sigara içmek birçok araştırmacı tarafından ED için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve de sigara içenlerin sigara içmeyenlere kıyasla 1.5 kat daha fazla ED'den yakındıkları saptanmıştır (40). Benzer şekilde, Feldman ve arkadaşları sigara içenlerin sigara içmeyenlere kıyasla ED'den yakınma olasılıklarının daha fazla olduğunu gözlemlemişler (%24'e karşılık %14). Kupelian ve arkadaşları, Boston bölgesi toplum sağlığı çalışmasında sigara içme ile ED arasında bir ilişki olduğunu bulmuşlar ve sigara içilen toplam yıl sayısı arttıkça ED geliştirme riskinde de artış olduğu saptanmış. Hiç sigara içmeyen ancak sigara dumanına maruz kalan erkeklerde de (pasif içici) ED gelişme riskinin orta düzeyde olduğu saptanmış ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiş (46). Pourmand ve arkadaşları, sigarayı bırakan erkeklerde bu durumun erektil fonksiyonlar üzerine faydasının olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada prospektif olarak, ED'ye sahip olup nikotin replasman tedavisi isteyen, ancak hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, psikiyatrik bozukluklar ya da yasadışı ilaç kullanımı olmayan erkekler değerlendirilmiş. Yazarlar, ED şiddetinin sigaraya maruz kalma miktarı ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bulmuşlar. Yaş ve takip öncesindeki ED durumu, sigarayı bırakan 118 hasta ile halen sigara içmekte olan 163 hasta arasında anlamlı olarak farklı bulunmamış. Bir yıllık takibin ardından, ED, sigarayı bırakmış olanların \geq %25'inde iyileşirken, halihazırda sigara içenlerin hiçbirisinde iyileşme olmadığı gözlenmiş. Sigarayı bırakan erkeklerde, uzun dönemli takipler sonucunda anlamlı olarak daha iyi bir erektil fonksiyona sahip olma durumunun devam ettiği bildirilmiştir (47).

Hiperlipidemi ve Erektile Disfonksiyon

Birinci basamak hekimleri için önemli konulardan olan hiperlipidemi/ dislipidemi ve erektil disfonksiyon (ED) arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Amerika Üroloji Derneğinin (AUA) ve İkinci Princeton Uzlaşma panelinin kılavuzları, ED hastalarında kardiyovasküler ek tanılar da dahil olmak üzere risk faktörlerini azaltmaya odaklanmanın, ED hastalarının idaresindeki önemi ortaya koymuştur (48,49,50). MMAS çalışmasında, yaşamlarının ortasında egzersize başlayan erkeklerde, sedanter yaşayan erkeklerle kıyasla ED riskinin %70 oranında azalmış olduğu ve düzenli olarak egzersiz yapılan 8 yıllık bir sürenin sonunda, ED insidansının daha düşük olduğu bulunmuştur (51). Orta düzeyde ED'li obez erkeklerde yapılan çok merkezli, randomize, bir çalışmada, sağlıklı besin tercihleri ve egzersiz hakkında bilgi verildikten sonra 2 yıllık yoğun egzersiz ve kilo vermenin etkileri bir kontrol grubu ile karşılaştırılmış (52). Yaşam tarzı müdahalesi uygulanan grupta, beden kitle indeksi (BKİ) ve fiziksel aktivite puanlarında ve de erektil fonksiyonda anlamlı düzelmeler gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerin hem kilo verme ile hem de aktivite düzeyleri ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. ED varlığı, lipid anormallikleri ve/veya endotelial disfonksiyon gibi altta yatan vasküler anormallikleri işaret edebilmektedir (49,50,53,54). ED sorunu olan erkekler daha sonra kardiyovasküler hastalıklarla karşı karşıya kalma açısından önemli bir riske sahiptir (55). ED'nin gelecekteki kardiyovasküler olayların habercisi olarak kabul edilmesi, ED'nin değerlendirilmesi ve idaresi stratejileri bakımından geleneksel yaklaşımlardan daha farklı bir bakış açısını gerektirmektedir. Bu durum, erektil/endotelial işlev bozukluğu bağlantısı olarak adlandırılmaktadır ve bir kişiye ED tanısının konulması, kardiyovasküler hastalığın (KVH) önlenmesi için önemli bir fırsat sağlamaktadır.

ED'li erkeklerin genel popülasyondaki yaygınlığı yüksektir (ABD'de >18 milyon) ve de artmaya devam etmektedir (57,58). "Erkeklerin Yaşam Olaylarına ve Cinselliğe Karşı Tutumları (MALES)" çalışmasında, ED'ye sahip olduğunu bildiren erkeklerin sadece %58'inin tıbbi yardım aradığı bulunmuştur (59). Başta Afrika kökenli Amerikalılar ve Hispanikler olmak üzere, sağlık sigortası kapsamının daha düşük olduğu toplum kesimleri ile kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerine genetik yatkınlığı olanların ED için daha yüksek riske sahip olabilecekları vurgulanmıştır (60,61,62). "Amerika Sağlık Enstitüsü Uzman Tavsiye Paneli" tarafından geliştirilen bir algoritmaya göre; bu azınlık gruplarından olup da ≥ 25 yaşında olan tüm erkeklerin ED varlığı açısından sorgulanması gerektiği ve de eğer ED tanısı konulursa bu kişilerin kardiyovasküler hastalık riski ve gizli sistemik vasküler hastalıkların varlığı açısından agresif bir değerlendirmeye alınmalarının gerektiği savunulmaktadır (63,64).

Erkeklerdeki hiperlipidemi/dislipidemi yaygınlığı yüksektir. Hekimler arasında ED ile dislipidemi arasındaki ilişki hakkında farkındalık artmış olsa da bu her iki klinik durumun tedavisi arasında halen büyük farklılıklar bulunmaktadır. Dislipideminin daha iyi kontrol edilmesinin erektil fonksiyonda iyileşmeye yol açacağı bilinmektedir. ED tedavisinin bir parçası olarak dislipidemi gibi kardiyovasküler ek tanıların da tedavi edilmesinin, birlikte erektil fonksiyonlarda iyileşme ile birlikte kardiyovasküler olaylarda da bir azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Belirgin aterosklerotik hastalığı olanlardaki ED'nin, hiperlipidemi/dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili sistemik vasküler anormalliklerin bir sonucu olabileceği gösterilmiştir (65,66,67). Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS) ve Wei ve ark.larının çalışmasında, ED hastalarında azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri gösterilmiştir (3,67). Hiperlipidemi/disli-

pidemisi olan hastalarda eşlik eden kardiyovasküler anormallikler ve/veya risk faktörleri olma olasılığı daha yüksektir ve bunların hepsi "Metabolik Sendrom (MetS) olarak adlandırılmaktadır (67). ED'li kişilerde yapılan bir çalışmada, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Üçüncü Erişkin Tedavi Panelinin (NCEP-ATP III) tanımı kullanıldığında MetS yaygınlığı %32 olarak bulunurken, Uluslararası Diyabet Federasyonunun tanımı kullanıldığında ise %44.7 olarak saptanmıştır (68). Hiperlipidemi/ dislipidemi, aterosklerotik lipoprotein partiküllerinin üretiminde artış ya da yıkımında azalmayla seyreden birkaç metabolik bozukluğu temsil etmektedir (69). Yine, enflamatuvar bir biyobelirteç olan C-reaktif protein düzeylerinin de, penil Doppler ile ölçülen penil vasküler hastalık şiddetindeki artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (70). Serum lipid düzeylerinin rolü koroner arter hastalığında (KAH) iyi bilinmektedir ve metabolik sendromun anahtar bir bileşenidir. NCEP-ATP III kılavuzları ≥ 20 yaşında olan tüm erişkinlerde lipoprotein profili kullanılarak risk değerlendirmesinin yapılmasını vurgulamaktadır (71). Endotelial fonksiyon, tromboz ve dislipidemiye de içeren bazı kardiyovasküler risk faktörleri için seçilmiş biyobelirteçlerin ED'nin derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (69,72,73). Yapılan klinik çalışmalar, lipid bozukluklarını tedavi etmenin kardiyovasküler olayların riskini azalttığını göstermiştir (74,75,76). Vazodilatasyonda bozulma ile ilişkili olan endotelial disfonksiyon aterosklerozdan önce gelişmektedir ve diyabetes mellitus (DM), sigara içmek, hiperlipidemi ya da hipertansiyon gibi vasküler hasarlar buna sebep olabilmektedir (77,78). Hücresel düzeydeki endotelial disfonksiyon, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında azalmaya sebep olmaktadır (79). Serbest radikal ve yüksek düzeyde reaktif bir molekül olarak NO, ED fizyolojisi gibi birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol oynamaktadır(80,81,82). Pulsatil kan akımı, damar duvarına baskı stresi, ya da G protein sinyali

yolundaki muskarinik reseptörlerin aktivasyonuna yanıt olarak endotelial NO sentazın (eNOS) kalsiyum-bağımlı aktivasyonunun uyarılmasına yol açmakta ve sonuç olarak endotel tarafından NO üretimi şeklinde NO salınımına yol açmaktadır (83). NO, penil korporal yapılar da bir vazodilatatör gibi görev yaparken, vasküler düz kasa difüzyon yaparak çözünebilen guanilat siklazı aktive eder ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerinde artışa yol açmaktadır. cGMP, korporal düz kas gevşemesinden sorumludur (84). NO varlığı ayrıca, vasküler düz kas hücre büyümesi, platelet agregasyonu, sitokin ifadesi, monosit göçü, lökosit adezyonu ve lipid oksidasyonunu inhibe etmek yoluyla da antitrombotik ve anti inflamatuvar etkilere sahiptir (85,86). NO, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve anjiyotensin II reseptörlerinin sentezini azaltarak renin-anjiyotensin sisteminin vazokonstriktif etkilerini baskılamaktadır (87,88). NO yolağını bozan ve endotele doğrudan toksik etkileri olan oksidatif stres, klinik olarak belirgin okluziv KVVH'de nedensel bir faktördür. Bu duruma, süperoksidler gibi reaktif oksijen radikallerinin üretiminde artış olması ve bunların da aktifleşerek NO'nun süreç içindeki biyoaktivitesinin azalmasına neden olmaları yol açmaktadır (89,90). Dislipidemi, hipertansiyon ve diyabetin de aralarında olduğu KVVH risk faktörlerinin tümü oksidatif stres ile birlikte bulunmaktadır (90,91,92). Bundan dolayı, ED'nin endotelial ve düz kas disfonksiyonu ile aterosklerotik kaskadın erken evrelerinin ilişkisinin olduğu aşıkardır (93,94). Erektile fonksiyon için anjiyotensin düzeylerinde azalma gerekli olduğundan, hiperkolesterolemik hastalarda anjiyotensin 1 reseptörlerindeki artış, dislipidemik hastalarda ED için olası bir mekanizma olarak düşünülmektedir (95). Günümüzdeki standart lipid azaltıcı tedavi olan statinlerin, endotel fonksiyonu üzerindeki koroner kan akımında artış, adezyon moleküllerinde azalma ve eNOS artışını içeren pleiotropik (birden fazla etki

üretmek) etkileri iyi bilinmektedir (96). Statinler, izoprenoidlerin ve kolesterol oluşumunu önlemektedir. RhoA ve Rac GTPaz gibi küçük G proteinlerinin inaktivitesini sağlayarak bu etkiyi sağlamaktadır. eNOS azaltıcı bir yolak olan RhoA kinaz (rhoA/ROCK) sinyal yolu ile statinlerin bu etkileşimi eNOS düzeylerinin artışına yol açmaktadır. Deneysel bir hayvan çalışmasında, rosuvastatinin diyabetik farelerde hem aortta hem de korpus kavernozumalarda endotelial fonksiyonu iyileştirdiği ve böylece erektil fonksiyonda iyileşme sağladığı gösterilmiş (97). Bir başka hayvan çalışmasında da, atorvastatinin hipertansif sıçanlarda RhoA/ROCK yolunu düzenleyerek sildenafil duyarlılığını arttırdığı, elokalsitolün (D vitamini agonisti) ise sildenafille penil yanıtı düzeltmediği gösterilmiştir (98). 2 haftalık atorvastatin tedavisinin ardından verilen sildenafilin intrakavernözal ortalama arteriyel basıncı iyileştirdiği ve hipertansif sıçanların korpus kavernozumlarındaki RhoA ve ROCK2 aşırı aktivitesini normalleştirdiği gösterilmiş. Bu etki, orta-şiddetli ED'si olan erkeklerde atorvastatinin başlangıçta sildenafille yanıt vermeyen erkeklerde cinsel işlevi iyileştirerek insanlarda da doğrulanmıştır (99). Bir başka hayvan çalışmasında, statin tedavisi kullanılmasına benzer şekilde oral bir Rho kinaz inhibitörünün kronik olarak verilmesinin vaskülojenik ED'yi (VED) önlediği bir fare modelinde gösterilmiştir (100). Statin alan hastalarda görülen endotelial öncü kök hücre mobilizasyonundaki artışın endotelial ve de erektil fonksiyonun restorasyonunda görevli olan bir başka mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (101). Giderek artan kanıtlar, ED'nin aterosklerozun erken bir belirtisi ve sistemik vasküler hastalığın bir öncülü olduğunu göstermektedir (49,50,53,54). ED, geleneksel olarak KVH'nin ikincil bir komplikasyonu olarak düşünülmektedir ve her iki durum da obezite, DM, hipertansiyon ve dislipidemi gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır (54,94,102). Başlangıçta ED ile KVH arasındaki primer bağlantı, hi-

pogastrik kavernözal arteriyel yatakta ateroskleroz gelişmesi ve daha sonra hipogastrik kavernözal arteriyel yatakta ve penil arteriyel akımda azalmanın gelişmesi şeklindedir (103). Günümüzde, endotelial disfonksiyonun ED ve dislipidemi ile diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda aterosklerozun ilerlemesinde anahtar rolü olduğu bilinmektedir (63,93,104-110). NO sentaz inhibitörü ile potansiyel bir KVH belirteci olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeylerini inceleyen bir çalışma, erken dönemde ateroskleroz ile ilişkili olan koroner endotelial disfonksiyonun erken KAH olan erkeklerde ADMA düzeylerinin ED ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (111). Patofizyolojik bağlantı ve preklinik verilerin (112-114) yanında, ED ile dislipidemi arasındaki ilişki, epidemiyolojik ve klinik veriler ile de ortaya konulmuştur. 1994 yılında Feldman ve ark.ları Massachusetts çalışmasında; ED gelişmesi için yaşa göre ayarlanmış olasılık ile düşük düzeylerdeki HDL kolesterol arasında ters orantı bulunmuş (3). Seftel ve ark.ları, ulusal veri tabanındaki 272.000'den fazla hastanın %48.4'ünde organik ED, %17.4'ünde organik olmayan ED ve %38.8'inin spesifik tanı konulmamış olsa da bir tedavi aldıklarını saptamışlar. Bu çalışmada, ED'li hastalarda aşağıdaki dört ek tanının en az birisinin olduğu da gözlenmiş: hipertansiyon, %41.6; hiperlipidemi, %42.4; DM, %20.2 ve depresyon %11.1 (35). Diğer epidemiyolojik çalışmalarda da HDL ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinin ve toplam kolesterol (TC) / HDL oranının, ED'nin öngörücüsü olduğu belgelenmiştir. Tüm bu bulgular, dislipidemi/ hiperlipideminin ED için bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (58,59,3,67). Atahan ve arkadaşları, lipoprotein A'nın periferik ve kavernoza plazma düzeylerinin yüksek olmasının vaskülojenik ED (VED) için bir gösterge olup olmadığını araştırmış (36). Elde edilen veriler, lipoprotein A ve TC düzeylerinin VED grubundaki erkeklerde periferik

ve kavernoöz örneklerde daha yüksek olduğunu ve VED için bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Endojen endotelin-1'in artmış vasküler aktivitesi, kolesterolü artmış olan hastalarda gösterilmiş ve ED'li erkeklerde endotelin-1'in araştırılmasının gerektiği vurgulanmıştır (37). 35-75 yaşları arasındaki 315 erkeğin dahil edildiği prospektif bir çalışmada (215'i ED'li), hiperkolesterolemi prevalansı (TC > 200 mg/dL ya da 5.17 mmol/L) ED'li erkeklerde (%70.6), ED'si olmayan erkeklerden (%52) daha yüksek bulunmuştur (79). Ayrıca, HDL kolesterol düzeyleri ve TC / HDL oranının da ED için anlamlı öngörücüler olduğu gözlenmiştir. ED hastalarında 10 yıllık KAH riski (%56.6), ED olmayanlara kıyasla (%32.6) anlamlı olarak artmış olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise, artmış LDL kolesterol düzeylerinin (>120 mg/dL), ED belirtileri (≥ 6ay) olan yaşlı erkeklerin %74'ünde görülürken, hastaların %44'ünde hipertansiyon ve %23'ünde ise DM gözlenmiştir (44).

Diabetes Mellitus ve Erektile Disfonksiyon

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisindeki hasar nedeniyle hiperglisemi ile kendini gösteren metabolik bir hastalıktır. Bu hastalık, ölümcül komplikasyonlara neden olabileceği gibi, hastaların hayat kalitesini bozan görme bozuklukları, nöropati, nefropati, depresyon ve cilt komplikasyonları gibi morbid hastalıkların da öncüsü olabilmektedir. Cinsel işlev bozukluğu da diyabetik hastaların hayat kalitelerini etkileyen önemli morbiditeler arasında sayılmaktadır (115). Diyabet ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş ve diyabetli hastalarda %75'e ulaşan ED prevalans oranları bildirilmiştir. Diyabetli olan hastalarda, olmayanlara oranla erektil disfonksiyon 1.9-4 kat daha fazla görünmekte olup, diyabet varlığının erektil disfonksiyon için oldukça önemli bir risk faktörü olduğu düşü-

nülmektedir (116). Tip 1 diyabeti olan hastalar, erektil disfonksiyon açısından, tip 2 diyabeti olan hastalara göre yaklaşık 2,5 kat daha yüksek riske sahiptir (117). Erektile disfonksiyon, diyabeti olan hastalarda olmayanlara oranla yaklaşık 10 yıl daha erken görülmektedir (3). Diyabetli olan hastalarda sadece erektil disfonksiyon görülmemekte, cinsel doyumda azalma, ejakülatuvar disfonksiyon ve cinsel istekte azalma da gözlenebilmektedir (117). Diyabetik hastalarda erektil disfonksiyon gelişimi hakkında farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. İleri glikasyon son ürünlerinin (AGE) ve serbest oksijen radikallerin varlığı, nitrik oksit sentezindeki bozukluk, endotelin reseptörlerinde artış, RhoA/Rho-kinaz yolağında up-regülasyon, nöropatik hasar ve bozulmuş cGMP'ye bağımlı protein kinaz 1(PKG-1), bu mekanizmalar arasında en çok üstünde durulanlardır (118). İleri glikasyon son ürünleri, glikoz ile lipidler, protein veya nükleik asitler arasındaki non-enzimatik reaksiyonların ürünleridir. Hiperglisemi, bu ürünlerin oluşumuna neden olmaktadır (119). Bu ürünler, vasküler kollajene bağlanarak, vasküler kalınlaşma, elastisitede azalma, endotelial disfonksiyon ve ateroskleroza neden olmaktadır. Diğer taraftan AGE, serbest oksijen radikallerin oluşumuna neden olmak suretiyle dolaylı olarak oksidatif hücre hasarı ve nitrik oksit seviyesinde azalmaya yol açmakta ve kavernoözal düz kas relaksasyonunu engellemektedir.

Endotelial hücrelerden salgılanan ve güçlü vazokonstriktif etkiye sahip bir endojen peptid olan endotelinlerin, diyabetik hastalarda hem endotelin sekresyonundaki artış, hem de reseptörlerdeki up-regülasyon ile düzenlendiği gözlenmiştir. Bu etkilerin sonucu oluşan kavernoözal dokudaki vazokonstriksiyon, erektil disfonksiyona neden olabilmektedir (120). Endotelin transdüksiyon yolağında önemli etkiye sahip olan RhoA ve Rho-kinaz, kavernoözal dokuda bulunmakta ve diyabet ile birlikte up-regülasyon sonrası etkileri artmaktadır. Böylece

endotelin etkisi belirginleşmekte ve nitrik oksit seviyesi azalmaktadır (121). Diyabetik hastalarda erektil disfonksiyonla ilişkilendirilen diğer bir mekanizma ise, cGMP hidrolizini engelleyen PKG-1 yolağıdır. Diyabetik tavşanlarda, kavernozal PKG-1 oranlarının belirgin derecede düşük olduğu gösterilmiştir (122). Diyabetin kontrolü, tam olarak bir yaşam tarzı modifikasyonu olmayıp daha ziyade bir hastalık kontrolü yöntemi olsa da glisemik kontrol kötü olduğunda ED yaygınlığı daha yüksek olmaktadır (123). Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması, 1983 -1989 yılları arasında 28 merkezde yoğun ya da konvansiyonel glisemik kontrol tedavisinde, tip 1 diyabetli 761 erkeği 1993 yılına kadar tedavi ederek takip etmiştir. 2003'te bu erkeklerin 571'i alınarak ve geçerliliği olan bir ED ölçümü kullanılarak yan bir çalışma yapılmıştır (%80 katılım oranı ile). Araştırmacılar, ED yaygınlığını yoğun tedavi grubunda konvansiyonel tedavi grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlar (%12.8'e karşılık %30.8). Bu durum, özellikle başlangıçta retinopatisi ya da mikroalbuminüri olanlarda görülmüştür. ED riski, ortalama HbA1c ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (124). Hollanda'dan Enzlin ve arkadaşları tip I diyabete bağlı komplikasyonları olan erkeklerde komplikasyonları olmayanlara kıyasla cinsel istekte azalma ve orgazmik disfonksiyon yaygınlığının daha fazla olduğunu bildirmiştir (125). DM, retrograd ejakülasyon ve anejakülasyon ile de ilişkili bulunmuştur (126). Erektile disfonksiyonun diyabetli erkeklerin %35-90'ında olduğu ve ED başlangıcının daha erken bir yaşta (10-15 yaş önce) başladığı bildirilmiştir (127-140). MMAS çalışmasında, yaşa göre ayarlanmış ED olasılığı DM tedavisi görenlerde diyabeti olmayanlara kıyasla üç kat fazla bulunmuştur (3). Weinhardt ve Carey, 1996 yılında diyabetli erkeklerin %26-35'inde ED gelişeceğini iddia etmiştir (141). İtalya'da yapılan bir çalışmada, başlangıçta ED'si olmayan 1010 DM'li erkek 2.8 yıl boyunca diyabet

ile ilişkili ED için takip edilmiş (142). Ham ED insidans oranı, 1000 erkek yılı için 68 olgu olarak saptanmış. ED insidansının yaş ile, diyabet süresi ve kötüleşen metabolik kontrol ile arttığı gözlenmiş. ED oranının tip 2 diyabette tip I'den daha fazla olduğu görülmüştür. ED riskinin göreceli olarak, alt ekstremitelerde obstrüktif arteriyel hastalık, iskemik kalp hastalığı, böbrek hastalığı, otonomik nöropati, duyu ve motor nöropatisi, ve diyabetik ayak ve retinal hastalık ile de artış gösterdiği bulunmuş. Massachusetts Erkek Yaşlanma çalışmasında ise 1000 erkek yılı için ED insidansı 51 olgu olarak bildirilmiştir (143). ED'yi de içeren cinsel işlev bozukluğu olan diyabetik erkeklerin daha yaşlı ve daha uzun süreli diyabet hastası oldukları bildirilmiştir (137,138,117,144). Diyabeti olan erkeklerde ED daha şiddetlidir ve yaşam kalitesinin daha kötü olması (145,132) ve daha kötü glisemik kontrol ile yakın ilişkilidir (137). Hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite, diyabetik erkeklerde daha sık görülmektedir ve ED için bunlar da birer risk faktörüdür. İlginç olarak, Gazzaruso ve arkadaşları, diyabetik popülasyonda ED'nin kendisinin gliko-metabolik kontrol ve sessiz koroner arter hastalığı için en etkili öngörücü olarak düşünülebileceğini bildirmiştir (ED şiddetinden bağımsız olarak) (146). Özellikle de, komplike olmayan tip 2 diyabetli 160 kişi arasında, sessiz koroner arter hastalığına sahip olanlarda ED yaygınlığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%35'e karşılık %7). Benzer sonuçlar, aynı grubun (147) ve diğer yazarların longitudinal çalışmalarında da doğrulanmıştır (148). Bu bulgularla uyumlu olarak, Corona ve arkadaşları, penil vasküler yetersizliğin diyabetik popülasyonda sessiz koroner arter hastalıkları riski ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (149). DM, erkeklerde daha yüksek prevalanslarda istek azalması ve organik disfonksiyon ve de ED ile ilişkili bulunmuştur. İnsüline bağımlı DM, 10 yıldan uzun süreli diyabet, glikozile hemoglobine dayanarak belirlenen orta düzeyde

ya da kötü şeker kontrolü, diyet kontrolü dışındaki ajanlarla idare edilen diyabet, sigara içme ve diyabetes mellitus ile ilişkili arteriyel, renal ya da retina hastalık öyküsü ve nöropati varlığında, ED için odds oranları artmıştır. ED'nin kendisi, diyabetli popülasyonlarda glikometabolik kontrol ve ED şiddetinden bağımsız olarak sessiz koroner arter hastalığının en etkili öngörücüsü olabileceği vurgulanmıştır (146). Rosen ve arkadaşları, zindelik düzeyleri iyi olan diyabetiklerde, ED olasılığının %40 daha düşük olduğunu göstermiştir (150).

Kardiyovasküler Hastalık - Hipertansiyon ve Erektile Disfonksiyon

Kardiyovasküler hastalıklarla birlikte erektil disfonksiyon varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda farklı oranlar tespit edilse de, erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalık arasındaki pozitif ilişki, çalışmaların ortak yönünü oluşturmaktadır (17,18,19). Her iki hastalıkta da benzer risk faktörlerinin (yaş, hipertansiyon, dislipidemi, sigara tüketimi, obezite, psikojenik stres ve diyabet gibi) bulunduğu bilinmektedir (20). Gupta ve ark.larının yaptıkları meta-analizde, kardiyovasküler hastalık açısından risklerin ortadan kaldırılmasıyla, erektil fonksiyonlarda da düzelme olduğu gösterilmiştir (21). Kardiyovasküler hastalık varlığının, erektil disfonksiyonun etiyolojisinde rol oynadığı düşünüldüğü gibi; erektil disfonksiyon varlığının da, gelişebilecek kardiyovasküler hastalığın bir habercisi olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (151). Hafif ED'li bireyler, genel ED klinik çalışma popülasyonları ile benzer risk faktörlerine sahip olduğundan altta yatan ilişkili hastalık için hafif ED'nin varlığı önemli bir göstergedir. Bu nedenle, hafif ED'ye sahip olduğundan şüphelenilen erkekler uygun bir şekilde değerlendirilmelidir (altta yatan kardiyovasküler riskler

için) (152). Dong ve ark.larının yapmış olduğu meta-analizde, erektil disfonksiyon varlığının bağımsız olarak, kardiyovasküler hastalık riskinde %48, koroner kalp hastalığı riskinde ise %46 oranında artışa neden olduğu tespit edilmiştir (22). Hodges ve ark.ları ise, erektil disfonksiyonu olup kardiyak hastalığı bulunmayan erkeklerde, takip eden 3-5 yıl içinde akut ya da kronik bir kardiyak sorun yaşama riskinde belirgin bir artış olduğunu bildirmiştir (23).

Hipertansiyon, ED için majör bir risk faktörüdür ve hipertansif hastaların yaklaşık olarak %30'u ED'den yakınmaktadır (153). Hipertansiyon ve ED'de, endotel disfonksiyonu ortak bulgudur ancak, yüksek kan basıncı; hemodinamide bozulma, arteriosklerozda hızlanma ya da antihipertansif ilaçların yan etkilerine bağlı olarak ED'ye yol açabilmektedir. Erektile disfonksiyon ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayacak mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Olası nedenlerden birisi "arter boyutu hipotezi" ile tanımlanmaktadır. Bu hipoteze göre, damarlarda gelişen ateroskleroz tüm vücut damarlarını etkileyebilmektedir. Böylece, koroner arterlere göre daha küçük lümen çapına sahip olan penil arterlerde (2 mm'e karşın 1 mm) gelişen aterosklerotik plaklar kardiyovasküler bulgulardan daha önce erektil disfonksiyon ile ortaya çıkmaktadır (20). Bu ilişkiyi açıklamaya çalışan diğer bir hipotez ise, her iki hastalıkta da sıkça gözlenen "endotelial disfonksiyon" hipotezi'dir. Bu hipoteze göre, aterosklerotik plak oluşmadan önce endotelial disfonksiyon gelişmekte ve penil arterlerde daralma oluşmaktadır. Penil arterlerdeki daralma ise, koroner arterlerdeki daralmadan daha önce oluştuğundan, damarlardaki endotelial bir hasar angina kliniği ortaya çıkmadan önce kendini erektil disfonksiyon ile göstermektedir (24,25). Ancak bu ilişkinin tam olarak belirlenebilmesi için, bu teorilerin bilimsel anlamda ispatlanması gerekmektedir. Cordero ve arkadaşları, hipertansiyonu olan ve ≥ 6 ay boyunca bir beta

bloker ile tedavi edilen hipertansif 1242 erkek hastada kesitsel ve gözlemsel bir çalışma yapmışlar. Yazarlar, kan basıncı kontrolünün; yaş, kardiyovasküler hastalık ve medikal tedavilerden bağımsız olarak daha düşük ED yaygınlığı ile ilişkili olduğunu ve kan basıncı kontrolünün faydalı etkilerinin yaşlı hastalarda daha fazla gözlemlendiğini bildirmişler (154). Antihipertansif tedaviler de, erektil fonksiyon üzerinde negatif bir etkiye yol açabilmektedir. Eski antihipertansif ilaçlar (diüretikler, beta blokerler ve santral etkili olanlar) daha sık olarak ED'ye yol açarken, daha yeni ilaçların nötr (kalsiyum antagonistleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) ya da ED üzerine faydalı etkileri (anjiyotensin reseptör blokörleri) bulunmaktadır (155). Erektile disfonksiyonlu birçok olguda bulunan endotelial disfonksiyon; serebrovasküler olaylar, miyokard enfarktı, kalp hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, düşük yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri (HDL), arterioskleroz, ve periferik vasküler hastalık gibi diğer vasküler hastalık durumları için ortak bir etiyolojik yol olduğundan, ED'nin bu diğer durumlarla da bir ilişkisinin olabileceği ileri sürülebilmektedir. Wabrek ve Burshell, akut miyokard enfarktı için hastaneye yatırılmış olan yaşları 31-86 yaşları arasındaki 131 erkeğin %64'ünün ED'ye sahip olduğunu bildirmiştir (156,157). Sjögren ve Fugl-Meyer, miyokard enfarktı geçirmiş 49 erkekte, miyokard enfarktı yaşamadan önce ED prevalansının %18 iken, olaydan sonra ise ED'nin yaygınlığının %45 olduğu bulmuş (158). Bu yazarlar ayrıca, miyokard enfarktından sonra düşük düzeyde cinsel isteğin %14'ten %35'e, orgazm problemlerinin %4'ten %25'e çıktığını ve hastaların %21'inin de miyokard enfarktından sonra anorgazmi bildirdiğini belirtmişler. Bir başka çalışmada ise, anjiyografi yapılan 132 erkekten %40'ının koroner hastalık tanıları konmadan önce ED yaşadıkları saptanmış (159). Montorsi ve arkadaşları (160) ise, anjiyografik olarak belgelenen koroner arter hastalığı olan

hastaların yaklaşık %70'inde anjina belirtileri başlamadan önce ED'nin aşikar olduğunu ve ortalama aralığın 3 yıldan uzun olduğunu göstermişler. Thompson ve arkadaşları'da, Prostat Kanseri Önleme Çalışması'nda dokuz yıllık bir takipte ED'ye sahip olmanın daha sonraki kardiyovasküler hastalık riskini %25 arttırdığını bildirmişler (161). Tedavi edilmiş kalp hastalığı (sigara içenlerde daha kötü), tedavi edilmemiş hipertansiyon (yine sigara içenlerde daha kötü), ve düşük serum HDL düzeylerinin Massachusetts çalışmasında empotans ile anlamlı olarak bağlantılı olduğu görülmüştür (3). Yazarlar, hipertansiyonun yaşa göre düzeltilmiş ED insidansını arttırdığı, genellikle de sağlıklı ve daha genç olan erkeklerde hipertansiyonun ED'ye sebep olmasının yıllar süreceği sonucuna varmışlar. Wei ve arkadaşları, yüksek kolesterol düzeyinin ve düşük HDL düzeyinin, ED için önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır (162). 1987-89 ve 1995-97 yıllarındaki MMAS çalışmalarının meta analizinde, ED ve koroner kalp hastalığının başlangıçta belirgin ED'si ya da ED'ye yatkınlık yaratan bir hastalığı olmayan erkeklerde davranışsal olarak modifiye edilebilen bazı belirteçleri paylaştığı ileri sürülmüş (163). ED'nin sessiz eşlikçi ya da sonraki koroner arter hastalığının habercisi olduğu düşünülmektedir (164,165).

Obezite, Metabolik Sendrom ve Erektile Disfonksiyon

Kilo kaybı ile fiziksel aktivitenin etkileri arasında ayırım yapmak zor olsa da obezite, ED gelişmesi için izole bir risk faktörü gibi görünmektedir. Son yıllara kadar aşırı kilo ve obezite ile ED riski arasındaki ilişki çoğu zaman gerçekte olduğundan az görülmüştür. Büyük ölçekli epidemiyolojik araştırmalar, kilolu olma ve obezitenin erkeklerde mortalitede artış ile ilişkili bağımsız faktörler olduğunu ve bu mortalitenin de büyük ölçüde koroner ateroskleroza ya da diğer kar-

diyovasküler hastalıklara bağlı olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmalar ayrıca, obezite prevalansının hem ABD (166,167) hem de Avrupa'da (168) dramatik olarak arttığını ve bunun da toplum için yeni bir yük oluşturduğunu göstermiştir. Obezite ile erkek potansi arasındaki ilişki Bizans dönemine kadar gitmektedir ve o dönemde büyük bir midenin erkeğin cinsel ilişkiye girme becerisini bozduğuna inanılıyordu (169). Ancak şu ana kadar obezite, sedanter yaşam biçimi ve erektil disfonksiyon (ED) arasındaki ilişki tam olarak netleştirilememiştir (170,171). Massachusetts çalışmasındaki başlangıç bulguları vücut kitle indeksi (BMI) ile ED arasında herhangi bir ilişki bulmakta başarısız olmuştur (3). ABD erişkin erkek popülasyonunu temsil edici olan ve bir kurumda kalmayan 2126 erkeğin kesitsel analizi olan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışmasından (NHANES) elde edilen verilere göre ise, obezite ile ED arasında zayıf bir ilişki bulunmuş (172). Ancak daha sonraki longitudinal çalışmalarda başlangıçtaki bu durumların olması ile daha sonraları ED gelişmesi arasında doğrudan bir ilişki olduğu net bir şekilde gösterilmiştir (173,174). ABD'de sağlık çalışanı olan 22.086 erkeğin alındığı Sağlık Çalışanı Takip Çalışmasında, 14 yıllık bir takip döneminin ardından obez ve sedanter yaşam tarzı olan erkeklerde ED'nin daha büyük olasılıkla olduğu gösterilmiştir (175). Ayrıca, Massachusetts çalışmasından elde edilen prospektif veriler, sigara içme ve BMI'nin ED geliştirme riskini anlamlı olarak öngördüğünü göstermiştir (143,176). Bununla birlikte, obezitenin ED'yi nasıl etkilediği tam olarak net değildir. Düz kas gevşemesini uyaran erken dönem endotel disfonksiyonu, nitrik oksit sentezinde bozulma ve ereksiyon için gerekli olan kan akımındaki azalmaya yol açma, sorumlu patofizyolojik mekanizmalar olarak düşünülmektedir (170,171,177,178). Corona ve arkadaşları, 2002-2007 yılları arasında cinsel işlev bozukluğu için polikliniklere başvuran 2435 erkeği içeren büyük bir kesitsel çalış-

mada bu hipotezi doğrulamıştır (169). Bu çalışmada, obezitenin ED ile daha fazla fiziksel katkı ile bağlantılı olduğu, ilişkiyle ilgili ya da psikolojik belirleyiciler ile obezite arasında ise herhangi bir ilişki görülmediği gösterilmiştir. Obezitenin şiddet düzeyi arttıkça penil kan akımı azalmıştır (morbid obezitesi olan hastaların yarısında patolojik penil akım saptanmış) ayrıca, testosteron düzeyleri ile BMI arasında da ters bir orantı bulunmuş (170,171,177,178). Obez hastalarda hipogonadizmin, cinsel istekte azalma ve duygudurumda bozulmalar gibi tipik belirtileri ile cinsel işlev bozukluğunu alevlendirebileceği de vurgulanmıştır (169,170,171,177,178). Bu sonuçlarla uyumlu olarak Esposito ve ark.ları da, obez erkeklerden oluşan bir çalışmada vücut kitle indeksini azaltmanın ve egzersizi arttırmanın olguların yaklaşık olarak üçte birinde ED'yi anlamlı olarak azalttığını göstermişler ve yaşam tarzı değişikliklerinin ED'yi tersine çevirebileceğini ileri sürmüşler (179). Kratzik ve arkadaşları, haftada en az 3000/kcal'lik bir fiziksel aktivite yapan erkeklerde şiddetli ED'nin %82.9 oranında azaldığını ve en az 1000 kcal/hafta enerji harcanmasının da ED riskini anlamlı olarak azalttığını bildirmişler (180). Bu egzersizlere örnek olarak; 15 dakikada 6.4 km bisiklet kullanmak, 30 dakika boyunca dans etmek, 15 dakikada 2.4 km koşmak ya da 30-45 dakika boyunca bahçe işleri yapmak gösterilmektedir (180).

Yemeklerde yağ olarak zeytin yağının kullanıldığı ve daha fazla balık, baklagiller, sebzeler ve meyvelerin yer aldığı Akdeniz diyetinin obezite tedavisinde son derece başarılı olduğu asırlardır bilinmektedir (181). Akdeniz mutfağı diyetine uyulmasının kardiyovasküler hastalık mortalitesinde anlamlı azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir (182). Sonuç olarak, Akdeniz diyetinin erektil fonksiyon üzerinde koruyucu bir etkisinin olması şaşırtıcı değildir (183). Klinik ve deneysel çalışmalar, fiziksel egzersiz + kalori alımının azaltılmasının erektil fonksiyonda ilave faydalar sağladığını göstermiştir (184). Esposito

ve arkadaşları, ED'li obez erkeklerin üçte birinin 2 yıl boyunca başta düzenli egzersiz ve kilo verme olmak üzere sağlıklı bir yaşam şeklini benimsemeleri sonucunda normal cinsel aktivitelerini yeniden kazandıklarını göstermiştir (185). Son yıllarda, santral obezitenin (bel çevresinin fazla olması) kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski için obezitenin kendisinden daha iyi bir öngörücü olabileceği bildirilmiştir (186). Bu konu tartışmalı olmakla birlikte, Cornier ve arkadaşları (187), bel çevresinin tıbbi bakım maliyetleri açısından en iyi öngörücü olarak düşünülmesi gerektiğini saptamışlar. Santral obezite, metabolik sendromun (MetS) temel bir bileşenidir. MetS, insülin direnci ile kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar için risk artışı ile giden bir metabolik anormallikler kümesidir (171,186). MetS için birkaç tanımlama önerülmüş olsa da (171) klinik uygulama ve araştırmalarda en çok Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Üçüncü Erişkin Tedavi Panelinde (NCEP-ATP III) tanımlanan kriterler kullanılmaktadır. Son zamanlarda MetS'nin tek tek bileşenlerinin değil, MetS'in kendisinin de ED ile anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (170,171,188,189). Ek olarak, Massachusetts çalışmasında yaklaşık 15 yıl boyunca üç farklı noktada elde edilen veriler, ED'nin de MetS için öngörücü olabileceğini ve ayarlanmamış görece riskin 1.35 olduğunu göstermiştir (190). MetS'li bireylerde ED yaygınlığı %27 ile %80 arasında değişmektedir ve MetS bileşenlerinin sayısı ve endotelial fonksiyonda bozulma ile yakından ilişkilidir (170,171,188,189, 191,192). ED'li bireylerde MetS varlığı daha kötü erektil fonksiyona sahip olma ile karakterizedir. MetS + ED'li erkekler genelde; ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede zorluk, ED gelişiminde kademeli bir başlangıç ve nokturnal ereksiyonların sayısında azalma bildirmektedir ve tüm bu bulgular ED'nin organik kökenli olduğunu göstermektedir (193,194,195). Corona ve arkadaşları, iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden olan kan

basıncındaki artış ve hipergliseminin, MetS'nin diğer bileşenlerine kıyasla penil kan akımında bozulma ile daha yakın bir ilişkisinin olduğunu göstermiştir (193,194,195). Hipogonadizm ile MetS arasındaki ilişki ED'li bireylerde de ortaya çıkabilmektedir (170,171,177,178,188,189). Abdominal yağ birikimi ve hiperglisemi (170,171,177,178,188,189), MetS'li hastalardaki hipogonadizmde yer alan en önemli faktörlerdir. MetS'li erkeklerdeki hipogonadizm varlığı, cinsel isteğin az olması gibi cinsel işlev bozukluğu belirtilerini arttırmaktadır (170,171).

Obezite ve metabolik sendromun kendi başlarına erektil disfonksiyon için risk faktörleri mi olduğu yoksa kardiyovasküler hastalıklar ya da diyabet gibi hastalıkların bu durum için riskten sorumlu faktörler mi olduğu halen tartışmalıdır. Bu soruya cevap vermek için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Tiroid Hastalıkları ve Erektile Disfonksiyon

Erektile disfonksiyon (ED), sık görülen ve bir çok boyutu olan bir hastalıktır. Bu bozukluk, hastanın ve partnerinin yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmakta ve cinsel ve üreme aktivitesini anlamlı olarak etkilemektedir. Cinsel işlevlerin kontrolünde gonadal, pitüiter (örn. oksitosin ve prolaktin) ve tiroid hormonları yer almaktadır (196). Hiper ve hipotiroidizm, erkek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkileri olabilen ana tiroid hastalıklarıdır. Kısa dönemli hipotiroidizmin erişkin erkeklerde üreme sistemi üzerinde anlamlı etkileri olmamasına rağmen şiddetli, ve uzun süreli hipotiroidizmin üreme işlevini bozabileceği belirtilmektedir (197). Tiroid disfonksiyonunun kadın gonadal disfonksiyonu üzerine etkileri net bir şekilde belirlenmesine rağmen, erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri tartışmalıdır (198,199). Ancak, tiroid disfonksiyonu ile ED arasındaki ilişkiyi inceleyen kanıta dayalı araştırma sayısı yeterli değildir (200).

Anektodal veriler, ED'nin hipertiroidizmi olan erkeklerde sık olduğuna (%70'e kadar) işaret etmektedir (201). İtalya (200) ve Yunanistan'dan (202) bildirilen küçük çalışmalarda, tiroid disfonksiyonu olan hastaların (hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizmin) sıklıkla ED'den de yakındıkları ve altta yatan tiroid bozukluğun tedavi edilmesiyle erektil fonksiyonlarını yeniden kazandıkları gösterilmiştir. Krassas'ın çalışmasında (202), hipotiroidi'li bireylerin %63'ünde ve hipertiroidi'li bireylerin ise %70'inde ED olduğu saptanırken, kontrol grubunda bu oranın %34 olduğu bildirilmiştir. Hipotiroidizmde ED prevalansı, Carani'nin çalışmasında da benzer olsa da (%64), hipertiroidi'li bireylerdeki ED sayısı anlamlı ölçüde daha az bulunmuştur (%15) (200). Cinsel işlev bozukluklarına sebep olan tiroid hormon bozukluklarında, tiroid hormon düzeylerinin normalize edilmesi ile bu durum tersine çevirilebilmektedir (203). El Sakka ve arkadaşları, düşük serum testosteronu (%15), hiperprolaktinemi (%13.7) ve hipotiroidizmin (%3.1) cinsel işlev bozukluğu olan hastalardaki en sık gözlenen hormonal anormallikler olduğunu ve cinsel işlev bozuklukları ve hormonal dengesizlikler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (204).

Sonuç olarak, tiroid fonksiyon bozukluğu olan erkeklerde erektil fonksiyonun sorgulanması önerilmekte iken, erektil disfonksiyonlu tüm hastalarda tiroid fonksiyonlarının rutin olarak değerlendirilmesi önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987 May;137(5):829-36.
2. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010 Jan;7(1 Pt 2):445-75.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *JUrol* 1994;151(1):54-61.
4. Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 2010 Jun;64(7):848-57.
5. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011 Sep;58(13):1378-85.
6. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011 Nov;171(20):1797-803.
7. Guo W, Liao C, Zou Y, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: A meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med* 2010 Aug;7(8):2805-16.
8. Batty GD, Li Q, Czernichow S, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: Prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 Nov;56(23):1908-13.
9. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000 Dec;12(6):305-11.
10. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb;281(6):537-44.
11. Moreira ED Jr, Lobo CF, Diamant A, Diament A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 2003 eb;61(2):431-6.
12. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1):58-62.
13. Hwang TI, Tsai TF, Lin YC, Chiang HS, Chang LS. A survey of erectile dysfunction in Taiwan: use of the erection hardness score and quality of erection questionnaire. *J Sex Med* 2010 Aug;7(8):2817-24.
14. Amidu N, Owiredu WK, Woode E, Addai-Mensah O, Gyasi-Sarpong KC, Alhassan A. Prevalence of male sexual dysfunction among Ghanaian populace: myth or reality? *Int J Impot Res* 2010 Nov-Dec;22(6):337-42.
15. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract* 2013 Jan;67(1):32-45.
16. Rosen R, Altwain J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the mul-

- tinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003 Dec;44(6):637-49.
17. Chew KK, Bremner A, Stuckey B, Earle C, Jamrozik K. Is the relationship between cigarette smoking and male erectile dysfunction independent of cardiovascular disease? Findings from a populationbased cross-sectional study. *J Sex Med* 2009;6(1):222-31.
 18. Bal K, Oder M, Sahin AS, Karataş CT, Demir O, Can E. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology* 2007;69(2):356-60.
 19. Andersén ML, Santos-Silva R, Bittencourt LR, Tufik S. Prevalence of erectile dysfunction complaints associated with sleep disturbances in Sao Paulo, Brazil: a population-based survey. *Sleep Med* 2010;11(10):1019-24.
 20. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a populationbased study. *Eur Urol* 2002;41(3):298-304.
 21. Doulas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl* 2006;27(3):469-77.
 22. Mehraban D, Naderi GH, Yahyazadeh SR, Amirchaghmaghi M. Sexual dysfunction in aging men with lower urinary tract symptoms. *Urol J* 2008;5(4):260-4.
 23. Sanchez-Cruz JJ, Cabrera-Leon A, Martin-Morales A, Fernandez A, Burgos R, Rejas J. Male erectile dysfunction and health-related quality of life. *Eur Urol* 2003;44(2):245-53.
 24. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84(1):50-6. 25- Cho BL, Kim YS, Choi YS, Hong MH, Seo HG, Lee SY, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: results of a Korean study. *Int J Impot Res* 2003; 15(5): 323-8.
 26. Wong SY, Leung JC, Woo J. Sexual activity, erectile dysfunction and their correlates among 1,566 older Chinese men in Southern China. *J Sex Med* 2009;6(1):74-80.
 27. Bayraktar Z, Atun I. Prevalence of self-reported erectile dysfunction among urological cases in Turkish men. *Urol J* 2011;8(3):214-21.
 28. Droupy S, Giuliano F, Cuzin B, Costa P, Vicaut E, Lévrat F. [Prevalence of erectile dysfunction in patients consulting urological clinics: the ENJEU survey (one day national survey on prevalence of male sexual dysfunction among men consulting urologists)]. *Prog Urol* 2009;19(11):830-8.
 29. Hoesl CE, Woll EM, Burkart M, Altwein JE. Erectile dysfunction (ED) is prevalent, bothersome and underdiagnosed in patients consulting urologists for benign prostatic syndrome (BPS). *Eur Urol* 2005;47(4):511-7.
 30. Bayraktar Z, Atun I. The rate of use of phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor without physician recommendation and the faults of using medication in patients with erectile dysfunction. *New J Urol* 2011;6(10):26-31.
 31. Tostes RC, Carneiro FS, Lee AJ, et al. Cigarette smoking and erectile dysfunction: focus on NO availability and ROS generation. *J Sex Med* 5:1284-1295, 2008.
 32. McVary KT, Carrier S, Wessells H. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol Nov*; 166: 1624-32, 2001.
 33. Tengs TO and Osgood ND. The link between smoking and impotence: two decades of evidence. *Prevent Med* 32: 447-52, 2001.
 34. Mak R, DeBacker G, Kornitzer M, De Meyer JM. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in a population-based study in Belgium. *Eur Urol* 41:132-8, 2002.
 35. Morillo Le, Diaz J, Estevez E, et al. Prevalence of erectile dysfunction in Colombia, Ecuador and Venezuela: a population-based study (DENSA). *Int J Impo Res.* 14 Suppl 2:S10-8, 2002.
 36. Mirone V, Imbimbo C, Bortolotti A, et al. Cigarette smoking as a risk factor for erectile dysfunction: results from an Italian epidemiological study. *Eur Urol* 41: 294-7, 2002.
 37. 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.* 61:201-6, 2003.
 38. Bartolotti A, Fedele D, Chatenoud L, et al. Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *Eur Urol* 40: 392-7, 2001.
 39. Chew KK, Bremner A, Stuckey B, Earle, C Jamrozik K. Is the relationship between cigarette smoking and male erectile dysfunction independent of cardiovascular disease? Findings from a population-based cross-sectional study. *J Sex Med* 6: 222-31, 2009.
 40. He J, Reynolds K, Chen J, et al. Cigarette smoking and erectile dysfunction among Chinese men without clinical vascular disease. *Am J Epidemiol* 166: 803-9, 2007.
 41. Millett C, Wen LM, Rissel C, et al. Smoking and erectile dysfunction: findings from a representative sample of Australian men. *Tob Control* 15: 136-9 2006.
 42. Austoni E, Mirone V, Parazzini F, et al. Smoking as a risk factor for erectile dysfunction: Data from the andrology prevention weeks 2001-2002. A study of the Italian Society of Andrology. *Eur Urol* 48: 801-8, 2005.
 43. Gades NM, Nehra A, Jacobson DJ, et al. Association between smoking and erectile dysfunction: A population-based study. *Am J Epidemiol* 161: 346-51, 2005.

44. Dorey G. Is smoking a cause of erectile dysfunction? A literature review. *Br J Nurs* 2001;10:455–65.
45. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: Prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328–38.
46. Kupelian V, Link CL, McKinlay JB. Association between smoking, passive smoking, and erectile dysfunction: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Eur Urol* 2007;52:416–22.
47. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, Maleki A, Mehrsai A. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping? A prospective study. *BJU Int* 2004;94:1310–3.
48. American Urological Association. Management of erectile dysfunction. American Urological Association (AUA) Education and Research, Inc. 2011.
49. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: New guidelines for sexual medicine. *J Sex Med* 2006;3:28–36. 50- Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;96:313–21.
51. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, et al. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000 Aug;56(2):302–6.
52. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jun;291(24):2978–84.
53. Solomon H, Wierzbicki AS, Lumb PJ, Lambert-Hammill M, Jackson G. Cardiovascular risk factors determine erectile and arterial function response to sildenafil. *Am J Hypertens* 2006;19:915–9.
54. Kolodny L. Erectile dysfunction and vascular disease. What is the connection? *Postgrad Med* 2003;114:30–4.
55. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfeld JL, Moynour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996–3002.
56. Watts GF, Chew KK, Stuckey BG. The erectile–endothelial dysfunction nexus: New opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:263–73.
57. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84:50–6.
58. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med* 2007;120:151–7.
59. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. The multinational men's attitudes to life events and sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin* 2004;20:607–17.
60. Clark LT, Ferdinand KC, Flack JM, et al. Coronary heart disease in African Americans. *Heart Dis* 2001;3:97–108.
61. Gibbons LW, Clark SM. Exercise in the reduction of cardiovascular events. Lessons from epidemiologic trials. *Cardiol Clin* 2001;19:347–55.
62. Sharma S, Malarcher AM, Giles WH, Myers G. Racial, ethnic and socioeconomic disparities in the clustering of cardiovascular disease risk factors. *Ethn Dis* 2004;14:43–8.
63. Billups K, Bank AJ, Padma-Nathan H, Katz S, Williams R. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: Results of the Minority Health Institute Expert Advisory Panel. *J Sex Med* 2005;2:40–50.
64. Jackson G. Erectile dysfunction: A management algorithm. *Int J Clin Pract* 2004;58:733–4.
65. Nikoobakht M, Nasseh H, Pourkasmaee M. The relationship between lipid profile and erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2005;17:523–6.
66. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: A clinical observation. *J Urol* 2004;172:255–8.
67. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol* 1994;140:930–7.
68. Corona G, Mannucci E, Petrone L, et al. A comparison of NCEP–ATPIII and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;4:789–96.
69. Eaton CB. Hyperlipidemia. *Prim Care* 2005;32:1027–55.
70. Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, et al. Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003;15:231–6.
71. Cleeman JI. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
72. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
73. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–80.

74. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004;64(2 suppl):43–60.
75. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–65.
76. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
77. Aoki R, Ikarugi H, Naemura A, Ijiri Y, Yamashita T, Yamamoto J. Endothelial dysfunction precedes atherosclerotic lesions and platelet activation in high fat diet-induced prothrombotic state. *Thromb Res* 2006;117:529–35.
78. Baumhakel M, Bohm M. Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high-risk patients. *Int J Clin Pract* 2007;61:361–6.
79. Yetik-Anacak G, Catravas JD. Nitric oxide and the endothelium: History and impact on cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 2006;45:268–76.
80. Stuart-Smith K. Demystified nitric oxide. *Mol Pathol* 2002;55:360–6.
81. Moncada S, Higgs A. The L-arginine–nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002–12.
82. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:233–46.
83. Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: Pathophysiological implications. *Hum Reprod Update* 1998;4:25–42.
84. Martinez-Pineiro L, Trigo-Rocha LF, Hsu GL, Von Heyden B, Luy TF, Tanagho EA. Cyclic guanosine monophosphate mediates penile erection in the rat. *Eur Urol* 1993;24:492–9.
85. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:II27–II32.
86. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
87. Raj L. Hypertension and cardiovascular risk factors: Role of the angiotensin II–nitric oxide interaction. *Hypertension* 2001;37:767–73.
88. Ichiki T, Usui M, Kato M, et al. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor gene transcription by nitric oxide. *Hypertension* 1998;31:342–8.
89. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:998–1005.
90. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840–4.
91. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;109(2 suppl):II27–II33.
92. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:1954–62.
93. Pegge NC, Twomey AM, Vaughton K, Gravenor MB, Ramsey MW, Price DE. The role of endothelial dysfunction in the pathophysiology of erectile dysfunction in diabetes and in determining response to treatment. *Diabet Med* 2006;23:873–8.
94. De Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, et al. Erectile and endothelial dysfunction in type II diabetes: A possible link. *Diabetologia* 2001;44:1155–60.
95. Chiesa AD, Piffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2003;17:515–21.
96. Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke* 2004;35:2708.
97. Nangle MR, Cotter MA, Cameron NE. Effects of rosuvastatin on nitric oxide-dependent function in aorta and corpus cavernosum of diabetic mice. *Diabetes* 2003;52:2396–2402.
98. Fibbi B, Morelli A, Marini M, et al. Atorvastatin but not elocalcitol increases sildenafil responsiveness in spontaneously hypertensive rats by regulating the RhoA/ROCK pathway. *J Androl* 2007;29:70–84.
99. Herrmann HC, Levine LA, Macaluso J Jr, et al. Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results. *J Sex Med* 2006;3:303–8.
100. Park K, Kim SW, Rhu KS, Paick JS. Chronic administration of an oral Rho kinase inhibitor prevents the development of vasculogenic erectile dysfunction in a rat model. *J Sex Med* 2006;3:996–1003.
101. Paul JD, Powell TM, Thompson M, et al. Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide inpatients undergoing cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007;27:65–73.
102. Guerci B, Kearney-Schwartz A, Bohme P, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: Physiology and methods for exploring the endothelial function. *Diabetes Metab* 2001;27:425–34.
103. Krane RJ, Goldstein I, Saenz DT. I. Impotence. *N Engl J Med* 1989;321:1648–59.
104. Boos CJ, Lip GY, Blann AD. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1538–47.
105. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vaso-

- dilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:179–84.
106. Foresta C, Ferlin A, De Toni L, Lana A, Vinanzi C, Galan A, Caretta N. Circulating endothelial progenitor cells and endothelial function after chronic tadalafil treatment in subjects with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006;18:484–8.
 107. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360–4.
 108. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P, et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol* 2004;171:1601–4.
 109. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil. *Am J Cardiol* 2003;92:37M–46M.
 110. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil in patients on common antihypertensive therapies. *Am J Cardiol* 2003;92:47M–57M.
 111. Elesber AA, Solomon H, Lennon RJ, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *Eur Heart J* 2006;27:824–31.
 112. Azadzi KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991;146:238–40.
 113. Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Down-regulation of endothelin-B receptor sites in cavernosal tissue of hypercholesterolaemic rabbits. *Br J Urol* 1998;81:128–34.
 114. Masaki T, Vane JR, Vanhoutte PM. International Union of Pharmacology nomenclature of endothelin receptors. *Pharmacol Rev* 1994;46:137–42.
 115. Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications* 2011;25(2):129–36.
 116. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28 (2): 209–16.
 117. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, Glasser DB, Mittelman MA, Rimm EB. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care* 2002;25(8):1458–63.
 118. Burke JP, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Diabetes and sexual dysfunction: results from the Olmsted County study of urinary symptoms and health status among men. *J Urol* 2007; 177(4): 1438–42.
 119. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF. Advanced glycation end-products are responsible for the impairment of corpus cavernosum smooth muscle relaxation seen in diabetes. *BJU Int* 2001;87(4):402–7.
 120. Clozel M, Gray GA, Breu V, Löffler BM, Osterwalder R. The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186(2):867–73.
 121. Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, et al. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(24):9121–6.
 122. Chang S, Hypolite JA, Velez M, et al. Downregulation of cGMP-dependent protein kinase-1 activity in the corpus cavernosum smooth muscle of diabetic rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(4):R950–60.
 123. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: Association with glycemic control. *J Urol* 2000;163:788–91.
 124. Wessells H, Penson DF, Cleary P, et al. Effect of intensive glycemic therapy on erectile function in men with type 1 diabetes. *J Urol* 2011;185:1828–34.
 125. Enzlin P, Mathieu C, Van der Bruel A, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26: 409–414, 2003.
 126. Master VA and Turek PJ. Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin N Am* 28: 363–375, 2001.
 127. Whitehead ED and Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatric Med* 6: 771–795, 1990.
 128. Hatzichristou DG, Seftel A, Saenz De Tejada I. Sexual dysfunction in diabetes and other autonomic neuropathies In: Singer C and Weiner WJ (eds), *Sexual Dysfunction: A Neuro-Medical Approach*. Armonk: Futura Publishing Company, pp.167–198, 1994.
 129. Siu SC, Lo SK, Wong KW, Ip KM, Wong YS. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong Diabetic Patients. *Diabet Med* 18: 732–8, 2001.
 130. De Barardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: A serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 25: 284–91, 2002.
 131. Penson DF, Latini DM, Lubeck DP, Wallace KL, Henning JM, Lue TF. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) database. *Diabetes Care* 26: 1093–9, 2003.
 132. El-Sakka AI, Tayeb KA. Erectile dysfunction risk factors in noninsulin dependent diabetic Saudi patients. *J Urol* 169: 1043–7, 2003.
 133. Cho BL, Kim YS, Hong MH, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: Results of a Korean study. *Int J Impot Res* 15: 323–8, 2003.

134. Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS. Prevalence of erectile dysfunction among 7,689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology* 64; 1196-201, 2004.
135. Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, et. al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Japanese diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 70: 81-9, 2005.
136. Cho NH, Ahn CW, Park JY, et. al. Prevalence of erectile dysfunction in Korean men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 23: 198-203, 2006.
137. Rosen RC, Wing RR, Schneider S, et al. Erectile Dysfunction in Type 2 Diabetic Men: Relationship to Exercise Fitness and Cardiovascular Risk Factors in the Look AHEAD Trial, *JSM* 6:1414- 1422, 2009.
138. Malavige LS, Jayarante SD, Kathriarachchi ST, Sivayogan S, Fernando DJ, Levy JC. Erectile dysfunction among men with diabetes is strongly associated with premature ejaculation and reduced libido. *J Sex Med* 5: 2125-34, 2008.
139. Malavige LS and Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 6: 1232-47, 2009.
140. Corona G, Mannucci E, Mansani R, et. al. Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Eur Urol.* 2004 Aug;46(2):222-8, 2004.
141. Weinhardt LS and Carey MP. Prevalence of erectile disorder among men with Diabetes Mellitus: Comprehensive review, methodological critique, and suggestions for future research. *J Sex Res* 33: 205-214, 1996.
142. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, et. al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. *Diabetes Care* 21:1973-1977, 1998.
143. Derby CA, Araujo AB, Johannes CB, Feldman HA, McKinlay JB. Measurement of erectile dysfunction in population-based studies: the use of a single question self-assessment in the Massachusetts Male Aging Study. *Int J Impot Res* 12:197-204, 2000.
144. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, et. al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. *Diabetes Care* 21:1973-1977, 1998.
145. Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ. Predictors and prevalence for erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med* 166: 207-212, 2006.
146. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, et. al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 110: 22-6, 2004.
147. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujja A, et. al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 51(21): 2040-4, 2008.
148. Ma Rc, So Wy, Yang X, et. al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 51: 2045- 50, 2008.
149. Corona G, Mannucci E, Lotti F, et. al. Pulse pressure, an index of arterial stiffness, is associated with androgen deficiency and impaired penile blood flow in men with ED. *J Sex Med* 6: 285-93, 2008.
150. Rosen RC, Wing RR, Schneider S, et. al. Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: Relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the look AHEAD trial. *J Sex Med* 2009;6:1414-22.
151. Kirby M, Jackson G, Betteridge J, Friedli K. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? *Int J Clin Pract* 2001;55(9):614-8.
152. Lee JC, Benard F, Carrier S, et al. Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population? *BJU Int* 2011 Mar;107(6):956-60.
153. Nunes KP, Labazi H, Webb RC. New insights into hypertension-associated erectile dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:163-70.
154. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, González-Juanatey JR. Erectile dysfunction may improve by blood pressure control in patients with high-risk hypertension. *Postgrad Med* 2010;122:51-6.
155. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: The "prima ballerina" of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008;26:2074-84.
156. Chew KK, Bremner A, Jamrozik K, Earle C, Stuckey B. Male erectile dysfunction and cardiovascular disease: Is there an intimate nexus? *J Sex Med* 2008;5:928-34.
157. Wabrek AJ and Burchell RC. Male sexual dysfunction associated with coronary artery disease. *Archives of Sexual Behavior* 9: 69-75, 1990.
158. Sjogren K and Fugl-Meyer AR. Some factors influencing quality of sexual life after myocardial infarction. *Int Rehabil Med* 5: 197-201, 1983.
159. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 91: 230-1, 2003.
160. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et. al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 44: 360-4, 2003.
161. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfeld JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 294: 2996-3002, 2005.
162. Wei M, Macera CA, Davis DR et al. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol* 140: 930-7, 1994.
163. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et. al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective

- results from the Massachusetts Male Aging Study. *Preventive Med* 30: 328-38, 2000.
164. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med* 3: 28-36, 2006.
 165. Billups KL, Bank AJ, Padma-Nathan H, Katz S, Williams R. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the minority health institute expert advisory panel. *J Sex Med* 2: 40-52, 2005.
 166. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67: 968-77, 1983.
 167. Flegal Km, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 298: 2028-37, 2007.
 168. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 144: 199, 1999.
 169. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, et. al. Low levels of androgens in men with erectile dysfunction and obesity. *J Sex Med* 5: 2454-63, 2008.
 170. Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male* 11: 193-9, 2008.
 171. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: an etiological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl* (Epub ahead of print) Feb 2009.
 172. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for ED in the US. *The American J Med* 120:151-157, 2007.
 173. Moreira ED, Lbo CF, Diament A, Nicolosi A and Glasser DB: Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 61: 431-6, 2003.
 174. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol* 176: 217-21, 2006.
 175. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser D, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professional's follow-up study. *Annals of Int Med* 139:161-168, 2003.
 176. Travison TG, Shabsigh R, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The natural progression and remission of erectile dysfunction: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 177: 241-6, 2007.
 177. Diaz-Arjonilla M, Schwarcz M, Swerdloff RS, Wang C. Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 21: 89-98, 2009.
 178. Esposito K, Giugliano F, Ciotola M, De Sio M, D'Armiento M, Giugliano D. Obesity and sexual dysfunction, male and female. *Int J Impot Res* 20:358-65, 2008.
 179. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et. al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 2978-84, 2004.
 180. Kratzik CW, Lackner JE, Märk I, et.al. How much physical activity is needed to maintain erectile function? Results of the Androx Vienna Municipality Study. *Eur Rol* 55: 509-17, 2009.
 181. Papavramidou N, Christopoulou-Aletra H. Greco-Roman and Byzantine views on obesity. *Obes Surg* 17: 112-6, 2007.
 182. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 337: a1344, 2008.
 183. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et.al. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 18: 405-10, 2006.
 184. Hannan JL, Maio MT, Kimolova M, Adams MA. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med* 6 (suppl 3): 254-61, 2009.
 185. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et.al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978-84.
 186. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444: 881-7, 2006.
 187. Cornier MA, Tate CW, Grunwald GK, Bessesen DH. Relationship between waist circumference, body mass index, and medical care costs. *Obes Res* 10: 1167-72, 2002.
 188. Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl* 30: 10-22, 2009.
 189. Shabsigh R, Arver S, Channer KS, et. al. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism, and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 62: 791-8, 2008.
 190. Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 176: 222-6, 2006.
 191. Esposito K, Giugliano F, Martedi E, et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 28: 1201-3, 2005.
 192. Bal K, Oder M, Sahin AS, et. al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology* 69: 356-60, 2007.
 193. Corona G, Mannucci E, Schulman C, et. al. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and

- associated sexual dysfunction. *Eur Urol* 50: 595-604, 2006.
194. Corona G, Mannucci E, Petrone L, et. al. A comparison of NCEP-ATPIII and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 4: 789-98, 2007.
195. Corono G, Mannucci E, Petrone L, et. al. NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patient with sexual dysfunction. *J Sex Med* 4 (4 Pt1): 1038-45, 2007.
196. Jannini EA, Ulisse S & D'Armiento M. (1995) Thyroid hormone and male gonadal function. *End Rev* 16, 443-459.
197. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin EndocrinolMetab.* 2004;18:183-95.
198. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril.* 2000;74:1063-70.
199. McDermott MT. Thyroid disease and reproductive health. *Thyroid.* 2004;14 Suppl 1:S1-3.
200. Carani C, Isidori AM, Granata A, et. al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472-9.
201. Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid* 2004;14(Suppl. 1), S17-S25.
202. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N & Perros P. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93, 1815-1819.
203. Carani C, Isidori AM, Granata A, et. al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6472-9. 204- El-Sakka AI, Hassoba HM, Sayed HM, Tayeb KA. Pattern of endocrinal changes in patients with sexual dysfunction. *JSex Med.* 2005; 2: 551-8.

Ereksiyon Anatomisi

2

Zafer Kozacıoğlu • Bilal H. Gümüş

İçindekiler

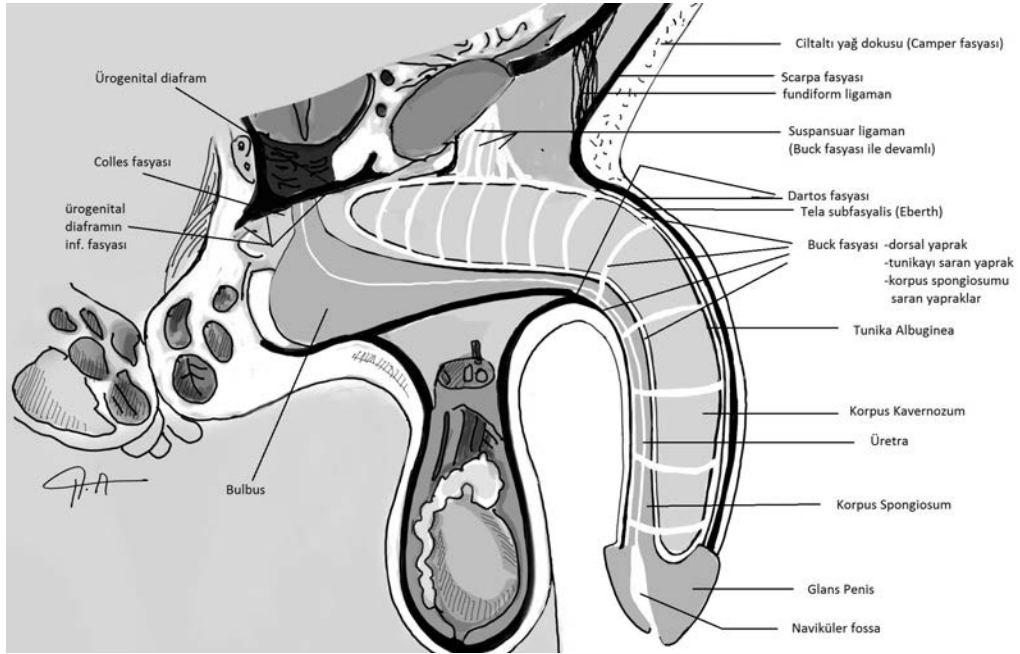
Penil Anatomi.	25
Korporalar ve fasyal anatomi.	25
Penisin vasküler anatomisi	27
Penisin lenfatikleri	28
Ereksiyonun Santral Nöroanatomi.	29
Somatosensöriyel innervasyon	29
Ereksiyon mekanizmasında santral yollar	31
Ereksiyon mekanizmasındaki görevli başlıca nörotransmitterler	31
Santral nörotransmitterler ve nöral hormonlar	31
Periferik etkili nörotransmitterler ve endotelden köken alan faktörler	32
Kaynaklar	34

Penil Anatomi

Korporalar ve Fasyal Anatomi

Penis cismi, tüp şeklindeki 2 adet korpus kavernoza (krura), içerisinde uretrayı barındıran korpus spongiozum ve bunun devamı niteliğindeki glans penisten oluşmaktadır. Her bir korpus kavernozum; içerisine arteriyel kanın dolması ile ereksiyonu sağlayan sinüzoidal dokuyu barındırır ve proksimalde birbirinden ayrılarak her iki lateralden iskiyum pubise yapışır. Korpus kavernozumlar; medialde pektiniform

septum olarak da bilinen ince bir septumla ayrılır. Bu septum her iki taraftaki kavernöz cisimler arasında geçiye izin verecek niteliktedir. Uretral bulbusu ihtiva eden silindirik şeklindeki korpus spongiozum perinede bu oluşuma katılır ve böylece penis gövdesi bütünlüğünü kazanır. Korporal cisimlerin birbirleri ile birleşene kadarki kısımları; her bir korporal cismin (krus) toplam uzunluğunun yaklaşık 1/4'ü kadardır. Glans penis, penisin distal ucunu şapka şeklinde kapatan damar ve sinirden oldukça zengin süngersi bir yapı olup; korpus spongiozum pe-



Şekil 1. Penisin fasyal ve makro anatomisi. Görsellik açısından fasyal katmanlar olduğundan büyük gösterilmiştir.

nisin uç ve anterior bölgesinde huni şeklinde genişlemesi sonucu oluşur. İçerisinde, uretranın son kısmı olan naviküler fossayı da barındıran glans penis, cinsel birleşme ve ejakülasyonda önemli görevler üstlenir.

Flask durumdaki penisin; serbest halde ve glans penisten çekilerek gerildiği halde pubik ciltten glans penis ucuna kadar olan ortalama uzunluğu Türkiye standartlarında sırası ile 9.3 ± 1.3 cm ve 13.7 ± 1.6 cm olarak ölçülmüştür (1).

Penis, cilt altı yağ dokusu içermemesi açısından vücudun ender bölgelerinden birisidir, bu da ereksiyon sırasında penisin rahatça büyüyebilmesine olanak sağlamaktadır. Penis cildinin altında, alt abdominal duvardaki Scarpa fasyası ve perinedeki yüzeysel Colles fasyasının devamı niteliğindeki Dartos tabakası vardır ve bu katman, skrotumda Dartos kasi ile devamlılık arz etmektedir (Şekil 1). Peniste Dartos ta-

bakası; içerisinde yüzeysel dorsal veni ve arteri barındırır. Superiorda, bu yapı Scarpa fasyası ile devamlıdır. Fundiform ligaman (Retzius bandı olarak da adlandırılır), Scarpa fasyasının kalınlaşmasıyla oluşan ve alt abdominal duvarda linea albaya uzanan bir yapıdır. Dartos tabakası hizasından penisin laterallerden etrafını sarak penis tabanında lateral hatlar birleşir ve skrotumun septumuna dahil olur.

Krura henüz birleşmeden önce; penis kökü (radiks penis), Colles fasyası ve ürogenital diyaframın inferior fasyası içerisinde yer alır (2). Bu noktada; yani, kemik pelvisin inferior girişinde Colles fasyası ürogenital diyaframın inferior fasyasına ve inferior iskiopubik ramuslara sıkı bir şekilde yapışarak olası bir hematoma veya enfeksiyona karşı doğal bir bariyer oluşturmaktadır. Korpus spongiosum da bu bölgede mesane boynuna doğru posteriora ve kaudale doğru açılarak Buck fasyasından çıkar ve Colles fas-

yaşı içerisinde yol alır. Korpus spongiozumun etrafında bulbospongioz kası, kruranın etrafında ise iskiokavernöz kasları bulunmaktadır.

Korpus kavernozumların dışında, tunika albuginea adı verilen oldukça kuvvetli, pluripotent kök hücreler barındıran (3), dışta longitudinal ve içte sirküler olmak üzere 2 kattan oluşan elastik bir yapı bulunur. Tunika albugineaya esas mukavemetini tip I ve III kollajenden zengin yapısı vermektedir. Uzayabilme kabiliyetini de elastin isimli doku sayesinde sağlar. Penis flask haldeyken kalınlığı yaklaşık 2 mm. olan tunika albuginea; ereksiyon sırasında 0,35-050 milimetreye kadar incelir(4). Dışarıdaki longitudinal lifler sağlamlığa ve dirence daha fazla katkıda bulunurlar ve ventrolaterale doğru yayıflarlar (5, 6). Cinsel ilişki ile ilgili penil fraktürlerin çoğu da tunika albugineanın bu en zayıf olduğu bölgede gerçekleşmektedir (7, 8). Tunika albuginea, korpus spongiozum ile komşu olduğu ventral olukta sadece sirküler olmak üzere tek katlıdır. Tunika albugineanın iki kat oluşu venookluziv mekanizmanın çalışmasını katkıda bulunur.

Peniste, Dartos tabakasının altında tela subfasyalis (Eberth tabakası), onun da altında ve tunika albugineanın hemen üzerinde Buck fasyası vardır. Buck fasyası penis bütünlüğü açısından oldukça önemli bir katmandır. Bu fasyanın simfizis pubise anteriordan sıkıca bağlanan katlantısına suspansuar ligaman adı verilir ve erekte penisin posteriordan stabilizasyonu ve pozisyonunu koruması açısından önemlidir. Penis uzatma ameliyatlarında bu ligaman kesilerek penisin Buck fasyası ile pubik kemik arasında çeşitli dolgu materyalleri konabilmekte, penisin dışarıya doğru bir miktar daha protrüzyonu sağlanabilmektedir. Fakat bu durum erekte penisin aşağıya doğru sarkmasına ve cinsel birleşme esnasında pozisyonunu koruyamamasına sebep olmaktadır. Daha posteriora Buck fasyası; perineal membrana kadar uzanır ama onunla kondense olmaz. Tunika albugineaları

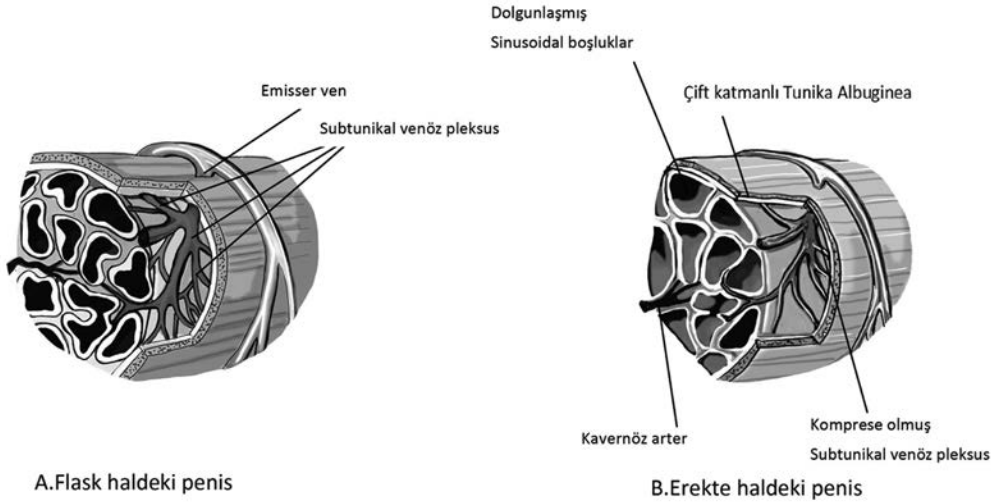
en proksimale kadar sarar ve iskiyum pubislere yapıştıkları noktada tunika albuginea ile füzyon gerçekleştirir. Penis gövdesi boyunca ise korpus kavernozumları ve korpus spongiozumu çepeçevre sarar (Şekil-1). İçerisinde; penisin dorsalinde nörovasküler demeti, ventralinde ise korpus spongiozumu barındırır.

Penisin Vasküler Anatomisi

Penisin arteriyel beslenmesi genel olarak internal iliak (hipogastrik) arterden çıkan internal pudendal arterden gelir. Internal pudendal arter; perineal minör besleyici dallarını verdikten sonra Alcock kanalından geçerek 4 dala ayrılır.

Dorsal penil arter; derin dorsal ven ile dorsal penil sinir (DPS) arasında, Buck fasyasının altında seyrederek penis cildini ve glans penisini besler. **Uretral arter;** korpus spongiozum ve glans penisini, **bulber arter** ise; bulbus ve Cowper bezlerini besler. Ereksiyonda ve penisin kanlanması en önemli arterler **kavernöz arterlerdir**. Az miktarda da olsa dorsal penil artere, daha sıklıkla korpus spongiozuma da dallar verirler. Kavernöz arter, korpus kavernozumun ortasında seyrederek helisin arterlere, oradan da laküner boşluklara kanı taşır. Yapılan çalışmalarda; penisin dorsal arterinden de korpus kavernozumlarına arteriyel kanın taşındığı, dorsal arter ile kavernoöz arterler ve uretral arterler arasında anastomozlar olduğu, yine bulbouretral arterlerden kavernoöz dokuya arteriyel kanın transfer olduğu gösterilmiştir (9).

Penisin kanlanmasında birçok varyasyonlar olabilir, %35 vakada aksesuar pudendal arterin varlığı gösterilmiştir. Bu dal; eksternal iliak arterden, obturator arterden, vezikal arterden ve femoral arterden köken alabilmektedir. Anatomik disseksiyonlarda veya radikal prostatektomi esnasında, prostatın anterolateralinde endopelvik fasyanın üzerinde veya prostatın üzerinden penise ilerlediği ve derin dorsal ven ile birlikte penise yöneldiği görülebilir. Korpus kavernozum kanlanması büyük kısmını; sa-



Şekil 2. Tunika albuginea altında venöz pleksus ve emisör venler (A). Sinüzoidlere kan girişi ile venlerin sıkışması ve emisör venlerin tunika albuginea katmanları arasında sıkıştırılması (B).

dece internal pudendal arterden veya internal pudendal arter ve aksesuar pudendal arterden veya sadece aksesuar pudendal arterden alınmaktadır. Radikal prostatektomi ameliyatı sırasında aksesuar pudendal arterin korunmasının ereksiyon fonksiyonları açısından önemli olduğu gösterilmiştir (10, 11).

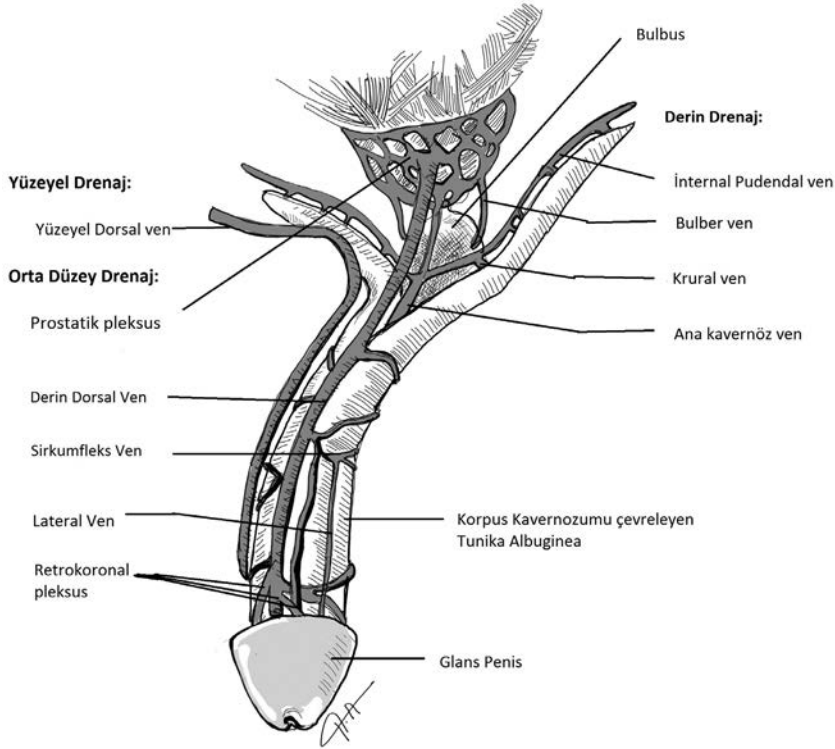
Sinüzoidlerden dönen kan tunika albugineanın hemen altında venöz bir pleksusta gölgenir. Bu pleksustan çıkan ve tunikayı genelde oblik bir hatta delerek drenajı sağlayan emisör venler, ereksiyonda tunika albugineanın birbiri üzerinden hafifçe kayan sirküler ve longitudinal katmanları arasında sıkışır ve kapanır. Ayrıca, bahsi geçen venöz pleksus da arteriyel kan ile dolmuş laküner boşluklar ile, sert ve sağlam tunika albuginea dokusu arasında sıkışır. Böylece venöz geri dönüşün bloke edilmesine katkı sağlamış olur. Bu iki unsur, venooklüziv mekanizmayı oluşturur (Şekil-2). Emisör venler tunika albugineanın dış yüzünde sirkumfleks venleri oluşturur, bunlar da derin dorsal vene dökülürler. Derin dorsal ven; glans penisin hemen proksimalindeki venöz pleksustan mey-

dana gelir, Buck fasyasının hemen altında ve kısmen içerisinde seyredir. Penisin temel venöz drenaj yolağıdır ve peri prostatik pleksusa drene olur. Radiks peniste bilindiği gibi derin dorsal ven bulunmadığından buradan çıkan emisör venler kavernoöz venleri, bunlar da birleşerek internal pudendal veni oluştururlar. (Şekil 3).

Penis cildi, prepsiyum ve yüzeysel dokular; beslenmesini femoral arterden gelen eksternal pudendal arter dallarından ve Dartos tabakası içerisinden sağlar. Bu bölgenin venöz dönüşü ise yine aynı fasyal tabaka içerisinden, eksternal pudendal vene olur.

Penisin lenfatikleri

Penisin lenfatik drenajı; 3 aşamalı ve kademeli bir dağılım gösterir. Öncelikle fasya lata'nın süperiorunda kalan süperfisyel inguinal lenf nodları, sonrasında fasya lata'nın derininde olan ve femoral damarların etrafındaki derin inguinal lenf nodları, en son olarak da eksternal iliak ven ve arteri inguinal ligamana sefalad pozisyonda saran iliak lenf nodları etkilenir (12).



Şekil 3. Penisin venöz sistemi.

Ereksiyonun Santral Nöroanatomi

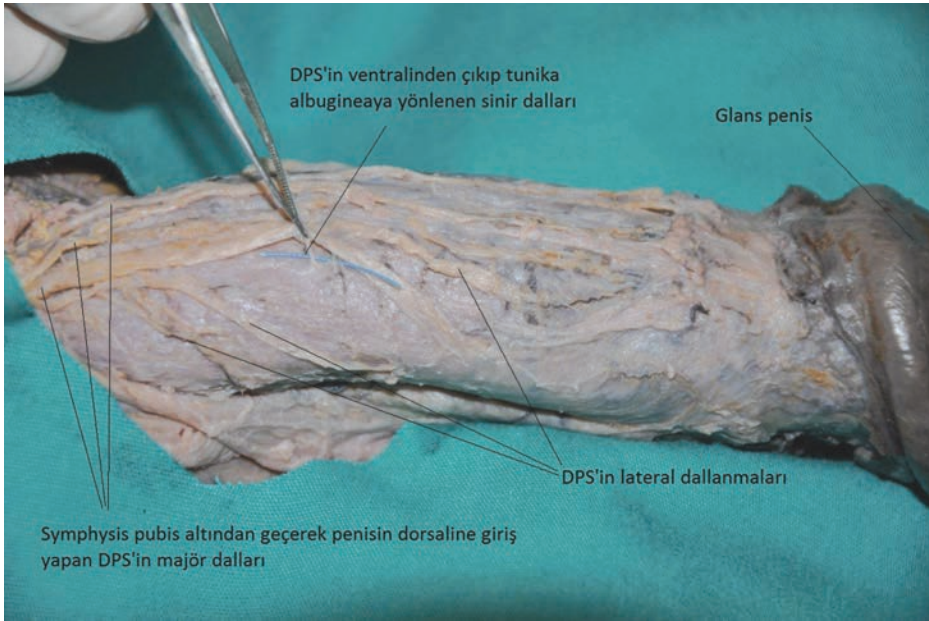
Somatosensoriyel innervasyon

Penise giden somatomotor innervasyon; S2-S4 anterior boynuz hücrelerinden çıkan ve Onuf nukleus'u olarak adlandırılan bölgeden olur. Bu bölgeden gelişen başlıca somatik innervasyon, pudendal sinir aracılığıyla bulbospongiöz ve iskiokavernöz kaslara giden efferent dallardır. İskiokavernöz kasların kasılması, ereksiyon sırasında penise ekstra bir rijidite ve stabilite sağlarken bulbospongiöz kası ejakülasyon esnasında ritmik olarak kasılarak ejakülatın atılmasında yardımcıdır.

Penis cildinden, glans penisten, uretradan ve korpus kavernozum içerisinden alınan duyuşal uyarı, öncelikle DPS aracılığıyla pudendal sinire, oradan da S2-S4 aralığından omuriliğe

taşınır. Bu yolla dokunma, ısı, ağrı gibi duyuşal iletiler lumbosakral bölgedeki santral gri cevherde bulunan nöronlarla sinaps sonrası spino-talamik ve spinoretiküler yollarla üst merkezlerle taşınır.

Geleneksel olarak birçok klasik kaynakta DPS'nin sadece duyuşal iletiler taşıdığı yazılmış olsa da; yapılan çalışmalar, DPS'nin bilinen bu görevinden daha fazlasını barındırdığı yönünde kanıtlar sunmaktadır. DPS'nin kavernoöz sinirler ile pubis kemiğinin hemen altında anastomoz yaptığı, aynı zamanda DPS'den çizgili uretral sfinktere liflerin gittiği gösterilmiştir. İnsanlarda DPS'nin nitrik oksit sentetaz (NOS) için pozitif boyandığı, dolayısıyla otonomik bir komponent de taşıdığı, gösterilmiştir. Bu pozitifliğin; DPS ile kavernoöz sinirler arasındaki anastomozlar sonrası görülmeye başlandığı rapor edilmiştir (13-21).



Resim 1. Kadavra üzerinde yapılan anatomik diseksiyon sonrası Dorsal Penil Sinirin (DPS) ana dalları ve bu dallardan çıkıp ventrale ve tunika albugineaya yönelen sinir dalları.

İnsan fetusunda yapılan bir çalışmada; klasik olarak sempatik (hipogastrik sinirler) ve parasempatik (pelvik splanjik sinirler) olarak bilinen pelvik otonomik sinir sistemlerinin her ikisinde de immünohistokimyasal olarak adrenerjik ve kolinerjik boyanabilen lifler gösterilmiştir (22). Bu bilgiler ışığında DPS'nin duyuşal görevi yanında ereksiyon ve ejakülasyon mekanizmalarında da önemli görevleri olduğu düşünülmelidir.

Dorsal penil sinir, simfizis pubisin altından ve her iki taraftan majör trunkuslar şeklinde penis dorsumuna giriş yapar. DPS'de 2 adet akson türü tanımlanmıştır. Birinci grup aksonlar, glans penise direkt olarak yol alırken, diğer grubun lateral dallanmalar yaparak cilde ve korpus spongiozuma girdiği gösterilmiş ve ejakülasyonda önemli rol oynadığı söylenmiştir. Bu dallanma, daha sıklıkla pendüler penisin proksimal kısmında olur (13, 14). Son yıllarda ülkemizden yapılan bir anatomik diseksiyon çalışmasında; nörovasküler demetin içerisinde ve Buck fasyasının hemen

altında DPS'nin majör trunkuslarından çıkarak ventrale hareketle tunika albugineaya dik olarak giren sinir dalları gösterilmiştir (23) (Resim-1). Yine aynı çalışmada; DPS'nin, glans penise girerken sadece dorsalden değil korona glandularis hizasında ve proksimalinde şemsiye gibi açılarak en lateraller de dahil olmak üzere geniş bir yüzey alanından girdiği, DPS'nin majör ipsilateral dalları arasında, penisin tüm dorsal yüzü boyunca kalın anastomozlar olabildiği gösterilmiştir. Kontralateral dallar arasında da nadir de olsa ince dallar ile anastomozlar gözlemlenmiştir (23). Bu anatomik dağılım, penil cerrahilerde glans peniste hipoestezi gibi komplikasyonlar açısından önemlidir. Ayrıca, DPS'nin ereksiyon mekanizmasında yukarıda bahsedilen olası rolü, klinik olarak da ispatlanması durumunda DPS'nin seyir yolları ve dallanma özellikleri daha da önem kazanacaktır. Glans penisin içerisindeki sinir iletilerine ışık tutmaya çalışan bir çalışmada; DPS'nin dalları glans penise girdikten sonra

üç boyutta ve yelpaze şeklinde açılıp yayılarak izlemenden kaybolmuş, bazı lifler glans cildine kadar takip edilebilmiştir (13, 14).

Ereksiyon mekanizmasındaki santral yollar

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) teknikleri kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda ereksiyon mekanizmaları için santral sinir sisteminde (SSS) görevli önemli merkezler arasında; hipokampus, hipotalamik paraventriküler nukleus (HPVN), medial preoptik alan (MPOA) ve lateral preoptik alan (LPOA) sayılabilir (24). Bunların yanında beyin kökü ve medüller bölgedeki başka merkezler de cinsel işlevlerde görev alır. A-5 katekolamin hücre grubu ve lokus seruleus bölgelerinin de; hipotalamus, talamus, limbik sistem, neokorteks ve spinal korda adrenerjik ileti gönderdiği bilinmektedir. Yine bu bölgede, serotoninergik inhibitör uyarı sağlayıcısı olan nukleus paragigantoseleler bölgeden projeksiyonlar tespit edilmiştir (24). Başka bir çalışmada; görsel erotik uyarı karşısında inferior frontal lob, singulat gyrus, insular gyrus, korpus kallozum, talamus, kaudat nukleus, globus pallidus ve inferior temporal loblarda aktivite artışı tespit edilmiştir (25). Daha önceki PET çalışmalarına ek olarak; Arnov ve ark. ları, sağ subinsular/insular bölgede, klaustrum da dahil olmak üzere ciddi derecede artmış aktivite rapor etmişlerdir (26).

Eldeki bilgiler ışığında, ereksiyonun santral mekanizmasının işleyişi ile ilgili bir model üretilmiştir. Buna göre; görsel uyarı ile indüklenen cinsel yanıtın nöroanatomik olarak 3 komponenti vardır: i) bilateral inferior temporal kortekslerde bulunan ve görsel uyarıyı cinsel olarak algılamaya yarayan bölge, ii) sağ insula, sağ inferior frontal korteks ve sol singulat kortekste (paralimbik bölgeler) bulunan ve algılanan bilgiyi motivasyonun da etkisiyle işleyen emosyonel/motivasyonel komponent, iii) sol anterior singulat kortekste

bulunan ve endokrin ve otonomik fonksiyonları koordine eden fizyolojik komponent (24).

Ereksiyon mekanizmasında görevli başlıca nörotransmitterler

Santral nörotransmitterler ve nöral hormonlar

Değişik nörotransmitterlerin (dopamin, Norepinefrin (NE), 5-hidroksitriptamin [5-HT veya serotonin] ve oksitosin) ve nöral hormonların (oksitosin, prolaktin) cinsel işlevlerin regülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Genel kanı; dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlerin cinsel işlevleri iyileştirici, 5-HT reseptörlerinin ise inhibe edici olduğu yönündedir.

Dopamin; ana hücre kitlelerinin ventral tegmentum, substantia nigra ve hipotalamusta olduğu birçok sistem tarafından kullanılmaktadır. D1-D5 olmak üzere 5 adet reseptörü tanımlanmıştır. İnsanda apomorfin, D1 ve D2'yi uyarak ereksiyonu stimüle edebilmektedir. Bulgular; dopaminerjik nöronların paraventriküler bölgede bulunan oksitosinerjik nöronları uyarak oksitosin salınımını arttırdığı, oksitosinin de ereksiyon oluşumunu gerçekleştirdiği yönündedir (24). Ejakülasyon sırasında da Medial Preoptik Alan'da (MPOA) dopamin salgılandığı fakat 5-HT salgılanmadığı, dopamin ve 5-HT dengelerinin cinsel birleşme ve doyum ile ilgili süreçte belirleyici olduğu bulunmuştur (27). Testosteron, MPOA'da dopamin salınımını arttırmakta olup benzer etki dışı ratlarda da gösterilmiştir (24). MPOA hücrelerinde dopamin reseptörleri yanı sıra yoğun bir şekilde $\alpha 2$ -noradrenerjik reseptörler de vardır. Bu bölgedeki dopamin regülasyonu büyük olasılıkla $\alpha 2$ (inhibisyon) ve $\alpha 1$ (uyarılma) adrenerjik reseptörler aracılığı ile ve SSS'deki katekolamin sistemleri ile etkileşim içerisinde olmaktadır (28).

Serotonin; SSS'deki işlevlerini, şimdiki dek tanımlanmış ve 1-7 olarak adlandırılan 5-HT reseptörleri üzerinden yapar. 5-HT1 grubu içe-

risinde 5-HT1A, B, C, D, E ve F alt tipleri vardır. 5HT2 grubu içinde de 5HT-2A, B, C alt grupları vardır. Yine 5-HT5'in de 5HT-5A ve B olmak üzere alt tipleri mevcuttur (29). Genel kanı; 5HT yolaklarının genel olarak cinsel işlevler üzerine inhibitör etkisi olduğu yönünde olsa da, bu alt tiplerin etkileşimi ile hem uyarılma hem de inhibisyon yönünde olabilecekleri şeklindedir. Özetle; 5HT1A reseptörü agonistlerinin ereksiyon aleyhine fakat ejakülasyon lehine, 5 HT2 reseptörü agonistlerinin buna ek olarak seminal emisyonun da lehine ve 5HT2C reseptörü agonistlerinin ise ereksiyonun lehine oldukları söylenebilir (30). Ek olarak, 5HT reseptörlerinin spinal korda etki ederek cinsel refleksleri inhibe ettiği de söylenebilir.

Norepinefrin (NE), SSS'de genel olarak cinsel işlevler üzerinde pozitif etkiye sahiptir. NE içeren hücreler SSS'de lokus seruleus, pons ve medullada bulunan A5-katekolaminerjik hücre gruplarında bulunur. α 2-adrenerjik agonist olan **klonidin**, NE salınımını inhibe ederek cinsel davranışları baskılar. Bunun aksine **yohimbin**, α 2-adrenerjik antagonizma ile uyarıcı etkiye sahiptir.

Gama aminobutirik asit (GABA), PVN'deki etkisi ile proerektıl sinyalizasyon üzerinde inhibitör etki yapar. Tip A GABA reseptörleri apomorfın ile uyarılmış farmakolojik ereksiyonları ve fizyolojik ereksiyonları inhibe edebilir (31).

Endojen **opioidler**, mekanizması tam bilinmemekle birlikte, cinsel aktiviteyi etkilemektedir. MPOA'na enjekte edilen az miktarda morfin cinsel hareketleri arttırırken yüksek dozlarda ereksiyonu engellemektedir (32).

Kannabinoidler, CB1 reseptör aktivitesi ile paraventriküler oksitosin salınımını kontrol ederek cinsel işlevler üzerinde inhibitör etkiye sahiptir (24).

Oksitosin, nöral orjinli bir hormon olup posterior hipofizden dolaşıma salınır. Ayrıca, PVN'den beyin köküne ve spinal korda projekte olan nöronlarda da bulunması nedeniyle bir nörotransmitter olarak da görev yapar. Cinsel

aktivite sırasında plazma değerleri yüksektir. Paraventriküler bölgeye enjekte edildiğinde ereksiyona ve esnemeye sebep olur.

Nitrik oksit, SSS'de ereksiyonu PVN ve diğer seviyelerde düzenler. Beyinde cGMP üretimi için genel olarak NO ve eriyebilen guanyil siklaz mevcudiyeti bilinmektedir. Erektıl fonksiyonlar üzerindeki santral NO etkisine en önemli kanıtlar Sato ve ark.larının çalışmalarına dayanır. Bu çalışmalarda; NO ve cGMP manipulasyonları ile MPOA'dan tetiklenen, SSS kaynaklı kavernoöz içi basınç artışları rapor edilmiştir (33).

Melanokortinler, MCR4 reseptörü üzerinden; yiyecek ihtiyacı, enerji yıkımı gibi fonksiyonlarının yanında cinsel karakteristikler üzerine de etkilidir. Bulgular; spinal korddaki erektıl merkezlerde ve penisteki somatosensoryel sinir uçlarında oluşan sinyallerin; MCR4 tarafından düzenlenen proerektıl tepkileri aktive edebileceği yönündedir (34).

Prolaktinin, genel olarak cinsel işlevlere baskılayıcı etkisi vardır. Çalışmalar, bu etkisinin MPOA'daki dopaminerjik etkiyi inhibe etme ve ayrıca testosteronu düşürme şekliyle olduğu yönündedir. Ek olarak prolaktinin, kontraktıl etkisi ile kavernoöz düz kaslar üzerine detümesans yönünde direkt etki edebileceği de söylenmiştir (35). Evli ve cinsel yönden inaktif erkeklerde anlamlı derecede yüksek prolaktin değerleri bulunmuştur (36).

Periferik etkili nörotransmitterler ve endotelden köken alan faktörler:

Penisin otonomik innervasyonu; sempatik (adrenerjik), parasempatik (kolinerjik), ve non-adrenerjik, non-kolinerjik (NANK) olmak üzere 3 çeşittir.

Sempatik aktivite; detümesans lehinedir ve penisi flask halde tutar. Majör nörotransmitter olarak NE kullanılır. Sempatik aktivite; T11-L2 hizasındaki intermediolateral hücre kolonundaki ana hücrelerden gelen presinaptik akson-

ların, superior hipogastrik pleksus ve sempatik trunkustaki uzantıları yoluyla pelvik otonomik pleksusa taşınması ile iletilir. Oradan da kavernoöz sinirler vasıtasıyla korpus kavernoözuma ulaşır. Kavernoöz trabeküllerde ve çevrelerindeki kavernoöz arterlerde α -adrenerjik sinir uçları ve reseptörleri tespit edilmiştir. Genel olarak sempatik kontraksiyonların; postsinaptik α 1a ve α 1d-adrenerjik reseptörler ve presinaptik α 2-adrenerjik reseptörler tarafından kontrol edildiği belirtilmektedir (37-39). Alfa 2 reseptörler tarafından regüle edilen kontraksiyonlar, kalsiyum iyonlarının hücre dışı kompartmandan hücre içine girişine bağlıdır. Alfa1 reseptör uyarısı ile de öncelikle hücre içindeki kalsiyum iyonları serbest kalır. Böylece düz kaslar kontrakte olur.

Penis flask halde iken NE, alfa adrenerjik reseptörlere bağlı durumdadır. Yani sempatik sistem aktive haldedir. Düz kas hücresi içerisinde Ca^{++} yüksektir, dolayısıyla düz kaslar semikontrakte ve endotelial boşluklar kapalıdır. Sinüzoidlere kan ancak beslenmelerine yetecek kadar girebilir. Penisin bu flask halde muhafazasının genel olarak 3 mekanizma ile sağlandığı fikri kabul görmektedir: intrinsek myojenik aktivite, adrenerjik etki ve aşağıda bahsedilecek olan ve endoteliumdan üretilen konstriktif maddelerin varlığı. Ereksiyon sonrası penisin detümesansa geçmesi; nitrik oksit (NO) salınımdaki azalma veya fosfodiesterazlar (PDE) sayesinde cGMP'nin parçalanması veya ejakülasyon ile ani bir sempatik deşarj oluşması ile açıklanmaktadır.

Endotelin; (özellikle endotelin-1) sinüzoidal endotelden salgılanan güçlü bir vazokonstriktör ajandır ve detümesans lehinedir (40). Bu madde aynı zamanda katekolaminlerin trabeküller düz kaslar üzerindeki konstriktör etkilerini de artırır ve ETA ve ETB olarak adlandırılmış iki adet reseptör üzerinden çalışır. ETA reseptörleri kontraksiyon, ETB reseptörleri relaksasyon lehinedirler (24).

İnsan kavernoöz dokusu tarafından sentezlenen **prostaglandin I2** (PGI2 veya prostasiklin), **PGF2 α** ve **tromboksan A2** gibi bazı prostanoidler de konstriktör etkiye sahiptir. İn vitro çalışmalarda, konstriktör prostanoidler eşzamanlı enjekte edilen NO'nun dilatatör etkisini zayıflattıkları gösterilmiştir (41). Penil endotelial ve düz kas hücreleri üzerinde **anjiotensin-II** tespit edilmiş olup (42); insanlarda benzer kontraktiletkilerin renin-anjiotensin sistemi ile de sağlandığı gösterilmiştir (43). **Kaveolinler;** invajine olmuş plazma membranı parçacıklardır ve eNOS, kolesterol ve diğer membran elemanlarından zengindirler. Transmembran sinyalizasyon proteinleri de barındıran kaveola ve kaveolin maddelerinin ereksiyon mekanizmasında önemli rolü olduğuna dair önemli kanıtlar mevcuttur (24). **Parasempatik aktivite** için ileti taşıyıcı majör ajan olarak klasik görüş; asetilkolin (ACh) kullanıldığı yönündedir. ACh; adrenerjik nöronların presinaptik olarak inhibisyonu ve endotelial hücrelerden NO salgılanmasının sağlanması fonksiyonları ile ereksiyonun lehinedir. Üst merkezlerden gelen (özellikle HPV, MPOA ve hipokampustan) dopamin, oksitosin ve NO şeklindeki sinyal, omurilikte intermediolateral hücreler vasıtasıyla S2-S4 seviyesinden çıkan sinir lifleri ile pelvik pleksusa ulaşır. Pelvik pleksus (inferior hipogastrik pleksus) içerisinde nervus erigentes olarak da adlandırılan bu sinir lifleri; seminal veziküllerin dış kılıflarının posterior ve lateral duvarlarına yakın komşulukta olup radikal cerrahiler sırasında çok kolay zarar görebilir. Daha sonra, kavernoöz sinirler adını alarak prostatın posterolaterallerinden seyreden nörovasküler demet içerisinde ilerliyerek simfizis pubis altına ulaşırlar. Bu bölgede yukarıda da bahsi geçen pudendal sinirin lifleri ile (DPS) anastomozlar yapar ve kruralara giriş yapar. Bu bölgede membranöz uretra ve prostatın apeksi ile çok yakın komşulukta dırlar. Radikal retropubik prostatektomi (RRP) gibi radikal pelvik cerrahilerde penis sinirlerinin korunması ama-

cı varsa; 1-seminal veziküllerin komşulukları, 2-prostatın posterolaterallerindeki nörovasküler demetler ve 3-prostatın apikal bölgesi ile uretra etrafı olmak üzere, bu üç lokalizasyona özellikle dikkat edilmesi gereklidir.

Kavernöz sinir demetleri içinde **NANK nörotransmisyon** da vardır (örnek olarak NO ve pürinerjik sinirler). Halihazırda birçok araştırmacının görüşü; ereksiyonun uyarılması olayında, NANK uyarılma ile gelen ve endotelial hücrelerden salınan NO'ın temel nörotransmitter olduğu yönündedir (24). Genel görüş, ereksiyonun başlatılmasında nitrerjik sinir uçlarında bulunan nöral nitrik oksit sentetaz (nNOS)'ın, idamesinde ise ve genel olarak düz kas gevşemesinde ise endotelial NOS (eNOS)'un etkili olduğu yönündedir. Ereksiyonun sağlanması ve idamesi sırasında nitrerjik ve noradrenerjik (NE) iletilerin uyum içerisinde çalışması önemlidir. Hayvan modellerinde bozuk nitrerjik iletilere bağlı dengesizlik sonucu erektil disfonksiyon yaşandığı gösterilmiştir (44).

Yukarıda bahsi geçen konstriktör ajanların yanı sıra, penis endotel hücreleri düz kas hücreleri için gevşetici; dolayısıyla ereksiyona yardımcı maddeler de üretirler. Bu maddelere örnek olarak; karbon monoksit, endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör, prostasiklin ve endotelin (ETB reseptörleri üzerinden) sayılabilir. NOS aktivitesi ve NO salınımını arttıran faktörler arasında; moleküler oksijen, androjenler, kronik L-arginin alımı ve tekrarlayıcı intrakavernöz PGE1 uygulamaları, azaltan faktörler arasında ise; kastrasyon, denervasyon, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus sayılabilir (24). Hedlund ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada ACh için pozitif boyanan sinir uçlarının aynı zamanda; vazoaktif intestinal peptid(VIP) ve nNOS için de pozitif olduğu; tirozin hidrolaz için pozitif sinir uçlarının ise ACh, VIP ve nNOS için negatif olduğu gösterilmiştir (45). Bu bilgi yapılacak çalışmalarda sinirlerin adrenerjik veya kolinerjik olarak boyanarak tanınabilmesi açısından önemlidir.

İllustrasyonlar: Hazal Aydoğan

Kaynaklar

1. Penile length of healthy young men according to geographical regions of Turkey: measurement outcome of 1,132 cases. Aslan Y, Atan A, Aydın Ö, Nalçacıoğlu V, Tuncel A, Kadioğlu A. *Turk J Urol* 2010;36(1):43-8.
2. Gruenwald I. Male genital anatomy and physiology. The ESSM Syllabus of Sexual Medicine, 2nd Edition. Editor: Porst H, Reisman Y. Amsterdam, Medix Publishers, 2012; 30-40.
3. Vernet D, Nolzco G, Cantini L, et al. Evidence that osteogenic progenitor cells in the human tunica albuginea may originate from stem cells: Implications for Peyronie's Disease. *Biol Rep* 2005;73:1199-210.
4. Al-Shaiji TF, Amann J, and Brock GB. Fractured penis: Diagnosis and management. *J Sex Med* 2009;6:3231-40.
5. Brock G, Hsu G, Nunes L, et al: The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease. *J Urol* 1997; 157: 276-81.
6. Hsu GL, Brock G, Martinez-Pineiro L, et al: Anatomy and strength of the tunica albuginea: its relevance to penile prosthesis extrusion. *J Urol* 1994; 151: 1205-8.
7. Mydlo JH: Surgeon experience with penile fracture. *J Urol* 2001; 166: 526-9.
8. Lee SH, Bak CW, Choi MH, Lee HS, Lee MS, Yoon SJ. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. *BJU Int* 2008 Jan; 101(2): 211-5.
9. Diallo D, Zaitouna M, Alsaïd B, et al. What is the origin of the arterial vascularization of the corpora cavernosa? A computer-assisted anatomic dissection study. *J. Anat.* 2013;223:489-4.
10. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, et al. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. *J Urol* 1989;141(2):437-43.
11. Mulhall JP, Secin FP, Guillonneau B. Artery sparing radical prostatectomy-myth or reality? *J Urol* 2008;179(3):827-31.
12. Coldberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. Penectomy and inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. *Operative Urology*, Editor: Marshall FF, Philadelphia, WB Saunders, 1996; 639.
13. Yang CC, Bradley WE. Peripheral distribution of the human dorsal nerve of the penis. *J Urol* 1998;159:1912-7.
14. Yang CC, Bradley WE. Neuroanatomy of the penile portion of the human dorsal nerve of the penis. *Br J Urol* 1998;82:109-13.
15. Yang CC, Bradley WE. Innervation of the human anterior urethra by the dorsal nerve of the penis. *Muscle&Nerve* 1998;April:514-8.
16. Narayan P, Konety B, Aslam K, Aboseif S, Blumenfeld W, Tanagho E. Neuroanatomy of the external ureth-

- ral sphincter: Implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery. *J Urol* 1995;153:337-41.
17. Song LJ, Lu HK, Wang JP, Xu YM. Cadaveric study of nerves supplying the membranous urethra. *Neuro-urol Urodynam*. 2010;29:592-5.
 18. Yuçel S, Baskin LS. Neuroanatomy of the male urethra and perineum. *BJU Int*. 2003;92:624-30.
 19. Yuçel S, Baskin LS. Identification of communicating branches between the dorsal, perineal and the cavernous nerves of the penis. *J Urol*. 2003;170:153-158.
 20. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS, et al. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 1993;150(1): 73-6.
 21. Colombel M, Droupy S, Paradis V, Lassau JP, Benoit G. Caverno-pudendal nervous communicating branches in the penile hilum. *Surg Radiol Anat*. 1999;21:273-6.
 22. Alsaïd B, Bessedé T, Karam I et al. Coexistence of adrenergic and cholinergic nerves in the inferior hypogastric plexus: anatomical and histochemical study with 3D reconstruction in the human male fetus. *J Anat* 2009;214(5):645-54.
 23. Kozacıoğlu Z, Kiray A, Ergür I, Zeybek G, Degirmenci T, Günlüsoy B. Anatomy of the Dorsal Nerve of the Penis, Clinical Implications. *Urology* 2014;83:121-5.
 24. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell's Urology*, 10th ed. Editors: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012;688-720.
 25. Park K, Seo J, Kang H, Ryu SB, Kim HJ, Jeong GW. A new potential of blood oxygenation level dependent (BOLD) functional MRI for evaluating cerebral centers of penile erection. *Int J Impot Res* 2001;13:73-81.
 26. Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, et al. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain* 2002;125(Pt. 5): 1014-23.
 27. Hull EM, Lorrain DS, DM J, Matuszewich L, et al. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res* 1999; 105:105-16.
 28. Cornil CA, Balthazard J, Motte P, Massotte L, Seutin V. Dopamine activates noradrenergic receptors in the preoptic area. *J Neurosci* 2002;22:9320-30.
 29. Ganong WF. Synaptic and junctional transmission. In: Ganong WF, editor. *Review of medical physiology*. 19th ed. Stamford (CT): Appleton & Lange; 1999. p. 80-112.
 30. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995;75:191-236.
 31. Melis MR, Succu S, Mascia MS, Argiolas A. The activation of gamma aminobutyric acid(A) receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus reduces noncontact penile erections in male rats. *Neurosci Lett* 2001;314:123-6.
 32. Argiolas A. Oxytocin stimulation of penile erection: pharmacology, site, and mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci* 1992;652:194-203.
 33. Sato Y, Zhao W, Christ GJ. Central modulation of the NO/cGMP pathway affects the MPOA-induced intracavernous pressure response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R269-R278.
 34. Van der Ploeg LH, Martin WJ, Howard AD, et al. A role for the melanocortin 4 receptor in sexual function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(17): 11381-6.
 35. Ra S, Aoki H, Fujioka T, Sato F, Kubo T, Yasuda N. In vitro contraction of the canine corpus cavernosum penis by direct perfusion with prolactin or growth hormone. *J Urol* 1996;156:522-5.
 36. Paick JS, Yang JH, Kim SW, Ku JH. The role of prolactin levels in the sexual activity of married men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2006;98(6):1269-73.
 37. Awad A, Alsaïd B, Bessedé T, et al. Evolution in the concept of erection anatomy. *Surg Radiol Anat* 2011;33:301-12.
 38. Christ GJ, Maayani S, Valcic M, Melman A. Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in alpha-adrenoreceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *Br J Pharmacol* 1990;101(2):375-81.
 39. Traish AM, Netsuwan N, Daley J, Padman-Nathan H, Goldstein I, Tajeda IS. A heterogeneous population of alpha 1 adrenergic receptors mediate contraction of human corpus cavernosum smooth muscle to norepinephrine. *J Urol* 1995;153(1):222-7.
 40. Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand* 1990; 139(1): 113-22.
 41. Minhas S, Cartledge JJ, Eardley I, Joyce AD, Morrison JFB. The interaction of nitric oxide and prostaglandins in the control of corporal smooth muscle tone: evidence for production of a cyclooxygenase-derived endothelium-contracting factor. *BJU Int* 2001;87(9):882-8.
 42. Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function: I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 1997;157:1920-5.
 43. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al. Plasma levels of angiotensin II during different penile conditions in the cavernous and systemic blood of healthy men and patients with erectile dysfunction. *Urology* 2001; 58(5):805-10.
 44. Celler S, Rodrigo J, Lobos E, Fernandez P, Serrano J, Moncada S. Selective nitric oxide neurodegeneration in diabetes mellitus—a nitric oxide-dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 1999;128:1804-12.
 45. Hedlund P, Ny L, Alm P, Andersson KE. Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. *J Urol* 2000;164(3 Pt. 1):868-75.

Ereksiyon Fizyolojisi

3

M. Murat Dinçer • Aykut Çolakerol • Serkan Gönültaş

İçindekiler

Giriş	37
1. Ereksiyonun ve Detümesansın Hemodinamiği ve Mekanizması	37
A) Ereksiyonun Santral Nörofizyolojisi	38
a. Ereksiyonun Spinal Kontrolü	38
b. Ereksiyonun Supraspinal Kontrolü	38
c. Paraventriküler Nükleus	38
d. Medial Preoptik Alan	39
e. Diğer Supraspinal Merkezler	39
B) Merkezi Nörotransmisyon	39
a. Oksitosin	39
b. Dopamin	39
c. Serotonin	39
d. Nitrik Oksit	40
e. ACTH ve α -MSH	40
C) Periferik Nörotransmisyon	40

a. Noradrenalin	40
b. Endotelin	40
c. Prostanoidler	40
d. Asetilkolin	41
e. Vazoaktif intestinal Polipeptid (VIP)	41
f. Nitrik Oksit (NO)	41
2. Penil Ereksiyonun Moleküler Fizyolojisi	42
A. Penil Düz Kas Kontraksiyonu	42
a. Düz Kas Kontraksiyonunun Düzenlenmesinin Hücre içi Mekanizması	42
B. Penil Düz Kas Gevşemesi	43
a. Nitrik Oksit (NO) ve Çözülebilir-Guanilat Siklaz (sGC)-siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) Yolu	43
b. cAMP Yolu	44
Kaynaklar	44

GİRİŞ

16. yüzyılda Ambrosie Pare'nin, Üreme Kitabı'nda Ereksiyonu, " **Erkek, cinsel arzu ve istekle ateşlendiğinde kan penisine dolar ve ereksiyon sağlanır**" olarak belirtmesi, günümüze kadar ki penil hemodinamik incelemeler sonucunda oluşan bugünkü bilgilerinin temeli oluşturmuştur (1).

1. EREKSİYONUN VE DETÜMESANSIN HEMODİNAMIĞI VE MEKANİZMASI

Penil ereksiyon; sinirlerin, kan damarlarının ve sinüzoidleri döşeyen endotelyumun katıldığı karmaşık nörovasküler bir sürecin sonucunda oluşmaktadır. Flask peniste; arter, arteriol ve sinüzoidlerde düz kaslar kontrakte haldedir. Cinsel uyarı, kavernoza sinir uçlarından nö-

rotransmitter salınımını başlatmaktadır. Nörotansmitter salınımı ile düz kaslarda gevşeme mekanizmaları aktifleşmekte ve arterlerde, arteriollerde ve sinüzoidlerde dilatasyon gerçekleşmekte ve sistemik dolaşımdan penise kan akımında artış olmaktadır. Subtunikal venöz pleksusun, tunika albuginea ve dilate olmuş sinüzoidler arasında sıkışması ile de venöz akım yavaşlayarak, kavernoözal dokulardaki kan sinüzoidlere hapsolmaktadır. Tunika albugineanın maksimum gerim kapasitesine ulaşması, venöz basıyı giderek arttırarak tama yakın obstrüksiyon oluşturmaktadır. İskiokavernöz kasın kasılması ile basınç daha da artar ve rijid ereksiyon sağlanmış olur (Tümesans Fazı). Rijid ereksiyon fazından sonra ya erektil stimulusun sona ermesi ile ya da ejakülasyon ile düz kaslarda kasılmanın başlaması ile ilk başta geçici bir basınç artışı olmaktadır. Sonrasında intrakavernozal basınç azalması ile venöz kompresyon çözülmekte ve venöz akımın tama yakın bir oranda sistemik dolaşıma tekrar dönmesi sonrası detümesans sağlanmış olmaktadır (1,3,5).

A) Ereksiyonun Santral Nörofizyolojisi

a. Ereksiyonun Spinal Kontrolü

Ereksiyon, hem taktıl uyarı (refleks ereksiyon) hem de supraspinal uyarıdan (psikojenik ereksiyon) kaynaklanmaktadır. Sakral spinal kord, periferik ve supraspinal kaynaklı uyarıcı ve inhibe edici nöral girdileri birleştirerek koordine etmektedir. Sakral spinal kordun total destrüksiyonu, erektil fonksiyonun kaybolmasına sebep olmaktadır (1,2). Bununla birlikte, supraspinal kordu enine kesilmiş olan hastalarda ise taktıl (dokunma duyusu) uyarıya parsiyel bir ereksiyon cevabının olduğu gösterilmiştir (3,1,4). Suprasakral sinyal kaybında fonksiyon gösterebilen sakral spinal refleks, penil dorsal sinirden gelen girdileri ve sakral parasempatikler üzerinden proerektil çıktıları koordine ederek penil

uyarıya ereksiyon cevabını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca sakral merkezler, supraspinal orjinli psikojenik erektil uyarıların bütünleşmesinde hayati rol oynamaktadır. Bu durum, sakral destrüksiyonu olan hastalardaki psikojenik ereksiyon kaybıyla kanıtlanmaktadır.

b. Ereksiyonun Supraspinal Kontrolü

Ereksiyonun supraspinal kontrolü, çoğu deneysel hayvan modelleri olan çalışmalarla kanıtlanmış olan ve tam olarak anlaşılammış bir mekanizmadır. Düşünsel, görsel, dokunsal ve koku uyarılarına supraspinal merkez orjinli ereksiyon cevabı olduğu düşünülmektedir. Hipotalamik ve limbik yolların anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (5).

c. Paraventriküler Nükleus

Hipotalamik paraventriküler nükleus (PVN) ((talamustaki ventral posterior medial çekirdek bölgesinde bulunan küçük hücreler), spinal kordun parvoselüler tabakasından direkt dışarı çıkan premotor nöronları içermektedir (6,7). Bu nöronlar; oksitosin, vasopressin, enkefalin ve dopamin gibi çeşitli nörotransmitterleri içermektedir (8,9).

Hayvan modellerinde, PVN' ye oksitosin, glutamat, nitrik oksit (NO), dopamin agonistleri gibi nöromediatörlerin enjeksiyonu sonrası penil ereksiyon olduğu gözlenmiştir (8,9).

Ek olarak, fare ve maymunlarda da PVN'nin uyarılmasının ereksiyon oluşumuna sebep olduğu bildirilmiştir (10). PVN'nin parvoselüler tabakasının lezyonunun farelerde uzun beklemelemlere ve az miktarda nonkontakt dokunsal olmayan ereksiyonlara sebep olduğu gösterilmiştir (11). Parvoselüler PVN'nin, farelerde dorsal sinir uyarısına cevap verdiği gösterilmiş ve bu durum PVN'nin ereksiyonun supraspinal refleks merkezi olduğu fikrini akıllara getirmiştir (12). PVN, aynı zamanda medial preoptik alandan (MPOA) da girdiler almaktadır (5,13).

d. Medial Preoptik Alan

Hipotalamusun MPOA'sı cinsel davranış için anahtar rol oynamaktadır (14,15). Farelerde ve maymunlarda MPOA stimülasyonunun ereksiyona sebep olduğu gösterilmiştir (10,16). Maymunlarda ereksiyon esnasında MPOA'nın nöronal aktivitesinin arttığı gözlemlenmiştir (17). Enterasan bir şekilde, MPOA lezyonlarında reflektif ve temassız ereksiyonlar etkilenmemektedir (18,19). Ortaya atılan teoride, MPOA'nın olasılıkla cinsel davranışlar için gerekli duyuşsal ve hormonal girdileri birleştirici bir merkez olarak görev aldığı ve bu sinyalleri hipotalamik ve beyin sapındaki PVN gibi erektil kontrolde görev alan yapılara ilettiği dile getirilmektedir (20,13,21).

e. Diğer Supraspinal Merkezler

Hayvan çalışmalarında, ereksiyonla ilişkili bir çok diğer supraspinal alanların var olduğu gösterilmiştir. Maymunlarda, talamusun medial dorsal nükleusu, ventral tegmental bölge, prekallozal singulat kıvrım, subkallozal ve kaudal kıvrımın izole stimülasyonunda ereksiyon cevabı olduğu gözlenmiştir (10). Anestezise ratlarda, hipokampal uyarı sonucunda intrakavernozal basıncın arttığı bilinmektedir. Spinal cinsel refleksin inhibisyonunun azaltıldığı merkez ventral medulla paragigantoselüler retiküler nükleus'ta, lokalize bir grup nörondan oluşmaktadır (22). Bu supraspinal alanların her birinin ayrı ayrı aldığı rol henüz aydınlatılmamıştır.

B. Merkezi Nörotransmisyon

a. Oksitosin

Ereksiyonda, hipotalamusun supraoptik alanındaki ve PVN'deki spinal merkeze giden proerektil nöronlar içinde anahtar rol oynayan nörotransmitterin oksitosin olduğu gösterilmiştir (23,24,25). Laboratuvar hayvanlarında, oksito-

sin antagonistlerinin intraserebroventriküler veya intratekal enjeksiyonunun, ereksiyon indüksiyonunu bloke ettiği görülmüştür. Yine, lateral ventriküllere oksitosin antagonisti enjeksiyonunun temassız ereksiyonda doza bağımlı bir azalma sağladığı ileri sürülmüştür (26). Bu durumun, oksitosinin nonrefleksif bir ereksiyona olanak tanıdığına bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır.

b. Dopamin

Dopaminerjik nöronların, MPOA ve PVN'den kaynaklandığı ve kaudal hipotalamus ve lumbosakral spinal korda doğru uzandığı gösterilmiştir (27). Dopaminin otonomik ve somatik penil refleksin santral regülasyonuna katıldığı düşünülmektedir. Dopamin reseptör agonisti olan apomorfinin farelerde sistematik olarak uygulanmasının penil ereksiyonu azalttığı gösterilmiştir (28). Ek olarak, MPOA'ya apomorfin enjeksiyonunun ereksiyonu kolaylaştırdığı, MPOA'ya dopaminerjik antagonist enjeksiyonunun ise penil refleksi azalttığı saptanmıştır (28,29). PVN'de dopaminerjik nöronların, oksitonerjik nöronları stimüle ettiği düşünülmektedir. Bu durum, oksitosin reseptör antagonisti varlığında apomorfine bağılı ereksiyonun engellediğinin gösterilmesiyle de ortaya konulmuştur (30).

c. Serotonin

Deneyisel hayvan modellerinde, lomber spinal korda uzanan bulbospinal nöronların serotonin (5-HT) içerdikleri bilinmektedir (31). Bir çalışmada, 5-HT'nin cinsel davranışta inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir (32). Bununla birlikte, çelişkili olarak başka bir çalışmada ise 5-HT_{2C} reseptör stimülasyonunun erektil cevapta aracılık ettiği bildirilmiştir (33). Bu nedenle, 5-HT'nin ereksiyondaki rolü tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

d. Nitrik Oksit (NO)

NO, erektil cevapta rol alan başlıca nörotransmitter'dir. MPOA ve PVN gibi bir çok beyin bölgesinde etkilidir (34,35). PNV'ye enjekte edilen NO sentaz (NOS) inhibitörlerinin, dopamin ve oksitosin tarafından indüklenen penil ereksiyonu önlediği gösterilmiştir (36). Ratlarda, temassız ereksiyon esnasında PVN'deki NO üretimini artması, ereksiyon esnasında NO üretimini rol oynadığını doğrulamaktadır. NO ile ilgili daha kapsamlı bilgiler periferik nörotransmisyon kısmında daha ayrıntılı olarak verilecektir.

e. ACTH ve α -MSH

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve alfa-melanosit stimüle edici hormonun (α -MSH), laboratuvar hayvanlarında intraserebroventriküler olarak verildiğinde, erektil cevapta artışa yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu proerektil etkinin, hipotalamus ve limbik sistemde yaygın olarak bulunan melanokortin-3 (MC3) reseptörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir (37). Bu peptidlerin ereksiyondaki rolleri tam anlamıyla bilinmemektedir. Ayrıca, melatonin II, α -MSH'nin sentetik analogunun insanlarda psikojenik impotanza proerektil etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (38).

C. Periferik Nörotransmisyon

a. Noradrenalin

Lokal olarak, erekte penisin detümesansı adrenerjik sinir bağlantıları aracılığıyla sağlanmaktadır. Noradrenalin, adrenerjik sinirlerin bir nörotransmitteri olup, penil düz kas membranındaki adrenerjik reseptörleri aktive etmektedir (39,40). α -adrenerjik sinir lifleri ve reseptörleri, insanlarda kavernoözal cisim ve etrafındaki kavernoöz arterlerde gösterilmiştir (41,42).

In vitro noradrenalin, bir çok hayvan türünde ve insanda kavernoözal dokuda kasılmaya

yol açmaktadır (43,44). Bu nedenle, noradrenalin penil detümesansta rol oynayan önemli bir nöromedyatör'dür (45). Penil ereksiyonun oluşumu sırasında noradrenalin, kavernoözal kanda belirgin olarak azalırken, adrenalinin periferik ve kavernoözal kanda arttığı gösterilmiştir (46). Sempatik sisteme bağlı kontraksiyon, postsinaptik α_{1a} , α_{1b} ve α_{1c} adrenerjik reseptörlerinin uyarılması ile olmaktadır (47). Korpus kavernoözum içine uygulanan α -adrenoseptör blokerleri ereksiyona neden olurken, α -adrenoseptör agonistleri ise detümesansa yol açmaktadır (48,49). Bu bulgular da, α adrenoseptörlerin penil düz kas kontraksiyonu üzerine olan etkilerini desteklemektedir.

b. Endotelin

Bir peptid olan endotelin'in, penil flaksiditenin devamına katkıda bulunduğu savunulmaktadır (50). Endotelin-I, peptid ailesinin bir üyesi olup, endotel ve muhtemelen trabeküler düz kaslardan sentezlenen ve detümesansta rol oynayan etkili bir vazokonstriktör'dür (50,51). In vitro endotelin-1, kavernoözal düz kas liflerini kasmakta ve noradrenalin ile sinerjist etki göstermektedir (52,53). Endotelinin vasküler dokular üzerine olan etkisi ET-A ve ET-B adlı iki reseptör aracılığıyla sağlanmaktadır. ET-A, endotelinin kasıcı etkisini sağlayan ana reseptör iken, ET-B ise endotel içinde etkilidir ve endotel-bağımlı vazodilatatör yanıtı sağlamaktadır. Her iki reseptör için de hücre içi transdüksiyon mekanizması, hücre içi kalsiyum salınımı ve protein kinaz C'nin (pKC) aktivasyonu ile inozitol fosfat mekanizmasının aktive olması gerekmektedir. Endotelinin aynı zamanda, penis içindeki düz kas proliferasyonunu da kontrol ettiği bildirilmektedir (54).

c. Prostanoidler

Prostaglandin- H2 (PG-H2), Prostaglandin-F2 α (PG-F2 α) ve tromboksan-A2'nin de dahil ol-

duğu birçok kasıcı prostanoid insan kavernoöz dokusu tarafından sentezlenmektedir. In vitro çalışmalarda, trabeküler düz kasın spontan aktivitesinden ve tonusundan prostanoidlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (55). Aynı zamanda, in vitro olarak kasıcı prostanoidlerin NO ile eş zamanlı salgılandığı ve onun dilatatör etkisini azalttığı belirtilmiştir (56,57).

Lökotrienler ve anjiyotensin-II de diğer etkili vazokonstriktörlerdir (58). Detümesans; intrensek miyojenik aktivite, adrenerjik nörotransmisyon ve prostanoidler ile endotelinler gibi kasıcı faktörlerin etkisi ile sağlanmaktadır (59). Ekzojen endotelin-1'in kasıcı etkisinin kavernoöz dolaşımdaki RhoA/Rho-kinaz yolu ile olduğu gösterilmiştir (60).

d. Asetilkolin

Penisin kolinerjik inervasyonu, fare ve insan korpus kavernoözünde muskarinik reseptörlerin ve kolinerjik sinir liflerinin varlığı ile kanıtlanmıştır (61,62). Asetilkolin, insan erektil dokularından elektriksel uyarı sonrası salınabilmektedir. Asetilkolinin penil ereksiyondaki etkisi direk olmayıp, presinaptik adrenerjik nöronların inhibisyonu ve endotel hücrelerinden NO salınımını uyarması aracılığı ile indirektir (42).

e. Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP)

VIP'in neden olduğu gevşemenin, NO sentez blokeri N-nitro-L-arjinin ile inhibe edildiği, bu nedenle de VIP'in ereksiyondan sorumlu önemli bir nöromedyatör olduğu bilinmektedir (63). NO'nun gevşetici etkisinde VIP'in uyardığı düz kas gevşemesinin de önemi vardır. Asetilkolin, VIP ve nNOS parasempatik nöronlarda birlikte bulunmaktadır. Asetilkolinin α -1 adrenerjik aktivasyonunu inhibe edici etkisi ile VIP ve NO'nun ereksiyondaki sinerjik etkileri gösterilmiştir (64,65).

f. Nitrik Oksit (NO)

Penil ereksiyondaki en önemli nöromedyatör'dür. NO'nun ilk kez 1979 yılında periferik vasküler düz kaslarda güçlü bir gevşetici etkisinin olduğu gösterilmiştir (66). NO, bir serbest radikal'dir (çift olmayan elektrona sahip molekül). Bu nedenle, yüksek oranda reaktif ve kimyasal olarak stabil olmayan bir moleküldür. Bu molekülün farklı tip memeli hücreleri tarafından sentezlendiği ve düz kas gevşemesi, trombosit reaktivitesi, santral ve periferik nörotransmisyon ve immün hücrelerin sitotoksik aktiviteleri gibi birbirinden farklı bir çok fizyolojik olayın regülasyonunda rol aldığı bilinmektedir(66). Nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile, L-arginin aminoasiti ve moleküler oksijen kullanılarak, NO ve aminoasit L-sitrülin üretilmektedir. Bu reaksiyon için, tetrabiopterin ve nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gerekmektedir. Birbirleri ile %50–60 oranında benzerlik gösteren üç farklı NOS tipi tanımlanmıştır. Benzer iki formdan nöronal NOS (nNOS), sinir sisteminde mevcut iken, endotelial NOS (eNOS), vasküler sistemde bulunmaktadır. Her iki izoform da, aktiviteleri için kalsiyum ve kalmoduline ihtiyaç duymaktadır. Üçüncü form olan indüklenebilir NOS (iNOS) ise, kalsiyumdan bağımsız formdur. İnflamatuvar mediyatörlerin ve bakteriyel ürünlerin indüksiyonunu takiben farklı türdeki hücrelerden izole edilebilmektedir (67,68). nNOS, kolinerjik sinirlerde, eNOS penis endotelinde bulunmaktadır (69,70). Normal fizyolojik şartlarda, iNOS, peniste ekspres olmamaktadır. Bununla birlikte, inflamatuvar mediyatörlerle karşılaşıldığında, ürogenital düz kasta ekspres olduğu gösterilmiştir (71). Yapılarında nNOS bulunan ve NO'yu asetilkolin ile ko-transmitter olarak salgılayan postganglionik parasempatik (kolinerjik) sinirler, artık nitreerjik sinirler olarak adlandırılmaktadır (72,73). Kavernoöz sinirin uyarılması, nitreerjik sinir liflerini aktive ederek, sinir uçlarından NO salınmasına ve penil düz

kas gevşemesine neden olmaktadır (74,75). Farklı hayvan modellerinde, kavernoözal sinirin veya spinal kordun uyarılmasıyla oluşturulan penil ereksiyon, NOS inhibitörleri ile inhibe edilebilmektedir (69,76,77). Dahası, in vitro olarak penil kan damarlarının veya korpus kavernozumun nonadrenerjik/nonkolinerjik uyarılmasıyla oluşan nitreerjik gevşeme yanıtları, NOS inhibitörleri ile bloke edilebilmektedir (74,78,79). NO'nun diğer bir kaynağı da, korpus kavernozumun sinüzoidal ve penil kan damarlarının endotelinde bulunan eNOS'dur. eNOS'un erektil fonksiyondaki rolü, üç teori ile açıklanmaktadır: Birinci teoride, postganglionik kolinerjik liflerden salınan asetilkolin ile endotelden NO serbestleştiği kabul edilmektedir. Asetilkolinin ekzojen uygulanımı, izole korpus kavernozum ve penil arterlerde endotel-bağımlı gevşeme oluşturmaktadır (56,80). Bununla birlikte, atropin ve neostigmin ise, kavernoözal sinir uyarısıyla oluşan penil ereksiyonu inhibe etmemektedir (69,81). Dahası, korpus kavernozumun nörojenik gevşemesi için fonksiyonel bir endotel gerekli değildir (82,83). İkinci teori, stres nedeniyle gelişen eNOS aktivasyonu'dur (84). Ereksiyon esnasında, vasküler ve sinüzoidal lümenin genişlemesi, eNOS aktivasyonuna ve endotelden NO salınımına neden olan strese yol açabilmektedir (84). Üçüncü teoriye göre ise, eNOS'un, kardiovasküler sistemdeki vasküler endotelden bazal NO salınımına benzer şekilde, detümesans sırasında bazal NO düzeyine katkıda bulunabileceği görüşüdür. NOS inhibitörlerinin sistemik kullanımı, bu bazal NO düzeyinden dolayı sistemik kan basıncını arttırabilmektedir (85). Benzer bir durum, penil düz kaslarında da gözlenmiştir. nNOS'un katılımını önleyen sinir blokerlerinin varlığında bile, NOS inhibitörleri penil düz kas tonusunda artışa neden olmaktadır. Böylece ulaşılan sonuçta, nitreerjik sinirlerdeki nNOS'dan elde edilen NO, düz kas gevşemesinin büyük bölümünden ve gevşemenin başlatılmasından sorumlu iken,

eNOS' dan elde edilen NO ise, ereksiyonun devamlılığına katkıda bulunmaktadır. nNOS'un penil ereksiyon oluşumundaki rolü ayrıntılı olarak saptanmasına rağmen, genetik olarak oluşturulan nNOS'dan yoksun fareler fertildirler ve penislerinde sağlam bir nörojenik NO üretimi mevcuttur (86). Bu çelişki, farelerin penislerinde nNOS varyantının (PnNOS=Penil nNOS) varlığının saptanmasıyla çözümlenmiştir (87). İlginç olarak, nNOS'un santral sinir sistemi yanıtı (CnNOS), rat penisinde önemli miktarda saptanmamıştır. Bundan dolayı, PnNOS'un, bu hayvanlarda ana sorumlu nNOS varyantı olduğu sonucu çıkarılabilmektedir (87). nNOS'un, insan penisindeki varyantlarını ve bunların erektil disfonksiyonun gen terapisindeki potansiyellerini saptamak için daha ileri çalışmalar ihtiyaç vardır (88). nNOS'un, penisteki aktivitesinin androjenlerle düzenlendiği saptanmıştır. Erişkin ratların kastrasyonu, kavernoözal sinirin uyarısıyla oluşan erektil yanıtı ve penisteki nNOS aktivitesini azaltmakta ve her iki değişiklik de, androjen uygulanması ile engellenebilmektedir (89,90).

2. PENİL EREKSİYONUN MOLEKÜLER FİZYOLOJİSİ

A. Penil Düz Kas Kontraksiyonu

Penil düz kas tonusu, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonu ve hücrenin kalsiyumun kontraktile etkisine olan duyarlılığı ile kontrol edilmektedir. Kasıcı ve gevşetici faktörlere etkin olan kalsiyum duyarlılığı ve kalsiyumu arttıran mekanizmalara verilen net yanıtlar düz kas tonusunu düzenlemektedir.

a. Düz Kas Kontraksiyonunun Düzenlenmesinin Hücre İçi Mekanizması:

Yukarıda anlatılan uyarıcı maddeler tarafından penil düz kası aktive edildiğinde, hücre içi ser-

best kalsiyum konsantrasyonu $[Ca^{++}]$ artmaktadır. $[Ca^{++}]$ düzeyindeki bu artış, fosfolipaz C ve inozitol trifosfat (IP3) gibi birçok sinyal mekanizmalarının aktivasyonuna sekonder olarak, sarkoplazmik retikulum gibi hücre içi depolardan kalsiyum salınımı ve/veya kalsiyumun ekstraselüler alandan hücre içine geçişini sağlayan düz kas hücre membranı üzerindeki kalsiyum kanallarının açılması sonucunda oluşmaktadır. Bu artış geçicidir ve $[Ca^{++}]$ düzeyi bazal seviyelerine dönmeye bile kasıcı aktivite devam etmektedir. Bu geçici fazda, $[Ca^{++}]$ 'daki artış, kalsiyum kalmodulin bağımlı miyozin hafif zincirli kinaz (myosin light chain kinase=MLCK) aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktif MLCK, miyozin kısa zinciri (myosin light chain=MLC20) fosforize eder ve böylece düz kas kontraksiyonu başlamaktadır (91,92). Hücre içi $[Ca^{++}]$ düzeyi bazal seviyesine döndüğünde, kalsiyum-duyarlılaşma yolları ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalardan birisi de, G proteinlerinin bağlandığı uyarıcı reseptörlerin varlığıdır. Böylece, $[Ca^{++}]$ 'da değişiklik olmadan kalsiyum duyarlılığı arttırılarak kontraksiyon sağlanabilmektedir. Bu yol, Rho-kinazı aktive eden küçük monomerik bir G protein olan RhoA'yı içermektedir. Aktif Rho-kinaz, fosforile olur ve böylece düz kas miyozin fosfatazının regülatör alt birimini (SMPP-1 M) inhibe ederek, kalsiyum miyofilamentlerinin duyarlılaşması sağlar (93). RhoA ve Rho-kinazın, penil düz kasından salındığı gösterilmiştir (94,95). İlginç olarak, RhoA, kavernozaal düz kasta vasküler düz kasa oranla 17 kat daha fazla salgılanmaktadır (95). Selektif Rho-kinaz inhibitörünün in vitro olarak, insan korpus kavernozaumunda gevşeme meydana getirdiği ve hayvan modellerinde ise, penil ereksiyonu indüklediği gösterilmiştir (96,97). Dominant negatif RhoA verilmiş olan anestezi altındaki ratlarda, kontrol grubu denekler ile kıyaslandıklarında erektil fonksiyonda artış görülmüştür (98). Bütün bunların sonucunda, penil düz kasların fazik kontraksiyonunun, $[Ca^{++}]$ 'daki artış ile düzenlendiği

ve tonik kontraksiyonun ise, kalsiyuma duyarlı yollar tarafından yönetildiği sonucuna ulaşılmaktadır (99).

B) Penil Düz Kas Gevşemesi

Ereksiyon oluşumundaki ilk olay, penil arterlerin (kavernözal arter ve heliksin arterler) dilatasyonudur. Bunun sonucunda, laküner alan içine olan kan akımı artmakta ve kavernozaal içi basınç yükselmektedir. Arteriyel dilatasyonu takiben, trabeküler düz kas gevşer ve böylece laküner alan kompliansı artarak kanın burada yoğunlaşması sağlanır.

Düz kas gevşemesi, sarkoplazmada bulunan serbest kalsiyum seviyesinin azalmasının bir sonucudur. Kalmodulin, hafif zincir kinazdan ayrılarak onu inaktive eder. Miyozinin, miyozin hafif zincir fosfataz ile defosforilize olarak aktin filamanından ayrılması, kas gevşemesi ile sonuçlanmaktadır (100). cAMP ve cGMP, düz kas gevşemesindeki ikincil habercilerdir. cAMP ve cGMP, bunlara bağımlı protein kinazları aktive etmektedir. Bu olay sonucunda:

- 1- Potasyum kanalları açılır ve hiperpolarizasyon olur,
- 2- Hücre içi kalsiyum, endoplazmik retikulumda tecrit edilir (sekestrasyon),
- 3- Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile kalsiyum girişi bloke olur

Tüm bunların sonucunda da sitozolik serbest kalsiyum düşer ve düz kas gevşemesi olur.

a. Nitrik Oksit (NO) ve çözülebilir-Guanilat Siklaz (sGC)-siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) Yolu:

Klasik nörotransmitterler (asetilkolin, noradrenalin vb) gibi diğer düzenleyici maddelerden farklı olarak, NO, hücre içerisinde spesifik bir reseptöre bağlı değildir. Gaz molekülü olan NO, sitoplazmada bulunan, çözülebilir sGC'yi hedefleyerek hücre membranından geçmektedir. NO'nun sGC'ye bağlanması, proteinde deği-

şikliklere neden olmakta ve aktivitesi artmaktadır. Aktive olan sGC, guanosin-5'-trifosfatın (GTP), guanosin-3', 5' sıklık monofosfata (cGMP) dönüşümünü katalize eder. Böylece, NO stimülasyonu olduğunda hücre içi cGMP konsantrasyonları artar. Artmış cGMP konsantrasyonları, cGMP bağımlı protein kinaz tip 1'in (cGK1=Protein kinaz G=PKG) aktivasyonuna yol açar. Aktif cGK1'in iyon kanalları üzerine etkisi (L-tipi kalsiyum kanallarını kapatıp potasyum kanallarını açar), hücre içi kalsiyum deposu gibi hizmet veren endoplazmik retikulumda çeşitli reseptörler üzerine etkisi ve Rho-kinaz yolu gibi kalsiyum duyarlı yolların inhibisyonu ile oluşan membran hiperpolarizasyonu sayesinde düz kasta gevşemesine neden olmaktadır (101). cGMP, fosfodiesteraz tip 5 (PDE₅) tarafından inaktif GMP'ye metabolize olmaktadır. Nitrerjik sinir stimülasyonu veya ekzojen NO uygulaması, korpus kavernozumda hücre içi cGMP konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır (102-103). Selektif sGC inhibitörlerinin, penil düz kasta nitrerjik gevşemeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (104,105). Tüm bu bulgular, nitrerjik nörotransmisyonun penil düz kasta cGMP konsantrasyonlarının artması ve sGC stimülasyonu yolu ile idare edildiği görüşünü desteklemektedir. Moleküler oksijen, androjen, uzun süreli L-arjinin kullanımı ve tekrarlayan intrakavernözal prostaglandin E1 enjeksiyonları, NOS aktivitesini ve NO salınımını artırmaktadır (106,107). Kastrasyon, denervasyon, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus ise NOS aktivitesini azaltmaktadır (108).

b. cAMP Yolu

Otonomik sinirlerdeki vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), VIP reseptörleri (VIP-R), düz kas tarafından sentez edilen prostaglandin-E (PG-E1 ve PGE2), prostaglandin EP-reseptörleri (EP-R) ve nöral veya dolaşımda bulunan katekolaminler, beta-2 reseptörleri üzerinden cAMP oluşumunu katalize eden adenilat siklazın (AC)

aktivasyonuna neden olmaktadır (109). cAMP, daha sonra cGK1'le benzer etkilere sahip protein kinaz A'yı (PKA) uyarmaktadır. AC-cGMP yolu, erektil fizyolojide küçük bir rol oynayabilmekle birlikte, ekzojen olarak stimule edilmesi (erektil disfonksiyon tedavisi için PG-E1 uygulaması gibi), penil düz kasın gevşemesinde etkili bir yol olduğunu kanıtlamaktadır (110).

KAYNAKLAR

1. Bors E & Comarr AE. Neurological disturbances in sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. *Urological Survey*. 1960;10: 191-222.
2. Comarr AE. Sexual concepts in traumatic cord and cauda equina lesions. 1971; 106 (3): 375-8.
3. Giuliano F, Rampin O, Bernabe J & Rousseau JP. Neural control of penile erection in the rat. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1995;55(1-2): 36-44.
4. Chapelle PA, Durand J & Lacert P. Penile erection following complete spinal cord injury in man. *British Journal of Urology*. 1980; 52(3): 216-9.
5. Giuliano F & Rampin O. Neural control of erection. *Physiology & Behavior*. 2004 ; 83(2): 189-201.
6. Luiten PG, ter Horst GJ, Karst H & Steffens AB. The course of paraventricular hypothalamic efferents to autonomic structures in medulla and spinal cord. *Brain Research*. 1985; 329 (1-2): 374-8.
7. Wagner CK & Clemens LG. Projections of the paraventricular nucleus of the hypothalamus to the sexually dimorphic lumbosacral region of the spinal cord. *Brain Research*. 1991; 539(2): 254-62.
8. Argiolas A & Gessa GL. Central functions of oxytocin. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1991; 15(2): 217-31.
9. Argiolas A & Melis MR. Oxytocin-induced penile erection. Role of nitric oxide. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1995; 395: 247-54.
10. MacLean PD & Ploog DW. Cerebral representation of penile erection. *Journal of Neurophysiology*. 1962; 25: 29-55.
11. Liu YC, Salamone JD & Sachs BD. Impaired sexual response after lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats. *Behavioral Neuroscience*. 1997; 111(6): 1361-7.
12. Yanagimoto M, Honda K, Goto Y & Negoro H. Afferents originating from the dorsal penile nerve excite oxytocin cells in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *Brain Research*. 1996; 733(2): 292-6.
13. Giuliano F & Rampin O. Central neural regulation of penile erection. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2000; 24(5): 517-33.

14. MacLean PD, Denniston RH & Dua S. Further studies on cerebral representation of penile erection: Caudal thalamus, midbrain, and pons. *Journal of Neurophysiology*. 1963; 26: 274-93.
15. Paredes RG & Baum MJ. Role of the medial preoptic area/anterior hypothalamus in the control of masculine sexual behavior. *Annual Review of Sex Research*. 1997; 68-101.
16. Courtois FJ & Maccougall JC. Higher CNS control of penile responses in rats: The effect of hypothalamic stimulation. *Physiology & Behavior*. 1988; 44(2): 165-71.
17. Oomura Y, Yoshimatsu H & Aou S. Medial preoptic and hypothalamic neuronal activity during sexual behavior of the male monkey. *Brain Research*. 1983; 266(2): 340-43.
18. Liu YC, Salamone JD & Sachs BD. Lesions in medial preoptic area and bed nucleus of stria terminalis: Differential effects on copulatory behavior and noncontact erection in male rats. *The Journal of Neuroscience*. 1997; 17(13): 5245-53.
19. Stefanick ML & Davidson JM. Genital responses in noncopulators and rats with lesions in the medial preoptic area or midthoracic spinal cord. *Physiology & Behavior*. 1987; 41(5): 439-44.
20. McKenna KE. Central control of penile erection. *International Journal of Impotence Research*. 1998; 10(Suppl 1): S25-S34.
21. McKenna KE. Some proposals regarding the organization of the central nervous system control of penile erection. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2000; 24(5): 535-40.
22. Marson L & McKenna KE. The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain Research*. 1990; 515(1-2): 303-8.
23. Andersson KE & Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiological Reviews*. 1995; 75(1): 191-236.
24. Tang Y, Rampin O, Giuliano F, Ugolini G. Spinal and brain circuits to motoneurons of the bulbospongiosus muscle: Retrograde transneuronal tracing with rabies virus. *The Journal of Comparative Neurology*. 1999; 414(2): 167-92.
25. Veronneau-Longueville F, Rampin O, Freund-Mercier MJ et al. Oxytocinergic innervation of autonomic nuclei controlling penile erection in the rat. *Neuroscience*. 1999; 93(4): 1437-47.
26. Melis MR, Spano S, Succu S & Argiolas A. The oxytocin antagonist d(CH2)5Tyr(Me)2-Orn8-vasotocin reduces non-contact penile erections in male rats. *Neuroscience Letters*. 1999; 265(3): 171-4.
27. Skagerberg G & Lindvall O. Organization of diencephalic dopamine neurones projecting to the spinal cord in the rat. *Brain Research*. 1985; 342(2): 340-51.
28. Pehek EA, Thompson JT, Eaton RC, Bazzett TJ & Hull EM. Apomorphine and haloperidol, but not domperidone, affect penile reflexes in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1988; 31(1): 201-8.
29. Warner RK, Thompson JT, Markowski VP et al. Microinjection of the dopamine antagonist cis-flupenthixol into the MPOA impairs copulation, penile reflexes and sexual motivation in male rats. *Brain Research*. 1991; 540(1-2): 177-82.
30. Argiolas A, Collu M, D'Aquila P, Gessa GL, Melis MR & Serra G. Apomorphine stimulation of male copulatory behavior is prevented by the oxytocin antagonist d(CH2)5 Tyr(Me)-Orn8- vasotocin in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1999; 33(1): 81-3.
31. Andersson KE. Neurophysiology/pharmacology of erection. *International Journal of Impotence Research*. 2001; 13(Suppl 3): S8-S17.
32. Bitran D & Hull EM. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1987; 11(4): 365-89.
33. Bancila M, Verge D, Rampin O, et al. "5-hydroxytryptamine(2C) receptors on spinal neurons controlling penile erection in the rat". *Neuroscience*. 1999; 92(4): 1523-37.
34. Chen KK, Chan SH, Chang LS & Chan JY. Participation of paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat. *The Journal of Urology*. 1997; 158(1): 238-44.
35. Sato Y, Horita H, Kurohata T, Adachi H & Tsukamoto T. Effect of the nitric oxide level in the medial preoptic area on male copulatory behavior in rats. *The American Journal of Physiology*. 1998; 274(1 Pt 2): R243-R247.
36. Melis MR, Succu S, Iannucci U & Argiolas A. Oxytocin increases nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats: Correlation with penile erection and yawning. *Regulatory Peptides*. 1997; 69(2): 105-11.
37. Wikberg JE. Melanocortin receptors. Perspectives for novel drugs. *European Journal of Pharmacology*. 1999; 375(1-3): 295-310.
38. Wessels H. Melanocortin receptor agonists, penile erection, and sexual motivation. Human studies with Melanotan II. *International Journal of Impotence Research*. 2000; 12(4): 74-9.
39. Hedlund H, Andersson KE. Comparison of responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol*. 1985; 5: 81-8.
40. Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, Krone RJ, Goldstein I. Modulation of adrenergic activity in penile cavernosum. *J Urol*. 1989; 142: 1117-21.
41. Costa PM, Soulie-Vassal L, Sarrazin B, Rebillard X, Navratil H, Bali JP. Adrenergic receptors on smooth muscle cells isolated from human penile corpus cavernosum. *J Urol*. 1993; 150: 859-63.
42. Adaikan PG, Karim SM. Adrenoreceptors in the human penis. *J Auton Pharmacol*. 1981; 1: 199-203.

43. Carati CJ, Goldie RG, Warton A, Henry PJ. Pharmacology of the erdile tissue of the canine penis. *Pharmacol Res Comm.* 1985; 17: 951-66.
44. Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. Norepinephrine involvement in penile detumescence. *J Urol.* 1990;143:1264-6.
45. Becker AJ, Uckert Si, Stief CG, et.al. Plasma levels of cavernous and systemic norepinephrine and epinephrine in men during different phases of penile erection. *J Urol.* 2000; 164: 573-7.
46. Traish AM, Gupta S, Toselli P, Saenz de Tejada I,Goldstein I, Moreland RB. Identification of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum tissue and in cultured trabecular smooth muscle cells. *Receptor.* 1995, 5: 145-57.
47. Choppin A, Blue DR, Hegde SS, et.al. Evaluation of oral r070-0004/003, an alpha 1 Adrenoceptor antagonist, in the treatment of male erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2001; 13: 157-61.
48. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry.* 1983; 143: 332-37.
49. Brindley GS. A new treatment for priapism. *Lancet.* 1984; 2: 220-1.
50. Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand.* 1990; 139: 113-22.
51. Saenz de Tejada I, Carson MP, De Las Morenas A, Goldstein I, Traish AM. Endothelin: Localization, synthesis, activity and receptor types in the human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol.* 1991; 261: H1078-85.
52. Lau LC, Adaikan PG, Ratnam SS. Effect of endothelin-1 on the human corpus cavernosum and penile vasculature. *Asia Pacific J Pharmacol.* 1991; 6: 287-92.
53. Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol.* 1997; 157: 1920-25.
54. Giraldi A, Serels S, Autieri M, Melman A, Christ GJ. Endothelin-1 as a putative modulator of gene expression and cellular physiology in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol.* 1998; 160: 1856-62.
55. Christ GJ, Maayani S, Valcic M, Melman A. Pharmacological studies of human erectile tissue: Characteristic of spontaneous contractions and alteration in alphaadrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *Br J Pharmacol.* 1990, 101: 375-81.
56. Azadzoi KM, Kim N, Brown ML, Goldstein I, Co hen RA, Saenz de Tejada I. Modulation of penile corpus cavernosum smooth muscle tone by endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products. *J Urol.* 1992; 147: 220-5.
57. Minhas S, Cartledge JJ, Eardley I, Joyce AD, Morrison JF. The interaction of nitric oxide and prostaglandins in the control of corporal smooth muscle tone: evidence for production of a cyclooxygenase-derived endothelium-contracting factor. *BJU Int.* 2001; 87: 882-8.
58. Mills TM, Chitaley K, Lewis RW. Vasoconstrictors in erectile physiology. *Int J Impot Res.* 2001; 5: 29-34.
59. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penil erection. *Physiol Rev.* 1995; 75: 191-236.
60. Minorsky N, Savage DD, Dail WD. Autoradiographic evidence of muscarinic cholinergic receptors in the corpora cavernosa penis. *J Auton Nerv Sys.* 1988; 23: 1-8.
61. Traish AM, Carson MP, Kim N, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Characterization of muscarinic acetylcholine receptors in human penile corpus cavernosum: studies on whole tissue and cultured endothelium. *J Urol.* 1990; 144: 1036-40.
62. Kim YC, Kim JH, Davies MG, Hagen PO, Carson CC. 3rd. Modulation of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-mediated relaxation by nitric oxide and prostanoids in the rabbit corpus cavernosum. *J Urol.* 1995; 153: 807-10.
63. Hedlund P, Alm P, Andersson KE. NO synthase in cholinergic nerves and NOinduced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. *Br J Pharmacol.* 1999; 127: 349-60.
64. Aoki H, Matsuzaka J, Yeh KH, et.al. Involvement of yasoactive intestinal peptide (VIP) as a humoral mediator of penile erectile function in the dog *J Androl.* 1994; 15: 174-82.
65. Sazova O, Kadioglu A, Gurkan L, et.al. Intracavernous administration of SIN-1 +VIP in an in vivo rabbit model for erectile function. *Int J Impot Res.* 2002; 14: 44-49.
66. Draznin MB, Rapoport RM, Murad F. Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. *Int J Biochem.* 1986; 18: 917-28.
67. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide. Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 109-42.
68. Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J.* 1995; 9: 1319-30.
69. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: aphysiologic mediator of penile erection. *Science.* 1992; 257: 401-3.
70. Dail WG, Barba V, Leyba L, Galindo R. Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. *Cell Tissue Res.* 1995; 282: 109-16.
71. Celtek S, Moncada S. Modulation of noradrenergic responses by nitric oxide from inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide.* 1997; 1: 204-10.
72. Hediund P, Alm P, Andersson KE. NO synthase in cholinergic nerves and NOinduced relaxation in

- the rat isolated corpus cavernosum. *Br J Pharmacol.* 1999; 127:349-60.
73. Moncada S, Higgs EA, Furchgott RF. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev.* 1997; 49: 137-42.
 74. Ignarro U, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukoto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 170: 843-50.
 75. Leone AM, Wiklund NP, Hokfelt T, Brundin L, Moncada S. Release of nitric oxide by nerve stimulation in the human urogenital tract. *Neuroreport.* 1994; 5: 733-6.
 76. Holmquist F, Stief CG, Jonas U, Andersson KE. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit. *Acta Physiol Scand.* 1991; 143: 299-304.
 77. Trigo-Rocha F, Aronson WJ, Hohenfellner M, Ignarro LJ, Rajfer J, Lue TF. Nitric oxide and cGMP. mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. *Am J Physiol.* 1993; 264: H419-22.
 78. Holmquist F, Hedlund H, Andersson KE. L-N9-nitro arginine inhibits non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of human isolated corpus cavernosum. *Acta Physiol Scand.* 1991; 141: 441-2.
 79. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro U. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New Engl J Med.* 1992; 326: 90-4.
 80. Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein I, et.al. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol.* 1988; 254: H468-72.
 81. Britney GS. Pilot experiments on the action of drugs injected into human corpus cavernosum of penis. *Br J Pharmacol.* 1986; 87: 495-500.
 82. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 1991; 88: 112-8.
 83. Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda M, Fujimiya M, Toda N. Effects of endothelial impairment by saponin on the responses to vasodilators and nitric oxide stimulation in isolated canine corpus cavernosum. *Br J Pharmacol.* 1999; 127: 802-8.
 84. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, et.al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99:4061-6.
 85. Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86: 3375-8.
 86. Burnett AL, Nelson RJ, Calvin DC, et.al. Nitric oxide-dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol Med.* 1996; 2: 288-96.
 87. Gonzalez-Cadavid NF, Burnett AL, Magee TR, et.al. Expression of penile neuronal nitric oxide synthase variants in the rat and mouse penile nerves. *Biol Reprod.* 2000;63: 704-14.
 88. Magee TR, Ferrini M, Garban HJ, et.al. Gene therapy of erectile dysfunction in the rat with penile neuronal nitric oxide synthase. *Biol Reprod.* 2002; 67: 1033-41.
 89. Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod.* 1996; 55: 567-74.
 90. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod.* 1999, 61: 1012-6.
 91. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature.* 1993; 361: 315-25.
 92. Himpens B, Missiaen L, Casteels R. Ca²⁺ homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res.* 1995; 32: 207-19.
 93. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol.* 2000; 522: 177- 85.
 94. Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ, Kell P, Moncada S, Cellet S. Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. *Int J Impot Res* 2002; 14: 1-7.
 95. Wang H, Eto M, Steers WD, Somlyo AP, Somlyo AV. RhoA mediated Ca²⁺ sensitization in erectile function. *J Biol Chem.* 2002; 277: 30614-21.
 96. Chitaley K, Wingard CJ, Webb CR, et.al. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nat Med.* 2001; 7: 119-22.
 97. Rees RW, Ralph DJ, Royle M, Moncada S, Cellet S. Y-27632, an inhibitor of Rho-kinase, antagonizes noradrenergic contractions in the rabbit and human penile corpus cavernosum. *Br J Pharmacol.* 2001; 133: 455-58.
 98. Chitaley K, Bivalacqua TJ, Champion HC, et.al. Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA enhances erectile function in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 298: 427-32.
 99. Cellet S, Rees RW, Kalsi JA. Rho-kinase inhibitor, soluble guanylate cyclase activator and nitric oxide releasing PDE5 inhibitor: novel approaches to erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002; 11: 1563-73.
 100. Christ GJ, Spray DC, Brink PR. Characterization of K currents in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Androl.* 1993; 14: 319-28.
 101. Hobbs AJ. Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling. *Trends Pharmacol Sci.* 1997; 18: 484-41.
 102. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A. Endothelin-I

- as a putative modulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *J Urol.* 1995; 153: 1998-2003.
103. Dahiya R, Trigo-Rocha F, Brock G, Narayan P, Lue TF. Sodium nitroprusside and neurostimulation cause increased levels of cyclic guanosine monophosphate and not cyclic adenosine monophosphate during canine penile erection. *Biochem Mol Bio Int.* 1993; 29: 167-73.
104. Cellek S, Kasakov L, Moncada S. Inhibition of nitroergic relaxations by a selective inhibitor of the soluble guanylate cyclase. *Br J Pharmacol.* 1996; 118: 137-40.
105. Recio P, Lopez PG, Hernandez M, Prieto D, Contreras J, Garcia-Sacristan A. Nitroergic relaxation of the horse corpus cavernosum: Role of cGMP. *Eur J Pharmacol* 1998;351: 85-94.
106. Escrig A, Marin R, Mas M. Repeated PGE 1 treatment enhances nitric oxide and erection responses to nerve stimulation in the rat penis by upregulating constitutive NOS isoforms. *J Urol.* 1999; 162: 2205-10.
107. Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, et. al. A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol.* 2000;163: 1992-8.
108. Magee TR, Ferrini MG, Davila HH, et. al. Protein Inhibitor of Nitric Oxide Synthase (NOS) and the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Are Expressed in the Rat and Mouse Penile Nerves and Colocalize with Penile Neuronal NOS. *Biol Reprod.* 2003; 68: 478-88.
109. Daley JT, Brown ML, Watkins MT, et. al. Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. Regulation by oxygen tension. *J Urol.* 1996; 155: 1482-7.
110. Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, et.al. Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 2349-54.

Erektile Disfonksiyonlu Hastalarda Tanı ve Değerlendirme

4

Selahittin ayan

İçindekiler

Giriş	49
Öykü Alınması	49
Fizik Muayene.	50
Sorgulama Formları	51
Laboratuvar Testleri	53
Hormonal Değerlendirme	53
Nokturnal Penil Tümesans (NPT) Testi.	55
İntrakavernozal Enjeksiyon ve Stimulasyon Testi.	55
Radyolojik Yöntemler	55
Kardiyovasküler Sistem ve Cinsel Aktivite	55
Kaynaklar	55

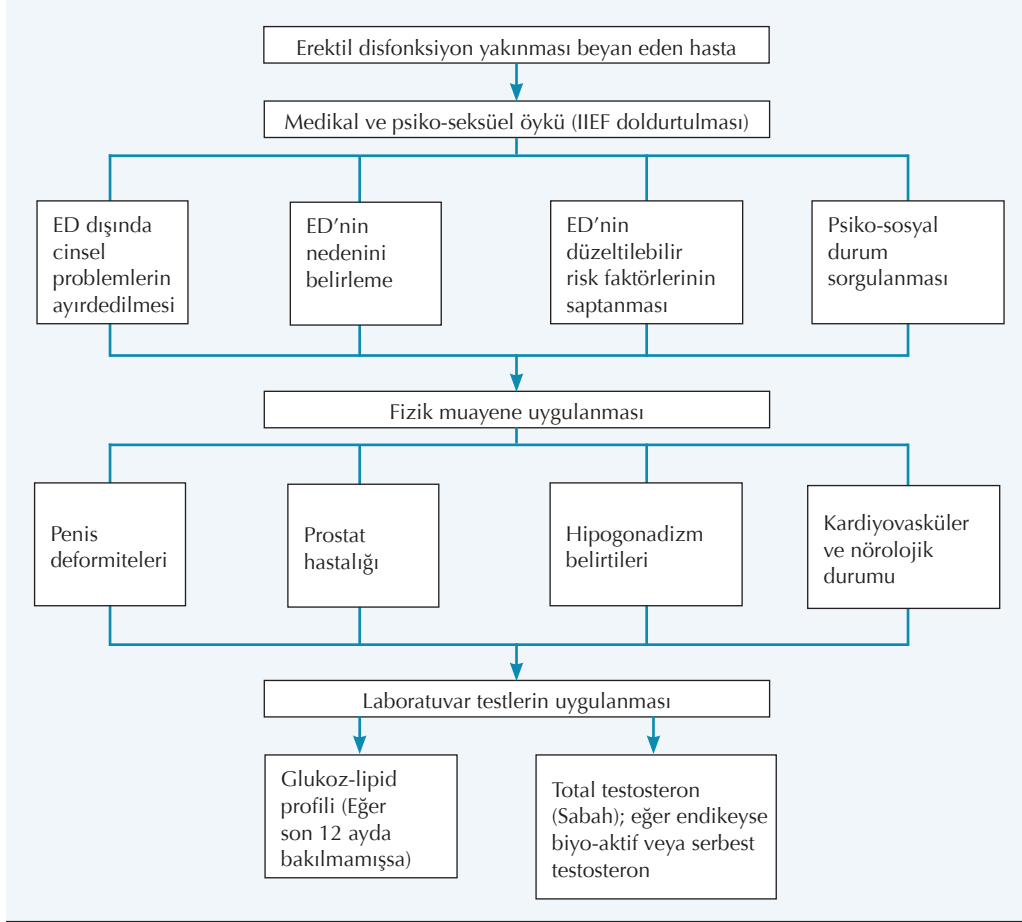
GİRİŞ

Erkeklerde erektil işlev bozukluklarında tanı koymak için gerekli değerlendirme; ayrıntılı tıbbi ve psiko-seksüel öykü, ereksiyon fonksiyonlarını sorgulayan bir standart sorgulama formu, fizik muayene ve gereğinde laboratuvar ve radyolojik testlerini içermelidir (1). Tablo 1’de erektil disfonksiyon yakınması ile başvuran bir hastada standart temel değerlendirme algorit-

mi özetlenmektedir (1). EAU Kılavuzu kanıt düzeylerine göre ED tanı ve değerlendirmesinde öneriler tablo 2’te özetlenmektedir.

Öykü Alınması

Ayrıntılı alınan tıbbi ve psiko-seksüel öykü, tanısal değerlendirmenin en önemli kısmıdır. Öykünün rahat bir ortamda alınması ve hastanın yakınmalarını anlatırken kendini rahat hisset-

TABLO 1. Eretil disfonksiyon yakınması ile başvuran bir hastada standart temel değerlendirme algoritmi (1).

mesi tanıya daha hızlı ulaşmayı kolaylaştıracaktır. Öykü, ereksiyon kalitesi, gece ereksiyonlarının varlığı, erektile işlev bozukluğunun süresi, ejakülasyon varlığı ve süresi, cinsel arzusun düzeyi, önceki ilişkilerinde cinsel beraberliğin düzeyi ve kadın partnerin cinsel fonksiyonlarının sorgulanmasını da içermelidir (2). Öykü sırasında elde edilen bulgularla erektile işlev bozukluklarının etiyolojik tipi hakkında fikir sahibi olunabilir. Örneğin gece ereksiyonlarının varlığı, erektile işlev bozukluğunun ani başlangıcı, anksiyete, korku gibi psikolojik problemlerin varlığı ve kadın partnerdeki sorunlar ilk olarak

psikojenik kaynaklı erektile işlev bozukluklarını akla getirirken, gece ereksiyonlarının olmaması, bozukluğun ilerleyen zamanla görece artması, yaşlanma, diyabet ve damar hastalıkları gibi sistemik hastalık varlığında ilk olarak organik kaynaklı erektile işlev bozuklukları düşünülmelidir (3).

Fizik Muayene

Fizik muayenede genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistem hastalıklarını irdeleyebilecek organlardan göğüsler, saç kıllarının

TABLO 2. EAU Kılavuzu kanıt düzeylerine göre ED tanı ve değerlendirilmesinde öneriler (1)

	Kanıt düzeyi	Öneri derecesi
Kapsamlı bir tıbbi ve cinsel öykü alınması gereklidir.	3	B
Geçerliliği kanıtlanmış sorgulama formu kullanımı ED alt tipini belirlemede ve tedavi etkisini karşılaştırmada yardımcı olabilir.	3	B
ED'nin başlangıç değerlendirilmesinde fizik muayene, ED ilişkili tıbbi hastalıkların belirlenmesi açısından gereklidir.	4	B
Serum glukoz-lipid profili ve total testosteron düzeyini içeren rutin laboratuvar testleri, düzeltilebilir patolojilerin saptanması ve yaşam stili değişiklikleri ile önlenmesi açısından gereklidir.	4	B
Daha spesifik ileri tanı testleri sadece bazı durumlarda endikedir.	4	B

dağılımı, testisler ve penis dikkatli olarak incelenmelidir (4,5). Ürogenital organların fizik muayenesi sırasında peniste bir Peyronie hastalığı, pre-kanseröz veya kanseröz bir penis kanseri varlığı, rektal tuşede benign veya malign prostat hastalığı, testislerin hacimleri ölçümü ile bir hipogonadizm varlığı kolaylıkla anlaşılabilir. Ayrıca şüpheli bir endokrin hastalık düşünüldüğünde tiroid bezi muayenesi, vasküler hastalık olasılığında femoral ve pedal pulsasyon varlığı ve nörolojik bir bozukluk olasılığında genital ve perineal duyu incelenmelidir. Son 3-6 ayda kardiyolojik muayene geçirmeyen hastalarda bir kan basıncı ve nabız ölçümü uygulanmalıdır (1).

Sorgulama Formları

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak ereksiyon fonksiyonları daha objektif ve standart bir sorgulama formu ile değerlendirilebilir. Ereksiyon fonksiyonlarını sorgulayan çeşitli yöntemler olmasına karşın daha standart bir sorgulama formu olan uluslararası ereksiyon fonksiyonlarını sorgulama indeksi (IIEF) 15 soru ile erektile fonksiyon, orgazm fonksiyonu, cinsel arzu, cinsel ilişki yeterliliği ve genel memnuniyet olmak üzere 5 işlevi değerlendirir (6-8). Bu form türkçeye çevrilmiş ve geçerliliği sağlanmıştır. Sorgulama formları ile etiyolojik tanı sağlanmaz,

ancak mevcut problemin ciddiyeti hakkında bilgi sahibi olunur. Tablo 3'te gösterilen IIEF-6 soru ile elde edilen yanıtlara göre toplam skorum <10 olması durumunda ciddi (ağır) erektile disfonksiyon, 11-16 arası skor ile orta derecede erektile disfonksiyon, 17-21 arası skor ile hafif-orta derecede erektile disfonksiyon, 22-25 arası skor ile hafif erektile disfonksiyon varlığından bahsedilirken, toplam skorum ≥ 26 olması normal ereksiyon fonksiyonlarını gösterir.

Cinsel işlevlerin ereksiyon fonksiyonları gibi diğer temel fonksiyonu olan ejakülasyon fonksiyonu da sorgulanmalıdır. Erektile disfonksiyon yakınması ile başvuran erkeklerde erken boşalma, geç boşalma veya retrograd ejakülasyon sorunları gözlenebilir. Ejakülasyon fonksiyonu sorgulama formu tablo 4'te gösterilmektedir. Kısaltılmış şekliyle dört sorudan oluşan erkek cinsel sağlığı boşalma ölçeği (MSHQ-4) ile son 4 hafta içinde erkeğin boşalması ve boşalmaktan aldığı zevkle ilgili 4 soru içermektedir. Bu ölçekten alınan yanıtlarla ejakülasyon fonksiyonları değerlendirilebilmektedir.

Cinsel arzunun düzeyi ve yaşlanan erkekte semptomların sorgulandığı yaşlanan erkek semptom sorgulama ölçeği (AMS) 17 sorudan oluşan bir sorgulama formudur (tablo 5). Bu ölçek ile testosteron eksikliğine bağlı olabilecek psikolojik, somatik ve cinsel istek azlığı gibi fonksiyonlar değerlendirilir.

TABLO 3. Uluslararası ereksiyon fonksiyonlarını sorgulama indeksi (IIEF)-kısa

Uluslararası Erektile Fonksiyon Ölçeği (IIEF)

Elinizdeki ölçek, ereksiyon (sertleşme) sorununun cinsel yaşama son 4 hafta içindeki etkilerini sorgulayan sorulardan oluşmaktadır. Soruların altındaki yanıtlardan size en uygun olan yalnız bir şıkkı, karşısındaki kutucuklar üzerinden işaretleyiniz. Sorular, sertleşme sorununun tam olarak değerlendirilmesi ve düzeltilmesi için doktorunuza yardımcı olacaktır.

Adı-Soyadı: Tarih:

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

- Cinsel faaliyet olmadı 0
 Hemen hepsinde (her zaman) 5
 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 4
 Bazen (yaklaşık yarısında) 3
 Nadiren (yarısından çok daha azında) 2
 Hiç ya da hemen hemen hiç 1

2. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma sağlanan sertleşmeler ne sıklıkta cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?

- Cinsel uyarılma olmadı 0
 Hemen hepsinde (her zaman) 5
 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 4
 Bazen (yaklaşık yarısında) 3
 Nadiren (yarısından çok daha azında) 2
 Hiç ya da hemen hemen hiç 1

3. Son 4 hafta içinde cinsel ilişki girişimlerinde vajinaya (hazneye) giriş (duhul) ne sıklıkta mümkün oldu?

- Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım 0
 Hemen hepsinde (her zaman) 5
 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 4
 Bazen (yaklaşık yarısında) 3
 Nadiren (yarısından çok daha azında) 2
 Hiç ya da hemen hemen hiç 1

4. Son 4 hafta içinde cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkta devam ettirebildiniz?

- Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım 0
 Hemen hepsinde (her zaman) 5
 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 4
 Bazen (yaklaşık yarısında) 3
 Nadiren (yarısından çok daha azında) 2
 Hiç ya da hemen hemen hiç 1

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

- Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım 0
 Aşırı zorlandım 1
 Çok zorlandım 2
 Zorlandım 3
 Biraz zorlandım 4
 Hiç zorlanmadım 5

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

- Tam 5
 Tama yakın 4
 Orta derecede 3
 Az 2
 Çok az 1

Toplam Puanınız: / 30

Sertleşme sorununun ciddiyeti:

Hesaplama: Toplam 30 puan üzerinden elde edilen puana göre sertleşme sorununun ciddiyeti:

26-30 puan: Normal

22-25 puan: Hafif

17-21 puan: Hafif-orta

11-16 puan: Orta

10 ve altında puan: Ciddi

TABLO 4. Erkek cinsel sağlığı boşalma ölçeği (MSHQ-4)**Erkek Cinsel Sağlığı Boşalma Ölçeği (MSHQ-4)**

Elinizdeki ölçek, son 4 hafta içinde erkeğin boşalması ve boşalmaktan aldığı zevkle ilgilidir. Soruların altındaki yanıtlardan size en uygun olan bir şıkkı işaretleyiniz. Vereceğiniz yanıtlar yalnız doktorunuz tarafından değerlendirilecektir. Sorular, sorununuzun tam olarak değerlendirilmesi ve düzeltilmesi için yardımcı olacaktır.

Elinizdeki form

Adı-Soyadı:..... Tarih:.....

1. Geçen ay içinde, cinsel aktiviteleriniz sırasında ne sıklıkla ejakülasyon yapabildiniz veya boşalabildiniz? (Yalnız bir tek yanıtı işaretleyiniz)

- Her zaman 5
 Çoğunlukla 4
 Bazen 3
 Çok az bir kısımda 2
 Hiçbir zaman 1

3. Geçen ay içinde, boşaldığınızda gelen meninin miktarını veya hacmini nasıl değerlendirirsiniz? (Yalnız bir tek yanıtı işaretleyiniz)

- Her zaman olduğu gibi 5
 Her zamankinden önemsiz miktarda az 4
 Her zamankinden biraz az 3
 Her zamankinden çok az 2
 Her zamankinden çok çok az 1
 Boşalamadım 0

2. Geçen ay içinde, boşalmanızın şiddeti veya gücünü nasıl değerlendirirsiniz? (Yalnız bir tek yanıtı işaretleyiniz)

- Her zaman olduğu gibi kuvvetliydi 5
 Her zamankinden önemsiz miktarda az kuvvetliydi 4
 Her zamankinden biraz az kuvvetliydi 3
 Her zamankinden çok az kuvvetliydi 2
 Her zamankinden çok çok az kuvvetliydi 1
 Boşalamadım 0

Laboratuvar Testleri

Uygun laboratuvar testleri; tam kan sayımı, idrar tahlili, açlık glukoz, lipid profili ve serum testosteron düzeyini ve gereğinde spesifik diğer testleri içermelidir (9). Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve gereğinde laboratuvar incelemesinden sonra erektil işlev bozukluğunun etiolojisine göre daha kesin tanı koymak için ileri testlere geçilebileceği gibi, daha ileri tanısal yöntemlere başvurmadan tedavi seçeneklerine geçilebilir. Laboratuvar testleri hastanın yakınmaları ve saptanan risk faktörlerine göre daha ayrıntılı ta-

nasal değerlendirme için aşağıdaki yöntemlere başvurulabilir:

Hormonal Değerlendirme: Cinsel arzuda azalma ve özellikle gece ereksiyonlarında azalma yakınmasıyla başvuran olgularda başlangıç testi serum total testosteron düzeyi ölçülmelidir. Serum total testosteron düzeyinin sınırda olduğu olgularda tedavi kararı vermede serum albümin ve serbest testosteron düzeyi de ölçülerek biyolojik aktif testosteron düzeyi saptanmalıdır. Serum testosteron düzeyi düşük

TABLO 5. Yaşlanan erkekte semptom sorgulama ölçeği (AMS).

AMS Sorgulama Formu

Aşağıdakilerden hangisi sizin şu anki şikayetlerinizi en iyi tarif etmektedir. Her yakınma için uygun olan kutuyu işaretleyiniz. Eğer belirtilen şikayet sizde bulunmuyor ise “yok” seçeneğini işaretleyiniz.

Şikayetler:	Skor:	Çok Şiddetli				
		Yok 1	Hafif 2	Orta 3	Şiddetli 4	5
1 Genel iyilik hissinde azalma (genel sağlık durumu, kendine dair hisler)						
2 Eklem ve kas ağrısı (Bel ağrısı, eklem ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı ve yaygın sırt ağrısı)						
3 Aşırı terleme (beklenmedik/ani terleme atakları, zorlanmadan bağımsız olarak sıcak basması)						
4 Uyku problemleri (uykuya dalmada zorluk, derin uyumada zorluk, erken uyanma ve yorgunluk hissi, yetersiz uyku, uykusuzluk)						
5 Uyku ihtiyacında artma, sık sık yorgun hissetme						
6 Alınganlık (Saldırganlık hali, küçük şeylerden kolay etkilenme, karamsarlık)						
7 Sinirlilik (Gerginlik, huzursuzluk, yerinde duramama)						
8 Endişe (panik hissi)						
9 Bedensel bitkinlik/Canlılığın kaybolması (Genel performans düşüşü, aktivite azalması, boş zamanlarında yaptığı aktivitelere ilginin azalması, daha az iş bitirme ve daha az şey elde etme hissi, faaliyet üstlenmek için kendini zorlamak zorunda kalma)						
10 Kas gücünde azalma (Güçsüz hissetme)						
11 Depresif ruh hali (Çökkünlük, üzgün olma her an gözleri dolacak gibi olma, motivasyon eksikliği değişken ruh hali, her şeyin boş olduğunu hissetme)						
12 En iyi zamanlarının geride kaldığı hissi						
13 Kendini tükenmiş ve dibe vurmuş hissetmek						
14 Sakal büyümesinde azalma						
15 Seks yapma gücü ve sıklığında azalma						
16 Sabah sertliği sayısında azalma						
17 Cinsel istekte/şehvete azalma (seksten alınan zevkte azalma, cinsel birleşme için isteğin azalması)						
Başka ciddi bir şikayetiniz var mı?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>			
Eğer varsa belirtiniz _____						

İşbirliğiniz için teşekkür ederiz.

olgularda testosteron yerine koyma tedavisi yapılmalıdır.

Ek laboratuvar testleri prostat spesifik anti-jen (PSA), luteinizan hormon (LH) ve prolaktin ölçümü olabilir (1).

Nokturnal penil tümesans (NPT) testi: Penise bağlanan bir aygıt yardımıyla uyku sırasındaki gece ereksiyonlarının şiddeti ve süresi kaydedilerek ereksiyon bozukluğunun etiyolojisi belirlenebilir (10). Gece ereksiyonlarının sıklığı ve şiddetinde azalma veya kaybolma varlığında vasküler veya nörolojik kaynaklı bozukluk düşünülürken, NPT testinde sağlanan normal gece ereksiyonları (10 dakikadan daha uzun süren en az %60 rijidite) varlığında psikojenik kaynaklı erektil işlev bozukluğu tanısı konulabilir (1).

İntrakavernozal Enjeksiyon ve Stimulasyon Testi: Papaverin veya prostaglandin E1 gibi bir farmakolojik ajanın kavernozaal cisimcikler içine enjeksiyonu ve sonrasında görsel veya elle penil uyarı ile ereksiyonun gözlenmesidir (11). İnjektion sonrası 10 dakika içinde sağlanan ve en az 15 dakika boyunca süren rijid ereksiyon varlığında normal vasküler sistemin göstergesi olarak test pozitif kabul edilir. İntrakavernozal injektiona rağmen yeterli ereksiyonun sağlanamaması (arteriyel kaynaklı) veya ereksiyon süresinin kısa olması (venöz yetmezlik) vasküler kaynaklı bir erektil işlev bozukluğunu düşündürür. İnjektionlara bağlı belirgin yan etkiler; penil fibrozis, ekimoz ve nadiren priapizmdir.

Radyolojik Yöntemler

Vazodilatasyonun sağlanması için bir intrakavernozal ajan injektionu sonrası penil renkli Doppler ultrasonografi ile penisin arteriyel ve venöz hemodinamik yapısı hakkında fikir sahibi olunur (1). Her iki kavernozaal arterde pik sistolik kan akımı hızının 30 cm/sn. üzerinde olması normal arteriyel sistemi gösterirken end-

diastolik kan akımının 3 cm/sn. altında olması ve rezistivite indeksi (RI) > 0.8 varlığı normal venöz fonksiyon varlığını gösterir. Anormal bulgular varlığında vasküler sistem hastalığı düşünülür (11).

Penil renkli Doppler ultrasonografi ile şüphelenilen arteriyel yetmezliğin lokalizasyonu en iyi opak madde yardımıyla çekilen arteriografi ile gösterilir. Arteriografi eşliğinde genç erkeklerde görülen travmaya bağlı arteriyel yetmezlik tanısı konularak arteriyel neovaskülarizasyon operasyonu ile düzeltilebilmektedir. Yine penil renkli Doppler ultrasonografi ile şüphelenilen venöz yetmezlik tanısı ve lokalizasyonu en iyi kavernozaometri ve kavernozaografi ile gösterilir. Kavernozaografi ile venöz kollaterallerin lokalizasyonu belirlenerek uygun olgularda venöz cerrahi operasyonu uygulanabilir (12).

Kardiyovasküler Sistem ve Cinsel Aktivite

Erektile disfonksiyon yakınması ile başvuran erkeklerde kardiyovasküler hastalıkların yüksek prevalansta görülmesi nedeniyle öykü ve fizik muayeneyi içeren ilk değerlendirmede kardiyovasküler sistem ve cinsel aktivite ayrıntılı sorgulanmalıdır (1). Erektile disfonksiyonlu hasta kardiyak risk Princeton Konsensus raporuna göre 3 sınıfa ayrılır (13): Düşük risk, orta risk ve yüksek risk. Yüksek risk grubunda hastalarda cinsel aktivite tehlikeli bulunurken düşük ve orta riske sahip hastalara stres testi uygulanmalıdır. Stres testini geçen hastalara ED tedavisi uygulanabilirken, stres testinde riskli bulunan hastalar kardiyolog tarafından ayrıntılı değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hatzimouratidis K, Eardlay I, Giuliano F, Moncada I, Salonia A. EAU guidelines on male sexual dysfunction. European Association of Urology 2015.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D, et al. Impotence and its medical and psychosocial correla-

- tes: results of the Massachusetts Male Ageing Study. *J Urol*, 151: 54, 1994.
3. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*, 281 (6): 537, 1994.
 4. Davis-Joseph B, et al. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995 45(3): p. 498-502.
 5. Ghanem HM, et al. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013 10(1): p. 108-10.
 6. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 11: 319, 1999.
 7. Melman A, Fogarty J, Hafron J. Can self-administered questionnaires supplant objective testing of erectile function? A comparison between the International Index of Erectile Function and objective studies. *Int J Impot Res* 18:126-9, 2006.
 8. Kendirci M, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, et al. Prevalence of male pelvic dysfunction: Results from the Turkish Society of Andrology male sexual health study group. *Andrology*, 1-6, 2013.
 9. National Institute of Health. Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*, 270: 83, 1993.
 10. Kessler WO: Nocturnal penile tumescence. *Urol Clin North Am*, 15: 81, 1988.
 11. Sikka SC, et al. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med* 2013 10(1): p.120-9.
 12. Glina S, et al. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/ cavernosometry). *J Sex Med* 2013 10(1): p. 111-4.
 13. Nehra A, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012 87(8): p. 766-78.

Erektile Disfonksiyonlu Hastalarda Kardiyak Değerlendirme

5

Gürkan Acar • Murat Akkoyunlu

İçindekiler

A. Koroner Arter Hastalığı (İskemik Kalp Hastalığı) ve Erektile Disfonksiyon	58
1. Tıbbi öyküde Erektile Disfonksiyonun Sorgulanmasının Önemi	58
2. Erektile Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Hastalığın Ortak Patofizyolojisi	58
3. Klinik Pratik Hayatta Erektile Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	59
4. Erektile Disfonksiyon ve Gelecekteki Kardiyovasküler Olay Riski: Fırsat Aralığı	59
5. Testosteron Eksikliği ve Kardiyovasküler Hastalık	60
6. Erektile Disfonksiyon Tanısı Konulduktan Sonra Kardiyovasküler Hastalık Riski Yönünden Değerlendirme Nasıl Olmalıdır?	60
i. Aşıkard Kardiyovasküler Hastalığı Olmayanlarda	61
ii. Aşıkard Kardiyovasküler Hastalığı Olanlarda	61
7. Fosfodiesteraz Tıp 5 İnhibitörleri ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri	63
8. Kardiyovasküler Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar Erektile Disfonksiyona Neden Olur mu?.	63
9. Testosteron Tedavisi ve Kardiyovasküler Hastalık	63
B. Konjestif Kalp Yetersizliği ve Erektile Disfonksiyon	64
C. Hipertansiyon ve Erektile Disfonksiyon	64

GİRİŞ

Erektile disfonksiyon (ED), ≥ 40 yaş ve üzeri erkeklerin hemen hemen yaklaşık % 40'ını etkileyen yaygın bir sağlık problemidir (1). Yaş, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet, sigara, obezite, metabolik sendrom, sedanter yaşam tarzı ve depresyon, ED için tanımlanmış önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (2).

Bu risk faktörlerinin neredeyse tamamı kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için de geçerlidir. Etiyoloji ve hastalığın ilerlemesi göz önünde bulundurulduğunda KVH ve ED ortak bir patofizyolojik temeli paylaşmaktadır (3). Bilinen aşıkard veya subklinik koroner arter hastalığı olan erkeklerde ED ile daha sık karşılaşılmaktadır. Aynı şekilde, bilinen KVH olsun veya olmasın ED

varlığı gelecekte karşılaşılabilecek kardiyovasküler olaylar için de bağımsız bir risk faktörüdür (2,4,5). Erektile disfonksiyon tanısı konulduktan yaklaşık 2-5 yıl sonra (ortalama 3 yıl) koroner arter hastalığı, felç (stroke) ve periferik arter hastalığı gibi klinik olaylar ile karşılaşılmaktadır (2). Bu yüzden, "ED varlığı, yakın gelecekte ortaya çıkacak KVH'nın öncüsüdür" denilebilmektedir. Erektile disfonksiyon tanısı konulduktan sonra, değiştirilebilir aterosklerotik risk faktörleri ile mücadele etmek için doktorlar ve hastalar için önemli bir zaman aralığı, fırsat dilimi vardır. Bu sürenin iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

Erektile disfonksiyon, tatmin edici cinsel performans için gerekli olan penil ereksiyonun başlatılmasında, sağlanmasında ve sürekliliğinde yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (6). Organik, psikojenik veya karma (miks) olarak sınıflandırılmaktadır. Organik ED; genellikle vaskülojenik, hormonal veya nörojenik sebeplerden kaynaklanmaktadır. Erektile disfonksiyonun organik nedenleri arasında da en sık karşılaşılanı ve KVH ile yakından ilişkili olan türü vaskülojenik ED'dir. Bu yüzden, vaskülojenik olanlar ile diğer ED sebeplerinin ayırıcı tanısının iyi yapılması gerekmektedir. Yaşlanma, KVH risk faktörlerindeki artış, metabolik ve vasküler hastalıklardaki artış nedeni ile önümüzdeki yıllarda vaskülojenik ED ile olasılıkla daha sık karşılaşılması beklenmektedir.

A. Koroner Arter Hastalığı (İskemik Kalp Hastalığı) ve Erektile Disfonksiyon

1. Tıbbi Öyküde Erektile Disfonksiyonun Sorgulanmasının Önemi

Bilinen KVH'ı olanlarda veya ön tanısı ile değerlendirilen hastalarda tıbbi öykü alınırken cinsel öykünün de sorgulanması, ED olan hastaları yakalamada önemlidir. Bu amaçla 15 soruluk uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) an-

keti veya 5 soruluk erkekler için cinsel sağlık envanteri (SHIM-5) anketi kullanılabilir (7). Böylece, hastalar KVH yönünden değerlendirilirken eş zamanlı olarak ED açısından da değerlendirilmiş olur. SHIM-5 anket skoruna göre, ED ciddiyeti ile koroner arter hastalığı yaygınlığının korele olduğu gösterilmiştir (8). SHIM anketi, sadece androlog veya ürologlar tarafından değil kardiyologlar, endokrinologlar ve aile hekimi uzmanları tarafından da uygulanabilir.

2. Erektile Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Hastalık: Ortak Patofizyoloji

Penil ereksiyon, büyük ölçüde vasküler bir olaydır. Penil endotel ve düz kas dokusu fonksiyonel ve yapısal değişikliklere çok duyarlıdır. Vaskülojenik ED patofizyolojisinde önce düz kas gevşemesinin bozulması (fonksiyonel vasküler ED, başlangıç fazı) meydana gelmekte, sonra aterosklerotik kavernoöz arterin tıkanması (yapısal vasküler ED, geç faz) gelişmekte, veya bu ikisi birlikte olabilmektedir (3). Endotel disfonksiyonu, subklinik inflamasyon, endotelial protrombotik aktivite artışı ve androjen eksikliği arasındaki karmaşık ilişki ED patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (3). "Arter büyüklüğü, genişliği hipotezi", niçin klinik olarak koroner arter hastalığı ortaya çıkmadan önce sıklıkla ED semptomlarının görüldüğünü açıklayabilmektedir (9). Bu hipoteze göre, belirli bir aterosklerotik yük için, daha küçük çaplı penil arterler, daha büyük çaplı koroner arterlere göre daha erken dönemde daralmaktadır ve tıkanmaktadır. Aynı kavram, tıkayıcı olmayan ateroskleroz olguları için de geçerlidir: Diğer organlarla kıyaslandığında, daha küçük olan penil arter daha büyük bir endotel yüzeyine sahiptir ve ereksiyon için daha büyük derecede vazodilatasyon gerekmektedir. Aynı derecedeki bir endotel fonksiyon bozukluğu, penil arter gibi daha küçük arterlerde semptomlara neden

olurken, koroner arterler gibi daha büyük arterlerde ise belirgin bir semptomu neden olmaya bilmektedir.

3. Klinik Pratik Hayatta Eretil Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Eretil disfonksiyon sıklığı, bilinen koroner arter hastalığı olanlar arasında %47-75 arasındadır (2,4,10). COBRA çalışması verilerine göre (11), koroner arterleri normal olanlarda ED sıklığı %24 iken, koroner arter hastalığı olanlarda ise ED sıklığı %47 olarak bildirilmiştir. Tek damar hastalığı olan akut koroner sendrom hastalarında ED sıklığı %22, çok damar hastalığı olan akut koroner sendrom hastalarında ED sıklığı %55 ve kronik koroner arter hastalığı olanlarda bu oranın %65 olduğu gösterilmiştir. Yani, normal koroner arteri olanlara göre koroner arter hastalığı olanlarda, tek damar hastalığı olanlara göre çok damar hastalığı olanlarda ve kronik koroner arter hastalığı olanlarda ED ile daha sık karşılaşılmaktadır. Aynı çalışmada, ED'nin ciddiyeti (IIEF <10) ve süresinin (>2 yıl) anjiyografik olarak ciddi koroner arter hastalığı için öngördürücü olduğu belirtilmiştir. Çok damar hastalığı olanlarda, ileri koroner veya sistemik aterosklerozisi olanlarda yüksek oranda ED ile karşılaşılmaktadır. Akut koroner sendrom ile başvuran tek damar hastalarında hem koroner hem de penil arterdeki aterosklerotik yük orta seviyede olduğundan bu hastalarda ED ile daha az sıklıkta karşılaşılmaktadır (11,12).

İlk ve tek klinik bulgu olarak, ED'si olan hastalardaki koroner arter sıklığı araştırıldığında, ED hastaları arasında egzersiz stres testinin bozuk olma olasılığı %22 olarak bulunmuştur. Bu hastalara koroner anjiyografi yapıldığında vakaların %90'ından fazlasında tıkaçıcı koroner arter hastalığı tespit edilmiştir. Başka bir ifade ile, ED hastalarında egzersiz stres testinin pozitif öngördürücü değeri yüksektir. Başka bir

çalışmada da, ED hastalarının %19'unda sessiz tıkaçıcı koroner arter hastalığı olduğu gösterilmiştir (13,14). Çalışma sonuçlarına göre, hem koroner arter hastalığı olanlarda ED ile daha sık karşılaşılmakta, hem de ED hastalarında sessiz subklinik kardiyovasküler hastalıklar ile daha sık karşılaşılmaktadır.

4. Eretil Disfonksiyon ve Gelecekteki Kardiyovasküler Olay Riski: Fırsat Aralığı

Eretil disfonksiyon, kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Genel popülasyonda, KVH riski yüksek olanlarda, diyabetiklerde ve kalp yetersizliği olanlarda, ED'nin gelecekteki ölümcül ya da ölümcül olmayan kardiyovasküler olayları (miyokard infarktüsü, stroke ve revaskülarizasyon) öngörmedeki rolü araştırılmıştır (5,15-17). 92.757 hastayı içeren 14 çalışmanın metaanalizinde, hastalar ortalama 6.1 yıl takip edildiğinde geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak ED'nin kardiyovasküler olaylar, kardiyovasküler mortalite, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde anlamlı artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (5). Bilinen koroner arter hastalığı olanlar arasında ED'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngördürücü değeri daha yüksektir (%90) (5). Framingham veya SCORE gibi klasik risk skorlama sistemlerine ED eklendiğinde, KVH riskini tahmin etme gücünün artıp artmadığına dair çalışmalar da yapılmaktadır. Hastaların kardiyovasküler hastalık riski hesaplanırken geleneksel risk faktörlerine ED'yi eklemek Framingham risk skorlama sisteminin gücünü arttırmadığı ortaya konulmuştur (15).

Eretil disfonksiyon, sadece girişimsel olmayan testlerde iskemi saptanarak tanı konulan tıkaçıcı koroner arter hastalığının bir belirtisi olarak görülmemelidir. Aynı zamanda, inflamasyon ve pro-trombotik aktivitede artış ile ilişkili olduğu için ED, yakın gelecekte karşı-

laşılabilir akut KV olayların erken uyarı belirtisi olarak da kabul edilmelidir (18). Kardiyak semptomları olmayan ED hastalarında takip eden 2-5 yıl (ortalama 3 yıl) içerisinde kardiyak olay ile karşılaşılma olasılığı yüksektir. Hem doktorlar hem de hastalar için bu süre, değiştirilebilir risk faktörleri ile mücadele etmek için iyi değerlendirilmesi gereken önemli bir zaman aralığıdır (2).

5. Testosteron Eksikliği ve Kardiyovasküler Hastalık

Erektile disfonksiyon sebeplerinden birisi de testosteron eksikliğidir (19). Düşük testosteron seviyesi, total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde artışa, aynı zamanda pro-inflamatuvar belirteçlerin üretiminde de artışa neden olmaktadır (20). Bu olumsuz değişiklikler, endotel disfonksiyonuna, arter duvar kalınlığında artışa ve kalsifikasyona yol açmaktadır. Kronik olarak düşük testosteron seviyesi KVH riskinde bir artışa neden olabilmektedir. Gerçekten de, androjen eksikliğinin hem genel populasyonda hem de kardiyovasküler olay riski yüksek olan populasyonda kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (20). Bunun zıddı düşünülürse, yaşlı hastalarda daha yüksek testosteron seviyesinin kardiyovasküler olaylar için koruyucu rolünün olduğu söylenebilir (21). 2010 yılında yayımlanan bir metaanalizde, total testosteron seviyesi ile KVH riski arasında bir ilişki olmadığı, testosteronun KVO için zayıf koruyucu olduğu, düşük testosteron seviyesinin sadece genel olarak kötü sağlık durumuna işaret edebileceği bildirilmiştir (22). Ancak daha yeni yayımlanan, daha büyük hasta popülasyonunu kapsayan başka bir metaanalizde androjen eksikliği ile KVH riski ve KV mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir (23). Bu metaanaliz sonuçlarına göre, düşük androjen seviyesinin KV olaylara neden olduğu söyle-

nememektedir. Testosteron düşüklüğü, genel sağlık durumunun kötü olduğuna işaret eden bir epifenomen olarak kabul edilse de yine de bu ilişkinin daha kapsamlı olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır.

6. Erektile Disfonksiyon Tanısı Konulduktan Sonra Kardiyovasküler Hastalık Riski Yönünden Değerlendirme Nasıl Olmalıdır?

2012 yılında yayımlanan "Princeton III Concensus" önerilerine göre, ED hastalarında kardiyovasküler değerlendirme şu şekilde olmalıdır (24): Ayrıntılı tıbbi öykü alınmalı, kardiyovasküler semptomlar sorgulanmalı, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, prediyabet, sigara, bilinen koroner veya periferik arter hastalığı, uyku apne sendromu ile ilişkili semptomlar, ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Başlangıçta; istirahat elektrokardiyografik incelemesi, açlık kan glukozu, glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması gerekmektedir. Kardiyak muayenenin yanı sıra periferik nabızlar da muayene edilmelidir. SHIM-5 anketine göre, ED'nin ciddiyeti ve süresi not edilmelidir. Bu aşamadan sonra, erektil disfonksiyon hastalarının Framingham veya SCORE risk skorlamasına göre kardiyovasküler olay riski belirlenir. Bilinen KVH'ı olanlar ve diyabetikler zaten yüksek riskli grupta yer almaktadır. Bilinen KVH olmayan veya diyabetik olmayanların risk grubu belirlenir. Bilinen KVH olmayan, sadece ED tespit edilen olgularda, primer koruma amaçlı sıkı yaşam şekli değişikliği önerilir. Bunun için tüm hastalara; tütün tüketiminin bırakılması, düzenli dinamik egzersiz, ideal kilosuna ulaşması için, gerekli ise hastanın kilo vermesi, karbonhidrat ve yağ tüketiminin azaltılması önerilir. Etkin yaşam tarzı değişikliği ile hem gelecekte karşılaşılacak KVH riski azaltılabilir ve hem de cinsel işlevler iyileşebilir (25).

Egzersiz Yapabilme ve Cinsel Aktivite Riski:

Hastaların egzersiz kapasiteleri ile cinsel aktivite riski arasında zıt bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda, cinsel aktivitenin hafif-orta derecede fiziksel aktiviteye, 3-4 METS'lik (metabolic equivalents of the task) iş gücüne, karşılık geldiği gösterilmiştir (25-27). Bu da, yaklaşık 20 dakikada düz yolda 1.5 km yürümeye veya 2 kat merdiveni 10 saniyede çıkmaya karşılık gelmektedir. Bu iş yükünde kalp hızı genellikle dakikada 130 vurunun altındadır ve kan basıncı normal olanlarda sistolik kan basıncı nadiren 170 mmHg üzerine çıkar. Bu durum herkes için aynı kabul edilemez. Hastanın yaşı, obezite veya KVH olup olmaması, evlilik dışı ilişki, aşırı grda ve alkol tüketimi gibi durumlarda cinsel aktivite sırasında gereken iş yükü daha da artabilmektedir. Bu yüzden, Bruce protokolüne göre yapılan eforlu EKG testinde en az 4 dakika yürüyebilen, 5-6 METS iş yükünü semptomsuz, anormal hipotansif yanıt, ritim bozukluğu ve EKG değişikliği olmadan tamamlayabilen bireyler için "cinsel aktivite güvenlidir" denilebilmektedir (24).

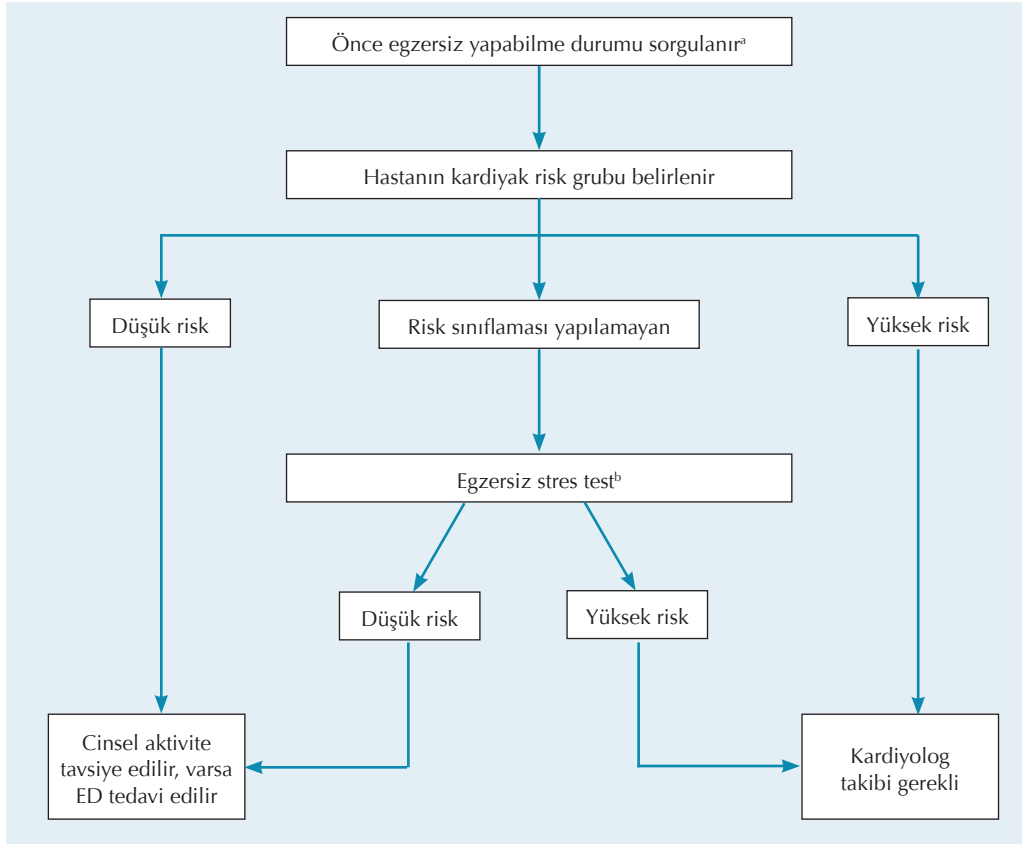
i. Aşıkard Kardiyovasküler Hastalığı Olmayanlarda Eretil Disfonksiyonu Olan Hastaları Nasıl Değerlendirelim?

Aşıkard KVH'ı olmayan, özellikle diyabetik ED hastalarında KVH riskini belirlemek için egzersiz stres testi yapılabilir. Eforlu EKG testi ile hastaların egzersiz kapasiteleri belirlenir ve cinsel aktivite ile ilişkili kardiyovasküler risk tahmin edilebilir (24). Erken ateroskleroz için güçlü aile öyküsü olan, ED skoru yüksek olan, diyabetik ve ateroskleroz için çoklu risk faktörüne sahip olan ED hastalarında, çok kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyografi veya koroner kalsiyum skoru hesaplanması ile de koroner arter hastalığı tanınması yapılabilir.

Ciddi ED olanlarda (SHIM skoru 1-7) ve ED süresi > 2 yıl olanlarda, kardiyovasküler hastalık riski daha yüksektir (11,24). Bazı laboratuvar parametreleri, 10 yıllık KVH riski orta derecede olanlarda ED hastalarında daha ileri risk belirleme için kullanılabilir (26). Bu testler şunlardır: Testosteron, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, fibrinojen, interlökin-6, karotis intima-medya kalınlığı, koroner bilgisayarlı tomografi, koroner kalsiyum skoru, endotel disfonksiyonu, albuminüri ve penil Doppler. Bu testler mevcut ve kullanılırsa daha ileri bir risk tahminine yardımcı olabilir, ancak bu testlerin yapılması zorunlu değildir. Günlük pratik hayatımızda, hem koroner arter hastalığı tanısını koymada hem de cinsel aktivite ile ilişkili riski belirlemede en kolay uygulanabilen tanı yöntemi eforlu EKG testi'dir. Yeterli egzersiz yapabilenler veya egzersiz stres testi normal olanlar cinsel aktivite yapabilir veya bunun için tedavi alabilir. Egzersiz stres testi pozitif olanlarda veya kardiyovasküler olay riski yüksek olanlarda, kardiyak durum tedavi edilinceye kadar veya kardiyak durum stabil oluncaya kadar cinsel aktivite ertelenmelidir.

ii. Bilinen Kardiyovasküler Hastalığı Olanlarda Eretil Disfonksiyon Hastalarının Yönetimi Nasıl Olmalıdır?

Öncelikle hastanın efor kapasitesi, efor yapabilme durumu sorgulanır. 3-4 METS'lik iş gücünü yapamayan (yaklaşık 20 dakikada düz yolda 1.5 km yürümeyi veya 2 kat merdiveni 10 saniyede çıkmayı başaramayan) hastalar için cinsel aktivite güvenli değildir. İkinci aşamada hastanın mevcut kardiyovasküler hastalık riski (düşük risk, sınıflandırılmayan risk ve yüksek risk) belirlenir. Düşük riskli ve eforlu EKG testinde başarılı olan, sınıflandırılmayan risk grubundaki hastalara cinsel aktivite önerilir, ED varsa tedavi edilir. Yüksek riskli ve eforlu EKG testinde başa-



Şekil 1. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda cinsel aktiviteye yönelik öneriler.

^aCinsel aktivite için 20 dakikada düz yolda yaklaşık 1.5 km yürümeye eş veya 2 kat merdiveni 10 saniyede çıkmaya eş iş yükü gerekir.

^bCinsel aktivite, Bruce protokolüne göre yapılan eforlu EKG testinde 4 dakikayı tamamlamaya, 3-4 METS'lik iş yükünü tamamlamaya denktir.

rılı olamayan sınıflandırılmayan risk grubundaki hastalar öncelikle kardiyolog tarafından değerlendirilmelidir, bu hastalarda kardiyak stabilizasyon sağlanıncaya kadar cinsel aktivite ertelenmelidir (Şekil 1).

Düşük Riskli Hastalar: Bu hasta grubunda cinsel aktivite kardiyak riski arttırmaz. Başarılı bir şekilde cerrahi olarak veya perkütan yolla revaskülarizasyon yapılanlar, kan basıncı kontrol altında olan hipertansifler, New York Kalp

Cemiyeti sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olan, başka bir deyişle 5 METS'lik iş yükünü tolere edebilen kalp yetersizliği veya kalp kapak hastalığı olan hastalar düşük riskli grupta yer almaktadır.

Yüksek Riskli Hastalar: Bu hastalar, genellikle semptomatiktir ve kardiyak açıdan ciddidir. Kararsız (unstable) angina pectoris hastaları, tedaviye rağmen semptomu olan kararlı (stable) angina pectoris hastaları, kontrolsüz hipertan-

siyonu olanlar, New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi sınıf IV olan kalp yetersizliği hastaları, son 2 hafta içinde miyokard infarktüsü geçirenler, ciddi aritmi hastaları (ventiküler taşıkardisi olanlar, sık şok veren kardiyak defibrilatör taşıyanlar, yüksek ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyonu olan hastalar), semptomatik obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati hastaları, ciddi kalp kapak hastalığı olanlar yüksek riskli hastalardır.

Sınıflandırılmayan Risk Grubundaki Hastalar: hafif- orta ciddiyette kararlı angina pektoris hastaları, revaskülarizasyon yapılmayan hastalarda miyokard infarktüsü sonrası ilk 2-8 hafta, New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi sınıf III olan kalp yetersizliği hastaları, koroner dışı aterosklerotik hastalığı olanlar (periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı, iskemik inme öyküsü).

7. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE₅) inhibitörleri, organik ED'nin tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Bu ilacın kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaçlarla etkileşimi çok azdır. Sadece nitratlar veya nikorandil gibi nitrik oksit vericisi ile birlikte kullanıldığında ciddi vazodilatasyona ve hipotansiyona neden olabilmektedir. Klinik çalışmalarda, sildenafil, tadalafil ve vardenafilin ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölümü arttırmadığı gösterilmiştir (28,29). Bu ilaçlar, bilinen koroner arter hastalığı olanlarda iskemiye tetiklemez veya egzersiz toleransını kötüleştirmez. Bu ilacın ED'den başka idiyopatik pulmoner hipertansiyon tedavisinde de endikasyonu vardır. Koroner arter hastalığı ve sistolik kalp yetersizliği tedavisinde de faydalı olma potansiyeli vardır. PDE₅ inhibitörle-

rinin, pulmoner ve sistemik vazodilatasyon, miyokardiyal kontraktileteyi arttırma, büyük arter sertliğini azaltma, endotel fonksiyonunu iyileştirme gibi pek çok yoldan kardiyovasküler sistem fizyolojisi üzerine olumlu etkileri vardır. Erektile disfonksiyonu ve sessiz koroner arter hastalığı olan diyabetiklerde PDE₅ inhibitörlerinin kardiyovasküler ölüm ve morbiditeyi azaltabileceği gösterilmiştir (28,29).

8. Kardiyovasküler Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar Erektile Disfonksiyona Neden Olur mu?

Kardiyovasküler hastalıklar için kullanılan ilaçların bir kısmı ED'ye neden olurken bazıları ED semptomlarını iyileştirebilmektedir. Sadece tiyazid grubu diüretiklerin ED'ye neden olduğu net olarak ortaya konmuştur. Eski nesil beta blokerler ED yapabilir ancak bu yan etki riski oldukça düşüktür (~%3). Hatta yeni nesil beta blokerlerden nebivolol erektil fonksiyonu iyileştirebilir. Anjiyotensin reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleri, ereksiyon üzerine ya nötral etkilidir ya da olumlu etkileri vardır. Statinlerin ereksiyona etkisi doz bağımlıdır; yüksek doz statin kullanımı, olasılıkla testosteron seviyesini azaltarak ereksiyonu olumsuz yönde etkileyebilir, ancak bu konuda daha ileri çalışmalar gereksinim bulunmaktadır (30-33). Kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaçlar başlandıktan sonra ED gelişip gelişmediği sorgulanmalıdır. Eğer bu tedaviye başladıktan kısa süre sonra ED gelişti ise ilaç bırakıldığında olasılıkla ED düzelecektir. Aksine ilaca başladıktan uzun süre sonra ED gelişti ise ilacın yan etkisine bağlı olarak ED gelişme olasılığı düşüktür ve bu grup hastalara PDE₅ inhibitörü başlanabilir.

9. Testosteron Tedavisi ve Kardiyovasküler Hastalık

Öncelikle testosteron, iskemik kalp hastalığı veya kalp yetersizliği olanlarda kardiyovaskü-

ler endikasyonlarla kullanılacak bir ilaç değildir. Erektile disfonksiyon nedeniyle testosteron kullanıldığında testosteronun HDL-kolesterol dışındaki lipit profili ve inflamasyon belirteçleri üzerine nötral veya faydalı etkisi vardır. Kan glukoz seviyesi üzerine de genellikle faydalı etkileri vardır. Angina pectoris veya kalp yetersizliği semptomları üzerine etkisi nötr veya faydalıdır. Eksojen testosteron kullanımı HDL-kolesterol seviyesini azaltabilmektedir. Sıvı tutulumunu daha da arttırıp kalp yetersizliği semptomlarını kötüleştirebileceği için eksojen testosteron kullanımı dekompanse kalp yetersizliği hastalarında kontrendikedir. Testosteron kullanımının KVH riskini nasıl etkilediğine dair en ayrıntılı bilgi yakın zaman önce yayımlanan, 2300 hastayı içeren bir metaanalizde mevcuttur (34). Buna göre, testosteronun hangi yoldan (oral intramüsküler veya transdermal) kullanıldığında KVH riskini nasıl etkilediği ve hangi testosteronun (testosteron veya dihidrotestosteron) KVH riski ile ilişkili olduğu araştırılmıştır. Bu meta analizde, hangi yoldan kullanıldığına bakılmaksızın (tüm hasta popülasyonunda) testosteron kullanımının KVH riskini anlamlı olarak arttırmadığı belirtilmiştir. Ancak alt grup analizlerinde oral testosteron kullanımının KVH riskini arttırdığı, intramüsküler veya transdermal yoldan kullanıldığında ise KVH riskini anlamlı olarak etkilemediği bildirilmiştir. Ayrıca, KVH riski ile dihidrotestosteron seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki varken, total testosteron veya serbest testosteron seviyesi ile KVH riski arasında bir ilişki kurulamamıştır. Dihidrotestosteron seviyesi 60 ng/ml iken KVH riski en düşük, bu değerlerin altında veya üstündeki konsantrasyonlarda risk daha yüksek bulunmuştur. Bu metaanaliz sonucuna göre, testosteron hangi yoldan kullanıldığında (oral, intramüsküler veya transdermal) KVH riskini nasıl etkilediğine kesin karar verebilmek için ve KVH riskinin hangi testosteron belirteci (total veya serbest

testosteron, dihidrotestosteron) ile ilişkili olduğuna karar verebilmek için büyük, iyi planlanmış ve uzun takip süreli çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

B. Hipertansif Hastalarda Erektile Disfonksiyon

Hipertansif hastalarda ED gelişme riski normotansiflere göre 1.3-6.9 kat daha yüksektir (35). Hipertansif hastalarda ED'nin olası patofizyolojik mekanizması şu şekilde açıklanabilmektedir: uzun süre yüksek kan basıncına maruz kalmak, endotel disfonksiyonu ve anjiyotensin gibi vazoaaktif maddeler penil arterlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak ED'ye neden olmaktadır (36). Antihipertansif ilaçların ED'ye neden olabileceğine dair abartılı duyular (kaygılar) nedeniyle pek çok hasta bu ilaçları kullanmama eğilimindedir. Yeterli kan basıncı kontrolünü sağlamak için ve tedaviye uyumu arttırmak için hekimlerin hastalarını bu konuda ayrıntılı olarak bilgilendirmeleri gerekmektedir. Hipertansiyon hastalarında ED tedavisi için PDE₅ inhibitörlerinin kullanımı genellikle etkili ve güvenlidir. İstisna olarak, alfa 1 blokörleri ile birlikte kullanılması gereken durumlarda her iki ilacın da düşük dozda kullanılması tavsiye edilmektedir (32,35,36).

C. Kalp Yetersizliği Olanlarda Erektile Disfonksiyon

Kalp yetersizliği hastalarının büyük çoğunluğunda (%60-90) cinsel ilgi azalmış olup, bu hastaların yaklaşık dörtte birinin eninde sonunda cinsel aktiviteyi tamamen bıraktığı bildirilmiştir (37). ED; hayat kalitesinin daha da bozulmasına ve depresif semptomların artmasına neden olmaktadır. Pek çok kalp yetersizliği hastası için, cinsel aktiviteyi de içeren hayat kalitesinin iyi olması daha uzun yaşamaktan daha önemlidir. Kalp yetersizliği hastalarında güvenli cinsel aktivitenin sürdürülmesi için:

öncelikle New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi ve ekokardiyografik inceleme gereklidir. Sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetersizliği semptomlarından bağımsız olarak ED için bir risk faktörüdür. Nörö-hormonal değişiklikler, tiyazid grubu diüretiklerin yan etkisi, egzersiz kapasitesindeki kısıtlılık ve depresyona yatkınlık gibi nedenlerin kalp yetersizliği hastalarında ED ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (37,38).

Erektile disfonksiyonlu kalp yetersizliği hastalarının tedavisi düzenlenirken fonksiyonel kapasite tayini önemlidir. Egzersiz stres testinde 5 METS iş yükünü tamamlayan NYHA sınıf I-III kalp yetersizliği hastaları ED için tedavi edilebilir ve bu hastalar cinsel aktivite yapabilir. Ancak, 5 METS iş yükünü tamamlayamayan NYHA sınıf III ve IV kalp yetersizliği hastaları öncelikle kalp yetersizliği için tedavi edilmelidir. Bu aşamada cinsel aktivite ertelenmelidir (24).

Sonuç

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda cinsel danışmanlık hassas bir konu olduğu için cinsel hayatına dair konuşmak günlük poliklinik koşullarında çok da mümkün olmamaktadır. Hasta ve hekim arasında karşılıklı güven temelinde hastalar bu konuyu açabilirler. Eğer bilinen KVH olmayanlarda kardiyolog hastasını ED açısından da sorgularsa ve ED'yi atlamazsa hastanın KVH riskini tekrar sınıflandırabilir. Böylelikle bir çok hastada henüz KVH gelişmeden önce değiştirilebilir risk faktörleri ile mücadele için önemli bir zaman aralığı fırsatı kaçırılmamış olunur. Yaştan bağımsız olarak KVH'ı olanlarda, cinsel aktivitenin normal devam etmesi önemlidir. Kardiyologlar, koroner arter hastalığı veya kalp yetersizliği olanlarda cinsel aktivitenin güvenle devam edebilmesi için androloglarla işbirliği içinde olmalıdır.

Hastaların bu konunun konuşulması ile ilgili yanlış algısı ve günlük pratik hayattaki yoğunluk nedeniyle KV olay sonrası cinsel hayatının nasıl devam edeceğine dair, hastalar maalesef yeterince bilgilendirilmemektedir. Bu yüzden, kardiyak olaydan sonra hastaların pek çoğu sonraki cinsel hayatları ile ilgili yeterli bilgi alamamakta, bu yüzden kardiyak olaydan daha önceki cinsel aktivite seviyelerine ulaşamamaktadırlar. Bu durum, hastaların yaşam kalitesinde azalma ve depresyona yatkınlık ile sonuçlanmaktadır. Kardiyologlar hastaları bilgilendirerek ED tedavisine uyumu arttırabilirler. Kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaçlarla birlikte güvenli bir şekilde PDE₅ inhibitörü kullanabilmek için kardiyologlarla birlikte andrologların işbirliği yapması önemlidir. Cinsel sağlığına dair konuşma konusunda hastalar isteksizlik gösterirken, kardiyologlara bu konuda daha çok güvenip cevap verebilirler.

Erektile disfonksiyon, KVH olanlarda yaygın bir sorundur ve gelecekteki KVH riskini tahmin etmede bağımsız risk faktörüdür. Cinsel aktivitenin devam etmesi yaşam kalitesinin önemli bir parçasıdır. Bilinen KVH olmayanlarda ED semptomları başladıktan sonra KV olay ortaya çıkıncaya kadar yaklaşık 3 yıl gibi bir zaman aralığı vardır. Bu süre fırsat olarak kabul edilmeli ve risk faktörleri ile etkili bir biçimde mücadele edilmelidir. KVH riskini azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişikliği veya farmakolojik yöntemlerle risk faktörlerinin iyileştirilmesi tüm vasküler yapıların sağlığını, dolayısıyla cinsel işlevleri de iyileştirmektedir. Uygun cinsel danışmanlık sayesinde hastaların yaşam kalitesi artmakta ve tedaviye uyum daha da artmaktadır. PDE₅ inhibitörlerinin kardiyovasküler riski azaltıp azaltmadığı hala tartışma konusudur. Erektile disfonksiyon hastalarının değerlendirilmesi ve takibinde işbirlikçi (multidisipliner) yaklaşım gereklidir ve bunda kardiyologların önemli bir rolü vardır.

Kaynaklar

- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 year old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000;163:460–3.
- Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract.* 2010;64:848–57.
- Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. The triad: erectile dysfunction–endothelial dysfunction–cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2008;14:3700–14.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol.* 2006;50:721–31.
- Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013; 6:99–109.
- Persu C, Cauni V, Gutue S, Albu ES, Jinga V, Geavlete P. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction—a practical update. *J Med Life.* 2009;2:394–400.
- Cappelleri JC, Rosen RC. The Sexual Health Inventory for Men (SHIM): a 5-year review of research and clinical experience. *Int J Impot Res.* 2005;17:307–19.
- Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003;91:230–1.
- Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the ‘tip of the iceberg’ of a systemic vascular disorder? *Eur Urol.* 2003;44:352–4.
- Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003;44:360–4.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J.* 2006;27: 2632–9.
- Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27:2613–4.
- Jackson G, Padley S. Erectile dysfunction and silent coronary artery disease: abnormal computed tomography coronary angiogram in the presence of normal exercise ECGs. *Int J Clin Pract.* 2008;62:973–6.
- Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol.* 2005;48:996–1002.
- Araujo AB, Hall SA, Ganz P, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham Risk Score? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55: 350–6.
- Bohm M, Baumhake M, Teo K, et al. ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation.* 2010;121:1439–46.
- Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA.* 2005;294:2996–3002.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, et al. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27:2640–8.
- Jackson G. Testosterone deficiency syndrome (TDS) and the heart. *Eur Heart J.* 2010;31:1436–7.
- Haring R, Volzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20–79. *Eur Heart J.* 2010;31:1494–501.
- Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1674–81.
- Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011;97: 870–5.
- Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:687–701.
- Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:766–78.
- Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, et al. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:1058–72.
- Miner M, Seftel AD, Nehra A, et al. Prognostic utility of erectile dysfunction for cardiovascular disease in younger men and those with diabetes. *Am Heart J.* 2012;164:21–8.
- Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile

- dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171:1797–803.
28. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract.* 2010;64:240–55.
 29. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Rokkas K, Stefanadis C. Cardiovascular effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med.* 2009;6:658–74.
 30. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract.* 2011; 65:289–98.
 31. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J.* 2003; 24:1928–32.
 32. Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:285–92.
 33. Solomon H, Samarasinghe YP, Feher MD, et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int J Clin Pract.* 2006;60: 141–5.
 34. Borst SE, Shuster JJ, Zou B, et al. Cardiovascular risks and elevation of serum DHT vary by route of testosterone administration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2014;27;12:211.
 35. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357
 36. Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, et al. European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens.* 2011;29:403–407.
 37. Baraghoush A, Phan A, Willix RD Jr, Schwarz ER. Erectile dysfunction as a complication of heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7:194–201.
 38. Apostolo A, Vignati C, Brusoni D, et al. Erectile dysfunction in heart failure: correlation with severity, exercise performance, comorbidities, and heart failure treatment. *J Sex Med.* 2009;6:2795–2805.

Erektile Disfonksiyonlu Hastalarda Cerrahi Dışı Tedaviler

6

M. İlker Gökce • Önder Yaman

İçindekiler

Giriş	69
Hayat tarzı değişiklikleri ve diyet.	69
Psikoseksüel Tedavi	70
Farmakolojik Tedaviler	71
1. Hormonal Tedavi	71
2. Oral Tedaviler	72
3. Intrakavernozal Enjeksiyonlar	77
4. İntrauretral Alprostadil	78
Vakum Cihazları	78
Sonuçlar	78
Kaynaklar	78

Giriş

Erektile disfonksiyon (ED), erkeklerin ve partnerlerinin fiziksel ve psikososyal sağlıklarını olumsuz etkileyen, yaşam kalitesini bozan klinik bir durumdur. Etiyolojisinde pek çok faktör yer almakta ve eşlik eden yandaş hastalıklar da göz önüne alındığında planlanacak tedavinin her hastanın kendi klinik özelliklerine göre belirlenmesi gerekmektedir. Bu bölümde, ED tedavisinde uygulanan cerrahi dışı tedavi seçenekleri üzerinde durulacaktır.

I. Yaşam şekli değişiklikleri ve diyet

ED gelişiminde özellikle kardiyovasküler sistem hastalıkları ile benzer risk faktörleri önemli rol oynamaktadır. Bu risk faktörleri arasında; sedanter yaşam şekli, obezite, sigara kullanımı, metabolik sendrom vs. sayılabilmektedir. Bu risk faktörlerinin çoğu da geri dönüşümlü etkiye sahiptir. Bu nedenle, yaşam şekli değişiklikleri ED tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Özellikle sedanter yaşam tarzının, obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar

açısından riski arttırdığı ve bunların tamamının da ED ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında egzersizin etkisi incelenmiştir. Haftada 5 gün günde 30 dk süre ile yüzme egzersizi ile ratların değerlendirildiği bu çalışmada, yaşa göre eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında egzersiz uygulanan grupta serum testosteron düzeylerinin daha yüksek olduğu, eNOS ve nNOS aktivitelelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (1). Tek kör randomize bir çalışmada da, 130 obez hasta diyet ve birlikte egzersiz uygulanarak değerlendirilmiştir. Klinik anlamlı kilo kaybı ve kardiyometabolik risk faktörlerinde anlamlı iyileşme elde edilmiştir (2).

Diyet ve egzersizin fiziksel fonksiyon üzerine etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da hastalar; kontrol grubu, yalnız diyet grubu, yalnız egzersiz grubu ve diyet & egzersiz grubu olmak üzere dört gruba ayrılarak incelenmiştir. Sonuç olarak, diyet & egzersiz grubunun diğer grupların tamamına göre fiziksel fonksiyon açısından daha olumlu gelişme sağladığı görülmüştür (3).

Yaşam şekli değişikliklerinin erektil fonksiyonlar üzerine olan etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise; 104 hastalık çalışma grubuna kilo verme, diyetin kalitesini artırma ve fiziksel aktivitenin artırılması konusunda detaylı önerilerde bulunulmuş, 105 hastalık kontrol grubuna ise genel bilgi verilmiştir. Çalışma başlangıcında, çalışma grubu ve kontrol grubunda normal erektil fonksiyona sahip bireylerin oranı %34 ve %36 iken, 2 yıllık takip sonunda bu oranlar %56 ve % 38 olarak bulunmuştur ($p=0,015$) (4). Sekiz hafta süre ile düşük kalorili diyet verilerek hastaların takip edildiği başka bir çalışmada da hastalarda kilo verilmesi ile birlikte plazma testosteron düzeyinde artış ve IIEF ile ölçülen erektil disfonksiyonda azalma izlenmiştir (5).

Yaşam şekli değişikliklerinin gösterilmiş bir faydası da ED tedavisinde en sık kullanılan

medikal tedavi olan fosfodiesteraz tip 5 (PDE₅) inhibitörlerine olan yanıtın olumlu etkilenmesidir. Yapılan randomize, açık etiketli bir çalışmada, ED şikâyeti ile başvuran ve PDE₅ inhibitörü önerilen hastalar ek olarak egzersiz uygulanması için randomize edilmiştir. Sonuçta, ED şikâyetinde düzelme, egzersiz de uygulanan grupta %77,8 olarak bulunurken sadece PDE₅ inhibitörü alan grupta bu oran %39,3 olarak bulunmuştur ($p<0,004$) (6). Sonuç olarak, literatürdeki kanıt düzeyi yüksek çalışmaların sonuçlarına dayanılarak, kontrollü bir diyet ile kilo verilmesi ve egzersizin artırılması ile erektil fonksiyonlarda iyileşme elde edilebileceği söylenebilir. Bu etki, yaşam şekli değişikliklerinin başlamasından itibaren 8 hafta sonra ortaya çıkmaya başlamakta ve reçete edilen PDE₅ inhibitörlerinin etkinliğine de katkı sağlayabilmektedir.

II. Psikoseksüel tedavi

Psikoseksüel tedavi, ED tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak, bu konu üzerine yapılan araştırmalarda çalışma metodolojisi açısından standardizasyon bulunmamaktadır. Çalışmaların bazılarında tek seans psikoterapi ile eğitim verilirken bazılarında ise 6 aya varan sürelerde psikoterapi uygulanmıştır. Yine, çalışmaların bazılarında ek olarak medikal tedavi de verilerek karşılaştırma yapılmıştır.

Psikoseksüel tedavinin yanında en sık kullanılan ajan sildenafil olmuştur. Yapılan bir çalışmada, psikoseksüel tedavi ile birlikte sildenafil ya da yalnızca sildenafil kullanılmasının yalnızca psikoseksüel tedaviye göre daha başarılı bulunduğu gösterilmiştir (7). Başka bir çalışmada ise, tek başına sildenafil kullanılmasının erektil fonksiyonlar üzerine etkili olmadığı bulunurken, psikoseksüel tedavi ya da sildenafil ile birlikte psikoseksüel tedavi anlamlı bulunmuştur (8). Çalışma sonuçları değerlendirilirken başarı kriterinin ne olduğu da oldukça önemlidir. Örneğin, yapılan bir çalışmada da sildenafil ile bir-

likte tek seans psikososyal eğitim verilmiştir. Bu çalışmada, psikoseksüel tedavi ile sildenafilin erektil fonksiyon üzerine olan etkisinde anlamlı artış saptanmazken tedaviden alınan memnuniyette artış olduğu gösterilmiştir (9).

PDE₅ inhibitörü kullanmaksızın yalnızca psikoseksüel tedavinin etkinliği incelendiğinde, erektil fonksiyonda anlamlı düzelme gösteren çalışmalar mevcuttur. McCabe ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada, internet tabanlı psikoseksüel tedavi verilen hastalar verilmeyenler ile karşılaştırılmış ve sonuçta psikoseksüel tedavinin erektil fonksiyonda anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ancak, bu çalışma grubu içinde medikal tedavi alan hastalar da mevcut olduğundan alt grup analizi yapılmış ve medikal tedavi kullanılmasının başarı oranlarını etkilemediği bulunmuştur. Yazarlar, medikal tedavi alan grubun daha ciddi düzeyde ve daha uzun süreli ED'si olduğunu belirterek sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiğini vurgulamışlardır (10).

Yapılan iki farklı çalışmada da psikoseksüel tedavinin enjeksiyon tedavisi ile karşılaştırmalı etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmalarda, psikoseksüel tedavi ve enjeksiyon grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, hastaların tedaviyi bırakma oranları enjeksiyon grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (11,12). Başka bir çalışmada da, vakum ereksiyon cihazı ile psikoseksüel tedavinin etkinliği karşılaştırılmıştır ve her 2 tedavi metodunun etkili olduğu belirtilmiştir (13).

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, psikoseksüel tedavinin etkin bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu çalışmaların metodolojilerinin oldukça heterojen olması, kullanılan psikoseksüel tedavi yöntemlerinin standart olmaması, çalışma gruplarının sınırlı sayıda hastadan oluşması, tüm PDE₅ inhibitörleri ile karşılaştırma yapılmamış olması gibi faktörler göz önüne alındığında, kanıt düzeyi yüksek verilerin olmadığı görülmektedir.

III. Farmakolojik tedaviler

1. Hormonal tedavi

ED patofizyolojisinde pek çok hormonal etmen rol oynamaktadır. Hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozuklukları ve hipogonadizm en sık rastlanılan ve ED'ye neden olan hormonal bozukluklardır. Bu bölümde, özellikle bu üç hormonal bozukluk ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

a. Hipogonadizm

ED'li erkeklerde hipogonadizm insidansı, yaş gruplarına göre kabul edilen normal testosteron değeri aralığına göre değişmektedir. Ancak, yapılan çalışmalardan 40 yaş üzerindeki ED yakınması olan erkeklerde hipogonadal testosteron düzeyi bulunma insidansının %20-40 aralığında olduğu sonucuna varılmıştır (14).

ED yakınması olan ve hipogonadizmi olan erkeklerde mutlaka testosteron replasmanı yapılmalıdır. Tedavi edilmemiş hipogonadizmi olan ED olgularında, kullanılan diğer tedavilere olan yanıtın da tam olmadığı bilinmektedir. Özellikle, PDE₅ inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda tedavi edilmemiş hipogonadizmi olanlarda PDE₅ inhibitörüne olan yanıtın düşük düzeyde olduğu ve testosteron replasmanı sonrasında PDE₅ inhibitörü yanıtı hastalarda da yanıt alınabildiği gösterilmiştir (15-18).

Testosteron düzeyi ile kişinin semptomları arasında bir ilişki vardır. Örneğin, libido azalması testosteron düzeyi 15 nmol/ml' in altına düştüğünde, ED ise 8 nmol/ml' in altına düştüğünde görülmeye başlanmaktadır (19). Testosteron tedavisi başladıktan sonra ED için yanıt alınması için genellikle 3-12 hafta beklenmesi gerekmektedir. Ancak bu sürenin daha da uzun olduğu belirtilen çalışmalar da vardır (18,20).

Testosteron tedavisi sonrasında cinsel istek ve spontan ereksiyonların oluşmasına kadar

geçen süre takriben 3 hafta olarak bulunmuştur. Ejakülasyon ve cinsel hayattan memnuniyet, özellikle ilk 3 haftadan sonra düzelmeye başlamakta ve 12 hafta sonunda maksimuma ulaşırken tam ereksiyon maksimum düzeyine 9 haftada ulaşmaktadır (20-72).

b. Hiperprolaktinemi

Artmış prolaktin düzeylerinin erkeklerde özellikle libido kaybı ve ED ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Artmış prolaktin düzeyleri, ilaca bağlı ya da hipofiz bezinin ön lobunun fonksiyonel adenomlarına bağlı olarak görülmektedir. Prolaktinoması olan bireylerin tedavisinde öncelikle oral prolaktin inhibitörleri kullanılmalıdır. Büyük adenomu olan olgularda ise cerrahi ile adenomun çıkarılması ve sonrasında gerekli olursa oral prolaktin inhibitörleri ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Serum prolaktin düzeyi yüksek ve ED yaklaşması olan olgularda, mutlaka manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Genel anlamda medikal tedavinin ömür boyu devam etmesi gerektiği söylenebilir. Özellikle makroadenomu olan olgularda, dopamin agonistleri kesildiğinde hiperprolaktinemiye bağlı şikâyetler tekrarlamaktadır (21-73).

c. Tiroid fonksiyon bozuklukları

Tiroid fonksiyon bozuklukları ile ED arasındaki ilişkinin fizyopatolojisi tam olarak gösterilememiştir. Ancak, ED si olan erkeklerde hipotirodizm ya da hipertirodizmin daha sık görüldüğü belirtilmiştir. ED yaklaşımında rutin olarak tiroid fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi gerekli değildir.

2. Oral tedaviler

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE₅) inhibitörleri

PDE₅ inhibitörleri, Dünya genelinde ED tedavisinde ilk sırada kullanılan ajanlardır. Bu

gruptaki ilaçlar, PDE₅ enziminin asıl fizyolojik substratı olan 3'5'-cGMP ile kompetitif olarak inhibe ederek etki göstermektedir. PDE₅ enzimi, ürogenital sistemde yaygın olarak bulunmaktadır ve korpus kavernozumdaki varlığı ile ereksiyon fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır.

Ereksiyon fizyolojisinde anahtar nörotransmitter olan 3'5'-cGMP'nin belirli bir konsantrasyonda olması gereklidir. Parasempatik uyarı sonrasında kavernöz cisimlerde NO salınımı olur ve gunilat siklaz aktive olarak 3'5'-cGMP miktarı artırılır. PDE₅ enzimi ise 3'5'-cGMP'nin parçalanmasından sorumludur. Parçalanma sonrasında 3'5'-cGMP miktarı azalır ve böylece ereksiyon ortadan kalkar. ED'si olan erkeklerde etiolojiden bağımsız olarak kavernöz cisimdeki 3'5'-cGMP miktarı düşüktür ve PDE₅ inhibitörleri ile 3'5'-cGMP yıkılması engellenerek ereksiyonu sağlayacak eşik değer üzerindeki konsantrasyonda 3'5'-cGMP'nin kalması sağlanır. Ancak, bu grup ilaçların etki etmesi için öncelikle 3'5'-cGMP üretimi olması gerekir ki bu da fizyolojik olarak cinsel uyarılma ile ortaya çıkmaktadır. Sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, avanafil ve mirodenafil, ED tedavisinde kullanılan PDE₅ inhibitörleri'dir. Bunların yanı sıra, lodenafil ve SLx-2101'de (KD027) yeni geliştirilen PDE₅ inhibitörleri'dir. Sildenafil, klinik kullanıma giren ilk PDE₅ inhibitörüdür ve 1998 yılından itibaren kullanılmaktadır. Önce vardenafil sonra tadalafil 2003 yılında kullanıma girmiştir. Vardenafilin ODT (oral disintegretablet) formu 2010 yılından itibaren kullanılmaktadır. İlerleyen dönemde, uzun etkili PDE₅ inhibitörü olan tadalafil günlük düşük doz kullanım (5 mg) için FDA onayı almıştır. Udenafil 2005 yılında, mirodenafil 2007 geliştirilmiştir. Avanafil ise, 2012 yılından itibaren klinik kullanıma girmiştir ve diğer PDE₅ inhibitörlerinden en önemli farkı, etkisinin ilaç alındıktan 15 dakika sonra başlamasıdır.

PDE₅ inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri:

Absorbsiyon: PDE₅ inhibitörlerinin maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması için gerekli olan süreler farklılık göstermektedir. Bu süre, sildenafil ve vardenafil için 60 dakika, tadalafil için 120 dakika ve avanafil için 30-45 dakikadır. Sürelerdeki bu fark, etkinliğin daha değişken sürelerde ortaya çıkacağını düşündürse de bunun klinik yanıt üzerine olan etkisi henüz belirlenmemiştir. Vardenafilin ODT formunun farmakokinetiği de tablet formundan farklıdır ve bu iki formülasyon doz olarak aynı özellikte değildir. Udenafil, maksimum plazma konsantrasyonuna 0,8 - 1,3 saatte ulaşmaktadır ve serum yarı ömrü de 9,9 - 12,1 saattir.

Yeni geliştirilen ajanlardan olan Mirodenafilin, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşana kadar geçen süre 1,25 saat ve serum yarı ömrü de 2,5 saat olarak bulunmuştur. Lodenafilin ise, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması için 1,2 saat gereklidir ve serum yarı ömrü de 2,4 saattir.

PDE₅ inhibitörlerinin emilimi, tadalafil hariçindeki diğer ilaçlar için yağlı yemekler ile birlikte alınması ile azalmaktadır. Sildenafil için üretici firma tarafından yağlı bir yemek sonrasında alınması ile maksimum plazma konsantrasyonunun %29 oranında azalacağı ve maksimum konsantrasyona ulaşana kadar geçen sürenin de 60 dakika uzayacağı bildirilmiştir (22).

Vardenafil kullanılmasında dikkat edilecek önemli bir nokta da, ilacın etkinliğinin sıvı alımı ile azalmasıdır. Bu nedenle, hastalara vardenafil ODT alırken sıvı ile birlikte almamaları önerilmektedir (23).

İlaç dağılımı:

Tüm PDE₅ inhibitörleri, proteinlere de bağlanarak vücutta yaygın şekilde dokulara dağılmaktadır. Ancak bu özellik, protein metabolizmasını etkileyen malnutrisyon ya da karaciğer

hastalıklarından etkilendiği için bu durumlarda PDE₅ inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır.

Metabolizma:

Tüm PDE₅ inhibitörleri, hepatik P450 (CYP) 3A4 izoenzimi yoluyla ile metabolize olmaktadır. Bunun yanı sıra CYP2C9 izoenzimi sildenafil için, CYP3A5 ve CYP2C vardenafil için ve CYP2C avanafil için alternatif metabolik yollarıdır. Bu ilaçların genel anlamda CYP3A4 ile metabolize edilmesi nedeniyle bu yolu inhibe eden eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, ritanovir gibi ilaçlar ile ve de bu yolu indükleyen rifampin, fenitoin gibi ilaçlar ile birlikte alınması durumunda dikkatli olunmalıdır.

İlaç eliminasyonu:

PDE₅ inhibitörlerinin metabolik ürünleri büyük çoğunlukta gaita ile daha az oranda da idrarla atılmaktadır. Sildenafil, vardenafil ve avanafilin plazma yarı ömürleri 4-5 saat civarında iken tadalafil için bu değer 17,5 saattir ve bu sayede günlük tek doz kullanımı mümkündür.

Böbrek yetmezliğinde PDE₅ inhibitörlerinin kullanımı:

Hafif – orta derecede böbrek yetmezliği olan ya da kreatin klirensi 50 mL/dakikanın altında olan hastalarda vardenafil kullanıldığında plazma konsantrasyonunda %20-30 artış olduğu belirtilmiştir. Bu hasta grubunda doz kısıtlamasına gerek olmadığı belirtilmiştir ancak diyaliz hastalarında yapılmış çalışma olmadığından diyalize giren hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Hafif – orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda avanafil kullanıldığında plazma konsantrasyonunda hafif artış olduğu belirtilmiştir ve doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak, avanafilin diyaliz hastalarında kullanımı üzerine çalışma yoktur ve bu hasta grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Tadalafil, hafif – orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığı zaman plazma konsantrasyonunda anlamlı değişiklikler olduğu belirtilmiştir ve bu nedenle başlangıç dozu olarak 5 mg önerilmektedir ve 48 saat içinde 10 mg doz aşılmamalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği olan ya da diyalize giren hastalarda ise 72 saatte 5 mg tadalafil dozu aşılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliğinde PDE₅ inhibitörlerinin kullanımı:

Hafif orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sildenafil kullanıldığında plazma konsantrasyonunda %47 artış olabilmektedir. Bu nedenle, bu hastalarda başlangıç dozu olarak 25 mg sildenafil kullanılması önerilmektedir.

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda vardenafil kullanıldığında plazma konsantrasyonunda %130 oranında artış görülmektedir. Bu nedenle başlangıç dozu olarak 5 mg vardenafil verilmesi ve maksimum dozun 10 mg tutulması önerilmektedir. Vardenafil ağızda dağılan tabletin ise hepatik yetmezlikli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.

Tadalafilin karaciğer yetmezlikli hastalarda 10 mg dozu geçmeyecek şekilde kullanılması önerilmektedir. Tadalafilin günlük kullanımı ise karaciğer yetmezlikli hastalarda önerilmemektedir.

Hafif- orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda avanafil kullanılması ile maksimum plazma konsantrasyonunda %51 azalma olmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu dört PDE₅ inhibitörü ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, ciddi karaciğer yetmezlikli olgularda PDE₅ inhibitörlerinin kullanılmaması önerilmektedir.

PDE₅ inhibitörlerinin klinik etkinlikleri

PDE₅ inhibitörlerinin kullanımı üzerine yapılan çalışmalarda, erektil fonksiyonlarda plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür. Fonksiyonel sonuçların ve etkinliğin gösterilmesi için bu çalışmalarda başta "Uluslararası Erektile Fonksiyonlar Ölçeği" (IIEF) olmak üzere anketler kullanılmıştır. IIEF skorlamasında 15 soru ile değerlendirme yapılmaktadır. Ancak özellikle 3. soru olan başarılı penis penetrasyonu ve 4. soru olan penetrasyon sonrası ereksiyonun devam ettirilmesi soruları PDE₅ inhibitörleri üzerine yapılan çalışmalarda kullanılmıştır. Sıklıkla kullanılan başka bir anket de Sexual Encounter Profile (SEP) anketidir. Bu ankette bulunan 2. soru (penetrasyon için yeterli ereksiyon) ve 3. soru (ilişkinin başarılı olması için yeterli ereksiyon) sıklıkla kullanılmaktadır. Global Assessment Question (GAQ) sorusu ile de tedavinin erektil fonksiyonda düzelme sağlayıp sağlamadığı sorgulanmaktadır ve bu soruyu evet olarak yanıtlayan hastaların yüzdesi değerlendirilmektedir.

Tsertsvadze ve ark.ları tarafından PDE₅ inhibitörlerinin klinik etkinliklerini değerlendiren çalışmaların meta analizi yapılmıştır (23). Bu meta analizde, sildenafilin etkinliğinin değerlendirildiği 16 çalışmanın sonuçlarına göre, başarılı cinsel ilişki oranı %69 (%52-85) olarak bulunmuştur ve bu oran plasebo grubunda elde edilen %35,5 (%19-68) oranına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Başarılı ilişki girişimini değerlendiren 4 çalışmanın ortak sonucu olarak da %34,4 oranında artış olduğu belirtilmiştir.

Vardenafilin etkinliğinin değerlendirildiği 13 çalışma incelendiğinde de, SEP 3. soru ile başarılı cinsel ilişki elde edilme oranının vardenafil kullanımı ile %68 oranında olduğu görülmüştür. Bu oran plasebo grubunda ise %35 oranın tespit edilmiştir. Başarılı cinsel ilişkide

artışın değerlendirildiği 2 çalışmada ise %33,2 oranında artış elde edildiği görülmüştür.

Tadalafilin başarılı cinsel ilişkiye olan katkısının değerlendirildiği 15 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde ise, tadalafil grubunda başarılı cinsel ilişki oranı % 69 olarak görülmüştür ve bu oran plasebo grubunda elde edilen %33 oranına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Başlangıca göre başarılı cinsel ilişki sıklığındaki artışın değerlendirildiği çalışmada tadalafil kullanımı ile %35,1 oranında artış olduğu tespit edilmiştir.

PDE₅ inhibitörleri ile tedavinin en çok eleştirilen yönlerinden birisi spontan cinsel ilişkiyi sağlayamamış olmasıdır. Bu durum üzerine çalışmalarda, tadalafil günlük kullanım ile bunun sağlandığı gözlenmiştir. Tadalafilin diğer PDE₅ inhibitörlerine göre daha uzun serum yarı ömrü sayesinde günlük kullanım imkânı bulunmaktadır. Bu sayede daha doğal bir cinsel ilişki deneyimi elde edilebileceği ve bunun ED için tam iyileşme sağlayabileceği düşünülmüştür (24,25).

Kronik, düşük doz PDE₅ inhibitörü tedavisi, tedavisi zor olan diyabetik, postprostatektomi ED'si olan, radyoterapi sonrası ED'si olan ya da ilişki öncesi PDE₅ inhibitörü kullanımına yanıt vermeyen hastalarda önerilebilir (26). Porst ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada, günlük 5 mg tadalafil tedavisinin ED tedavisinde etkin ve güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir (27). Bu çalışmada, ilaca bağlı ciddi yan etki rapor edilmemiştir. Çalışma sonunda hastaların %95,7' si ereksiyonda düzelme, %92,1' i de cinsel aktiviteyi sağlama potansiyelinde artış sağlanmıştır. Ortalama IIEF skorunda da 10,8 puan artış elde edilmiştir (27).

Avanafil üzerine yapılan randomize çift-kör faz 3 çalışmada, hafif-orta derecede ED'si olan 646 erkek dâhil edilmiştir. Hastalara 50-100-200 mg avanafil ya da plasebo verilmiştir. SEP2, SEP3 ve IIEF skorlaması kullanılmıştır. Hastalar, 12 haftalık tedavi sonrasında plasebo ile karşı-

laştırıldığında avanafil kullanımı ile tüm sonlandırma kriterlerinde anlamlı düzelme gösterdiği belirlenmiştir. SEP 2'de düzel plasebo grubunda %54 iken 50-200 mg avanafil ile %64-77 oranında izlenmiştir. SEP3'te ise, plasebo grubunda %27 düzelme olurken 50-200 mg avanafil ile %41-57 oranında izlenmiştir. Tedavi sonunda IIEF skoru ortalaması plasebo grubunda 15,3 iken 50-200 mg avanafil ile 18,1-22,2 olarak izlenmiştir. Tüm avanafil doz grupları plaseboya göre anlamlı düzeyde etkin bulunmuşsa da 100 ve 200 mg dozlarının da 50 mg doza göre daha etkin olduğu belirlenmiştir (28).

Tüm PDE₅ inhibitörlerinin, yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda etkinlikleri gösterilmiş olsa da değişik etken maddelerin karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen sonuçlar net bir çıkarım ortaya koymaktan uzaktır ancak tadalafilin bu çalışmalarda uzamış etki süresi ile daha fazla tercih edilebildiği söylenilebilir (29).

Udenafil ile yapılan faz II çalışmada, vajinanın penetrasyon için 100 ve 200 mg doz ile %91 oranında başarı elde edildiği belirtilmiştir. Yapılan faz III çalışmada ise, hem diyabetik hastalarda hem de çoklu medikal tedavi alan hipertansiyon hastalarında etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (30,31). Udenafilin günlük tek doz kullanımı üzerine yapılan bir çalışmada da 25, 50, 75 mg doz kullanılmıştır ve IIEF skorunda plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı iyileşme olduğu tespit edilmiştir (32).

Lodenafil ile yapılan bir faz 3 çalışmasında, 40 ve 80 mg doz plasebo ile karşılaştırılmıştır ve 80 mg dozun hem 40 mg hem de plaseboya göre anlamlı düzeyde daha etkin olduğu gösterilmiştir (33).

PDE₅ inhibitörlerinin yan etkileri:

PDE₅ inhibitörleri, ED tedavisinde iyi tolere edilmektedir. En sık olarak rapor edilen yan etkileri; baş ağrısı, sıcak basması, nazal konjesyon, na-

zofarenjit ve dispepsi'dir. Daha nadir görülen ancak daha ciddi bir yan etki de priapizm'dir.

PDE₅ inhibitörleri ile görme bozuklukları da bildirilmiştir. FDA tarafında 2005 yılında PDE₅ inhibitörü kullanımı sırasında ani görme kaybı gelişmesi halinde ilacın kullanımının derhal durdurulması ve tıbbi yardım için başvurulması önerilmiştir. Non-arterik anterior iskemik optik nöropati olguları bildirilmiştir. Bu olgularda optik sinire olan kan akımında azalma olmaktadır. Bu durum ile PDE₅ inhibitörü kullanımı arasında direk bir etki sonuç ilişkisi kurulamasa da hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri olan olgularda PDE₅ inhibitörlerinin reçete edilmesi sırasında dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir.

PDE₅ inhibitörlerinin faz 4 çalışmalarında işitme kaybı olabileceği yönünde de olgular bildirilmiştir. İşitme kaybı ile PDE₅ inhibitörlerinin kullanımı arasında direk bir sebep sonuç ilişkisi gösterilememiş olsa da hastaların ilaç kullanımı sırasında işitme kaybı gelişmesi halinde ilaç kullanımını bırakarak tıbbi yardım için başvurmaları önerilmektedir. Tadalafil kullanımı ile sırt ağrısı ve miyalji de bildirilmiştir. Genellikle, ağrının hafif ve orta derecede olduğu bildirilmektedir. Bu ağrı klasik olarak herhangi bir tedavi verilmesinde de ilaç verildikten 48 saat sonra kesilmektedir. Tedavi gerekli olduğunda asetaminofen ve NSAID kullanımı ile ağrı hafifletilebilmektedir.

PDE5 inhibitörü dışındaki oral tedaviler:

Yohimbin: Yohimbin, orta Afrika da yetişen yohimbehe adı verilen bir ağaçtan elde edilmektedir. İlk klinik kullanımı papaverin ile birlikte ED tedavisi için kullanım şeklide olmuştur. Sildenafil ve diğer PDE₅ inhibitörlerinin piyasaya çıkmasına kadar yohimbin, ED tedavisi için en sık kullanılan ilaçlardan biri olmuştur (34).

Yohimbin, santral etkili bir alfa 2 reseptör blokörü'dür. Presinaptik reseptörler üzerine olan etkinliği postsinaptik reseptörler üzerine olan etkinliğine göre 50-100 kat daha fazladır. Yohimbin, ayrıca periferik olarak penil arterlerin alfa 2 reseptörleri üzerine de etki göstermektedir. Presinaptik alandaki alfa 2 reseptörler, sempatik etkili alfa 1 reseptörlerin ereksiyonu baskılayıcı etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Böylece, ereksiyonun başlaması kolaylaşmaktadır. Ayrıca yohimbin, korpus kavernozumdaki düz kaslarda gevşeme sağlayıcı etkiye de sahiptir (35).

Yohimbin, oral alındığında iyi absorbe olur ve plazma yarı ömrü 0.25-2,5 saattir. Büyük çoğunluğu karaciğer tarafından metabolize edilmektedir ve yalnızca %1'lik oranı idrar ile atılır (36). Klinik çalışmalarda kullanılan dozu ve pozolojisi günde 3 kez 5-15 mg şeklindedir (37).

Yohimbin ile yapılan klinik çalışmalarda etkinliği, %71'e varan oranlarda izlenmiştir. Yapılan bir metaanalizde, yohimbin ile plaseboya göre anlamlı oranda iyileşme olduğu gösterilmiştir (37). Yohimbin ile birlikte görülen yan etkiler; artmış sempatik aktiviteye bağlı anksiyete, bulantı, huzursuzluk, ajitasyon, uykusuzluk, taşikardi, diyare ve mani semptomları olarak sıralanabilmektedir. Yohimbin kullanımı ile görülen başka bir etki de tansiyon yükselmesidir. Özellikle anti-hipertansif tedavi alan bireylerde dikkatli olunmalıdır. Yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, zor tedavi edilen hipertansiyon olgularında, ciddi karaciğer yetmezlikli olgularda yohimbin kullanılması kontrendikedir.

L-Arginine: L-Arginin, NO sentezinin öncülüdür. Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, 2 hafta süre ile 20 erkeğe L-Arginin verilmiş ve çalışmayı tamamlayan 15 erkeğin altısında ereksiyonda iyileşme sağlanırken dokuzunda iyileşme izlenmemiştir (38). Daha yüksek doz ile yapılan bir prospektif randomize kontrollü

çalışmada da, komplet ED'si olan grupta başarılı cinsel ilişki açısından %31 başarı elde edilmiştir (39). L-Arginin kullanımı ile herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Yalnızca, bazı hastalarda kan basıncında %10 düşme izlenmiştir ancak klinik olarak bir anlamı olmadığı belirtilmiştir. Yapılan daha güncel bir randomize plasebo kontrollü çalışmada da, hafif –orta derecede ED'si olan hastalarda L-Arginin kullanımı ile IIEF skorunda plaseboya göre anlamlı düzeyde daha fazla iyileşme elde edilmiştir. Ancak bu çalışmada, 3. ayın sonunda IIEF'deki 11,9 puanlık artış PDE₅ inhibitörleri ile yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında oldukça yüksek olması nedeniyle eleştirilmiştir ve bulguların dikkatli yorumlanması gerektiği vurgulanmıştır (40).

Apomorfin SL: Apomorfin, santral etkili bir dopamin reseptör agonistidir. Paraventriküler nükleus, medial preoptik alan, amigdala ve stria terminaliste etkilidir. Apomorfin ile hem testosteron hem de NO bağımlı ereksiyon elde edilmektedir (41). Apomorfinin, geliştirilen sublingual formu alındıktan sonra 10 dakika içinde plazmada ölçülebilir düzeye ulaştığı ve 1 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna eriştiği bilinmektedir.

Apomorfin kullanımı ile plasebo ile karşılaştırıldığında bir miktar anlamlı etkinlik görülmüş olsa da sildenafil ile karşılaştırmalı çalışmalar yapıldığında sildenafilin belirgin şekilde üstün olması ve hastaların %94-95 oranında sildenafili tercih edeceğini bildirmesi nedeniyle apomorfin Avrupa piyasasından çekilmiştir (42).

3. Intrakavernozal enjeksiyonlar

Oral tedavilere yanıt alınamayan hastalarda intrakavernozal enjeksiyon tedavileri başarılı sonuçlar verebilmektedir. Başarı oranının %85'e kadar ulaştığı çalışmalar mevcuttur (43,44). PDE₅ inhibitörlerinin kullanıma girmesinden önce intrakavernozal enjeksiyonlar, ED tedavisinde en sık kullanılan ajanlardı.

Alprostadil, intrakavernozal enjeksiyonlar için ilk kullanılan ajandır (45). Doz olarak, 5-40 mikrogram dozunda önerilmektedir. Etkinliği, enjeksiyondan 5-15 dakika sonra başlar ve kullanılan doza göre değişen etki süresine sahiptir. Hastalara enjeksiyon eğitimi mutlaka verilmelidir. El becerisi yeterli olmayan hastalar için eşlere eğitim de verilebilir.

Yapılan çalışmalarda intrakavernozal Alprostadil uygulaması ile genel ED popülasyonunda etkinlik %70' in üzerindedir. Hastaların memnuniyet oranı %87-93,5, partnerlerinin memnuniyet oranı ise %86-90,3 olarak bulunmuştur (46-48). Komplikasyon oranlarına bakıldığında ise en sık görülen komplikasyon penil ağrıdır ve hastaların %50'si ağrıdan yakınmıştır. Diğer komplikasyonları; uzamış ereksiyon (%5), priapizm (%1), ve fibrozis (%2) olarak sıralanabilmektedir. Fibrozis, genellikle tedavi kesildikten sonra birkaç ay içinde düzelmektedir. Sistemik yan etkiler sık görülmemektedir. Nadiren ise yüksek dozlarda kullanıldığında hipotansiyon gelişebilmektedir. Kesin kontrendikasyonları olarak; alprostadile karşı hipersensitivite olması, kanama yatkınlığı olması ve priapizme yatkınlığı olan hastalardır.

Her ne kadar başarı oranları yüksek ve kabul edilebilir komplikasyon oranları olsa da hastaların tedaviyi bırakma olasılıkları %41-68'e varan oranlarda bildirilmiştir. Bunun en önemli nedenleri de; hastaların kesin bir tedavi istemeleri, iğne korkusu, komplikasyonlardan korkma ve spontane ilişkinin sağlanamıyor olmasıdır. Günümüzde, PDE₅ inhibitörlerinin yaygın kullanımı ile intrakavernozal enjeksiyon tedavisi, ikinci basamak tedavi olarak yer almaktadır.

Kombinasyon tedavileri

Intrakavernozal enjeksiyonlar için değişik ajanların kombinasyonu kullanılabilir. Bu sayede hem değişik etki mekanizmalı ajanlar kullanılarak etkinlik artırılabilir hem de ajanların dozu düşürülerek yan etkiler azaltılabilir.

Papaverin, intrakavernozal enjeksiyonlar için sık kullanılan bir ajandır ve özellikle kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır. Kullanım dozu 20-80 mg'dır. Ancak yüksek yan etki insidansı nedeniyle çok sık kullanılmamaktadır.

Fentolamin, intrakavernozal enjeksiyonlarda kullanılan başka bir ajandır. Ancak etkinliği düşük olduğundan tek başına kullanılmaz ve kombinasyon tedavilerinde kullanılır.

Papaverin (7.5-45 mg) ve fentolamin (0.25-1.5 mg) kombinasyonu sık kullanılan bir kombinasyondur ve monoterapiye göre daha etkindir. Başka bir kombinasyon da papaverin (8-16 mg), fentolamin (0.2-0.4 mg) ve alprostadil (10-20 µg) kombinasyonudur ancak bu kombinasyonun da ED için onayı yoktur. Üçlü kombinasyon ile en yüksek etkinlik elde edilebilmektedir. Alprostadil monoterapiye benzer yan etki profili göstermektedir ancak penis ağrısı alprostadil dozunun düşürülmesine bağlı daha azdır. Ancak papaverin kullanımına bağlı peniste fibrozis daha sık görülür.

4. İntrauretral Alprostadil

Alprostadil'in, tek kullanımlık transuretral bir aplikatör ile birlikte kullanılması ilk olarak 1994 yılında kullanıma girmiştir. Bu sisteme, 'medicated urethral system for erection' kelimesinin kısaltılması olan "MUSE" ismi verilmiştir. Bu yöntem başta kullanım kolaylığı sağlaması ile umut vermiş olsa da etkinliği intrakavernozal enjeksiyonlar ile kıyaslandığında düşük bulunmuştur.

En sık görülen yan etkileri; penil ya da uretral ağrı olması, uretral kanama, baş dönmesi, kan basıncında düşme ve senkop olarak sıralanabilmektedir (49,50).

1. Vakum ereksiyon cihazı

Vakum ereksiyon cihazının ilk kullanımı 1874 yılına uzanmaktadır. Değişik zamanlarda farklı firmalar tarafından farklı ürünler ortaya çıkarılmıştır ve 1986 yılında FDA tarafından onay

almıştır. Vakum ereksiyon cihazının en önemli avantajı, tüm ED etiolojilerinde kullanılabilmesidir. Ancak, doğal bir ereksiyon sağlaması ve spontane ilişkiye olanak sağlamaması nedeniyle genellikle kullanımı, sık ilişkiye girmeyen yaşlı popülasyon ile sınırlı kalmaktadır. Vakum ereksiyon cihazı; peyronie hastalığı, penisin plastik cerrahi prosedürleri ve protez çıkarılması gibi girişimlerinden sonra boy kısalmasının önlenmesi için de kullanılabilir.

Vakum ereksiyon cihazı ile penil kan akımı artırılıp ereksiyon sağlandıktan sonra bir bant yardımı ile korpus kavernoza sıkıştırılarak venöz kaçak engellenmektedir. Ancak bu durum, doğal ereksiyon sağlanamaması nedeniyle eleştirilmektedir. Öncelikle bant kullanılması nedeniyle penis kökünün stabilitesi tam olarak sağlanamamaktadır. Ayrıca, oksijenizasyonu azalmış kan ile penis dolduğu için de penis, partner tarafından soğuk olarak algılanabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, vakum ereksiyon cihazı kullanılması ile hasta memnuniyeti %23-92 arasında bildirilmiştir (51-55).

Sonuç

ED, multifaktöriyel ve düzeltilebilir nedenleri olan bir hastalıktır. Bu nedenle hasta detaylı bir şekilde değerlendirilmeli, anamnez alınmalı ve yaşam şekli değişikliklerinden başlanarak hastanın kendine özgü durumları, sosyokültürel düzeyi, genel sağlık durumu, partner beklentileri gibi faktörler göz önüne alınarak medikal tedavileri planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Ozbek E, Tasci AI, Ilbey YO, Simsek A, Somay A, Me-tin G. The effect of regular exercise on penile nitric oxide synthase expression in rats. *Int J Androl* 2010;33(4):623-8.
2. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE, Thomas SB, Brown J, McTigue K, Hames KC, Lang W, Jakicic JM. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardi-

- ometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA* 2010;304(16):1795-802.
3. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, Napoli N, Qualls C, Shah K. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011;364(13):1218-29.
 4. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Maiorino MI, Autorino R, De Sio M, Giugliano G, Nicoletti G, D'Andrea F, Giugliano D. Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med* 2009;6(1):243-50.
 5. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, Wittert GA. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(9):1396-403.
 6. Maio G, Saraeb S, Marchiori A. Physical activity and PDE5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled study. *J Sex Med* 2010;7(6):2201-2208.
 7. Abdo CH. Sexual satisfaction among patients with erectile dysfunction treated with counseling, sildenafil, or both. *Journal of Sexual Medicine*-2008; 5(7): 1720-6.
 8. Melnik T, Abdo CH. Psychogenic erectile dysfunction: comparative study of three therapeutic approaches. *Journal of Sex and Marital Therapy*-2005; 31(3): 243-55.
 9. Phelps JS, Jain A, Monga M. The PsychoedPlusMed approach to erectile dysfunction treatment: the impact of combining a psychoeducational intervention with sildenafil. *Journal of Sex and Marital Therapy*-2004; 30(5): 305-14.
 10. McCabe MP, et al. Evaluation of an internet-based psychological intervention for the treatment of erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*-2008; 20(3): 324-30.
 11. Baum N, et al. Prostaglandin E1 versus sex therapy in the management of psychogenic erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*-2000; 12(3): 191-4.
 12. van der Windt F, et al. Intracavernosal injection therapy with and without sexological counselling in men with erectile dysfunction. *British Journal of Urology International*-2002; 89(9): 901-4.
 13. Wylie KR, Jones RH, Walters S. The potential benefit of vacuum devices augmenting psychosexual therapy for erectile dysfunction: a randomized controlled trial. *Journal of Sex and Marital Therapy*-2003; 29(3): 227-36.
 14. Köhler TS, Kim J, Feia K, Bodie J, Johnson N, Makhlof A, Monga M. Prevalence of androgen deficiency in men with erectile dysfunction. *Urology* 2008;71(4):693-7.
 15. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH, Cuzin B, Moncada I, Martin-Morales A, Yassin A, Meuleman E, Eardley I, Dean JD, Shabsigh R. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor Tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med* 2011;8(1):284-93.
 16. Hwang TI, Chen HE, Tsai TF, Lin YC. Combined use of androgen and Sildenafil for hypogonadal patients unresponsive to Sildenafil alone. *Int J Impot Res* 2006;18(4):400-4.
 17. Shamloul R, Ghanem H, Fahmy I, El-Meleigy A, Ashoor S, Elnashaar A, Kamel I. Testosterone therapy can enhance erectile function response to Sildenafil in patients with PADAM: a pilot study. *J Sex Med* 2005;2(4):559-64.
 18. Chiang HS, Cho SL, Lin YC, Hwang TI. Testosterone gel monotherapy improves sexual function of hypogonadal men mainly through restoring erection: evaluation by IIEF score. *Urology* 2009;73(4):762-6.
 19. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4335-43.
 20. Jockenhövel F, Minnemann T, Schubert M, Freude S, Hübler D, Schumann C, Christoph A, Gooren L, Ernst M. Timetable of effects of testosterone administration to hypogonadal men on variables of sex and mood. *Aging Male* 2009;12(4):113-8.
 21. Viagra (sildenafil), prescribing information. New York: Pfizer; January 2010
 22. Staxyn (vardenafil ODT), prescribing information. Wayne, N.J.; Bayer Healthcare/GlaxoSmithKline; revised April 2011.
 23. Tsertsivadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunctions: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2009;151:650-661.
 24. Hackett GI. Patient preferences in treatment of erectile dysfunction: The continuing importance of patient education. *Clin Cornerstone* 2005;7:57-65.
 25. Fusco F, Razzoli E, Imbimbo C, et al. A new era in the treatment of erectile dysfunction: Chronic phosphodiesterase type 5 inhibition. *BJU Int* 2010;105(12):1634-1639
 26. Sung HH, Lee SW. Chronic low dosing of phosphodiesterase type 5 inhibitor for erectile dysfunction. *Korean J Urol* 2012;53 (6):377-385.
 27. Porst H, Rajfer, J, Casabe A, et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;5:2160-2169
 28. Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:1122-1133
 29. Porst H, Hell-Momeni K, Buttner H. Chronic PDE-5 inhibition in patients with erectile dysfunction: A treatment approach using tadalafil once daily. *Exp Opin Pharmacother* 2012;13(10):1481- 1494.

30. Moon du G, Yang DY, Lee CH, et al. A therapeutic confirmatory study to assess the safety and efficacy of Zydene (udenafil) for the treatment of erectile dysfunction in male patients with diabetes mellitus. *J Sex Med* 2011;8(7):2048-61
31. Paick JS, Kim SW, Park YK, et al. The efficacy and safety of udenafil [Zydene] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. *J Sex Med* 2009;6(11):3166-76
32. Zhao C, Kim SW, Yang DY, et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60(2):380-7
33. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. *J Sex Med* 2010;7(5):1928-36
34. Saenz de Tejada I. Commentary on mechanisms for the regulation of penile smooth muscle contractility. *J Urol* 1995;153:1762.
35. Freitas FC, Nascimento NR, Cerqueira JB, Morais ME, Regadas RP, Gonzaga-Silva LF. Yohimbine relaxes the human corpus cavernosum through a non-adrenergic mechanism involving the activation of K+ATP-dependent channels. *Int J Impot Res* 2009;21(6):356-61.
36. Hedner T, Edgar B, Edvinsson L, et al. Yohimbine pharmacokinetics and interaction with the sympathetic nervous system in normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:651-656.
37. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1998;159:433-436.
38. Zorogniotti AW, Lizza EF. Effect of large doses of the nitric oxide precursor L-arginine on erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 1994;6:33-36.
39. Chen J, Wollman Y, Chernichovsky T, Iaina A, Sofer M, Matzkin H. Effect of administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU International* 1999;83:269-273.
40. Ledda A, Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Schön-lau F. Investigation of a complex plant extract for mild to moderate erectile dysfunction in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm study. *BJU Int* 2010;106(7):1030-3.
41. Andersson KE, Steers WD. The pharmacological basis of sexual therapeutics. In Morales, A. (ed.): *Erectile dysfunction. Issues in Current Pharmacotherapy*. London: Martin Dunitz Ltd.;1998, pp 97-124.
42. Porst H. Oral Pharmacotherapy of Erectile dysfunction. In: H.Porst, J.Buvat (eds): *Standard Practice in Sexual Medicine*. Blackwell Publishing 2006, pp 75-93.
43. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, et al. Intracavernous alprostadil alfadex (EDEX/VIIRDAL) is effective and safe in patients with erectile dysfunction after failing sildenafil (Viagra). *Urology* 2000 Apr;55(4):477-80.
44. Coombs PG, Heck M, Guhring P, et al. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int* 2012 Dec;110(11):1787-91.
45. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJ. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):343-54.
46. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 1996 Apr;334(14):873-7.
47. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996 Mar;155(3):802-15.
48. Heaton JP, Lording D, Liu SN, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001 Dec;13(6):317-21.
49. Baxendale RW, Wayman CP, Turner L, Phillips SC. Cellular localisation of phosphodiesterase type 11 (PDE 11) in human corpus cavernosum and the contribution of PDE 11 inhibition on nerve-stimulated relaxation. *J Urol* 2001;165: 223, Abstract 922.
50. Montorsi F, Padma-Nathan H, McCullough AM, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, Whitaker S, Hoover A, Novack D, Murphy A, Varanese L. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 2004;172:1036-1041.
51. Nadig PW, Ware JC, Blumoff R. Noninvasive device to produce and maintain an erection-like state. *Urology* 1986;27:126-131.
52. Witherington, R. Vacuum constriction device for management of erectile impotence. *J Urol* 1989;141:320-322.
53. Blackard E, Borkon WD, Lima JS, Nelson J. Use of vacuum tumescence device for impotence secondary to venous leakage. *Urology* 1993;41:225-230.
54. Droupy S, Amar E, Thiounn NI. Acceptance and efficacy of vacuum constriction device for the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 1998;10:S24.
55. Opsomer RJ, Wese FX, van Langh PJ. Long-term results with vacuum constriction device. *Int J Impot Res* 1998;10:S49.

Erektile Disfonksiyonlu Hastalarda Cerrahi Tedavi

7

Murat akan • Ali Seydi Bozkurt

İçindekiler

A. Penil Protez Cerrahisi	81
Tarihçe	81
Penil Protez Tipleri	82
Hasta ve İmplant Seçimi	88
Cerrahi Teknik	90
Penil Protez Cerrahisinin Komplikasyonları .94	
1- İnteroperatif	94
2- Postoperatif	94
Özel Gruplarda Penil Protez İmplantasyonu .97	
1- Peyronie Hastalığı	97
2- Korporeal Fibrozis	98
3- İleri Yaş	98
Sonuçlar	98
Protezlerin Geleceğı	99
Özet	100
B. Penil Revaskularizasyon Cerrahisi	100
Giriş	100
Penil Vasküler Anatomi	100
Etiyoloji	101
Tarihçe	101
Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi	102
Cerrahi Teknik	102
Sonuçlar	103
Komplikasyonlar	105
Sonuç	105
Kaynaklar	105

CERRAHİ TEDAVİ

A. Penil Protez Cerrahisi

Tarihçe: Tarihi belgelere göre, ilk çağlarda Çin ve Japonya'da ereksiyona yardımcı olmak için eksternal penil cihazlar kullanılmıştır (1). Rönesans döneminde ise, Ambroise Parée adlı cerrah, penisi düzelterek idrar yapmayı kolaylaştırıcı bir eksternal penil protez (PP) geliştirmiştir (1).

Penisin içine rijid bir objenin implantasyonunun akla gelmesi, doğada bunun iyi örneklerinin

bulunmasından dolayıdır. Birçok memeli hayvan, penisinde kemik yapıya sahiptir ve "Os penis", "Os priapi", veya "Asa" (baculum) olarak isimlendirilmektedir. Modern anlamda ilk olarak, 1936 yılında Bogoras, travmatik penil amputasyon'lu bir olguda, kaburga kırırdağı kullanmıştır (2). Ancak, teknik olarak yetersizliğın yanı sıra, kırırdağın rezorpsiyonu ve zayıf rijidite oluşturmaları gibi nedenlerle, yeni materyallerin araştırılmasına devam edilmiştir. Penise sentetik bir materyal implante eden ilk kişi, Scardino adlı bir cerrah'tır

(3). 1950 yılında intrakavernozal akrilik çubuklar kullanmıştır (3-5). Medikal literatürdeki ilk bildiri ise, 1952 yılında Goodwin ve Scott adlı araştırmacılar yapmıştır (3). Ancak, yüksek erozyon oranları ve doğal görünümünün olmaması gibi nedenlerden dolayı iyi sonuçlar elde edilemedi. 1966 yılında Mısırlı bir cerrah olan Beheri, daha esnek ve penis anatomisine göre düzenlenebilen polietilen çubuklar kullanarak 700 civarında penil protez implantasyonu (PPI) bildirmiştir (5). 1967 yılında ise Pearman, silastik yapıda protez kullanımını bildirmiştir ve kendisi PP'in yerleşimi ile ilgili ilk tekniği tarif eden kişidir. Pearman, önce Buck fasyası ve tunika albuginea (TA) arasına protezi yerleştirmiş; ama daha sonraki yıllarda, implanta bağlı olarak ağrı, erozyon ve enfeksiyon gözlemlendiğinden tekniğini değiştirerek protezleri hegar dilatörleri ile TA'nın altında bir boşluk oluşturarak korpusların içine yerleştirmiştir (6). 1973 yılında Scott ve ark.ları, penil tūmesans ve detūmesansı taklit eden daha fizyolojik PP bulmak amacıyla ilk şişirilebilir Dacron PPI'nunu gerçekleştirmiştir (7). Ancak, bu cihazın hem mekanik arıza oranı yükseldi hem de rijiditesi yetersiz olduğundan takip eden yıllarda protezlerdeki gelişmeler devam etti ve 1983 yılında AMS (American Medical System) ve Mentor'un 3 parçalı şişirilebilir PP modelleri

piyasaya çıktı. Bu süreçte, glans stabilitesini arttırmak için protezlerin uç kısmının inceltilmesi, anti-lockout valv, protezlerin antibiyotikle kaplanması, ergonomide düzelme ve rezervuarların ektopik olarak yerleştirilmeye uygun hale getirilmesi gibi gelişmeler sağlanarak günümüzdeki protez tiplerine ulaşıldı.

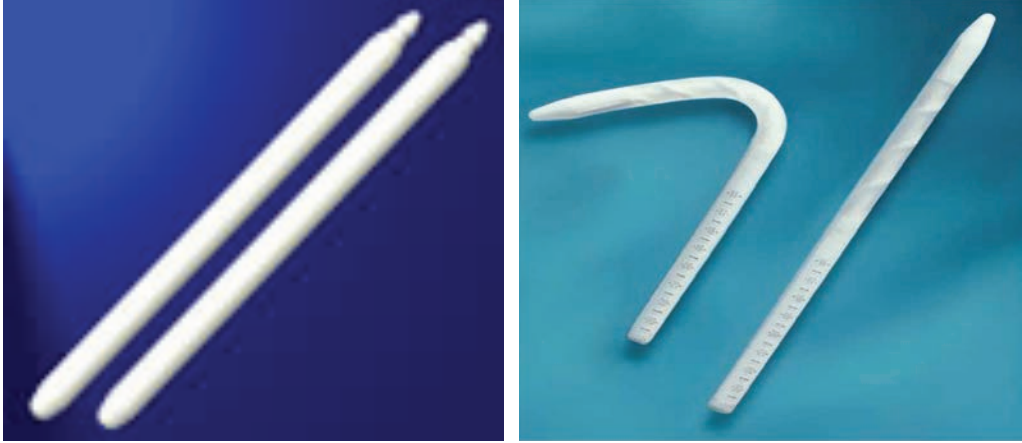
1998 yılından sonra, PDE₅ (fosfodiesteraz tip 5) inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile %50 oranında azalan PPI olgularının çoğunluğunu primer olgulardan ziyade revizyon veya replasman amacıyla protez takılan hastalar oluşturmaktaydı. Primer protez olguları ise daha çok, eşlik eden hastalıkları olan vakalardı. Son yıllarda ise, PPI sayıları PDE_{5i}'lerinden önceki dönemleri aşmıştır (8). Penil protez takılan hastaların çoğu, oral medikasyonlara refraktör hastalardır. Mevcut tedavi seçeneklerinin artması sonucunda, PP takılan erkeklerin yüzdesi azalmasına rağmen tedavi için başvuran ED'li erkeklerin sayısı arttığından sonuçta PP takılma sayısı artmaktadır.

Penil Protez Tipleri: Günümüzde iki tip PP bulunmaktadır:

- A.** Noninflatable (Rod [Çubuk], solid, bükülebilir [Malleable], Gizlenebilir),
- B.** Inflatable (Şişirilebilir, Hidrolik) (**Tablo 1**)

TABLE 1. Hidrolik ve Şişirilebilir Penil Protez Tipleri.

Cihaz	Şirket	Parça Sayısı	Enine Büyüme	Uzunlamasına Büyüme
Ambicor	American Medical Systems (AMS)	İki	Hayır	Hayır
Mentor Mark II	Mentor Urology	İki	Evet	Hayır
Coloplast Titan OTR	Coloplast Urology	Üç	Evet	Hayır
Coloplast Titan NB OTR	Coloplast Urology	Üç	Evet	Hayır
Mentor Alpha 1	Mentor Urology	Üç	Evet	Hayır
Mentor Alpha 1 Narrow back	Mentor Urology	Üç	Evet	Hayır
AMS 700 CX MS	AMS	Üç	Evet	Hayır
AMS 700 CXR MS	AMS	Üç	Evet	Hayır
AMS 700 LGX MS	AMS	Üç	Evet	Evet



Resim 1. AMS 600 ve Coloplast Genesis bükülebilir protezleri ("Male SexualDysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006,New Jersey" kitabından alınmıştır.)

A. İki tip semi-rijit protez vardır: AMS'nin, AMS 650 ve 600 modellerinde silikon kaplı paslanmaz çelik yapı vardır. Coloplast Genesis firmasının protezleri ise, silikon kaplı olup içinde örülmüş gümüş tel bulunmaktadır (**Resim 1**). Yumuşak silikon modeller ise, daha ucuzdur ve daha çok Avrupa ve Çin'de genellikle tümesansız olup da tam rijiditesi olmayan hastalarda kullanılmaktadır. Mevcut bükülebilir protezler arasında enfeksiyonu engellemek amacıyla özel dış kılıfı olan tek semi-rijid protez, Mentor Genesis'dir. Bükülebilir protezlerin çeşitli avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Avantajları; kolay ölçüm, kolay uygulama, daha ucuz olması, el hüneri gereksiniminin azlığı ve mekanik yetersizlik oranlarının daha düşük olmasıdır. Dezavantajları ise; doğal bir ereksiyon olmaması (penis sürekli rijid kaldığından), gizlenebilmesi ile ilgili problemler, erozyon riskinde artış, kronik ağrı riskinin daha fazlalığı ve transuretral girişimlerde zorluk ile karşılaşılabilmemesidir (uretra direnci ↑).

B. Hidrolik veya sıvı ile doldurulan implantlar, çoğu kez şişirilebilir (inflatable) protezler olarak isimlendirilmektedir. Penis silindirler, cihazın aktivasyonu ile gerçekten büyüyorsa,

şişirilebilir teriminin kullanımı uygundur. Bazı protez tipleri ise büyümeksizin sertleşmektedir, şişirilebilir veya gerilebilir değildir. Sıvı içeren bu özellikteki protezler için hidrolik terimi, şişirilebilir teriminden daha uygun bir terimdir. Şişirilebilir penis protezler, yıllar içerisinde tek parçalı protezlerden 2 parçalı ve 3 parçalı protezlere doğru gelişim göstermiştir.

Tek parçalı şişirilebilir protezlerde (Hidrofleks → Dynafleks), korpus kavernozumlarına (KK) bir çift hidrolik silindir implante edilmekte idi. Silindirin distal ucunda bir pompa bulunmaktaydı ve rijiditeyi sağlamak için santral bir bölme içine küçük volümlü sıvı transferinde kullanılmaktaydı. Deflasyon sonrası santral bölgesi kollabe olmakta ve silindirin rijid kısmı gevşemekteydi. Tek parçalı şişirilebilir protezler günümüzde kullanılmamaktadır.

2 parçalı PP'lerde, korpus KK'lara yerleştirilecek olan bir çift silindir ve skrotuma yerleştirilecek olan pompa, birbiriyle bağlantılı olarak paketlenmiş halde bulunmaktadır. Ereksiyon elde etmek için, skrotuma yerleştirilen pompaya birkaç kez basıldığında silindirlere 3-5 cc sıvı

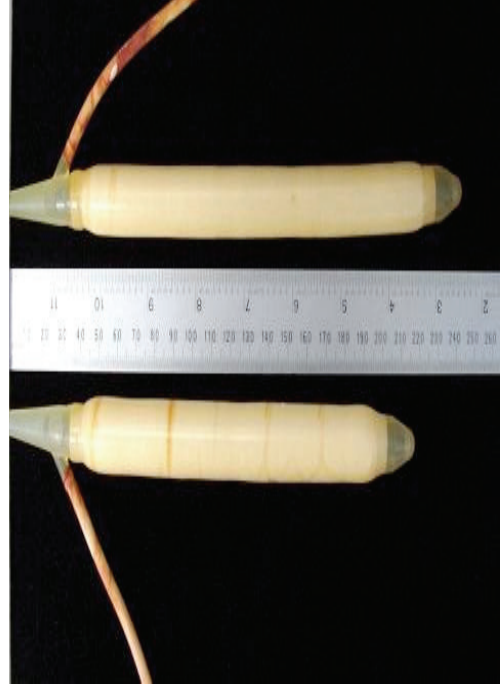


Resim 2. AMS Ambicor 2-parçalı şişirilebilir protez ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alınmıştır.)

geçmektedir. Detümesans elde etmek için ise, protezin 12 sn süreyle 90° bükülmesi yeterli olmaktadır. Bu protez sistemindeki sıvı miktarı 3 parçalıya göre daha az olduğundan ve rezervuarı da bulunmadığından sistemde her zaman bir miktar sıvı kalmaktadır. Bunun sonucunda, ne rijidite ne de flaksite 3 parçalı PP'deki kadar iyi değildir. Ayrıca, bu protezler parilen tabakası veya antibiyotik kaplı dış kılıf içermemektedir. ABD'de bulunan 2 parçalı şişirilebilir protez tipi AMS Ambicor'dur (**Resim 2**).

2 parçalı penil protezlerin avantajları rezervuar için ayrı bir işlem gerektirmemesi, daha önceden pelvik ameliyat geçirmiş hastalar için ideal olması, kendiliğinden şişme riski bulunmaması, bağlantıları önceden yapılmış olduğundan ameliyatta bağlantı gerektirmemesi ve ameliyat süresinin kısalığıdır. Peyronie hastalığına (PD) sahip kişilerde de kullanılabilir. Dezavantajları ise; pompa volümü ciddi bir şekilde kısıtlı olduğundan flaksite ve ereksiyon 3 parçalı protezlere göre daha az memnuniyet vericidir ve paralin veya inhibizone örtü ile kaplı formu bulunmamaktadır.

3 parçalı şişirilebilir PP'ler ise; bir çift şişirilebilir intrakorporal silindir, küçük bir skrotal pompa ve büyük volümlü abdominal bir sıvı rezervuarından ibarettir. Çoğu solid silikon



Resim 3. AMS LGX (Şişik ve sönük). ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alınmıştır.)

elastomeren yapılmıştır ve normal serum fizyolojik (SF) ile doldurulmaktadır. Abdominal boşlukta bir rezervuara gereksinim olduğundan takılması diğer protez tiplerine göre biraz daha karmaşıktır. Bu 3 parça ayrı ayrı bulunmakta ve ameliyat esnasında konnektörler (bağlantıyı sağlayan ara parça) yardımıyla birbirlerine bağlanmaları gerekmektedir. Korporal yapıların her tarafını doldurduğundan en iyi rijiditeyi sağlamaktadır. Detümesans için tüm sıvı silindirlere rezervuara drene olduğundan en iyi gevşemeyi sağlamaktadır.

AMS firmasının standart 3 parçalı penil protezleri; AMS 700 CX MS, AMS Ultrex (artık üretilmiyor) ve AMS 700 LGX MS'dir (**Resim 3**). AMS firmasının 3 parçalı ama daha dar olan silindirleri ise; AMS 700 CXR ve AMS 700 CXM (Ülkemizde yok)'dir. AMS 700 CXM protezleri, 1990 yılında



Resim 4. AMS CX 3 parçalı şişirilebilir protezler ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alınmıştır.)

daha küçük korporal genişliği olan penislerde kullanılmak üzere orijinal olarak üretilen, CX'in daha dar bir versiyonudur. AMS 700 CXR ise, korporal fibrozisli hastalar için spesifik olarak dizayn edilmiştir ve silindirleri daha incedir. CXR, 9 mm'e kadar korporal dilatasyona gereksinim göstermekte iken CXM ise 11 mm'e kadar dilatasyona gereksinim göstermektedir. AMS 700 CX (Controlled Expansion) tip protezler; 1987 yılında kullanıma girmiştir (**Resim 4**). Şişirildiğinde daha rijid ve daha geniştir fakat boyut artışı yapmamaktadır. Rijiditeki bu fark, sadece belirgin olarak uzun penisi olan erkeklerde klinik olarak önemlidir. Peyronie hastalarında genelde AMS 700 CX protezleri tercih edilmektedir. AMS 700 CXR (Revizyon) protezleri; CX'e benzemekle beraber hem çap hem de uzunluk olarak daha küçüktür. CX'e göre proksimal kısmı daha ince ve boyu daha kısadır. Korporal fibrozis varlığında CXR silindirleri daha kullanışlıdır. Yine, sklerotik gövde veya PD gibi daha dar silindir gereken

durumlar için de CXR silindirleri düşünülmelidir (örn. enfekte bir protez ortadan kaldırıldıktan sonra yeniden protez takılacaksa). AMS CXR silindirlerinin boyutları 10,12,14,16 ve 18 cm'dir. AMS LGX (Length Girth Xpansion) protezleri ise; 2006 yılında, Ultrex modelinin geliştirilmiş bir şekli olarak kullanıma girmiştir. %20'ye yakın boyuna büyüme (hastanın anatomisine bağlı olarak) sağlamaktadır ve radikal prostatektomi sonrası penil kısalmaya sahip hastalara fayda sunabilmektedir.

AMS 700 CX ve LGX protezlerin 3 cm aralıklarla 12-21 cm uzunluklarda olan tipleri bulunmaktadır. AMS protezlerinde standart boylara eklenen uzatıcılar 0.5,1,2 ve 3cm'dir ve toplamda protezi 6 cm kadar uzatılabilme imkanı vardır. CXR'da ise 0.5-6 cm'lik tam boy uzatıcıları bulunmaktadır. AMS 700 CX ve CXR rezervuarları 65 ml iken AMS LGX rezervuarları 65 ve 100 ml kapasitededir. Seçilecek hacim, her 2 silindirin maksimum dolm kapasitesinin en az 10 ml fazlası olmalıdır. Geliştirilen ergonomik "momentary squeeze pump" (MS) sayesinde pompa kolayca elle tutulabilmektedir (TactilePump). Pompanın üst kısmında kolayca bulunabilen daha küçük boyutta deflasyon kısmı yer alırken, alt kısımda daha büyük inflasyon kısmı vardır. Pompaya protezin birkaç saniye



Resim 5. Yeni AMS taktile pompa ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alınmıştır.)

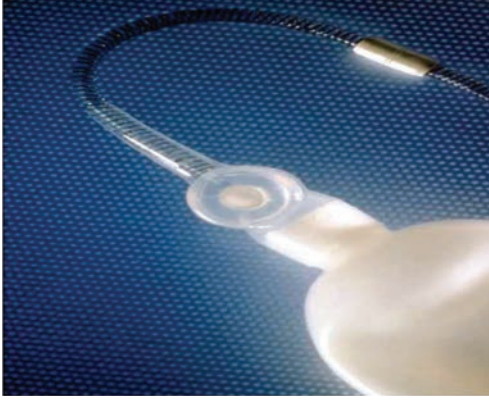


Resim 6. Mentor Titan ve Titan NB ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alınmıştır.)

içerisinde kolayca inmesi ve oto-inflasyon olmaması için tek yönlü valv sistemi konulmuştur (**Resim 5**). AMS 700 CX ve 700 CXR, 3 tabakadan oluşmaktadır: içte elastik silikon, ortada örümlü dakron+likra'dan yapılmış kumaş tabaka ve dışta silikon tabaka vardır. İç kısım sıvı ile dolarak rijiditeyi, orta kısım kontrollü genişlemeyi, dış kısım ise kapsül formasyonunu sağlamaktadır. 2001 yılında AMS, silikonun yüzeyine vücut dokularıyla temas etmeyen bir Parilen (poliksilen polimer) örtü ilave etmiştir. Bu mikropolimer, silikonun kayganlığını arttırmakta ve silikonu yıpranmaya karşı daha dirençli yapmaktadır. Dolayısıyla, silindirlerin anevrizmal genişlemesini engellemekte ve kayganlığı arttırmaktadır. Pompa ve rezervuarda ise parilen kılıf yoktur. CX ve CXR'da orta tabaka tek yönde örümlü olduğundan enine genişlemekte ama boyuna uzamamaktadır. AMS LGX'de ise, orta tabaka 2 yönlü örüldüğü için hem enine genişlemekte hem de boyuna uzayabilmektedir.

Mentor Coloplast firmasının iki çeşit şişirilebilir 3 parçalı protezi vardır: Titan OTR ve Titan NB OTR (narrow-base) (**Resim 6**). Standart olanı Titan OTR (One-touch release) modelidir. Titan

NB OTR ise, daralan modelidir ve ince penislerde ve skar nedeniyle dilatasyonun zor olduğu hastalarda kullanılmaktadır. Mentor marka protezler, 2 cm aralıklarla 10 cm den başlamakta ve 22 cm'e kadar olan boyutlardadır. Uzaticıları, 1, 2 ve 3cm'dir ve totalde 6 cm uzatılabilmektedir. Bu protezlerde, AMS'de olan 0.5cm'lik uzatici bulunmamaktadır. Mentor marka protezler, tek bir dokunma ile deflasyon özelliğine sahiptir. Silindirleri, reaksiyona girmeyen (inert), aromatik, poliüretan polimer (Bioflex™)'den yapılmış tek tabakalı silindirlerdir. Bu madde silikona göre daha yüksek gerilim gücüne sahiptir ve aşınmaya karşı daha dirençlidir. Anevrizma ve kaçak olasılığının düşük olduğu gösterilmiştir. Pompa ve sıvı rezervuarlar için ise solid silikon elastomer kullanılmıştır. Mentor protezlerinin rezervuar hacmi 75-100 cc'dir. Pompa kısmında "lock-out valv" özelliği vardır. Bu sayede rezervuarda negatif basınç yaratılan durumlarda rezervuardan silindirlere sıvı geçişi olurken pozitif basınç durumunda olmamaktadır. Bu özellik sayesinde, pompanın oto-inflasyon olmaksızın çeşitli ektopik lokalizasyonlara yerleştirilmesi mümkün olabilmektedir (**Resim 7**).



Resim 7. Mentor lock-out valv'li rezervuar ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alınmıştır.)

Penil protez implantasyonlarının en korkulan komplikasyonu, postoperatif enfeksiyon'dur. İmplant enfeksiyonlarının çoğu deride kolonize olan organizmalarla ilişkilidir (stafilokok epidermidis, stafilokok aureus, candida albicans gibi). Enfekte bir protezin komplet olarak çıkarılmasına ve yenisinin konulmasına gereksinim vardır. Penil protez reoperasyonları ise; çok travmatik olabilmekte, penil kıalmaya ve sıkça da duyu kaybına yol açmakta, sonraki reimplantasyon oldukça zor olabilmekte (uretral ve penil perforasyon ve ilave bir cerrahi gereksinimi riskinin artması ile birlikte) ve enfekte bir protezin tedavisi daha pahalı olmaktadır (yaklaşık olarak 6 kat daha fazla). Perioperatif antibiyotiklere ve steril teknikler ile aşırı özene rağmen enfeksiyon oranları, prostetik örtülerin keşfi öncesinde; primer protez olgularında %1.8-10 iken replasman olgularında %7-21 idi. Bu nedenlerden dolayı, protez firmaları enfeksiyon oranlarını en aza indirmek amacıyla çeşitli değişimler yapmıştır.

2001 yılında AMS firması, protezin bakteriyel kolonizasyonunu engellemek için üzerinde biyofilm tabakası oluşumunu hedefleyen ilk antibiyotik kaplı implantı çıkardı. "Inhibizone"

adı verilen, rifampisin ve minosiklin hidroklorid içeren bir formülasyonla kaplı protezleri üretti. Bu antibiyotikler oral veya intravenöz verilen dozdan daha az bir konsantrasyonlarda, cihazın dış yüzeyleri üzerine emdirilmiştir ve sonuçta benekli sarı-turuncu renk oluşmaktadır. AMS silindirleri, rezervuarı, pompası ve tüplerinin hepsi bu örtü ile örtülüdür. Bu örtü, sıcağa maruz kaldığında veya nemli bir ortamda silikon matriksten ayrışarak lokal olarak antibiyotik salınması ile sonuçlanmaktadır. İmplantasyondan 2-3 gün sonra ilaçların çoğu protezden ayrılmakta ve geri kalanlar ise sonraki 2 haftada ayrılmaktadır (erken enfeksiyon riskini azaltmak için). Bu antibiyotiklerin seçilme nedenleri, hem etken mikroorganizmalara karşı etkili olmaları hem de alerji risklerinin düşük olmasıdır. Rifampisin'in dokudaki konsantrasyonu 1., minosiklin'in ise 7. günden sonra önemli ölçüde azalmaktadır ve 12. günden sonra ortamda kalmamaktadır. Bu antibiyotikler, özellikle stafilokok epidermidis ve stafilokok aureus'a yönelik olarak kullanılmaktadır. Minosiklin, rifampisin'e dirençli stafilokoklara karşı da etkilidir (9).

Mentor firması da 2002 yılında hidrofilik polivinil pirolidon (PVP) örtülü, bakteriyel bağlanmayı azaltıcı Titan modelini üretmiştir. Bu değişim ile artan lubrikasyon sonucu proteze bakteriyel yapışkanlık azaltılmış ve çeşitli antibiyotikleri absorbe edebilme özelliği sağlanmıştır. Cerraha, intraoperatif olarak protezleri tercih ettiği antibiyotiklere batırmasına izin vermektedir. Cerrahın isteğine bağlı olarak kullanılabilir antibiyotik solüsyonuna (örneğin 1 litre serumda 2 gram gentamisin ve 100000 ünite bacitrasin gibi) protez batırılmakta ve protez bu antibiyotiği absorbe etmektedir. Dış tabakanın özelliğinin kaybolmaması için protezin uzun süre serum fizyolojik veya diğer solüsyonlarda kalmaması önerilmektedir. Protezin bu özelliği, 24 ila 72 saat sürmektedir (10). Titan PP'de vankomisin/gentamisin kullanımı

TABLO 2. Penil protez implantasyonu için uygun protez seçimi

Hasta	Silindir tipi
Primer İmplant	
Çoğu Hastada	AMS 700 LGX – Titan OTR
Radikal Prostatektomi sonrası Penil kısalma (+)	AMS 700 LGX
Peyronie Hastalığı, Kurvatür	AMS 700 CX – CXR, Ambicor - Titan OTR
Geçirilmiş Pelvik Cerrahi (Rad. Prostatektomi, ÜrinerDiversiyon)	AMS 700 CX – CXR, Ambicor - Titan OTR
Uzun Penis	AMS 700 CX - Titan OTR
TunikaAlbuginea defektlerinde	AMS 700 CX – Titan OTR
PriapizmSonrası (ErkenDönem)	AMS 700 CX – Titan OTR
PriapizmSonrası (GeçDönem)	AMS Spectra
Sekonder İmplant	
Çoğu Hastada	AMS LGX – Titan OTR
Uretral erozyon sonrası	AMS CX - Titan OTR
Silindirin karşı korpuse geçmesi	AMS CX - Titan OTR
Küçük, fibrotik penis (geçirilmiş cerrahiye veya hastalığa bağlı)	AMS CXR - Titan NB OTR - AMS Ambicor
Revizyon olguları	AMS CXR - Titan NB OTR - AMS Ambicor

ile %4.4 olan enfeksiyon oranı rifampisin/gen-tamisin kullanımı ile %0 bulunmuştur (10). Diğer yandan, rifampisin veya gentamisin kullanımında elde edilen sonuçlar, AMS'nin İnhibizon ile kaplı protezleri aynı oranlardadır (11). Her iki firmanın, protezlerinde yaptıkları bu değişimler sonucu, enfeksiyon oranları %50 azalmıştır (12). Penil protez enfeksiyonunun azaltılması için perioperatif antibiyotiklerin kullanılması, povidone ile ameliyat sahasının fırçalanması (ameliyattan önceki 2 akşam), peroperatif antibiyotik irrigasyonunun yapılması ve antibiyotik kaplı protezlerin kullanımı gibi tedbirlerin alınmasında fayda bulunmaktadır. **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de sırasıyla hidrolik ve şişirilebilir penil protez tipleri ile protez seçimlerine ait bilgiler verilmiştir.

Hasta ve İmplant Seçimi: Penil protezler, 1. ve 2. basamak tedavilere (oral, intrauretral, intra-

korporale enjeksiyon-ICI, vakum cihazı) cevapsız veya bu tedavilerin kontrendike olduğu, genel sağlık durumu iyi, psikolojik olarak stabil, ellerini kullanabilen hastalara takılmalıdır. Bu tedavi geri dönüşümsüz olduğu için uygun hasta ve uygun protez seçimi önemlidir. Bu nedenle, hasta ve partneri protez ameliyatı ve sonuçları hakkında önceden tam olarak bilgilendirilmeli ve onam formu alınmalıdır. Protez adayı hastanın öncelikle detaylı medikal ve cinsel yaşam hikayesi alınmalıdır. Ereksiyon durumu değerlendirilirken, "Uluslararası Erektile Fonksiyon Değerlendirme Formu" (IIEF-6) kullanılmalıdır.

Fizik muayenede penis boyu önemlidir. PPI sonrası bazı hastalar penis boyunun kısa olduğundan şikayet etmektedir. Bilinmelidir ki, PPI sonrası penisin uzunluğu ameliyat öncesi penisin gerildiğindeki uzunluğa benzerdir. Dolayısıyla, hasta bu yönde bilgilendirilerek aşırı beklenti-

lere girmesi engellenmeli ve gerçek dışı beklentisi devam ediyor ise PPI yapılmamalıdır. Muayenede, penil fibrozisin bulunup bulunmadığına da bakılmalıdır. Zira, fibrozis veya penil plak varlığında hasta ameliyatın zor olabileceği, kullanılacak protez tipinde farklılıklar olabileceği ve ameliyat sonrası peniste uzama ve genişlemenin yeterli olmayabileceği yönünde bilgilendirilmelidir. Fibrozis açısından şüpheli olgularda penil MRI istenmelidir. Fizik muayenede, hastanın ellerini kullanıp kullanmadığı ve aktif olarak hangi tarafı kullandığı da tespit edilmelidir. Obez olgularda protez kullanımının zor olabileceği akılda tutulmalıdır.

Ameliyattan önce tüm hastalara penil renkli doppler USG yapılmalıdır. Psikojenik ED'den şüpheleniliyor ise, nokturnal penil tümesans (NPT) testi yapılmalıdır. Mediko-legal durumlarda, daha ileri değerlendirmelerin de yapılması gerekebilmektedir. Eğer ED'ye benign prostat hiperplazisi ve uretra darlığı gibi alt üriner sistem patolojileri de eşlik ediyorsa, önce bu hastalıkların tedavisi gerekmektedir. Radikal prostatektomi sonrası ciddi inkontinansı bulunan hastalara PPI ile birlikte yapay üriner sfinkter (AUS) takılması veya "male sling" gibi prosedürler de planlanmalıdır.

Tüm bu değerlendirmelerden sonra, penil protez implantasyonuna engel olabilecek anatomik problemi, mental hastalığı, kontrol edilemeyen lokal ve/veya sistemik hastalıkları bulunan veya gerçekçi beklentileri olmayan hastalara penil protez takılmamalıdır. Protez takılacak hastanın genital bölgesinde veya vücudunun herhangi bir yerinde lokal enfektif lezyon veya aktif sistemik enfeksiyon bulunmamalıdır. Ayrıca, idrar kültürü mutlaka steril olmalıdır ve idrar yolu enfeksiyonu olanlarda mutlaka önceden tedavi edilerek idrar kültürü steril oluncaya kadar beklenilmelidir. Açlık kan şekeri seviyesinin ameliyat sonrası PP enfeksiyon oranlarına etkisi tam olarak belli olmamakla beraber, ameliyat öncesi diyabet kontrolü-

nün sağlanması (ameliyat tarihinden önceki 2 ay içindeki HbA1c düzeyi \leq %9 olması) önerilmektedir (13,14) Genellikle, ameliyattan önceki 2 gece kasık ve genital bölgenin antibakteriyel sabun ile yıkanması tavsiye edilmektedir (15).

Her hasta için hangi protezin uygun olduğunun belirlenmesi önemli bir aşamadır. Protezin seçiminde; hekimin tecrübesi, hastanın tercihi, hastanın bazı vücut alışkanlıkları, elini kullanma durumu ve fiyat gibi çeşitli faktörlere göre karar verilmektedir. Penil protez tercihinde aslında altın standart, 3 parçalı şişirilebilir protezlerdir. Özellikle; genç, el melekeleri yerinde olan, bol kıyafet giymekten hoşlanmayanlar için en uygun seçim, flask halde dışardan hiç belli olmayan 3 parçalı şişirilebilir PP'lerin kullanılmasıdır (13). Yine, PD, sekonder implantasyon veya nörojenik hastalıklar gibi KK içindeki doku basıncının daha az olması ve protezin erozyona olma ihtimalinin düşüklüğü nedeniyle 3 parçalı PP'ler daha uygundur. Kısa penisi bulunan hastalarda da dışardan fark edilme ihtimali daha az olduğundan 3 parçalı PP kullanılması daha uygundur. Uzun penisi bulunan hastalarda AMS LGX'e göre daha iyi rijidite sağladığından AMS 700 CX modeli tercih edilmelidir. Birçok ürolog, nörojenik hastalık nedeniyle elini kullanamayan hastalarda da idrarın bir torbaya toplanması amacıyla dahi olsa erozyon riskinin en düşük olduğu 3 parçalı PP konulmasını tercih etmektedir (13). Ayrıca, bu hastalarda azalmış penil duyu nedeniyle protezin uretral/cilt erozyonu riski arttığından, ölçülen uzunluktan daha kısa silindirin kullanılması daha uygundur. Eğer hastada Peyonie hastalığı veya kavernozaal şiddetli fibrozis bulunmakta ise, AMS 700 CXR veya Mentor NB model PP'ler kullanılmalıdır. Bu tip rahatsızlığı bulunan hastalarda, AMS LGX, yeteri kadar sertlik sağlayamayacağından kullanılmamalıdır. Silindirleri birbirleriyle uyumlu olduğundan, gerektiği durumlarda AMS ve Mentor Coloplast'ın 3 parçalı şişirilebilir protez parçaları birlikte kullanılabil-

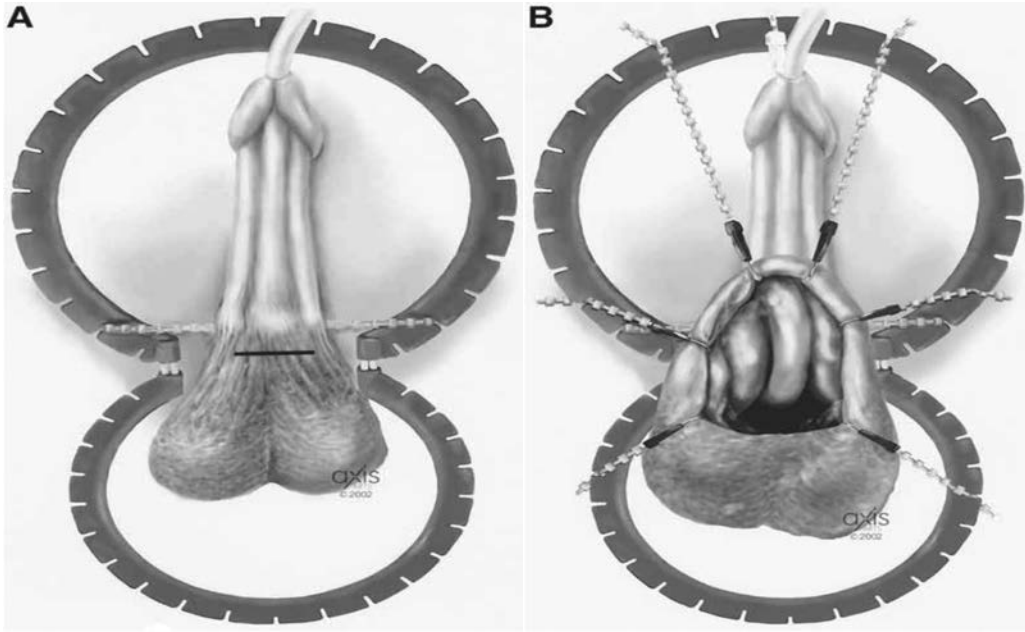
mektedir. 3 parçalı PP'lerin rutin endoskopik girişimlerin yapılmasına imkan sağlama gibi avantajı da bulunmaktadır.

Radikal prostatektomi, radikal sistektomi veya böbrek transplantasyonu gibi nedenlerle perivezikal skara sahip olan hastalarda, 2 parçalı PP takılabilir veya 3 parçalı protez tercih edildiğinde ise, rezervuar ektopik veya intraperitoneal olarak konulabilmektedir (13,16). 3 parçalı protezler ile ilgili cerrahın tecrübesi az ise veya penis boyutu küçük ise yine 2 parçalı PP tercih edilebilir. Ancak, bu protezlerde rijidite ve flaksite 3 parçalı protezlerin ki kadar iyi değildir. Özellikle büyük penisi bulunan hastalarda rijidite yetersiz olmaktadır. Ayrıca, proksimal ucu ile protezden tüp çıkış noktası arası uzun olduğundan (5 cm) ince penisi bulunanlarda tüpler palpe edilir ve "egzos borusu penis" görünümü oluşabilmektedir. Dahası, zamanla ereksiyonda bozulma da yaşanabilmektedir (13). Diğer taraftan, elini kullanamayan, PP malfonksiyon korkusu taşıyan, mental olarak uyumsuz, kompleks anatomik problemleri bulunan, ciddi obezitesi olan hastalarda bükülebilir PP'lerin kullanılması tercih edilmelidir (13,16). Ancak, paraplejik bir hastanın eşi protezin kullanımı konusunda yardımcı olabilecek durumda ise, bu tür durumlarda şişirilebilir PP'ler tercih edilebilmektedir. Dünyada penil protezlerin %75'i ABD'de takılmaktadır. ABD'de takılan PP'lerin %70'i 3 parçalı, %20'si 2 parçalı ve %10'u bükülebilir protezler iken, ABD dışında takılan protezlerin %50'si şişirilebilir, %50'si ise bükülebilir PP'dir (8). Burada tercihi etkileyen asıl faktör, şişirilebilir protezlerin yüksek maliyetidir.

Cerrahi Teknik: Hasta bir gün önce veya ameliyat günü hastaneye yatırılarak hastane kontaminasyonu ihtimali en aza indirilmeye çalışılır. İlk doz antibiyotik, yeterli kan seviyesine ulaşması için insizyondan kapatılmadan 1 saat önce i.v. olarak yapılmalıdır. Antibiyotik tercihi genellikle muhtemel cilt enfeksiyonu göz

önüne alınarak cerraha bırakılmaktadır (13). PP enfeksiyonuna en çok koagülaz (-) Stafilokok türleri (özellikle S. Epidermis) ve gr (-) enterik bakteriler neden olmaktadır. Bu mikroorganizmalara yönelik olarak genellikle gentamisin + sefazolin, penisilin allerjisi bulunan olgularda ise veya gentamisin +vankomisin kullanılmaktadır (17). Mikroorganizmaların inokülasyonu engellemek için ameliyat bölgesinin tıraşı ameliyathanede yapılmalıdır. Takiben, genital bölge 10 dakika chlorhexidine ile yıkanmalıdır. Chlorhexidine-alkol ile, iodopovidone göre %40 oranında daha az enfeksiyon geliştiği rapor edilmiştir (18). Enfeksiyon ihtimalini en aza indirmek için; ameliyathane trafiği azaltılmalı, çift eldiven giyilmeli, cerrahi teknik titizce yapılmalı, doku travması az olmalı, mümkün olduğunca ameliyat süresi kısa tutulmalı ve insizyon iyi kapatılmalıdır.

Penil protez ameliyatı, genel veya bölgesel (epidural-spinal) anestezi ile yapılabilir. Semirijid veya yumuşak silikon silindir implantasyonunda lokal penil blok'ta kullanılabilir. Yapılacak insizyon; kullanılacak olan protezin tipine, cerrahın tecrübesine ve önceden geçirilmiş cerrahilere bağlı olarak subkoronal, infrapubik veya peno-skrotal olabilmektedir. Semirijit veya malleable PP'lerde subkoronal insizyon kullanılabilir. Günümüzde, PP ve AUS (artifiyel üriner sfinkter) implantasyonu için en çok peno-skrotal insizyon tercih edilmektedir. Bu insizyonla her çeşit protez konulabilmektedir. 2 parçalı bir protez olan Ambicor PP ise, sadece bu insizyonla konulmalıdır. Peno-skrotal insizyon ile tüm kavernoözal cisimler çok iyi görüldüğünden özellikle fibrotik KK bulunan olgularda tercih edilmelidir. Bu insizyon yöntemi kullanıldığında, hem uretrayı daha net ortaya koyabilmek (uretral yaralanmadan sakınma amacıyla) hem de mesaneyi boşaltarak mesanenin giriş hattından uzaklaşmasını sağlayarak rezervuarın güvenle retzius boşluğuna konulmasını sağlamak amacıyla uretral sonda konulmalıdır.

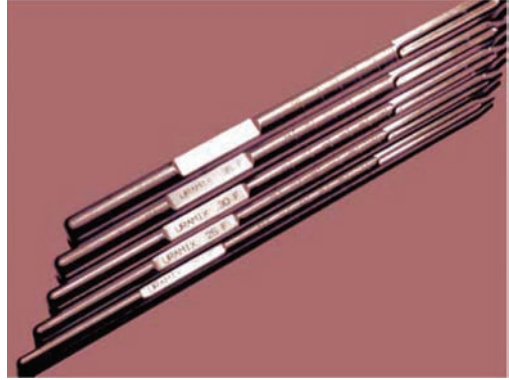
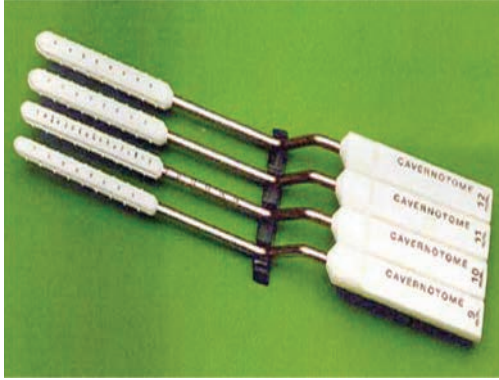


Figür 1. Transvers skrotal insizyon ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alınmıştır.)

Peno-skrotal insizyonun bir diğer avantajı da, pompanın rahat bir şekilde yerine konmasıdır. Bu insizyonun dezavantajı ise, rezervuarın kör olarak konulmasıdır. Alternatif olarak, inguinal bölgeye ayrı bir insizyon yapılarak rezervuar direk görüş altında da konulabilmektedir. Scott/Lone Star retractor kullanımı ile ekartasyon kolaylaştırılabilir ve ameliyat alanının daha iyi görünmesi sağlanabilmektedir (**Figür 1**). İnfrapubik insizyonda ise; rezervuarın görecelik olarak yerleştirilmesi avantaj iken cerrahi alanın kısıtlı olması, penis dorsal sinirinin yaralanma riskinin olması ve skrotuma pompa yerleştirmedeki zorluklar, dezavantajlarını oluşturmaktadır. Daha önce abdominal bir cerrahi geçiren hastalarda infrapubik insizyon, çok şişman hastalarda ise skrotal insizyon tercih edilmelidir.

İnsizyon ile cilt, ciltaltı, scarpa ve buck fas-yaları geçilerek KK'ların sedefimsi beyaz görün-tüsüne ulaşılmaktadır. Her bir KK'a 2 taraflı 2.0

vicryl ile askı dikişi konulur. KK'lar bistüri veya koter ile longitudinal olarak 2 cm kadar açılır. Önce makas veya en ince olan 9 numara Hegar/Brooks dilatator ile dilatasyona başlanır. İşlem sırasında bujinin uç kısmının KK'ların lateralinde olması ve, özellikle ilk dilatasyonlarda ve distalde dilatasyon yaparken TA perforasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Standart dilatasyon en az 12, tercihen 13 mm'ye kadar yapılmalıdır. Dilatasyonda zorluk yaşanan olgularda, özel olarak dizayn edilen "Rosello/Uramix dilatatör-leri" kullanılarak fibrotik dokular yırtılmaktadır (**Resim 8**). Fibrotik olgularda, sadece 10 mm'ye kadar dilatasyon gerektiren AMS 700 CXR veya Titan NB protezleri kullanılmalıdır. Böylelikle, KK'a yama konma gereksinimi de ortadan kalkmaktadır. Dilatasyon işlemleri yapılırken, ciltten veya havadan gelen mikroorganizmaları uzaklaştırmak için arasıra antibiyotik'li solüsyonlar ile KK'lar yıkanmalıdır.



Resim 8. AMS disposable Carrion-Rossello ve Uramix kesici kavernotomlar. ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alınmıştır.)

Dilatasyon bittiğinde, Furlow cihazı ile distal ve proksimal KK ölçümü yapılır. Bu 2 değerin toplamı kadar olan uzunluktaki PP'nin konulması planlanır. Tam ölçüm değerinde şüphe varsa, biraz daha kısa PP konulması bazı komplikasyonları engellemek açısından daha uygun olacaktır. Montague ve ark.ları, ağrı ve deformite olmasın diye ölçülen uzunluktan 2 cm daha kısa PP konmasını önermektedir (19). Penil protez implantasyonu sonrası peniste kısalık sık karşılaşılan bir tablodur. Klasik ölçüm yöntemiyle KK'dan daha kısa PP konulabilmektedir (20). Bunu engellemek amacıyla "yeni uzunluk ölçme tekniği" belirlenmiştir (21). Bu teknik, sadece primer olgularda kullanılmalı ve fibrozis, Peyronie hastalığı veya diğer korporeal defekti bulunmayan olgularda bilateral olarak uygulanabilmektedir. Bu yöntemde, daha agresif bir dilatasyon değil "daha agresif ölçüm metodu" vardır. Hasta tatminini arttırmak için kullanılan diğer bir yöntem de "ventral falloplasti"dir (22). Yeterli dilatasyon ve ölçüm yapıldıktan sonra silindirler yerleştirilmeden önce klasik olarak 2 test yapılır. Birincisi, proksimal KK'a 2 dilatör aynı anda konulup aynı derinlik ve yönde olup olmadığına bakılarak korporeal perforasyon ve "cross-over" olup olmadığı kontrol edilir. İkinci-

cisi, distal KK'lara şırınga ile serum fizyolojik (SF) verilerek sonda kenarından veya meadan SF gelip gelmediğine bakılarak perforasyon açısından değerlendirme yapılır. Bu testlerde bir patoloji yok ise, uygun büyüklükteki protez steril paketinden çıkarılır. Protez önce SF ile şişirilerek sağlamlığı test edilir. Daha sonra, silindirler ölçüm cihazı yardımıyla kavernoal cisimlere yerleştirilir. Özellikle fibrotik olgularda, KK'da erozyon, tüpte kırılma gibi komplikasyonlar olmasın diye tüpün protezden çıkış yerinin tam insizyon hattından ve direkt olmasına dikkat edilmelidir. Takiben, korporotomiler tek tek veya kontinü olarak kilitli veya kilitlessiz 2.0 polydiaksonone ile kapatılır. Protez, yine SF ile şişirilerek kavernoal yapılara tam yerleşip yerleşmediği test edilir. Avrupa'da protezler opak madde ile, ABD'de ise SF ile şişirilmektedir (1). Ülkemizde de yaygın uygulama, SF kullanımıdır.

Protezler, KK'a yerleştirildikten sonra, sıra rezervuarın yerleştirilmesine gelmiştir. Rezervuar klasik olarak perivezikal alana konulmaktadır. İnfraskrotal yaklaşımda, yüzeysel (eksternal) inguinal ringin mediali ve kordun lateralinden klemp, makas veya parmak yardımı ile retroperitoneal alana girilir. Mesane yaralanmasın-

diye önceden sonda ile mesane boşaltılmalıdır. Rezervuar, uzun nazal spekulum kullanılarak daha kolay yerleştirilebilir. Radikal sistektomi veya prostatektomi gibi ameliyatlar sonrası perivezikal fibrozis bulunan olgularda, rezervuarı kör olarak koymak yerine 2. bir pararektal insizyon ile açık olarak yerleştirilmesi daha doğrudur. Bu olgularda diğer bir alternatif yol ise, ektopik rezervuar yerleştirilmesidir. Bu işlemde rezervuar, inguinal ligament düzeyinde transvers fasya spekulum veya parmak ile delinerek posteriora veya fasyanın anterior'una konulabilmektedir. Alternatif olarak, rezervuar periton içerisine veya lateral pelvik alana da konulabilmektedir. Abdominal duvara protez konmasının dezavantajı, zayıf hastalarda rezervuarın karında palpe edilmesi idi. Ancak, son yıllarda yassı olarak dizayn edilen yeni rezervuarlar ile bu sorun çözülmüştür.

Son olarak, pompa yerleştirme işlemine geçilir. Pompa, infrapubik yaklaşımda testisin önüne ve mümkün olduğunca skrotumun en alt seviyesine; penoskrotal yaklaşımda ise testislerin arasına veya arkasına konulmaktadır. Hasta, ameliyat sonrası ilk hafta zaman zaman pompayı aşağı doğru sıvazlayarak uygun pozisyonda kalmasını sağlamalıdır. Bunu kolaylaştırmak için lastikli veya atletik iç çamaşır giyilmemelidir. Protezin her 3 parçası da yerleştirildikten sonra, parçalardan çıkan tüpler ne çok gergin ne de çok gevşek olmayan ve birbirlerine sürtünmeyecek bir pozisyonda iken kesilerek uçları özel konnektörler yardımı ile birbirine bağlanır. Bu işlemi kolaylaştırmak için, silindir ve pompanın birbirine bağlanacak tüplerinin dizaynı ile rezervuar ve pompanın birbirine bağlanacak tüplerinin dizaynı birbirinden farklı yapılmıştır. Protezin implantasyonu tamamlanınca mutlaka şişirilmeli ve herhangi bir problem ile karşılaşılmış ise bu esnada çözülmelidir. Bütün bu cerrahi işlemleri sırasında cerrahi alan zaman zaman antibiyotikli solüsyonlar ile yıkanmalıdır. İyi bir kanama kontro-

lünden sonra, cilt altı çift tabaka halinde kapatılır. Dren kullanımı ise tartışmalıdır. Bazı yazarlar, hematoma riskini azalttığı için konulmasını faydalı görürken bazıları enfeksiyon riskini artırdığını dolayısıyla konulmaması gerektiğini belirtmektedir (1). Skrotum ve penise çeşitli sargı metodları (mummy Wrap gibi) ile pompa aşağıda kalacak şekilde sargı yapılmalıdır. Penis, "coban sargı bezi" ile sarılacak ise, nekroza neden olmaması için sıkı olarak sarılmamalı ve ameliyat sonrası iskemi açısından aralıklarla glansin rengi kontrol edilmelidir. Genellikle hemostaz için protezin 1 gün tam şişirilmiş olarak bırakılması ve ertesi günden itibaren yarım şişkin hale getirilmesi önerilmektedir (23). Ancak, protez ameliyat sonrası hemen tam şişik olarak bırakılmaz ise peniste pseudokapsül oluştuğu ve penis boyunda kısalmaya yol açabileceği de vurgulanmaktadır (24).

Ameliyatın ertesi günü sonda çekilerek hastanın çıkışı yapılır. 4 ila 6 hafta süre ile penisini karnına doğru yatıracak şekilde çok sıkı olmayan iç çamaşırı giymelidir. Cinsel aktivite 6 hafta süreyle yasaklanır. Ameliyat sonrası 1., 6. ve 12. haftalarda kontrolleri yapılır. Şüpheli durumlarda daha yakın takip yapılabilir. Ereksiyon durumunu sorgularken IIEF formu kullanılmalıdır. Takiplerde, sıklıkla penil ağrı ve penil uzunluk problemleriyle karşılaşılabilir. Ağrı, genellikle erken dönemde geçer. Eğer uzun sürer ise uzun protez konulmasından veya subklinik enfeksiyondan şüphelenilmelidir. Ancak, bazı nöropatik hastalıklarda (örn. diyabetes mellitus-DM) ağrı uzun sürebilmektedir. Protez parçalarının çevresinde başlayan kapsül oluşumu, 3 ay içinde yerleşik hale gelir. Silindirler ve balon çevresinde yeterince genişlemeye imkan vermeyecek kapsül oluşumunu engellemek için hasta lokal ağrıyı tolere edilebilecek duruma geldiği anda aktivasyon-deaktivasyon egzersizlerine başlanması önerilmektedir. "Maksimum şişirme protokolü"nde, protezin ameliyat sonrası 4.5 ay süre ile günlük olarak kısa süreli

şişirilmesi; sonraki 6 ay, günde en az 1 saat, maksimum şişik halde bırakılması önerilmektedir (25). Ancak, bu yöntemin faydaları henüz kanıtlanmış değildir.

Penil Protez Cerrahisinin Komplikasyonları:

a. İntraoperatif komplikasyonlar: Proksimal KK'larda yetersiz dilatasyonun yapıldığı durumlarda, zamanla protez geriye doğru kaçabilmekte ve penis zamanla kısalabilmektedir. Distal KK'da yetersiz dilatasyon yapıldığında ise, "SST deformitesi" (Supersonic transporter deformity: concord deformitesi) oluşmaktadır. KK perforasyonu, genelde ince dilatatörlerin kullanıldığı dilatasyonun ilk aşamalarında meydana gelmektedir. Bu durumda, dilatasyon işlemini kesip karşı tarafın dilatasyonu yapılarak gerçek KK uzunluğunun saptanması gerekmektedir. Sağlam KK'a 9 numara hegar dilatatörü konulduktan sonra perfore tarafta sadece daha kalın dilatatörler kullanılarak dilatasyon yapılmalıdır. Bazen sadece kalın dilatasyon yapıp protez konulursa küçük perforasyonlar zamanla iyileşmektedir.

Proksimal perforasyonda diğer bir seçenek olarak, silindirin uzaticılarından PDS dikiş geçirilip dikiş KK insizyonunun en proksimal kısmından geçirilerek protez tespiti yapılabilir. Yine, dikiş geçilmiş çorap şeklinde bir dakron yama (windsock) protezin proksimal ucuna konulup dikişler insizyondan çıkarılarak PP fikse edilebilir. Distal perforasyonda ise, enfeksiyon oluşmaması amacıyla PPI çoğu kez ertelenmektedir. Aşırı fibrotik KK durumlarında ise, hemi-sirkumsizyon ile perfore ucun dikilmesi±greftleme veya "windsock" yama tekniği uygulanabilir. Bazen de sağlam tarafta PP konulup daha sonraki bir tarihte diğer tarafa protez konabilir veya bu hali ile bırakılabilir. Az sayıda olguyu içeren bazı çalışmalarda, distal uretral yaralanmalarında PPI ve 1 ay süreyle

suprapubik sistostomi konularak iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (23,26).

Dilatasyonda penil septum yırtılarak dilatasyon bujisi karşı tarafa geçebilmektedir (cross-over). Bu durumda, dilate tarafa Hegar bujisi konulup karşı taraf dilate edilir. Daha sonra ise, perfore tarafta buji var iken, önce sağlam tarafa protez yerleştirilir ve daha sonra da karşı tarafa protez konulur.

b. Postoperatif Komplikasyonlar: En önemlileri; PP enfeksiyonu (%1-4) ve mekanik bozukluktur (%5-13) (27). Diğer önemli komplikasyonlar ise; SST deformitesi (Concord deformitesi), "S-şeklinde" penis deformitesi, PP erozyonu, otoinflasyon ve glansta tümesans yokluğu/soğuk glans'dır. Bu komplikasyonlardan korunmanın en önemli yolu, yeterli steril şartlar altında dikkatli cerrahi uygulamak ve silindirin doğru ölçümü'dür. Ameliyat sonrası komplikasyonların tanısında klinik hikaye ve fizik muayene esastır. Bazen görüntüleme tetkikleri ile değerlendirmenin yapılması gerekebilmektedir. Bu durumda en değerli tetkik, penil MRI'dir (28). MRI, hasta radyasyon almaksızın penil anatomiyi ve yumuşak doku yapısını diğer tetkiklerden daha iyi göstermektedir (20,28,29). Metalik komponenti olan Omniphase ve Duraphase modelleri dışındaki tüm modeller MRI ile değerlendirilebilmektedir (30).

Ameliyat sonrası devam eden ağrı var ise, en sık nedeni uzun PP'nin yerleştirilmesi ve enfeksiyondur. PPI'nin çok korkulan komplikasyonu olan enfeksiyonların %90'ı ilk 1 yıl içerisinde ve en sık ilk 3-6 ay içerisinde görülmektedir (11). Günümüzde, enfeksiyonların hemen hemen tümüyle cerrahi işlem sırasındaki bakteriyel kontaminasyona bağlı olduğu ve geç hematojen enfeksiyonun çok nadir olduğu bilinmektedir. Etken, genellikle hastanın cildinde bulunan düşük patojeniteli oportunistik deri organizmaları (S. epidermidis veya S. Lugdunensis vb.) olduğundan, genellikle 6 haftadan

sonra ve nispeten silik bir klinik tablo ile kendini belli etmektedir. İmmunsupresyon, DM, azalmış antibiyotik penetrasyonu, bakteriyel patojenite ve kanlanmada bozukluk (fibrozis, önceden cerrahi geçirmek), klinik enfeksiyona dönüşümde katkıda bulunan faktörlerdendir (31). DM varlığının enfeksiyon riskini arttırdığı; ancak, HbA1c, AKŞ ve insülin değerlerinin bir etkisinin bulunmadığı belirtilmektedir (32). Cakan ve ark.larının 135 PPI içeren çalışmalarında; parapleji, kontrolsüz DM, sekonder implantasyon ve cerrahi tecrübenin enfeksiyon gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur (33). Bazı hastalarda birden fazla bakteri üremektedir ve bazen pompadan alınan kültür negatif iken biyofilmden alınan örnek pozitifdir (31).

Klinik olarak enfekte olmamış implantların revizyon/eksplantasyon cerrahisinde de %70 oranında bakteri bulunmuştur ve bu durum revizyon cerrahisindeki %10'lara ulaşan yüksek enfeksiyon oranlarını açıklamaktadır (33-35). PP enfeksiyonu ile yeni ölçüm tekniklerinin, skrotoplastinin, suspansuar ligamanın kesilmesinin, penil uzatma cerrahilerinin ve liposuction gibi işlemlerin yapılmasının ve ektopik rezervuar yerleştirmenin ilişkisi henüz belli değildir (21,36,37). Diğer yandan, deneyimli cerrahların enfeksiyon oranlarının daha düşük olduğu da bilinmektedir (38). Aslında PPI sonrası gelişen enfeksiyonların nedenleri ve sonuçları açısından kanıta dayalı prospektif çalışma sayısı azdır.

Protez enfeksiyonu bulunan hastalarda sıklıkla sistemik hastalık belirtisi bulunmamaktadır. Klinik tabloda daha çok gitgide artan penil ağrı (özellikle 2 ayı geçen), ateş, insizyon veya genital bölgede eritem ve/veya protez komponentlerinin cilde fiksasyonu görülmektedir (16). Bazen ise hızlı (<2 ay) ve şiddetli enfeksiyon tablosu oluşmaktadır. Bu durumlarda etken mikroorganizmalar ise, genellikle daha patojen olan *S. Aureus*, *Pseudomonas*, *E.coli* veya *Enterokok*'lardır (8). Enfeksiyon, özellikle reoperasyon ve eş zamanlı penil rekonstruksi-

yon yapıldığında yaşamı tehlikeye sokabilmektedir.

PP enfeksiyonu saptandığında, sadece antibiyotik kullanımı genellikle yetersiz kalmaktadır. Çünkü, protezin etrafında oluşan psö-dokapsül kısmen kötü kanlanan bir dokudur. Diğer yandan, birçok bakteri tarafından üretilen mukosakkarid biyofilm tabakası da bakterilerin çoğalabileceği bir ortam sağlayarak vücudun enfeksiyonu temizlemesini engellemektedir. Dahası, protezin herhangi bir yerinde oluşan enfeksiyon, tüpler veya herhangi bir yabancı cisim (kalıcı dikiş gibi) yardımıyla diğer bölgelere de yayılabilmektedir.

Enfeksiyon geliştiğinde genellikle cerrahın 2 tercihi bulunmaktadır: Birincisi, PP'yi çıkarıp ≥ 3 ay sonra yeniden PP takılmasıdır. Ancak, bu durumda gelişen fibrozis nedeniyle penis küçülecek ve tekrar PP takılması daha zor olacaktır. Diğer şık ise, "kurtarma işlemi"dir. Bu işlemde, PP ve tüm yabancı materyaller çıkarılır, cerrahi bölge seri halde 7 çeşit antibiyotik ile yıkanır; tüm örtü, aletler, eldiven ve ameliyat önlükleri değiştirilir ve yeni bir PP konulmaktadır (1). Bu yöntem; diabetik ketoasidoz, yaşamı tehlikeye sokacak kadar ciddi sepsis, hızlı ve şiddetli gelişen enfeksiyon, içten doku nekrozu veya uretral erozyonda uygulanmamalıdır. Mulcahy, kurtarma işlemiyle %85 oranında başarı sağladığını bildirmiştir (39). Bu yöntemin bir farklı uygulaması ise "geç kurtarma tedavisi"dir. PP çıkarılıp günlerce antibiyotik irrigasyonu yapıldıktan sonra (ideali 72 saat) reimplantasyon yapılmaktadır (16). Kurtarma işlemi planlandığı durumlarda, öncesinden 48 saat'ten daha uzun bir süre sistemik antibiyotik tedavisinin verilmesi gereklidir. Özellikle de, kültür ve antibiyogram için sıvı örneği var ise, bu tetkiklerin sonuçlarına göre antibiyotik verilmesi daha da önem taşımaktadır (29).

Daha önceleri, protez enfeksiyonu oranları primer olgularda %1-5, yüksek riskli gruplarda ise %5-18 oranlarında idi (40). Bu oran, bir çalış-

mada 5, 10 ve 15 yılda %4-5, %6-7 ve %8 olarak bulunmuştur (41). Daha sonraki yıllarda enfeksiyon oranlarını azaltmak için çeşitli önlemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri antibiyotik kaplı ve hidrofilik kaplı PP'lerin kullanıma girmesidir. Böylece, PP enfeksiyon oranlarında %50 oranında azalma olmuştur. Yapılan bir meta-analizde, enfeksiyon oranlarının %2.32'den %0.89'a kadar gerilediği rapor edilmiştir (12).

Son yıllarda, penil protez enfeksiyonlarının riskini azaltmada bir yenilik olarak "No touch" yöntemi tarif edilmiştir (42,43). Bu yöntemi savunanlara göre; anti-enfektif özelliğe sahip olan yeni nesil penil protezler, enfeksiyon oranlarını azaltmasına rağmen; enterococcus, escherichia coli, ve pseudomonas aeruginosa, gibi mikroorganizmalar ile agresif erken enfeksiyonlar daha sık karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyon geciktirici PP örtülerinin, koagülaz (-) stafilokoklara bağlı enfeksiyonları belirgin olarak azaltmakta olduğu; ancak, daha güçlü mikroorganizmalarla kontaminasyona izin veren cerrahi teknikteki potansiyel kırılmaların da azaltılması gerektiği savunulmaktadır. Bu teknikte cerrahın, cihazın veya kullanılan aletlerin hastanın derisi ile temasının olmaması amaçlanmaktadır. Bu amaçla cilt drape ile kapatılırken en ufak cilt temasında dahi eldiven değiştirilmektedir. Bu tekniğe dair 1258 hastalık bir seride enfeksiyon oranının %2'den %0.48'e indiği rapor edilmiştir (43).

Enfeksiyon oranlarını azaltan bir diğer işlem, revizyonda cerrahi alanların antibiyotik solüsyonu ile yıkanmasıdır (wash-out). Nitekim, 5 yıllık enfeksiyonsuz süre, wash-out yapılan olgularda %96, yapılmayanlarda ise %64 olarak bulunmuştur (44). Wash-out'da, PP'nin antibiyotik kaplı olup olmaması sonucu etkilememektedir (45). Ayrıca, PP'nin tamamen değiştirildiği hastalarda enfeksiyon oranları, protezde kısmi değişim yapılan hastalardan daha düşük (%9.1'a %5) olduğundan enfeksiyon durumunda tüm protezin değiştirilmesi daha uygun

olacaktır (44,45). Katz ve ark.ları, penil protez enfeksiyon riskini en aza indirmek için protez cerrahisi öncesi ve cerrahi sırasında yapılması gerekenler hakkında bir kontrol listesi hazırlamışlar ve bunların uygulanması sonucunda enfeksiyon oranlarının %2.9'dan %0'a gerilediğini bildirmişlerdir (**Tablo 3**) (46).

Şişirilebilir penil protezlerin 5, 10 ve 15 yıllık sorunsuz kullanım oranları; %81-94, %68-89 ve %57-76'dır (47). Yaygın olarak karşılaşılan mekanik problemler; tüp fraktürü, silindir veya rezervuar kaçağı, silindir anevrizması veya konnektörde yırtılma'dır. Penil protezlerdeki yenilikler sonrası bu oranlar azalmaktadır. Mekanik problemlerde tüm cihazın değiştirilmesi görüşü yeniden ağırlık kazanmıştır. Çünkü çoğu ürolog tüm cihazın değişiminin protezin kullanım ömrünü uzatacağını düşünmektedir (23,29). Özellikle, protez sonrası 2-3 yıl geçmiş ise parçalarda yırtılma ihtimali daha yüksek olduğundan tüm protezin değişimi daha doğru bir tercihtir. Ayrıca, silindir değişimi için penisin tekrarlayan insizyonlarının peniste kısılmaya neden olabileceği de akılda tutulmalıdır. 3 parçalı protezlerin aksine, 2 parçalı ve malleable PP'lerde mekanik problemler daha az görülmektedir.

SST deformitesine "floppy glans" ta denilmektedir. Bu patoloji, penil protezin kısa olması, distal KK'un yetersiz dilatasyonu veya anatomik varyasyon nedeniyle oluşabilmektedir. Bu durumda, sirkumsizyon yapılarak glans, altındaki dokudan diseke edilir ve glans erimeyen dikişlerle korpusların ucuna fikse edilmektedir (20). Distal protrüzyon/ekstrüzyon ise, daha çok paralejik veya quadrolejik olgularda ve çoğunlukla da semi-rijid PPI'da (%18.1) görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, protez protrüzyon/ekstrüzyon oranları 2 parçalı protezlerde %2.4 iken, 3 parçalılarda %0 bulunmuştur (26). Bu komplikasyonlar, genellikle protez enfeksiyonu ile birlikte dir. Distal protrüzyonda, aynı veya daha kısa bir protez, oluşan kapsülün arkasındaki yeni açılan kavernoza alana yerleştirilmekte ve tunika

TABLO 3. Penil protez implantasyonu öncesi kontrol listesi

Preoperatif önlemler	Mantığı
1. İdrar kültür sonucu (cerrahiden önceki 1 ay içerisinde)	Kanıtı dayalı
2. HbA1c seviyesi (cerrahiden önceki 2 ay içerisinde): \leq 9 olmalı (sadece DM'lu hastalarda)	Kanıtı dayalı
3. Tüm vücut ve genital bölgenin cerrahi öncesi 2 gece %2 klorheksetin ile yıkanması	Kanıtı dayalı
Intraoperatif önlemler	
1. İnsizyondan 1 saat önce, İV antibiyotik verilmesi (sefazolin ve gentamisin; penisilin'e alerjik hastada vankomisin ve gentamisin)	Kanıtı dayalı
2. Tüm steril personelin çift eldiven giymesi	Uzman görüşü
3. Proteze sadece cerrah dokunmalı	Uzman görüşü
4. Tüm steril personel elini 5 dakika klorheksetin ile yıkamalı.	Kanıtı dayalı
5. Hastanın genital bölgesi 10 dakika klorheksetin ile yıkanmalı ve sonra 3 dakika ChloroPrep [®] kullanılmalı	Kanıtı dayalı
6. 1mg/dl rifampisin ve 1 mg/dl gentamisin içeren solüsyon ile irrigasyon; protezin 10mg/dl rifampisin ve 1 mg/dl gentamisin içeren solüsyon içinde tutulması	Kanıtı dayalı
7. İnsizyonun çok tabakalı kapatılması ve cildin kontinü olarak kapatılması (absorbabl monofilaman)	Uzman görüşü
8. Yara kapatılıncaya kadar ameliyat odasındaki trafiğin en az olması	Kanıtı dayalı

albuginea onarımı yapılmaktadır. Ekstrüzyon da ise, PP çıkarılır ve genellikle en az 3 ay beklenecek yeniden protez implantasyonu yapılmaktadır. Proksimal perforasyonlar, genellikle intraoperatif süreçte meydana gelmektedir. Pompa sisteminde yapılan değişikliklerden sonra eskiden daha sık karşılaşılan otoinflasyon durumu ise nadiren görülmektedir. Rezervuarın yer değişikliği de nadir karşılaşılan bir komplikasyonlardandır. PPI sonrası glansta tümesans yokluğu veya soğuk glans durumu oluşabilmektedir. Bu durumlarda, PDE5i veya intrauretral alprostadil tedavisi verilmektedir (48, 49).

Özel Durumlarda Penil Protez İmplantasyonu:

Peyronie Hastalığı (PD): Peyronie hastalarının çoğunda ED mevcuttur ve bazı hastalara PPI gerekmektedir. PD'de, korpus kavernozumlar-

da kısalma olduğundan korporal ölçümde 1-2 cm'lik farklılık olabilmektedir. PPI sonrası peniste $>30^\circ$ eğrilik varsa düzeltmek gerekmektedir. Bu amaçla; penil modeling, korporotomi veya yama cerrahisi yapılabilmektedir. Bu noktada, ameliyat öncesi eğriliğin derecesi önemlidir. Mulhall'ın bir çalışmasında, ameliyat öncesi eğriliği $\leq 30^\circ$ olan hastalarda hiç bir düzeltme işlemine gereksinim olmamış iken, eğriliği 31 ila 45° arasında olanların %12.5'una, 46 ila 60° olanların %75'ine ve $\geq 60^\circ$ olanların ise %100'ne düzeltme işleminin gerektiği belirtilmiştir (50). Genel olarak, PPI sonrası %60-70 oranında eğrilik düzelirken, %30-40'na ilave bir düzeltme işlemine gereksinim olmaktadır (51-53). Protez implantasyonundan sonraki 8-12 ay süre ile protezin sıkça şişirilme egzersizleri ile; $<30^\circ$ rezidüel eğriliklerde, hourglass veya sikatris deformitelerinde düzeltme olabilmektedir (54).

Hastaların %70-88'i, PPI sonrası eğrilikteki düzelmeden memnundur. PPI sonrası başarılı ilişki oranı %91-100, tatmin oranları, hastalarda %79-96, partnerlerde ise %75-77'dir (51). AMS ve Coloplast marka protezlerin sonuçları arasında benzerlik bulunmaktadır (55). Toplam 493 hastanın 42-60 aylık takibini içeren 3 çalışmada, protez enfeksiyonu oranları %1-4.8, malfonksiyon oranı %8-12.5 bulunmuştur (52,56). Aslında, PD hastalığı bulunan ve bulunmayan hastalarda PPI'nin sonuçları karşılaştırıldığında birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir. Dolayısıyla, bu konuda uzun dönem sonuçlarını içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Korporal Fibrozis: Şiddetli PD, önceden konulan PP'in enfeksiyon/erozyon gibi nedenlerle çıkarılması, ICI tedavisi, iskemik priapizm gibi olgulardan oluşan zor bir hasta grubudur. Fibrozisin en yoğun olduğu hasta grubunu, enfekte protezi çıkarılan hastalar oluşturmaktadır. Fibrozis; iskemik priapizm'li olgularda distal korpus kavernozumlarında, enfekte protezin çıkarıldığı olgularda ise proksimal korpus kavernozumlarında belirgindir. Penil protez enfeksiyonlarında enfekte protez çıkarıldıktan hemen sonra yeniden protez takılmazsa penil uzunlukta 2.5-5 cm arasında kayıp görülebilmektedir. Tipik olarak, reimplantasyonlarda konulan PP'lerin boyu 4-6 cm daha kısadır ve protezlerin daha dar modelleri kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, fibrotik korpus kavernozumlarına sahip hastalarda önce ince PP konulup protezin 8-12 ay günlük şişirilmesi ve daha sonra daha büyük bir protez ile değiştirilmesi ile ortalama 2.2 cm daha fazla bir uzunluk sağlanabildiği rapor edilmiştir (57). Zaman içerisinde korpus kavernozumlar genişlediğinden, kısa kalan PP nedeniyle SST deformatsiyonu dahi gelişebilmektedir (8). Diğer alternatifler arasında, korporal fibrotik dokuların genişçe çıkarılması, loop ile rezeksiyonu, internal uretrotomun bıçağı ile kesilmesi ve çeşitli greft materyalleri ile yama

yapılması vardır (20,58,59,60). Fibrotik korpus kavernozumunu olan olgularda karşılaşılan çeşitli problemler ile baş edebilmek için çok sayıda yöntem tanımlanmakla beraber bu konudaki veriler yetersizdir.

İleri Yaş: Yaşlanan popülasyonda cinsellik ve sağlık ile ilgili yapılan çalışmalarda, 8. dekatta da erkeklerin cinsel olarak aktif oldukları gösterilmiştir. Fakat, mevcut hastalıklarının ilerlemesi ve/veya yeni medikal ko-morbid durumların ortaya çıkması, bu kişilerde ED riskini arttırmaktadır. Özellikle 75 yaş üzeri erkeklerde PPI ile ilgili literatürler sınırlıdır. Bu erkeklerin ellerini kullanabilme hünerlerinin azaldığı, artrit ve nöropati, turunkal obezite gibi durumların PPI'na engel teşkil ettiği bildirilmiştir. 75 yaş üzeri erkeklerde, PPI sonrası memnuniyet oranları ile ilgili zıt sonuçlar bulunmaktadır. Bu yaş grubundaki hastalara PP'den beklentisi konusunda yeterli bilgilendirme yapılmalıdır. Penil protez için en iyi adaylar; cinsel sağlığı ile ilgili gerçekten ilgilenen, istekli bir partnere sahip, genel sağlığı iyi ve kabul edilebilir bir yaşam beklentisi olan hastalar'dır (61).

Sonuçlar: PPI diğer ED tedavi seçeneklerine göre hasta ve partner açısından en tatmin edici tedavi seçeneğidir. Bunun en önemli nedenleri iyi bir ereksiyon sağlanabilmesi ve devam ettirebilmesidir. Hasta ve partnerin 3 parçalı PPI'deki cinsel tatmin oranları sırasıyla %92-100 ve %91-95; arkadaşlarına tavsiye oranları ise %86-88'dir (62-65). 2 parçalı PP'lerde ise hasta ve partnerin tatmin oranları biraz daha düşüktür (sırasıyla %81-96 ve %76-91) (63,65,66). Bükülebilir protezlerde ise cinsel tatmin oranları en düşük düzeyde olup %75 ila %91 arasındadır (63,67). 3-parçalı PP'de hastalar haftada 1.7, ayda 2-5 kez ilişkiye girmekte ve ereksiyon kalitesini %48'i mükemmel, %50'si tatmin edici bulmaktadır (40). Bu sonuçlardan da görüldüğü gibi, uygun hastaya uygun PP konulmasına

rağmen, PPI'nin sonuçları her zaman yüz güldürücü olmamaktadır. Aslında tatmin kompleks ve multifaktöryel bir durum olup tatmin oranlarını etkileyen en önemli olumsuz faktörler penil uzunlukta azalma (algılanan veya gerçek), yetersiz glanüler genişleme, azalmış sensitivite ve partner tarafından doğal bulunmayan ilişki hissi'dir (62,63, 67-70).

Aslında, ameliyat öncesi ve sonrası penil uzunluk ölçümleri arasında önemli bir fark bulunmamasına rağmen, PPI yapılan hastaların %72'si penisinde kısılma olduğundan şikayetçidir (71). Bu şikayetleri en aza indirmek amacıyla; maksimum silindir uzunluğunun kullanımı, penil uzunluk görünümünün değiştirilmesi (suspansuar ligamanın kesilmesi veya skrotoplasti, ameliyat öncesi 2 ay vakum cihazı kullanmak) ve, Peyronie hastalığı olanlarda ise, çeşitli uzatma tekniklerinin kullanılması gibi işlemler uygulanabilmektedir. "Gömük penis'li" (Buried penis) hastalarda çok sayıda teknik tanımlanmasına rağmen penil görünüm sıklıkla problemlidir. Sonuç olarak, PPI yapılacak olan hasta, ameliyattan sonra penis boyunun eskisinden biraz daha kısa olabileceği, glansının büyümeyeceği, penis eninin ise eskisinden daha geniş olacağı ve aslında rijidite için enin boydan daha önemli olduğu; penil sensitivite, ejakülasyon ve cinsel davranışta ise bir değişim olmayacağı konularında bilgilendirilmelidir. Glanüler genişlemede sildenafil kullanımının olumlu sonuçları bildirilmiştir (48).

Mulhall ve ark postop 3 ay aralarla IIEF ve EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction) kullanarak yaptıkları değerlendirmede her 2 skorda devam eden bir iyileşme olduğunu ve bu durumun 9-12 ayda stabilize olduğunu, tüm verilerin (ereksiyon, ejakülasyon, orgasm ve tüm seksüel tatmin) 1 yıl içerisinde baz değerinin üzerine çıktığı rapor edilmiştir (72). Menard ve ark.ları, orgazmik işlevin RP sonrası PPI yapılanlarda vasküler nedenle PPI yapılan hastalardan daha düşük

olduğunu rapor etmiştir (73). RP yapılan hasta ve partnerinde PCa nedeniyle olan stresin orgazm ve tatmini olumsuz etkilediği ortaya konmuştur (74). Trost ve ark.ları tatmin için azalmış preop beklenti, eşin cinsel işlevinin iyi olması, BMI \leq 30, ve PD veya RP olmamasının; tatminsizlik içinse algılanan/gerçek penil uzunluk kaybı, azalmış glandüler engorgement, değişmiş erektil/ejakülator duyulanım, ağrı, azalmış kozmetik sonuç, partner tatminsizliği ve doğal olmayan ilişki hissi'nin etkili olduğunu bildirmiştir (75). Dahası, obsesif/kompulsif eğilim, gerçek dışı beklentiler, revizyon cerrahisi, birçok cerrahi opsiyona odaklanmak gibi bazı durumlarda sonuçları olumsuz etkilendiğini belirtmişlerdir.

Hangi protez seçilirse seçilsin cerrahın tecrübesi ve dikkatli cerrahi teknik, sonucu belirleyen en önemli faktörlerdir. İlk protez ameliyatı en önemli operasyondur. Bu nedenle ilk ameliyat öncesi; hasta seçimi, cerrahi teknik, sterilite ve ameliyat öncesi ve sonrası takip dikkatli yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada, cerrahi tecrübesizliğin revizyon oranlarını arttırdığı ve bu hekimlerin, tatmin oranları daha düşük olan basit penil protezleri seçtikleri rapor edilmiştir (76).

Protezlerin Geleceği: Son 20-30 yıl içerisinde protezlerin kullanımını kolaylaştıran, mekanik uyumunu arttıran, doğal ereksiyonu daha iyi taklit eden ve enfeksiyon oranını azaltan ilerlemeler olmuştur. Bunların en önemlileri antibiyotik kaplı protezler, ektopik rezervuar yerleştirilmesine imkan sağlayan yeni rezervuar modelleri ve anti-lockout valv sistemlerinin kullanıma sokulmasıdır (77). Ancak, hala PPI'ye aday hastaların ancak %5'i bu ameliyatı olmaktadır. Bu durumun ana nedenleri; işlemin komplike olması, deneyimli cerrah sayısının azlığı, kullanımdaki zorluklar, maliyeti ve karşılaşılan komplikasyonlar'dır.

Bu problemleri azaltmak amacıyla son dönemlerde dışarıdan enerji kaynakları veya sant-

ral sinir sistemi ile kontrol sağlanabilen, elektrik şarjı yardımıyla protezin şeklinde yapısal değişimlerin yapılabildiği materyallere ve tek dokunma ile pompa kontrolü sağlanabilen modellere ait çalışmalar bulunmaktadır. Diğer bir çalışma alanı da, korporal fibrozisli hastalarda PPI ve protez eksplantasyonu sonrası fibrozisi engellemek için yeni teknik ve materyaller geliştirilmesidir. Bütün bu endüstriyel gelişmeler, endikasyon olan hastalarda PP kullanımını yaygınlaştıracaktır. Diğer yandan, PPI endikasyonları da genişlemektedir. Bunun en tipik örneği, sonuçları henüz belirsiz olmakla beraber, geç kalmış (>72 saat) priapizm hastalarında, daha sonradan gelişecek fibrozise bağlı problemlerden kaçınmak için erken PP takılmasıdır (78,79).

Özet: PPI işleminde hasta değerlendirilirken eşli ile beraber protez tipleri, sonuçları hakkında detaylı olarak bilgilendirilmeli ve değerlendirmelerde IIEF ve EDITS gibi formlar kullanılmalıdır. 40 yılı aşkın bir süredir etiyojolojiye bakmaksızın diğer tedavilere dirençli ED hastalarında kullanılan modern penil protezler, çok iyi bir tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Gelişen PP tipleri ve cerrahi teknik ile ameliyat zamanı kısalmış, enfeksiyon ve mekanik arıza oranları azalmış ve sonuçlar iyileşmiştir. Ancak, henüz ideal bir PP bulunmamaktadır. Diğer yandan fibrotik korpus kavernozauma sahip olan hasta gruplarında, cerrahi yöntemlerin daha da geliştirilmesi gerekmektedir.

B. PENİL REVASKÜLARİZASYON CERRAHİSİ

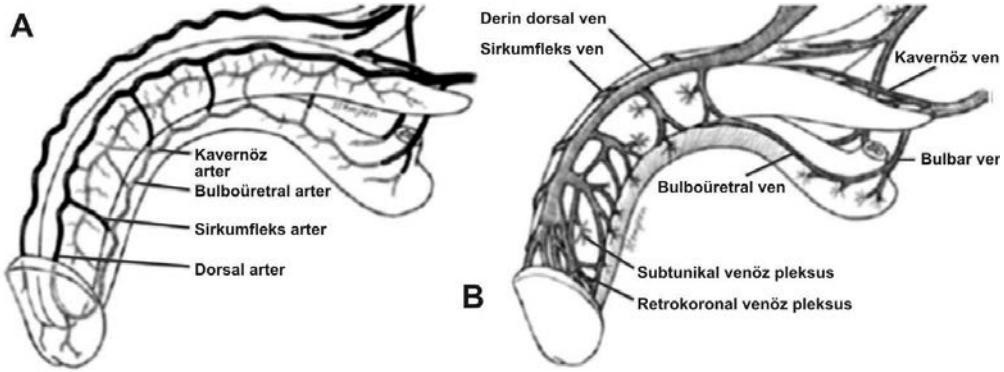
Giriş: Arteriyel yetmezlik, ED'un en önemli etiyojolojik faktörleri arasındadır. Bu patoloji, daha çok ileri yaşlarda ve DM, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi predispozan faktörlere bağlı olarak gelişmektedir. Çok küçük damarları da tutan ve genellikle kavernozaal düz kas disfonksiyonu ile giden bu patolojilerin varlığında küçük damarlar tıkalı, arteriyel kan akımı düşük

ve trombüs oluşumu kolay olduğundan, aterosklerotik kalp hastalığındaki gibi bir by-pass cerrahisinin rolü olmayacaktır.

Penil revaskülarizasyon (PR); izole dorsal penil arter (DPA), common penil arter ve/veya proksimal kavernozaal arter'de tıkanıklık bulunan genç hastalarda yapılan bir cerrahidir (13). Amaç, kan akımının yeniden sağlanması ve korpus kavernozaomun oksijenasyonu'dur. Ne yazık ki bu hastalar ile ilgili hasta seçimi, hemodinamik değerlendirme, cerrahi teknik standardizasyonunun olmaması ve valide edilmiş sorgulama formlarının kullanıldığı uzun dönem sonuçlarını içeren verilerin yokluğu nedeniyle, PR'in ED tedavisindeki yeri deneysel olarak kabul edilmektedir.

Penil Vasküler Anatomi: Penisin ana arteri, internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arter (İPA)'dir. Ancak, eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden çıkan aksesuar dallar da kanlanmaya katkıda bulunmaktadır. Nadiren de, bu dallar dominant veya tek kaynak olabilmektedir ve radikal prostatektomi veya radikal sistektomi sırasında hasar meydana gelirse ED gelişebilmektedir (80,81). İPA, perineal dalları verdikten sonra common penil arter ismini almaktadır. Bu arterden; dorsal, bulbouretral ve kavernozaal arterler çıkmaktadır. Kavernozaal arterler, daha sonra kavernozaal dokuyu besleyen helisin arterlere dönüşmektedir. Bu arterler, penis flask durumunda iken kontrakte haldedir ve sadece KK'nun beslenmesini sağlayacak kadar bir kan akımı bulunmaktadır. Dorsal arter, glansa; bulbouretral arter ise bulbus ve korpus spongiozuma kan sağlamaktadır. Glansı penis yakınlarında bu 3 ana dal arasında bir anastomoz meydana gelmektedir.

Penil venler, subtunikal bir ağ oluşturduktan sonra emisser venler halinde tunikayı oblik bir şekilde delerek korpus kavernozaumlardan çıkmaktadır. Cilt ve cilt altı dokuları drene eden yüzeyel dorsal ven, safen vene; glans, korpus



Figür 2. Penisin arteriyel ve venöz anatomisi. (A): Arteriyel sistem (B): Venöz drenaj ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alıntılanmıştır).

spongiozum ve korpus kavernoza'nın distal 2/3'ünü drene eden derin dorsal ven (DDV), periprostatik pleksus'a; proksimal korpus kavernoza'ya drene eden kavernoza ve krural venler ise, periüretral venler ile birleşip internal pudental ven'e dökülmektedir. Ancak, penisin vasküler yapısı çok değişkendir ve yukarıda bahsettiğimiz klasik yapı, olguların sadece %20'sinde bulunmaktadır (80) (**Figür 2**).

Etiyoloji: İzole penisin arteriyel yetmezliği'nin en sık nedeni, pelvik/perineal akut travmalar'dır (özellikle tip B ve C travma). Pelvik travma'da oluşan pudental arter ve/veya sinir hasarı, genellikle pubik ramus kırığı ile birlikte görülmektedir. Hasar, bazen uretral travma ile birlikte bazen ise uretral hasar olmaksızın oluşabilmektedir (82). Nadiren de, pelvik cerrahi veya vasküler hastalık sonucunda da izole penisin arteriyel yetmezlik gelişebilmektedir. Bisiklet kullanımı da kronik olarak travma yapan bir faktördür. Haftada 3 saatten fazla bisiklet kullanımının orta şiddette ED gelişme riskini 1.72 kat arttırdığı rapor edilmiştir (83,84).

Tarihçe: İlk penisin revaskülarizasyon (PR) ameliyatı, 1973 yılında Michal tarafından inferior epi-

gastrik arter (IEA) ile KK arasında uç uca (end to end) anastomoz yapılarak gerçekleştirildi ve bu işleme "Michal I" adı verildi (85). Ancak, hastaların hemen tümünde kısa sürede yüksek akımlı priapizm, trombüs ve fibrozis geliştiğinden dolayı yazarlar, IEA ile DPA arasında "uç-yan" (end to side) anastomoz yapmaya başlamışlar ve başarı oranlarının %56'ya yükseldiğini bildirmişler (Michal II). Fakat, dorsal artere anastomozda da tromboz eğilimi saptanınca venöz anastomoz fikri gündeme gelmiştir. Virag ve ark.ları 1980 yılında, IEA ve derin dorsal ven (DDV) arasında "uç-yan" anastomoz yaparak "venöz arterilizasyon" kavramını gündeme getirdiler (86). Daha sonraki tarihlerde çeşitli değişimler yapılarak Virag I-VI ameliyatları tanımlandı ve %49 başarı oranı ve ilave %20 iyileşme bildirildi. Furlow ve Fisher adlı araştırmacılar, glanüler hiperemiden kaçınmak için sirkumfleks ven dallarının da bağlanması tarif ettiler (87). Hauri, 1984'de IEA ile DDV ve DPA arasında 3'lü bir anastomoz tanımladı ve %80 başarı bildirdi (88). Bu tarihten sonra da birçok modifikasyon yapılmıştır (88-90). Bütün bu modifikasyonların ortak prensipleri; arteriyalize venin distal veya proksimal uçlarının bağlanması, arter ile ven arasına pencere açılması, sirkumfleks venlerin bağlan-

ması ve DDV'deki valvlerin destrüksiyonu idi. Böylece, venöz akım azaltılarak, arter akımının da artırılarak, arteriyel yetmezlik dışındaki venöz yetmezlik veya miks yetmezlik vakalarında da etkili olabilecek bir ameliyat metodu tanımlanmış oldu. Ne yazık ki, yeni arteriyel akım, büyük oranda venlere doğru oldu (20,87,89,91-94). Yapılan bir hayvan deneyinde, sadece arteriyelize derin penil ven'in (DPV) KK'a doğrudan açıldığı tekniklerde, intrakorporal basıncın arttığını göstermiştir (95).

Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi: Travma sonrası ED şikayeti ile doktora başvuran bir hastada; önce medikal, psikolojik ve hormonal değerlendirmeler yapılarak arteriyel hasar dışında ED'ye neden olabilecek diğer nedenlerin (hormonal, nörojenik, psikojenik v.b.) elimine edilmesi gereklidir. Bu amaçla, vibrasyon ve soğuk/sıcak testi ile dorsal sinir uyarımının normal olup olmadığı kontrol edilmelidir. Penil renkli Doppler ultrasonografi (USG) sonuçları, arteriyel yetmezlik ile uyumlu olmalıdır (tepe sistolik hız (PSV) <25 cm/sn ve end diastolik kan akım hızının (EDV) değeri <5cm/sn). Çünkü, arteriyel yetmezlikle birlikte venöz yetmezliğin de olması, PR ameliyatının başarı şansını düşürmektedir. Bu nedenle, venöz yetmezlik şüphesi bulunan hastalara dinamik infüzyon kavernoziyografi ve kavernoziyometri (DICCC) testleri yapılmalıdır. Genç yaşta olan travmalı hastalarda nokturnal penil tümesans testi de yapılabilmektedir.

Arteriyel rekonstrüktif cerrahi düşünülen bir hastada "penil arteriografi" altın standart'tır. Arteriografi'de; lokal tıkanıklığın mevcudiyetine, lokalizasyonuna, epigastrik arterlerin ve PDA'nın genişliğine, boyuna ve dalları'na bakılmaktadır. Ancak, invaziv ve gelişmiş ülkelerde pahalı bir tetkik olduğundan, sadece diğer testler sonucunda arteriyojenik ED olduğu düşünülen PR adayı hastalarda yapılmalıdır. Arteriografi'de %50 oranında anatomik varyasyonlar görülebilmektedir (96). Ayrıca, yeterli

anatomik bilginin olmaması, deneyim eksikliği/yokluğu, teknik zorluk veya arteriyel spazm nedeniyle de sonuçlar hatalı yorumlanabilmektedir (97).

Mulhall ve ark.larının bir çalışmasında, PR yapılması amacıyla kendilerine yollanan 45 hastanın %50'sinde, erektil hemodinamik çalışma ile arteriografi arasında uyumsuzluk saptandığı; tetkikler tekrar yapıldığında hastaların %73'ünde sonuçların normal geldiği ve bu hastalara PR yapılmasından vazgeçildiği bildirilmiştir (97). Yanlış pozitif tetkik sonuçlarından kaçınmak için maksimum kavernoziyal düz kas gevşemesinin sağlanması gereklidir. Bu amaçla, rahat bir ortamda, gerekirse düz kas gevşeticileri yeniden verilerek (re-dosing) tetkik tekrar yapılmalıdır (98).

2010 yılında yapılan "3. Paris Uluslararası Cinsel Disfonksiyon Konsültasyon" toplantısında, arteriyel cerrahi kriterleri" şu şekilde ortaya konmuştur (Grade3; Öneri C) (13):

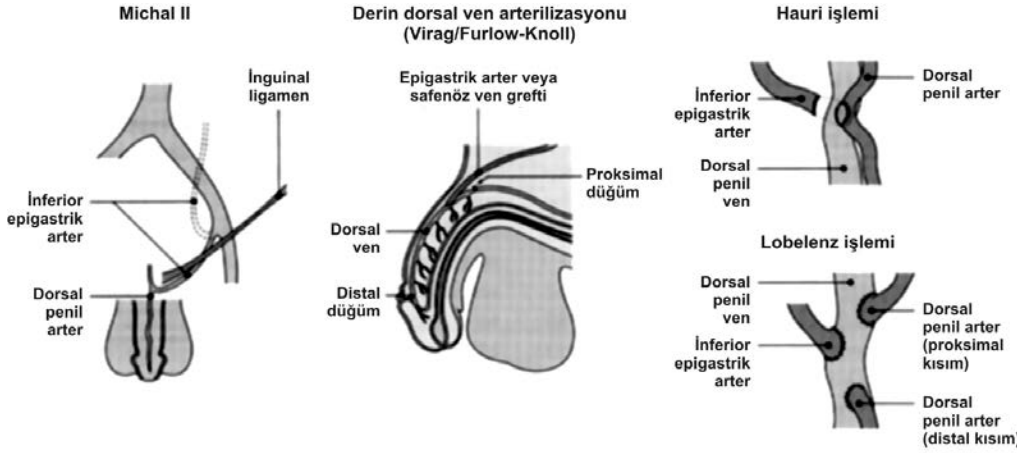
1. Yaş < 55 yıl,
2. Sigara içmeyen,
3. DM olmayan,
4. Venöz kaçığı olmayan,
5. İPA stenozu bulunan hasta

Bazı cerrahlar, bilimsel olarak ispatlanmış olmasa da, pelvik fraktürlü hastada uretroplastisi öncesi iskemik durumu ortadan kaldırmak amacıyla PR yapmaktadır (99).

Cerrahi Teknik: 3 temel teknik vardır:

1. IEA ve DPA arası anastomoz (revaskülarizasyon),
2. IEA ile DDV anastomozu (arteriyelizasyon),
3. IEA ile DDV anastomozu + proksimal ve/veya distal venöz ligasyon (**Figür 3**).

Penil revaskülarizasyon yapılacak hasta supin pozisyonda iken 2.5 loop büyütme ile orta hat veya paramedian insizyon ile IEA olabildiğince umblikus seviyesine yakın seviyeye kadar



Figür 3. Penil revaskülarizasyonda kullanılan 3 temel cerrahi yaklaşım ("Sohn M, Martin-Morales A. Surgical treatment of erectile dysfunction. In: Porst JB, Buvat J, eds. Standard practice in sexual medicine. Hoboken NJ: Wiley; 2006:126–48." kitabından alıntılanmıştır).

diseke edilir. Bu işlem laparoskopi veya robot yardımı ile de yapılabilir (100-102). İnguinal kanal boyunca kör bir diseksiyon yapılarak İEA penis köküne getirilir. Donör kısmın zit tarafında penoskrotal bileşkenin 2 cm altından 3-5 cm'lik eğik bir penoskrotal insizyon yapılır ve penis bu insizyondan doğurtulur. Penisin kök kısmına yakın anastomoz bölgesinde 15



Resim 9. İnför epigastrika arter ile dorsal penil arter arasında anastomoz. ("Male Sexual Dysfunction, 2nd Edition, Mulcahy JJ, 2006, New Jersey" kitabından alıntılanmıştır.)

büyütme altında 8.0-10.0 monofilaman vasküler sütür ile "uç-yan" anastomoz yapılır (**Resim 9**). Eğer arterilizasyon yapılacak ise, glansın yakınında tüm DDV kollateralleri ve proksimal/distal uçları bağlanır. Valvulotom veya Fogarty balon ile valvler yok edilir. Anastomoz bittikten sonra tabakalar kapatılır ve insizyonlar bandaj ile sarılır. Hastanın, ertesi gün sondası alınarak taburcu edilir.

Ameliyat sonrası 6-8 hafta cinsel ilişki yasaklanır. Anastomoz bölgesinde trombüs gelişmesi riskini azaltmak için 3 ay süreyle aspirin verilir. Noktürnal ereksiyonları engellemek için ise tedaviye gerek yoktur. Ameliyat sonrası 6. hafta, penil renkli Doppler USG yapılır. Hastalar genç olduklarından anksiyeteleri bulunabilir. Bu nedenle, ameliyat sonrası dönemde psikoterapi önerilebilir ve gereğinde ereksiyona katkıda bulunmak için PDE5i verilebilir.

Sonuçlar: Penil revaskülarizasyon ile ilgili yapılan yayınların sayısı azdır ve çoğu da eski tarihlidir. Oysa, hasta değerlendirmelerinde kullanılan en geçerli değerlendirme formu olan IIEF,

1997 yılında uygulamaya konmuştur. Mevcut literatürler değerlendirildiğinde PR sonrası ilaçsız ereksiyon oranı, teknikler arasında anlamlı bir başarı farkı olmaksızın, %27-94'dür (103). Bu oran, PR yapılanlarda %55-80 (85,104-106), arterilizasyon yapılanlarda %80'dir (107,108). Başarılı olunan olgularda ereksiyon, 10 yıldan daha fazla devam edebilmektedir (109). 2003 yılında yapılan "2. Paris Uluslararası Cinsel Disfonksiyon Konsültasyon" toplantısında 1993-2003 arası literatürler incelenerek cinsel tatmin oranının; arterilizasyon ile %12, PPI ile %93 olduğu; PR yapılan genç ve travmatik arterilizasyon'lu hastalarda ise %100 başarı elde edildiği rapor edilmiştir (20).

1996 yılında yayınlanan kılavuzlar esas alınarak 2005 yılında yapılan bir meta-analizde; 31 çalışmadan sadece 4'ünün " Arteriyel Oklüziv Hastalık Adayı Hasta" kriterlerine uygun olduğu; bunların da retrospektif, küçük sayılı, uniform olmayan ve kısa süreli çalışmalar olduğu belirtilmiştir (13). Bu meta-analizde, genel başarı oranı %36-91 olarak bulunmuştur. Bu oran, IEA-DDV anastomozunda %36-80, IEA-DPA anastomozunda ise %91 olarak rapor edilmiştir (110). Literatürlerde öne çıkan çalışmalardan birisi de, 2004 yılında Kawanishi ve ark.ları tarafından yapılan 51 hastayı kapsayan çalışmadır (111). Bu çalışmada, penil revaskülarizasyon'un 5 yıllık objektif etkinlik oranının %65.5 olduğu bulunmuştur. Kayıgil ve ark.larının 2008 yılında yapılan ve 110 hastayı içeren çalışmada, 5. yılda başarı oranı %64 olarak bildirilmiştir (112). Boston Üniversitesi'nden Rowe ve ark.larının, 71 hastada IIEF formunu kullanarak yaptıkları ve ortalama 34 aylık takip süreli çalışmada; ortalama IIEF skorunun 35'den 56'ya çıktığı, hastaların %88.7'sinin ereksiyon fonksiyonunda önemli iyileşmeler olduğu ve %73'nün de normale döndüğü rapor edilmiş ve kendi deneyimlerine göre, IEA-DPA anastomozunun en ümit verici yöntem olduğu belirtilmiştir (110).

Bazı yayınlar da PR ameliyatının başarı kriterleri de incelenmiştir. Vardi ve ark.ları, revaskülarizasyon veya arterilizasyon yaptıkları 52 hastada, ilaçsız ereksiyon oranının 28 yaş altında %73, 28 yaş üstünde %23; sigara içmeyenlerde %57, içenlerde %29, venöz kaçak bulunanlarda %26.7, ve bulunmayanlarda ise %73.3 olarak bulunduğunu bildirmişlerdir (109). Cookson'un çalışmasında da, pür arteriyel yetmezlikte başarı oranı %67, birlikte veno-oklüziv disfonksiyon'un (VOD) varlığında başarı oranının %42 olarak saptandığı; DM bulunanlarda ve yaşlılarda başarı oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (113). Babaei'nin meta-analizinde de; < 30 yaş hastalarda elde edilen sonuçlar daha iyi bulunmuştur (114). 2010 yılında yapılan "3. Paris Uluslararası Seksüel Disfonksiyon Konsültasyon" toplantısında da, PR ile ilgili çok sayıda retrospektif çalışma olduğu ve bu çalışmalarda kullanılan hasta seçim kriterlerinin, uygulanan cerrahi tekniğin ve ameliyat sonrası takip programlarının farklı olduğu bilgileri verildikten sonra, genç hastalarda elde edilen ameliyat sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir (13).

PR ameliyatı sonrası başarısızlığın çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Bu nedenlerin başında, PR'nin uygun endikasyondaki hastalara yapılmamasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Örneğin, pelvik travma sonrası ED gelişmesinin nedeni arteriyel ve/veya nörolojik hasar olabilmektedir. Nörojenik hasarlı hastalar, PR ameliyatından fayda görmemektedir ve PDE5i'lerine de cevap vermemektedir (99). Tüm bu nedenlerden dolayı, PR yapmadan önce hastada sadece arteriyel hasar bulduğundan emin olunmalıdır. Diğer olası başarısızlık nedenleri arasında ise; greft trombozu, anastomozun travmatik hasarı veya "penil arter şant sendromu" bulunmaktadır (103,115,116). Yine; hasta sayısının az olması, mikroskobik cerrahi deneyim gerektirmesi, ameliyat süresinin uzun olması ve de PR cerrahisinde tecrü-

beli cerrah sayısının azlığı gibi nedenlerin de başarısız sonuçlarda etken olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, PR cerrahisine aday olan bazı hastalar, cerrahlar tarafından maliyeti benzer olan PPI'nuna yönlendirilmektedir. Oysa ki, bu hastalar genç yaşta ve mümkün olduğunca da doğal ve devamlı bir ereksiyon istemektedir (115). PPI ise, geri dönüşümsüz ve ciddi bazı komplikasyonları bulunan bir ameliyattır. Ayrıca, genç hastalarda ileriki dönemlerde olası bir mekanik arıza gibi nedenlerden dolayı, PPI değişimine gereksinim olabileceği de düşünülerek, bu vakaların PR konusunda tecrübeli merkezlere yönlendirilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır. Son olarak, anastomoz açıklığı ve hemodinamik testler ile PR sonrası klinik iyileşme arasında da her zaman bir korelasyon bulunmamaktadır (117,118).

Penil revaskülarizasyon sonrası cinsel yaşam ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır. Goldstein ve ark.1981 yılından beri PR yaptıkları 1500 civarında hastaların 2/3'de postoperatif erektil fonksiyonda ciddi iyileşme olduğu, %87'sinin cerrahiye başkalarına da önerdiği, %89'nun cinsel işlevlerinde subjektif düzelme rapor ettiklerini bildirmiştir (115). Toplam 71 erkekte (ortalama yaş 30.5 ± 9.2 yıl ve ortalama takip süresi 34.5 ± 18 ay) pre- and postoperatif ortalama IIEF, SEP 3 ve SEP 4 değerleri sırasıyla 35.5 ± 14.8 , 13.7 ± 6.7 , 2.2 ± 1.4 , 2.1 ± 1.3 , ve 56.2 ± 16.6 , 23.8 ± 6.6 , 4.1 ± 1.4 , 3.9 ± 1.5 bulunmuştur (119). Ayrıca hastaların PDE5 inhibitörü kullanmaksızın sırasıyla IIEF ≥ 26 ve 21 oranları %55 ve %73 bulunmuş; %90'ı bu ameliyata tekrar olabileceklerini veya başkalarına önerebileceklerini rapor etmiştir. Analog skala ile değerlendirilen PDE5'i'li ve PDE5'i'siz preoperative penile rigidite %41 ve %77 idi ve postoperatif sırasıyla %71 ve 90.8 bulunmuştur. Ayrıca pre- ve postoperatif cinsel distress skala skorları (SDS) 37.7 ± 11.0 ve 17.5 ± 12.5 ve Center for Epidemiologic Studies Depresyon Skalası (CES-D) 42.0 ± 10.0 ve 33.7 ± 6.1) istatistiksel olarak önemli olarak

tespit edilmiştir. Dahası tedavi tatmini (EDITS) gayet yüksek olup hastaların %87'si cerrahiye başkalarına önereceğini ve %88.7'si EF'larında önemli ilerleme sağlandığını rapor etmiştir.

Komplikasyonlar: PR sonrası hastaların %25'inde komplikasyonlar görülebilmektedir (13,20,120). En sık görülen komplikasyon ise, glans hiperemisi'dir. Bu durum, penil arterilizasyon sonucunda gelişmekte ve nedeni de arterialize sirkumfleks venler aracılığı ile spongioz cisimde oluşan yüksek akımdır. Sonuç olarak, glanüler ülser, nekroz ve üriner retansiyon gelişebilmektedir (120-124). Glans hiperemisi oluştuğunda çözüm olarak korona yakınındaki dorsal arter veya ven bağlanmaktadır. Bu işlem, genellikle ED ile sonuçlanmaktadır. Glans hiperemisi'nden korunmak için, distal ven ligasyonunun yapılması önerilmektedir (120-125). Diğer komplikasyonlar arasında; trombüs gelişimi, glans hipoestezisi, herni, yüksek akımlı priapizm ve peniste kısılma sayılabilmektedir. Manning ve ark.larının çalışmasında; PR sonrası %13 oranında glans hiperemisi, %8 şant trombozu ve %6.5 inguinal herninin görüldüğü rapor edilmiştir (126).

Sonuç: Penil revaskülarizasyon ameliyatı, uygun endikasyonda yapıldığında başarı şansı yüksek bir ameliyattır. Bu ameliyat ile ilgili belirsizliklerin ortadan kaldırılması için çok merkezli, randomize-prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Az sayıda karşılaşılan bu hasta grubu ile ilgili nitelikli çalışmaların yapılabilmesi için, hastaların PR ameliyatlarında deneyimli olan merkezlere yönlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. LitSohn M, Martin-Morales A. Penile Prosthetic Surgery. Standart Practice in Sexual Medicine. Editör: Porst H ve Jacques B. Blackwell Publishing., 2006;136-148

2. Bogoras N. Ueberdievolleplastische Wiederherstellungeinesrumkoitusfähigen Penis (Penisplasticototalis). *Zentralbl Chir.* 1936;63:1271.
3. WE, Scott WW. Phalloplasty. *J Urol.* 1952;68:903–8.
4. Loeffler RA, Sayegh ES. Perforated acrylic implants in management of organic impotence. *J Urol.* 1960;84:559–61.
5. Beheri GE. Surgical treatment of impotence. *Plast Reconstr Surg.* 1966;38:92–7.
6. Pearman RO. Treatment of organic impotence by implantation of a penile prosthesis. *J Urol.* 1967;97:716.
7. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Management of erectile impotence. Use of implantable inflatable prosthesis. *Urology.* 1973;2:80–2.
8. Wilson SK, Mulcahy JJ. Male sexual function. A guide to clinical management. *Penile Implant*, 2nd edition, Editör: Mulcahy JJ. New Jersey, Humana Press., 2006;331–81.
9. Raad I, Darouiche R, Hachem R, Sacilowski M, Bodey GP. Antibiotics and prevention of microbial colonization of catheters. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:2397–400.
10. Hellstrom WJG, Hyun JS, Human L, SanabriaJA, Bivalacqua TJ, Leungwattanakij S. Antimicrobial activity of antibiotic-soaked, resist (-coatedBioflex). *Int J Impotence Res.* 2003;15:18–21.
11. Dhabuwala C, Sheth S, Zamzow B. Infection rates of rifampin/gentamicin-coated titan Coloplast implants. Comparison with Inhibizone-Impregnated AMS penile implants. *J Sex Med.* 2011;8:315–20.
12. Mandava SH, Serefoglu EC, Freier MT, Wilson SK, Hellstrom WJ. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: systematic reviewand meta-analysis. *J Urol.* 2012;188(5):1855–60.
13. Hellstrom W, Montague K. Implants, mechanical devices and vascular surgery for erectile dysfunction. In: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Clayton F, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I, eds. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women.* Paris: 3rd International Consultation on Sexual Dysfunctions, 2010, Chapter 18, pp. 891–925.
14. Webster J and Osborne S: Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004985.
15. Katz DJ, Stember DS, Nelson CJ et al: Perioperative prevention of penile prosthesis infection: practice patterns among surgeons of SMSNA and ISSM. *J Sex Med.* 2012; 9:1705.
16. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2004;1:98–109.
17. Dos Reis JM, Glina S, Da Silva MF, Furlan V. Penile prosthesis surgery with the patient under local regional anesthesia. *JUrol.* 1993;150:1179–1181.
18. Darouiche RO, Wall MJ, Kamal MF, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical site antisepsis. *N Engl J Med.* 2010;362:18–26.
19. Montague DK, Angermeier KW. Cylinder sizing: less is more. *Int J Impotence Res.* 2003;15(Suppl.5): 132–133.
20. Mulcahy JJ. Implants, mechanical devices and vascular surgery for erectile dysfunction. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women.* Paris: 2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions, 2004, Chapter 14, pp. 469–498.
21. Henry G, Houghton L, Culkin D, Otheguy J, Shabsigh R, Ohl D. Comparison of new length measurement technique for inflatable prosthesis implantation to standard techniques: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med.* 2011;8(9):2640–6.
22. Miranda-Sousa A, Keating M, Moreira S, Baker M, Carrion R. Concomitant ventral phalloplasty during penile implant surgery, a novel procedure that optimizes patient satisfaction and their perception of phallic length after penile implant surgery. *J Sex Med.* 2007;4(5):1494–9.
23. Montorsi F, Dehó F, Salonia A, Briganti AA, et al. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. *BJU International.* 2004;94:745–751.
24. Caraceni E, Utizi L, Angelozzi G. Pseudo-capsule “coffin effect”: how to prevent penile retraction after implant of three-piece inflatable prosthesis. *Arch Ital Urol Androl.* 2014;86(2):135–7.
25. Hakky TS, Wang R, Henry GD. The evolution of the inflatable penile prosthetic device and surgical innovations with anatomical considerations. *Curr Urol Rep.* 2014;15(6):410.
26. Zermann DH, Kutzenberger J, Sauerwein D, Schubert J, Loeffler U. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term followup. *J Urol.* 2006;175:1041–4.
27. Nickel JC, Heaton J, Morales A, Costerton JW. Bacterial biofilm in persistent penile prosthesis-associated infection. *J Urol.* 1986;135:586–8.
28. Moncada I, Jara J, Cabello R, Monzo JI, Hernandez C. Radiological assessment of penile prosthesis: the role of magnetic resonance imaging. *World J Urol.* 2004;22:371–377.
29. Moncada I, Martinez-Salamanca JI, Allona A, Hernandez C. Current role of penile implants for erectile dysfunction. *Current Opinion in Urology.* 2004;14:375–380.
30. Shellock FG. *Reference Manual of Magnetic Resonance Safety, Implants, and Devices.* Los Angeles: Biomedical Research Publishing Group., 2006; 476–478.
31. Henry GD, Wilson SK, Delk JR, et al. Penile prosthesis cultures during revision surgery: A multicenter study. *J Urol.* 2004;172:153–6.

32. Wilson SK, Carson CC, Cleves MA, Delk JR. Quantifying risk of penile prosthesis infection with elevated glycosylated hemoglobin. *J Urol.* 1998;159:1539-40.
33. Cakan M, Demirel F, Karabacak O, Yalçinkaya F, Altuğ U. Risk factors for penile prosthetic infection. *Int Urol Nephrol.* 2003;35(2):209-13.
34. Wilson SK, Delk JR. Inflatable penile implant infection: predisposing factors and treatment suggestions. *J Urol.* 1995;153:659.
35. Jarow JP. Risk factors for penile prosthetic infection. *J Urol.* 1996;156:402.
36. Rolle L, Ceruti C, Timpano M, et al. A new, innovative, lengthening surgical procedure for Peyronie's disease by penile prosthesis implantation with double dorsal-ventral patch graft: The "sliding technique." *J Sex Med.* 2012;9:2389-95.
37. Sansalone S, Garaffa G, Djinovic R, et al. Simultaneous penile lengthening and penile prosthesis implantation in patients with Peyronie's disease, refractory erectile dysfunction, and severe penile shortening. *J Sex Med.* 2012;9:316-21.
38. Henry GD, Kansal NS, Callaway M, et al. Centers of excellence concept and penile prostheses: An outcome analysis. *J Urol.* 2009;181:1264-8.
39. Mulcahy JJ. Surgical management of penile prosthesis complications. *Int J Impotence Res.* 2000;12(Suppl.4):108-111.
40. Trost L and Hellstrom WJG. History, contemporary outcomes, and future of penile prostheses: A review of the literature. *Sex Med Rev.* 2013;1:150-63.
41. Wilson SK, Delk JR, Salem EA, et al. Long-term survival of inflatable penile prostheses: Single surgical group experience with 2,384 first-time implants spanning two decades. *J Sex Med.* 2007;4:1074-9.
42. Eid JF. No-touch technique. *J Sex Med.* 2011;8:5-8.
43. Eid JF, Wilson SK, Cleves M, et al. Coated implants and "no touch" surgical technique decreases risk of infection in inflatable penile prosthesis implantation to 0.46%. *Urology.* 2012;79:1310-5.
44. Henry GD, Donatucci CF, Conners W, et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: A multicenter study. *J Sex Med.* 2012;9:309-15.
45. Hinds PR, Wilson SK, Sadeghi-Nejad H. Dilemmas of inflatable penile prosthesis revision surgery: What practices achieve the best outcomes and the lowest infection rates?(CME). *J Sex Med.* 2012;9:2483-92.
46. Katz BF, Gaunay GS, et al. Use of a preoperative checklist reduces risk of penile prosthesis infection. *J Urol.* 2014;192:130-135.
47. Trost LW, Mc Caslin R, Linder B, Hellstrom WJ. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices.* 2013;10(3):353-66.
48. Mulhall JP, Jahoda A, Aviv N, Valenzuela R, Parker M. The impact of sildenafil citrate on sexual satisfaction profiles in men with a penile prosthesis in situ. *BJU Int.* 2004;93:97-99.
49. Chew KK, Stuckey BGA. Use of transurethral alprostadil (MUSE) (prostaglandin E1) for glans tumescence in a patient with penile prosthesis. *Int J Impotence Res.* 2000;12:195-96.
50. Mulhall J, Ahmed A, Anderson M. Penile prosthetic surgery for Peyronie's disease: defining the need for intraoperative adjuvant maneuvers. *J Sex Med.* 2004;1:318-21.
51. Montorsi F, Guazzoni G, Barbieri L, et al. AMS 700 CX inflatable penile implants for Peyronie's disease: Functional results, morbidity and patient-partner satisfaction. *Int J Impot Res.* 1996;8:81-5.
52. Levine LA, Benson J, Hoover C. Inflatable penile prosthesis placement in men with Peyronie's disease and drug-resistant erectile dysfunction: A single-center study. *J Sex Med.* 2010;7:3775-83.
53. Garaffa G, Minervini A, Christopher NA, et al. The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. *BJU Int.* 2011;108:1152-6.
54. Fogla S, John T, Rajpurkar A, Dhabuwala C. Replacement surgery of penile prosthesis causes an increase in corporal length. *J Urol.* April Supplement. 2005.
55. Chung E, Solomon M, Deyoung L, et al. Comparison between AMS 700 CX and coloplast titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: Clinical outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med.* 2013;10(11):2855-60.
56. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR. Long-term followup of treatment for Peyronie's disease: Modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol.* 2001;165:825-9.
57. Wilson SK, Delk JR, Mulcahy JJ, Cleves M, Salem EA. Upsizing of inflatable penile implant cylinders in patients with corporal fibrosis. *J Sex Med.* 2006;3:736-42.
58. Montague DK, Angermeier KW. Corporeal excava-tion: new technique for penile prosthesis implan-tation in men with severe corporeal fibrosis. *Urology.* 2006;67:1072-5.
59. Seftel AD, Oates RD, Goldstein I. Use of a polytetrafluoroethylene tube graft as a circumferential neotunica during placement of a penile prosthesis. *J Urol.* 1992;148:1531-3.
60. Herschorn S, Ordorica RC. Penile prosthesis inser-tion with corporeal reconstruction with synthetic vascular graft material. *J Urol.* 1995;154:80-4.
61. Chung E, Solomon M, De Young L, Brock GB. Clinical outcomes and patient satisfaction rates among elderly male aged ≥ 75 years with inflatable penile prosthesis implant for medically refractory erectile dysfunction. *World J Urol.* 2014;32(1):173-7.
62. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G, et al. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: A

- long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients. *Eur Urol.* 2000;37:50–5.
63. Natali A, Olianus R, Fisch M. Penile implantation in Europe: Successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med* 2008;5:1503–12.
 64. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: Results of a long-term multicenter study. *AMS 700CX Study Group. J Urol.* 2000;164:376–80.
 65. Levine LA, Estrada CR, Morgentaler A. Mechanical reliability and safety of, and patient satisfaction with the Ambicor inflatable penile prosthesis: Results of a 2 center study. *J Urol.* 2001;166:932–7.
 66. Lux M, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A, et al. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol.* 2007;177:262–6.
 67. Wang R, Howard GE, Hoang A, et al. Prospective and long term evaluation of erect penile length obtained with inflatable penile prosthesis to that induced by intracavernosal injection. *Asian J Androl.* 2009;11:411–5.
 68. Burns-Cox N, Burston A, Gingell JC. Fifteen years experience of penile prosthesis insertion. *Int J Impot Res.* 1997;9:211–6.
 69. Minervini A, Ralph DJ, Pryor JP. Outcome of penile prosthesis implantation for treating erectile dysfunction: Experience with 504 procedures. *BJU Int.* 2006;97:129–33.
 70. Henry GD, Brinkman MJ, Mead SF, et al. A survey of patients with inflatable penile prostheses: Assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. *J Sex Med.* 2012;9:1715–21.
 71. Deveci S, Martin D, Parker M, Mulhall JP. Penile length alterations following penile prosthesis surgery. *Eur Urol.* 2007;51:1128–31.
 72. Mulhall JP, Ahmed A, Branch J, Parker M. Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery. *J Urol* 2003;169:1429–33.
 73. Menard J, Treméaux JC, Faix A, Pierrelvein J, Stærman F. Erectile function and sexual satisfaction before and after penile prosthesis implantation in radical prostatectomy patients: a comparison with patients with vasculogenic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011;8:3479–86.
 74. Salonia A, Gallina A, Briganti A, Colombo R, Bertini R, Da Pozzo LF, et al. Postoperative orgasmic function increases over time in patients undergoing nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2010;7:149–55.
 75. Trost LW, Baum N, Hellstrom WJ. Managing the difficult penile prosthesis patient. *J Sex Med* 2013;10:893–906.
 76. Summerton D. The urological prosthetic surgeon? Should the implantation of both penile prostheses and artificial urinary sphincters only be performed by a small number of surgeons, based in designated centers? *J Sex Med.* 2006;P-06–279(Suppl.1):91–92.
 77. Levine LA, Hoeh MP. Review of penile prosthetic reservoir: Complications and presentation of a modified reservoir placement technique. *J Sex Med.* 2012;9:2759–69.
 78. Burnett AL. Surgical management of ischemic priapism. *J Sex Med.* 2012;9:114–20.
 79. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol.* 2009;56:1033–8.
 80. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, et al. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol.* 1989;141:437–43.
 81. Aboseif S, Shinohara K, Breza J, et al. Role of penile vascular injury in erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Br J Urol.* 1994;73:75–82.
 82. Grein U, Schubert GE. Arteriosclerosis of penile arteries: histological findings and their significance in the treatment of erectile dysfunction. *Urol Int.* 2002;68:261–264.
 83. Bressel E, Nash D, Dolny D. Association between attributes of a cyclist and bicycle seat pressure. *J Sex Med.* 2010;7:3424–33.
 84. Sommer F, Goldstein I, Korda JB. Bicycle riding and erectile dysfunction: a review. *J Sex Med.* 2010;7:2346–58.
 85. Michal V, Kramar R, Pospichal J, Hejhal L. Direct arterial anastomosis on corpora cavernosa penis in the therapy of erectile impotence. *Rozhl Chir.* 1973 Sep;52:587–90.
 86. Virag R, Zwang G, Dermange H, Legman M, Penven JP. Exploration et traitement chirurgical de l'impuissance vasculaire. *J Mal Vasc.* 1980;5:205–9.
 87. Furlow WL, Fisher J. Deep dorsal vein arterialization: clinical experience with a new technique for penile revascularisation. *J Urol.* 1998;139:A298.
 88. Hauri D. A new operative technique in vasculogenic erectile impotence. *World J Urol.* 1986;4:237–43.
 89. Mulcahy JJ, Lewis RW, Lue TF, Melman A, Padmanathan H. In pursuit of the best candidates and procedures for penile revascularization. *Contemporary Urology.* 1993;27–43.
 90. Sarramon JP, Malavaud B, Braud F, Bertrand N, Vaessen C, Rischmann P. Evaluation of male sexual function by the International Index of Erectile Function after deep dorsal vein arterialization of the penis. *J Urol.* 2001;166:576–80.
 91. Lobelenz M, Jünemann KP, Kohrmann KV, Seemann O, Rassweiler J, Tschada R, Alken P. Revascularization in non responders to intracavernous injections using a modified surgical technique. *Eur Urol.* 1992;21:120–5.
 92. Sohn M. Current status of penile revascularization for the treatment of male erectile dysfunction. *J Androl.* 1994;15(3):183–86.

93. Sohn M, Sikora R, Bohndorf K, Bohndorf K, Gunther R. Objective follow-up after penile revascularization. *Int J Impot Res.* 1992;4:73–84.
94. Wespes E, Corbusier A, Delcour C, Vandembosch G, Struyven J, Schulman CC. Deep dorsal vein arterialization in vascular impotence. *Brit J Urol.* 1989;64:535–40.
95. Floth A, Paick JS, Sue JK, Lue TF. Hemodynamics of re-vascularization of the corpora cavernosa in an animal model. *Urol Res.* 1991;19:281–4.
96. Bahren W, Gall H, Scherb W, Stief C, Thon W. Arterial anatomy and arteriographic diagnosis of arteriogenic impotence. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1988;11:195–210.
97. Dabaja AA, Teloken P, Mulhall JP. A critical analysis of candidacy for penile revascularization. *J Sex Med.* 2014;11(9):2327–32.
98. Mulhall JP, Abdel-Moneim A, Abobakr R, Goldstein I. Improving the accuracy of vascular testing in impotent men: Correcting hemodynamic alterations using a vasoactive medication re-dosing schedule. *J Urol.* 2001;166:923–6.
99. Zuckerman JM, McCammon KA, Tisdale BE, Colen L, Uroskie T, Mc Adams P, Jordan GH. Outcome of penile revascularization for arteriogenic erectile dysfunction after pelvic fracture urethral injuries. *Urology.* 2012;80(6):1369–73.
100. Trombetta C, Liguori G, Siracusano S, Savoca G, Belgrano E. Laparoscopically assisted penile revascularization for vasculogenic impotence: 2 additional cases. *J Urol.* 1997;158:1783–86.
101. Kawanishi Y, Kimura K, Nakanishi R, Fukawa T, Numata A. A minimally invasive method for harvesting the epigastric artery for penile revascularization. *BJU Int.* 2004; 94:1391–96.
102. Raynor MC, Davis R, Hellstrom WJ. Robot-assisted vessel harvesting for penile revascularization. *J Sex Med.* 2010;7: 293–7.
103. Sohn M1, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med.* 2013;10(1):172–9.
104. Carmignani G, Pirozzi F, Spano G, Corbu C, De Stefani S. Cavernous artery revascularization in vasculogenic impotence: new simplified technique. *Urology.* 1987;30:23–6.
105. Goldstein I. Arterial revascularization procedures. *Semin Urol.* 1986; 4: 252–8.
106. McDougal WS, Jeffery RF. Microscopic penile revascularization. *J Urol.* 1983;129: 517–21.
107. Lizza EF, Zorogniotti AW. Experience with the long-term effect of microsurgical penile revascularization. *Int J Impot Res.* 1994;6:145–52.
108. Sharaby JS, Benet AE, Melman A. Penile revascularization. *Urol Clin North Am.* 1995; 22:821–32.
109. Vardi Y, Gruenwald J, Pedalia V, Nassar S, Engel A, Har-Shai Y. Evaluation of penile revascularization for erectile dysfunction. A 10-year follow-up. *Int J Impot Res.* 2004;16:181–6.
110. Rowe CI, Ganick S, Munarriz R. Traumatic vasculogenic erectile dysfunction: role of penile microarterial bypass surgery. *Curr Urol Rep.* 2010;11(6):427–31.
111. Kawanishi Y, Kimura K, Nakanishi R, Kojima K, Numata A. Penile revascularization surgery for arteriogenic erectile dysfunction: the long-term efficacy rate calculated by survival analysis. *BJU Int.* 2004;94:361–8.
112. Kayigil O, Okulu E, Aldemir M, et al. Penile revascularization in vasculogenic erectile dysfunction (ED): long-term follow-up. *BJU Int.* 2012;109:109–15.
113. Cookson MS, Phillips DL, Huff ME, Fitch WP. Analysis of microsurgical penile revascularization results by etiology of impotence. *J Urol.* 1993;149:1308–12.
114. Babaei AR, Safarinejad MR, Kolahi AA. Penile revascularization for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *J Urol.* 2009 Winter;6:1–7.
115. Dicks B, Bastuba M, Goldstein I. Penile revascularization— Contemporary update. *Asian J Androl.* 2013;15:5–9.
116. Pavlinec JG1, Hakky TS, Yang C, Massis K, Munarriz R, Carrion RE. Penile artery shunt syndrome: a novel cause of erectile dysfunction after penile revascularization surgery. *J Sex Med.* 2014;11(9):2338–41.
117. Montague DK, Barada JH, Belker AM, Levine LA, Nadig PW, Roehrborn CG, Sharlip ID, Bennett AH. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. *The American Urological Association. J Urol.* 1996;156(6):2007–11.
118. Popken G, Katzenwadel A, Wetterauer U. Long-term results of dorsal penile vein ligation for symptomatic treatment of erectile dysfunction. *Andrologia.* 1999;31 Suppl 1:77–82.
119. Chung WS, Park YY, and Kwon SW. The impact of aging on penile hemodynamics in normal responders to pharmacologic injection: a Doppler sonographic study. *J. Urol.* 1997;157:2129–31.
120. Lukkarinen O, Tonttila P, Hellström P, Leinonen S. Nonprosthetic surgery in the treatment of erectile dysfunction. *Scand J Urol Nephrol.* 1998;32:42–6.
121. Kayigil O, Atahan O, Metin A. Late glans hypervascularization subsequent to penile prosthesis implantation after revascularization operation. *J Urol.* 1997;158:541–3.
122. Haupt G, Pannek J, Pastor J, Schulze H, Senge T. Glans hyperemia after penile revascularization: a late complication following alpha-1-receptor blockade for benign prostatic hyperplasia. *Urol Int.* 1997; 58:61–3.
123. Bleustein CB, Melman A. Hypervascularity of the glans penis diagnosed with cutaneous temperature measurements. *Int J Impot Res.* 2002;14: 543–4.

124. Hwang TI, Yang CR. Penile vein ligation for venogenic impotence. *Eur Urol.* 1994; 26:46–51.
125. Delcour C, Vermonden J, Darimont M, Wery D, Struyven J. Treatment of glans hyperemia after penile revascularization by transcatheter embolization. *J Urol.* 1992;147:1106-7.
126. Manning M, Junemann KP, Scheepe JR, Braun P, Krautschick A, Alken P. Long-term followup and selection criteria for penile revascularization in erectile failure. *J Urol.* 1998;160:1680-4.

Erektile Disfonksiyonlu Hastalarda Yeni Tedavi Yöntemleri

8

Selamettin Demir • Ufuk Öztürk • Sefa Resim

İçindekiler

Giriş	111
I. Vibratörler (Vibereect)	112
II. Düşük Enerjili Ekstra-Korporal Şok Dalga Tedavisi.	113
III. Manyetik Stimülasyon Tedavisi	121
IV. Doku Mühendisliği.	122
V. Nanoteknoloji	126
VI. Kök Hücre Tedavisi.	127
VII. Girişimsel Endovasküler Tedavi	129
VIII. Yeni Penil İmplantlar.	132
IX. Geçici CaSO4 Penil Alçı	133
X. Eksternal Penil Cihazlar	134
XI. Eksternal Vakum Cihazlar: Yeni Bilgi	135
Sonuç.	135

GİRİŞ

Erektile disfonksiyon (ED), "tatmin edici cinsel performans için yeterli ereksiyonu sağlayamama veya sürdürmemeye" olarak tanımlanmaktadır (1). Daha önceleri çoğunlukla psikolojik nedenlere ve yaşam tarzı bozukluklarına bağlı olduğu düşünölen ED'nin günümüzde sıklıkla organik nedenlere bağlı olduğu açıklığa kavuşturulmuştur (2-5). Yapılan çalışmalarda, peniste bozulmuş kan akımına neden olan arter,

düz kas ve fibroz doku hasarlarının ED'nin en sık nedenleri olduğu belirtilmiştir (6,7). Bu bozukluklara sıklıkla diyabet, böbrek hastalıkları, ateroskleroz ve vasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların neden olduğu gösterilmiştir (7).

1995 yılında, ED'nin dünya çapında 150 milyondan fazla erkeği etkilediği ve 2025 yılında da bu sayının 320 milyonu aşacağı öngörülmüştür (8). ED'nin tanımı, M.Ö 2000'li yıllara dayanmasına rağmen, modern tedavi seçenekleri

ancak 1960'lı yılların başlarında ortaya çıkmıştır (9). ED'nin bugün için güncel tedavisi; oral farmakoterapi, vakum cihazları, penil intrakavernözal enjeksiyon veya intrauretral pellet ajanlar ve penil protezlerden oluşan dört ana seçenektir. Tıp alanındaki yeni buluşlar ve teknolojik ilerlemeler hız kesmeden devam ettiğinden dolayı, ED'nin tedavisinde teknolojinin aldığı rol de yaygınlaşmakta ve gelecekte farklı tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi bu nedenle kaçınılmaz olacaktır. Bu teknolojik gelişmeler başlıca; eksternal penil cihazlar, penil vibratörler, düşük enerjili ekstra-korporal şok dalga tedavisi, doku mühendisliği, nanoteknoloji, kök hücre tedavisi, manyetik stimülasyon tedavisi ve endovasküler teknolojilerden oluşmaktadır. Vakum cihazları ve penil implantlar gibi ED tedavisinde kullanılan teknolojik yöntemler olsa bile, yeni fikirleri teşvik etmek ve konvansiyonel yöntemlerin kullanımını geliştirmek için, yeni bilimsel bilgi ve teknolojiler var olmaya ve kullanılmaya devam edecektir. Çok yakın gelecekte, erektil teknolojinin ED tedavisinde devrim yaratacağı ve ED'nin tamamen tedavi edilebilir bir hastalık olacağı öngörülmektedir.



Şekil 1. Penil vibratör uyarımı boyunca vibratör diskin pozisyonu (11).

Kaynak: Sonksen J, Ohl D. Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002; 25: 324–332.

Bu derlemede, ED tedavisinde hızla gelişen ve uygulanabilir güncel teknolojik ilerlemeler, yeni tıbbi cihazlar ve bu konudaki araştırmaların gözden geçirilmesi yer almaktadır.

I. VİBRATÖRLER (VİBERECT)

Penil ereksiyon ve ejakülasyonu uyarmak için penil vibratör stimülasyonunun (PVS) **kullanımı**, ilk olarak Sobrero ve ark. ları tarafından 1965'te tanımlanmıştır (10). Sonksen ve ark.ları ise, spinal kord yaralanması (SKY) olan ve ejakülasyon disfonksiyona sahip olan hastalarda, bir el cihazı olan PVS'nin kullanımı ile %80 başarı oranı bildirmişler (Şekil 1) (11). PVS tekniğindeki gelişmeler ve teknolojisi ile taşınabilirliğindeki ilerlemeler sonucunda, Temmuz 2011'de FDA (US food and drug administration) tarafından onaylanan ilk penil vibratör stimülatör piyasaya sürülmüştür. Viberec, Reflexonic (Chambersburg, Pennsylvania) firması tarafından geliştirilmiş ve SKY'li hastalarda ejakülasyonu, ED'li hastalarda ise penil ereksiyonu uyandırmak için kullanılan klas II medikal cihaz olarak FDA tarafından onaylanmıştır (Şekil 2) (12). Bu cihazın etki mekanizmasının, penil şaft boyunca



Şekil 2. Viberec cihazı. Mavi sirküler pedler penis şaftına temas halinde konumlandırılır ve cihazın dorsal yüzünde kişinin titreşimleri etkinleştirebileceği dokunmatik ekran bulunur(12).

Kaynak: Castle SM, Jenkins LC, Ibrahim E, Aballa TC, Lynne CM, Brackett NL. Safety and efficacy of a new device for inducing ejaculation in men with spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2014;52: 27–29.

ca pudental sinir dallarının titreşimli uyarımı ile ereksiyonu gerçekleştirdiği belirtilmiştir.

Penil ereksiyon; merkezi sinir sistemi, lokal ve endotelial mediyatörlerin kompleks etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Cinsel uyarı ise kavernoözal sinir uçlarında nörotransmitterlerin salınımına yol açmaktadır. Özellikle pudental sinir stimülasyonu, non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC) liflerin aktivasyonu ve pelvik sinir tarafından uyarılan parasempatik yolun aktivasyonu ile sonuçlanan refleks parasempatik ereksiyonu meydana getirmektedir (13). Nitrik oksit (NO), NANC lifler tarafından salınan bir nörotransmitterdir. NANC lifleri, merkezi sinir sisteminin uyarılmasından sonra, NO ve vazoaaktif intestinal peptidin (VIP) salınımını sağlayarak ve sempatik liflerden noradrenalin salınımını inhibe ederek penil tūmesansın oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Kümülatif ve artan bir etki ile sıklık guanosin monofosfat (cGMP) ve sıklık adenozin monofosfat (cAMP) gibi ikincil hücre içi habercilerin aktivasyonu ile kavernoözal ve spongiozal düz kasların dilatasyonu oluşmaktadır. Kavernoözal sinirlerin eksojen yolla uyarılmasını sağlayan viberekt avuç içi cihazının, titreşim frekansı ile sinir uçlarından NO salınımını sağladığı gösterilmiştir (14).

Tajkarimi ve ark.ları tarafından insanlar üzerinde viberekt'in etkinlik ve güvenliğini göstermek için yapılan çalışmada; 10 ED'li hasta, viberekt cihazını kullanabilmeleri için eğitim programına alınmış (14). Viberekt stimülasyonu; evde bir ay boyunca, haftada en az 3 defa olmak üzere her defasında 5-10 dakika ve 70-110 Hz frekansında uygulanmış. Hastalar, erektil disfonksiyon tedavi memnuniyet anketi (EDITS) ve tedavi memnuniyet skalası (TSS) ile değerlendirilmiş. Viberekt tedavisi ile ortalama EDITS skoru %77 ile %90 memnuniyet (EDITS>50) oranı elde edildiği ve ortalama TSS skorunda da önemli artışlar sağlandığı gösterilmiştir (Başlangıç:41,8 tedavi süresince:66,8). Ayrıca, hastalar ile yapılan görüşmelerde, %90 oranında viberekt ile

tedaviye devam edecekleri ve bu tedavi yöntemini akranlarına tavsiye edecekleri şeklinde hastalardan yanıt alındığı belirtilmiştir.

Segal ve ark.ları, IIEF-EFskoru (Uluslararası erektil disfonksiyon domain skoru) ile normal erektil fonksiyonlu olduğu tespit edilen 5 sağlıklı erkekte viberekt çalışması yapmışlar (15). Ventral uyarıyla viberekt tedavisi, herhangi bir dışsal cinsel uyarı olmaksızın 75 Hz frekansında uygulanmış. Rigiditenin rigiscan ölçümleri ve subjektif EHS (Ereksiyon Sertlik Skoru) yanıtları kaydedilmiş. Çalışma sonunda; 2 hastada penisin tam sertlikte ve tamamen rijid olduğu, 2 hastada tam sertlikte olmayan fakat penetrasyon için yeterli sertlikte olduğu, 1 hastada ise peniste penetrasyon için yeterli olmayan sertlik elde edildiği gösterilmiştir. Bu iki çalışmada da viberekt'in güvenli, kullanışlı, noninvazif ve iyi tolere edilen etkinliğinin olduğu vurgulanmış. Chun ve ark.ları ise, ED tedavisinde intrakavernoözal enjeksiyona (ICI) ek olarak vibrator stimülasyonun faydasını araştırmışlar (16). Çalışmaya 170 hasta dahil edilerek sadece ICI tedavisi alan ve ICI+vibrator stimülasyonu alan hastalarda intrakavernoözal basınçlar (ICP) kaydedilmiş. Sadece ICI tedavisi alan gruba kıyasla, kombine tedavi alan grubun %87'sinde ICP'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış. Kombine grupta ICP'deki ortalama artış, sadece ICI tedavisi gören hastalardan çok daha yüksek (%52'ye karşı %20) bulunmuş.

Bu tür cihazların sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon için bir seçenek olarak sunulabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, etkinliğini değerlendirmek için iyi tanımlanmış, randomize prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da akılda tutulmalıdır.

II. DÜŞÜK ENERJİLİ EKSTRA-KORPORAL ŞOK DALGA TEDAVİSİ

Ekstra-korporal şok dalga (ESW) tedavisi, 16-20 Mhz frekansında sürekli ses dalgaları üre-

TABLO 1. ESW Sınıflaması ve Uygulama Alanları

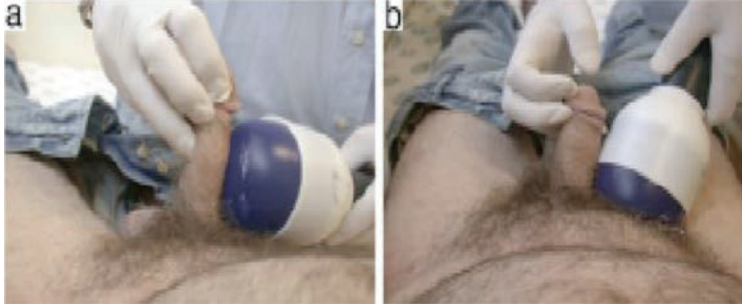
Şok dalgası (ESW)	Etkileme özelliği	Uygulama alanı
Yüksek enerjili ESW	Odaklanmış mekanik tahrip edici etki	Litotripsi
Orta enerjili ESW	Antiinflatuvar etki	Ortopedik hastalıklar
Düşük enerjili ESW (LE-ESW)	Anjiogenik etki	Yumuşak doku yaralanması, periferel nöropati, erektil disfonksiyon ve yara iyileşmesi

ten ve ileten bir enerji tipi ile yapılan tedaviyi kapsamaktadır. Şok dalgaları, enerji üretiminde elektrohidrolik kaynak, elektrokondüktif sistem, elektromanyetik kaynak ve piezoelektrik kaynak olmak üzere, bilinen dört kaynaktan faydalanmaktadır (17). Şok dalgaları, çoğu kez jeneratörün birkaç santim çapında baş kısmı olan, sıklıkla terapötik etkisinin olduğu fokal bir alanda toplanmakta ve yayılmaktadır. Şok dalgaları çok az bir kayıpla organ, doku ve su bariyerinden iletilerek hedef dokuda fokal bir alan oluşturmaktadır. Şok dalga tedavi süresince hedef organ veya hedef taşın fokal alanda olduğundan emin olmak gerekmektedir. Fokal alanda oluşan akustik enerji (veya efektif enerji), birçok biyolojik değişikliklere neden olan termal ve mekanik etkilere yol açmaktadır (17). 1970'de şok dalgalarının ilk defa klinik kullanımı ile fiziksel tıpta yeni alanlar açılmıştır (Tablo 1). Ancak, şok dalga tedavisinin etkinliğinin altta yatan mekanizması net olarak anlaşılamamıştır.

Yüksek enerjili ESW (litotripsi), üriner kaynaklı taşların tedavisinde günümüze kadar etkinliğini korumuştur (17). Farklı çalışmalarda, yüksek enerjili ESW ile Peyronie plağının tahrip edilmesinde kullanımı ile, ağrının azalması dışında başarılı olmadığı gösterilmiştir (18,19).

Orta enerjili ESW'nin tedavi edici etkileri olarak; muhtemelen enflamasyon sürecinin azaltılmasına bağlı olarak plantar fasiit, aşıl tendiniti, tenisçi dirseği gibi bazı ortopedik durumlarda faydalı olduğu gösterilmiştir (20-24). Yakın zamanlarda, düşük enerjili şok dal-

ga tedavisi (LE-ESW) ile değişik hastalıklardaki etkinliği araştırılmıştır (25-28). Bu çalışmalarda, enerjinin bu formunun çeşitli hücre içi sinyal yollarını tetiklediği, neovaskülizasyon yapan birçok anjiyojenik faktörlerin artmış salınımına neden olduğu ve fizyolojik miktarlarda da nitrik oksit (NO) nonenzimatik üretimine yol açtığı gösterilmiştir. Yu ve ark.ları, LE-ESW'nin etki mekanizması hakkında çeşitli hipotezler ileri sürmüştür. Şok dalgalarının; P38 mitojen-aktif protein kinaz aktivasyonu, interlökin-2 (IL-2) ekspresyonu, FAK fosforilasyonu ve P2X7 reseptör aktivasyonunu içeren bir takım geri bildirim (feedback) mekanizmaları ile birlikte hücre içi adenosin trifosfat salınımı ile T-hücre proliferasyonuna yol açtığını ileri sürmüşler (29). Xu ve ark.ları ise, uygun yoğunluktaki şok dalgalarının, osteoblast migrasyonunu ve adezyonunu arttırdığı ve integrin $\beta 1$ yolu ile ekstraselüler sinyal-regüle edici kinaz 1/2 (ERK 1/2) yolunu içeren sinyal yollarını aktive ettiğini rapor bildirmişler (30). Aicher ve ark. yaptıkları çalışmada LE-ESW'nin, kronik iskemik hastalığı olan hastalarda faydalı olan ve dolaşımda bulunan endotelial kök hücrelerini arttırdığını ispatlamışlardır (25). Stromal hücre kaynaklı Faktör 1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi kemo-atraktan faktörlerin aşırı ekspresyonu, bu fenomeni açıklamaktadır (kemo-atraktan: bir maddenin motil hücrelerde pozitif kemotaksisi [kemotaksis: Organizmanın kimyasal uyarılara karşı verdiği cevap] indüklemesi). Nishida ve ark.ları, miyokard iskemili domuz



Şekil 3. Penis shaftı ve köküne uygulanan eksternal taşınabilir LI-ESW cihazı (36).

Kaynak: Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. J Urol 2012;187: 1769–1775.

modellerinde kardiyak LE-ESW'nin, herhangi bir yan etki olmaksızın miyokard iskemisini VEGF gibi ilişkili moleküllerle iyileştirdiğini ve anjogeneze yol açtığını göstermişlerdir (31). Wang ve ark.larının yaptıkları hayvan çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (32,33).

LE-ESW'nin, vaskülojenik ED'li hastalarda korpus kavernoözumlarda kan akımını arttırmada da yararlı olabileceği kanısını uyandırmış ve ilgili araştırmaların teorik temelini oluşturmuştur. ED tedavisinde LE-ESW'nin kullanımı, ultrason dalgalarının VEGF'in artmış ekspresyonuna yol açarak anjiogenezi arttırdığını keşfeden Yonung ve Dyson tarafından 1990'lı yıllarda yapılan araştırmalardan kaynağını almaktadır (34). Erişkin farelerden eksize edilen tam kat deriye 0,75 veya 3 MHz frekansta ve 0,1 W/cm² şiddetinde ultrason dalgaları 5 gün boyunca uygulanmış. Mikrofokal X-ray tekniğiyle yapılan incelemede, kontrol grubuna kıyasla ultrason dalgaları uygulanan deride, denk bölgelerde daha fazla yeni kan damarlarının oluşumu gösterilmiştir. Ayrıca, ultrason dalgaları uygulanan dokularda, doku onarım sürecinin daha ileri aşamada olduğu gözlemlenmiştir.

Vardi ve ark.ları tarafından 2010 yılında yapılan pilot çalışmada, oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine (PDE5i) cevap veren ED'li hastalarda LE-ESW kullanımı araştırılmış (35).

Çalışmaya ortalama 34,7 aydır ED'den muzdarip 20 hasta alınmış ve LE-ESW tedavisi 3 hafta boyunca, haftalık 2 seans olarak uygulanmış (Şekil 3). Tedavi cevabının değerlendirilmesinde; IIEF-EF skoru, rijidite skoru (RS), özsayı ve cinsel ilişki anketi (SEAR), ereksiyon kalite anketi (QEQ) ve ayrıca penil endotelial fonksiyon testi, noktürnal penil tümesans (NPT) testi ve penil kan akımını değerlendirmede pletismografi (veno-okluziv basınç ölçme aleti) kullanılmıştır. Bir aylık takip sonuçlarında, bütün hastalarda IIEF-EF skorunda önemli artışlar kaydedilmiş (13,5±4,1'den 20,9±5,8'e yükselme). Hastaların 14'ünde, IIEF-EF skorunda 5 puan; 7'sinde 10 puan artış sağlanmış ayrıca, 1 aylık takip sonucunda tedavi memnuniyet skorunda da önemli artışlar gözlenmiş. 3 ve 6 aylık takiplerde, sonuçların değişmeden kaldığı, 6 aylık takip sonucunda IIEF-EF skorunda ortalama 7,1 puan artış gösterilmiş ve IIEF-EF skoru < 12 olan 6 şiddetli ED'li hastanın skorlarında da önemli artışlar kaydedilmiş (Tablo 2). Bu çalışmada, 1 aylık takip sonucunda NPT'nin bütün parametrelerinde düzelme ve özellikle ereksiyon ve penil rijidite süresinde önemli artışlar gösterilmiştir. Penil endotelial fonksiyon testinde LE-ESW tedavisinden sonra bazal akım (dl'de 7,3 ml/dakika'dan 17,8 ml/dakika'ya) ve post-iskemik maksimal akımda (dl'de 12,0 ml/

TABLO 2. LE-ESW tedavisinden önce ve 1 ay sonra cinsel işlev anket sonuçları

Test skoru	Bazal skor ± SD	Tedaviden bir sonraki 1 aylık skor ± SD	% değişim	P değeri
IIEF-EF domain	13.5 ± 4.1	20.9 ± 5.8	55	<0.001
Toplam IIEF	39.3 ± 8.7	54.7 ± 11.7	39	<0.001
QEQ	32.9 ± 18.2	61.4 ± 25.8	83	<0.001
RS	1.45 ± 1.0	2.7 ± 1.1	86	<0.001
SEAR	36.0 ± 10.4	46.5 ± 11.3	32	<0.001

IIEF = Uluslararası erektil disfonksiyon skoru; EF = Erektile fonksiyon; QEQ = Ereksiyon kalite anketi; RS = rijidite skoru; SEAR = Özsuygı ve cinsel ilişki anketi

dakika'dan 28,9 ml/dakika'ya) önemli artışlar kaydedilmiştir. 3 ve 6 aylık takip sonucunda, 10 hastanın ilişki öncesi PDE5i desteği olmaksızın spontan ereksiyon sağlayabildikleri ve tedaviye katılan hastaların hiçbirisinde ağrı ve yan etki gözlenmediği rapor edilmiştir. Bu çalışma, kavernoözal hemodinamiyi düzeltmede penil şafta LE-ESW'nin olası kullanımını gösteren ilk çalışma olmuştur.

Vardi ve ark.ları, 2012 mayısında ilk randomize kontrollü çalışmalarını yayınladılar (36). LE-ESW'nin, PDE5i ile tedavisine yanıt veren ED'li erkeklerde pozitif olarak kısa dönemli klinik ve fizyolojik etkisinin olduğunu gösterdiler. 12 seans LE-ESW veya plasebo tedavisi almak üzere toplam 67 hasta, 2:1 oranında randomize edilmiş. İlk tedaviden önce ve son tedaviden 1 ay sonra hastalar anketler ve pletismografi ile değerlendirilmiş. Çalışmanın sonunda, kontrol grubuna kıyasla LE-ESW tedavisi alan hastalarda, IIEF-EF skorlarında önemli artış (ortalama ±SEM 3±1,4'e kıyasla 6,7±0,9) ve önceden vajinal penetrasyon yapamayan hastalarda yeterli penil rijidite sağlandığı gösterilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla tedavi grubunda, fizyolojik penil hemodinamide önemli düzeltilmeler gözlenmiş (maksimal post-iskemik kan akımı dl'de 0,1 ml/dakika'dan 8,2 ml/dakika'ya çıkmış). Sonuçların penil kan akımında artışla korelasyonu ispatlanmış ve hastaların hiçbirisinde tedaviden kaynaklanan herhangi bir yan etki gözlenmemiş.

Palmieri ve ark. larının yaptığı prospektif randomize çalışmada, peyroni hastalığı ve ED'li olan hastaların tedavisinde LE-ESW ile birlikte 5mg/gün tadalafil kombinasyonu araştırılmıştır (37). Ortalama görsel analog skalası (VAS), ortalama IIEF skoru, ortalama yaşam kalitesi skorunda (QOL), LE-ESW grubu ile LE-ESW + tadalafil kombinasyon grubunun her ikisinde de önemli derecede artış gözlenmiştir. Kombinasyon grubunda üç değerlendirme skorunda daha iyi sonuçların alındığı vurgulanmıştır. LE-ESW tedavisinin, herhangi bir ED tedavi stratejisinin en azından bir bileşeni olması gerektiği sonucu çıkarılmıştır. Gruenwald ve ark. ları, PDE5i'ne cevap vermeyen şiddetli ED'li hastaların gelecekteki olası tedavilerinden birisi olarak, LE-ESW tedavisini açık uçlu, tek kollu, prospektif bir çalışma ile araştırmışlar (38). Çalışmaya dahil ettikleri 29 hastanın 2 aylık takipleri neticesinde (1ay LE-ESW tedavisi sonrası 1 ay tedavisiz bırakılmışlar), ortalama IIEF-EF skorlarında önemli artışlar rapor edilmiş (8,8±1'den 12,3±1'e yükseliş). Daha sonra, hastalara LE-ESW tedavisi olmadan 1 ay PDE5i verilmiş. Üçüncü ayın sonunda tekrar değerlendirildiklerinde, en son ortalama IIEF-EF skorlarının 18,8 ±1'e çıktığını tespit etmişler. Hastaların 8'i (%27,6) IIEF-EF skoruna göre normal hale gelmiş (IIEF-EF ≥25), 22 (%75,9) hastada ise IIEF-EF skorunda en az 5 puanlık artış saptanmıştır. Hastaların 21'inde (%72,4) ereksiyon

sertlik skoru (EHS) ≥ 3 olarak rapor edilmiştir. Tedaviden sonra penil hemodinamde önemli düzeltilmeler kaydedilmiş ve bu düzeltilmenin ortalama IIEF-EF skorundaki artış ile korele olduğu vurgulanmıştır. Çalışma süresince veya çalışmadan sonra hiçbir ciddi yan etki gözlenmemiş. Sonuç olarak, özellikle şiddetli ED'si olan hasta subgrubunda, LE-ESW tedavisinin, ED tedavisinde alternatif bir tedavi olarak veya PDE5i tedavisine ek olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür. Bu öncü çalışmalardan sonra, Sriniv ve ark. ları, Hindistan toplumunda yaptıkları çalışmalarında 60 ED'li hastaya LE-ESW tedavisini uygulamışlar ve 40 kontrol grubu ile karşılaştırmışlar (39). 1. ayda hastaların 47'sinde (% 78), 5. ayda 43'ünde (71%) penetrasyonu sağlayacak düzeyde spontan ereksiyon elde edildiğini gözlemlemişler. Çin'de 30 ED'li hastaya LE-ESW uygulanan bir çalışmada ise (kontrol grubu olarak da 28 hasta), 9 haftalık tedavi süresinden 4 hafta sonra olgular tekrar değerlendirilmiş. IIEF ve Ereksiyon Zorluk skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeltilmeler saptanmıştır (40).

LE-ESW'nin çeşitli dokular üzerine olan etkilerini araştıran başlangıçtaki deneysel çalışmalarını takiben, kalp ve penil doku üzerine yararlı etkilerini araştırmak adına düzenlenen klinik çalışmalarda da olumlu yanıtlar alınması üzerine, LE-ESW'nin etki mekanizmasını aydınlatmak için bu kez hayvanlarda penil dokular üzerine araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Hayvan çalışmalarında ED tedavisinde LE-ESW mekanizmasının aşağıdaki şekilde olduğu ileri sürülmüştür(41); **1.** hasarlı dokunun tamiri için yararlı etkileri olan endojen mezankimal kök hücrelerinin aktivasyonu ile VEGF, düz kas ve endotelial içeriklerin artmış salınımına, **2.** düz kas, endotel, nNOS (nöronal NO sentaz) pozitif sinirlerin artmış rejenerasyonuna bağlı olduğu. Liu ve ark.ları, ED'li diyabetik farelerde farklı dozlardaki LE-ESW'nin etkilerini araştırmışlar (Şekil 4) (42). Normal grup, diyabetik grup, 3 farklı doz LE-ESW ile tedavi edilen diyabetik

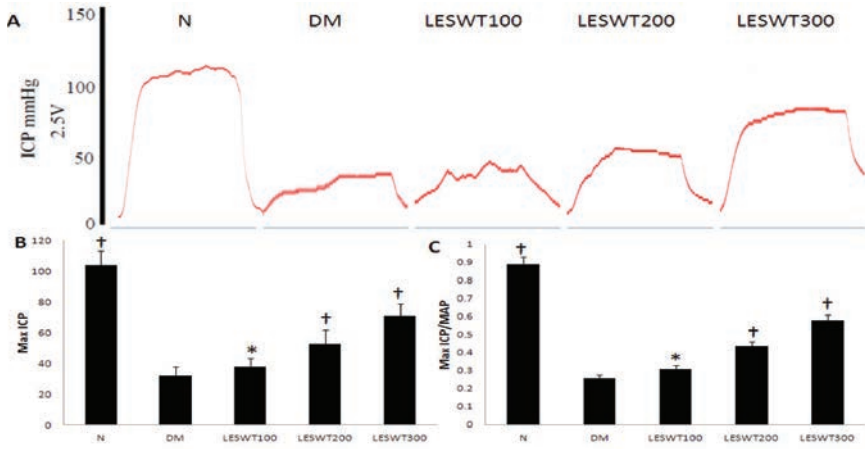


Şekil 4. Fare penisine LE-ESW uygulanması. Lokal anestezi altında penis prepisyum dışına çekilmesi ve enjektör ile sütür hattına yapılan bir ilmeğe tutturulması. USG jeli sürüldükten sonra LE-ESW uygulaması görülmektedir (41).

Kaynak: Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue T. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. J Sex Med 2013;10: 738-746.

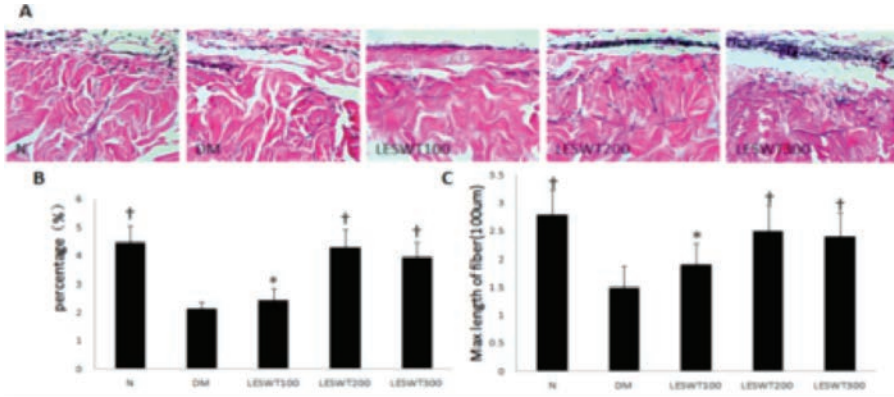
grup olmak üzere 5 grup yapılmış. 2 hafta boyunca, haftada 3 defa, her tedavide penil şafta 100, 200, 300 LE-ESW ile şok tedavi (7,33 Mpa, 2 şok/sn) şeklinde uygulama gerçekleştirilmiş. Erektile fonksiyonda LE-ESW'nin etkisi, tedaviye başladıktan 1 hafta sonra intrakavernözal basınç (ICP) kullanılarak değerlendirilmiş (Şekil 5). Çalışmada, 300 LE-ESW ile tedavi edilen farelerin korpus kavernozumlarında artmış düz kas ve endotelial içerikleri ile VEGF, Von Willebrand faktörü (vWF), alfa düz kas aktin (alfa-SMA), β -aktin ve nNOS enziminin up-regülasyonu ile terapötik etkinlik gösterdikleri vurgulanmış. Terapötik etkinliğin dozla ilişkili olduğu ve maksimum terapötik etkinliğin yüksek doz verilen grupta gözlemlendiği belirtilmiştir (42) (Şekil 5-10).

Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte eldeki verilere göre; LE-ESW, penil dokuda ereksiyonla ilişkili hemodinamik parametrelerde ve kavernoözal doku histolojisinde düzeltilmelere yol açmaktadır. Sayıları sınırlı olan mevcut klinik çalışmaların en önemli handikapları ise,



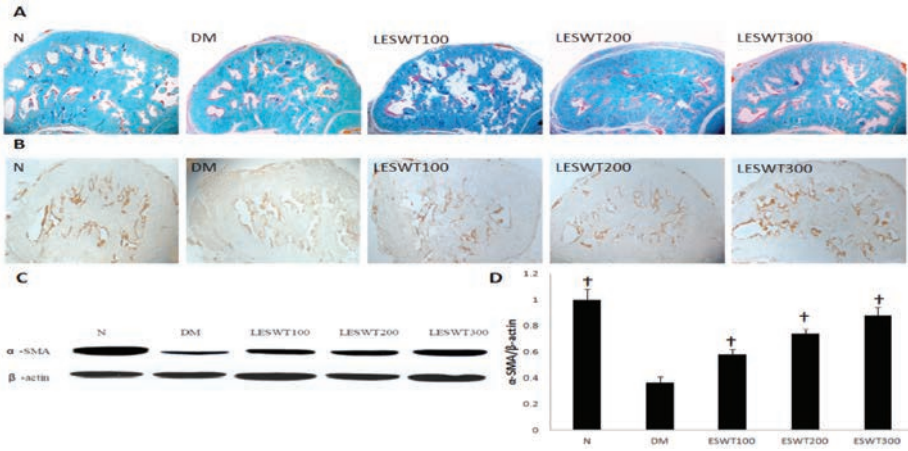
Şekil 5. Erektile fonksiyon Max. İntrakavernozal basınç (ICP) ve ICP/ortalama arter basıncı (MAP) ile değerlendirilmesi. **A.** Normal grup, diyabetik grup ve 3 ayı yoğunlukta LE-ESW verilen diyabetik grupların ICP grafiği görülmektedir; **B.** 5 grupta Max. ICP; **C.** 5 grupta Max. ICP/MAP. Diyabetik gruba kıyasla * $p < 0.05$, + $p < 0.01$ (42).

Kaynak: Liu J, Zhou F, Li G, Wang L, Li H, Bai G. Evaluation of the Effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2013;14: 10661–10673.



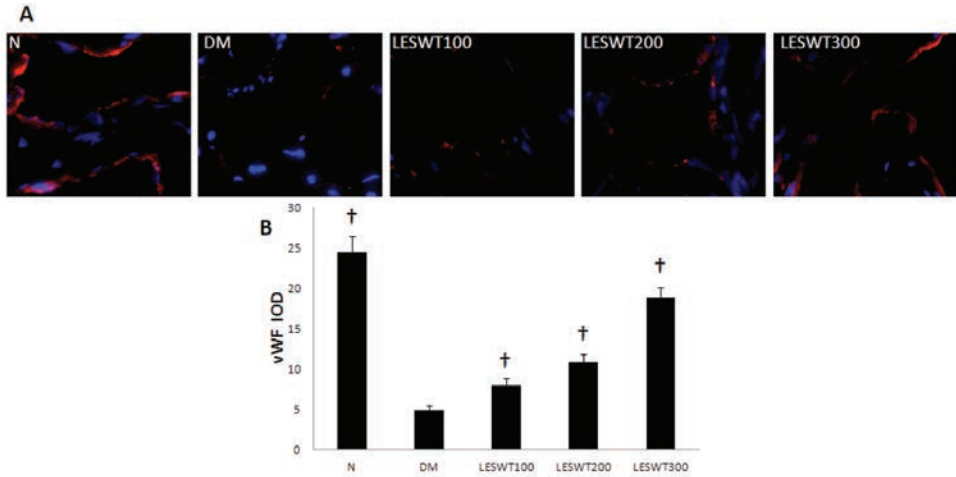
Şekil 6. Korpus kavernozumun elastik lifleri. **A.** Herat'ın elastik boyaması ile elastik liflerin kesitsel fotoğrafları görülmektedir. Elastik lifler siyah, konnektif dokular pembe-kırmızı olarak boyanmıştır; **B.** Elastik liflerin maksimal uzunluğu; **C.** Elastik liflerin yüzdesi. Diyabetik gruba kıyasla * $p < 0.05$, + $p < 0.01$ (42).

Kaynak: Liu J, Zhou F, Li G, Wang L, Li H, Bai G. Evaluation of the Effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2013;14: 10661–10673.



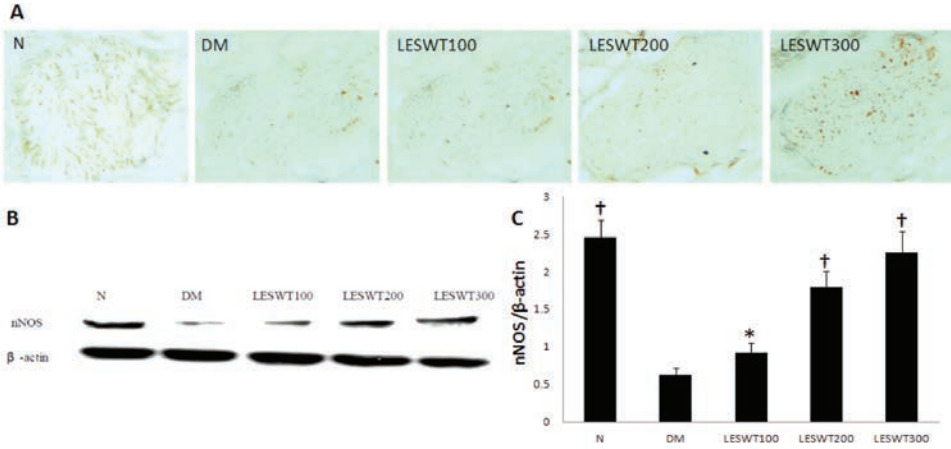
Şekil 7. Korpus kavernozumun düz kas içerikleri. **A.** Masson trikrom boyama ile düz kaslar kırmızı, konjektif dokular yeşil boyanmaktadır; **B.** İmmünohistokimyasal boyama ile α -SMA ekspresyonu; **C.** Western blot analiz yöntemi ile α -SMA ekspresyonu; **D.** Western blot analiz yöntemi ile α -SMA/ β -aktin ekspresyon oranı. Diyabetik gruba kıyasla + $p < 0.01$ (42).

Kaynak: Liu J, Zhou F, Li G, Wang L, Li H, Bai G. Evaluation of the Effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2013;14: 10661–10673.



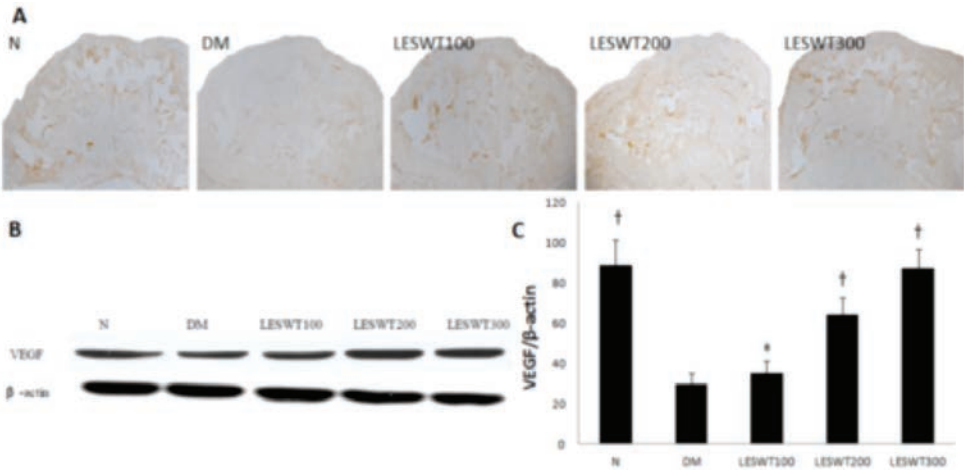
Şekil 8. Korpus kavernozumun endotelial içerikleri. **A.** İmmüno Floresan boyama ile Willebrand faktör (vWF) ekspresyonu; **B.** Willebrand faktör (vWF) ekspresyonun sayısal analizi. Diyabetik gruba kıyasla + $p < 0.01$ (42).

Kaynak: Liu J, Zhou F, Li G, Wang L, Li H, Bai G. Evaluation of the Effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2013;14: 10661–10673.



Şekil 9. Penis dorsal sinirlerinden nNOS ekspresyonu. **A.** İmmünohistokimyasal boyama ile nNOS ekspresyonu; **B.** Western blot analiz yöntemi ile nNOS ekspresyonu; **C.** Western blot analiz yöntemi ile nNOS/β-aktin oranı. Diyabetik gruba kıyasla * $p < 0.05$, + $p < 0.01$ (42).

Kaynak: Liu J, Zhou F, Li G, Wang L, Li H, Bai G. Evaluation of the Effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2013;14: 10661–10673.



Şekil 10. Vasküler endotelial growth faktor (VEGF) ekspresyonu. **A.** İmmünohistokimyasal boyama ile VEGF ekspresyonu; **B.** Western blot analiz yöntemi ile VEGF ekspresyonu; **C.** Western blot analiz yöntemi ile VEGF/β-aktin oranı. Diyabetik gruba kıyasla * $p < 0.05$, + $p < 0.01$ (42).

Kaynak: Liu J, Zhou F, Li G, Wang L, Li H, Bai G. Evaluation of the Effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2013;14: 10661–10673.

hasta sayılarının yeterli olmaması ve uzun dönem sonuçlarının eksikliğidir. Konu ile ilgili büyük dernekler de henüz net öneriler ortaya koyamamaktadır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda; bu tedavinin yeni bir yöntem olduğu, rehabilite edici potansiyelinin olduğu, ancak henüz kesin etki mekanizmasının ortaya koyulamadığı ve bu tedavi ile ilgili açık bir öneri yapılamayacağı vurgulanmaktadır (43). Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM), bu yeni tedavi yönteminde kesin protokolün henüz oluşmadığına ve uzun dönem yan etkilerinin belirsizliğine dikkat çekmektedir (44). Amerika Üroloji Derneği (AUA) ise, 2015 yılında yayınlanan Peyronie hastalığı kılavuzunda, LE-ESW'nin kurvaturda ve plakta küçülme amaçlı değil, sadece ağrıyı geçirme amacıyla kullanılabileceğini belirtmektedir (45). AUA'nın ED ile ilgili kılavuzunda ise, ED tedavisi için LE-ESW kullanımı ile ilgili herhangi bir bilgi veya öneri bulunmamaktadır.

Özet olarak, LE-ESW, ED tedavisinde onaylanmış bir tedavi seçeneği olmamasına rağmen, tedavi dozunun, frekansının ve sonuçlarının optimize edilmesi için yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Halihazırda bu teknoloji ve uygulanabilirliği merak uyandırmakta ve oral farmakoterapiyle elde edilen ereksiyona ek olarak daha fazla ereksiyon elde etmek isteyen hastalara minimal invaziv bir yöntem olarak yardım sağlayabilir gibi görünmektedir.

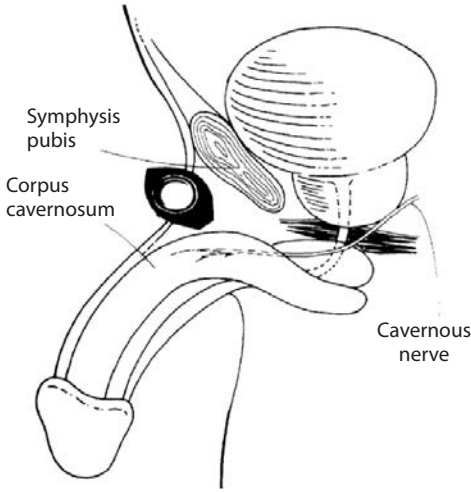
III. MANYETİK STİMÜLASYON TEDAVİSİ

Kavernözal sinirler, laküner boşluklar ve heliksial arteriol çevresindeki düz kasları inerve eden otonomik efferent bir yoldur. Köpekler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, ekstrapelvik kavernözal sinir stimülasyonunun tam ereksiyona yol açtığı gösterilmiştir (46,47). Manyetik stimülasyon (MS) ve stimülatörler, birçok çalışmada nöromusküler dokuları aktive etmede ve farklı nörofizyolojik çalışmalarda kullanılmıştır (48-52). Detrüsör hiperrefleksisi-

nin nöromodülasyonu da sakral sinir köklerinin manyetik stimülasyon tedavisi ile sağlanmıştır (49,53). Manyetik uyarılar; deri, yağ ve kemik gibi yüksek dirence sahip dokulardan geçebilmekte ve etkisini **Faraday Yasası**'na göre kavernözal sinir gibi nöromusküler dokuları uyaraabilen elektriksel alanlar oluşturarak gösterdiği bilinmektedir (Faraday Yasası: manyetik alan içinde bulunan bir iletkenin oluşturduğu düzleme dik olarak gelen zamanla değişen akının, iletkenin uçlarındaki gerilimin indüklenmesini sağlaması)(49). Son zamanlarda köpek ve insan denekler üzerinde yapılan çalışmalarda, sakral MS tedavisinin, dolu olan mesane ve rektum basınçlarında önemli artışlara ve anal basınçta da azalmalara yol açarak her iki organın tam boşaltımını sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, dolu rektuma aralıklı uygulamak suretiyle de rektumun tam olarak boşalmasını gerçekleştirdiği gözlenmiştir (54,55). Dolayısıyla da, rektal tembelleğe bağlı kabızlıklarda da MS tedavisi uygulanmıştır (56).

Manyetik titreşimlerin; hücre sitoplazmasını, mitokondriyal fonksiyonu, membranın fiziksel özelliklerini, yapı maddesini, oksijen ve aminoasitlerin hücre içine alımını, enerji üretimini ve iyon-membran geçirgenliğini etkileyerek vücudun elektrolit dengesinde değişikliklere yol açtığı ve makrofaj migrasyonunu arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yeterli dozda ve uygun şekilde yapılan MS tedavisinin, hücrenin oksijen alımını, kan dolaşımını arttırdığı ve bozulan hücre fonksiyonlarının geriye dönüşümünü sağladığı belirtilmiştir (57).

ED'nin tedavisinde de manyetik alan tedavisine olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Shafik ve ark.ları, 32 nörojenik ED'li ve 20 sağlıklı insanda MS tedavisinin etkisini araştırmışlar (58). Bu çalışmada manyetik sarmal, simfizis pubis bölgesine yakın bir yerde penisin dorsal yüzüne yerleştirilmiş (Şekil 11). On dakika boyunca, 50 saniye aralıklarla, %40 şiddet ve 20 Hz frekansında uygulanan manyetik uyarının,



Şekil 11. Manyetik sarmalın pozisyonu. Simfizis pubis civarında penisin dorsal yüzünde yerleşik görüntüsü (58).

Kaynak: Shafik A, El-Sibai O, Shafik A. Magnetic stimulation of the cavernous nerve for the treatment of erectile dysfunction in humans. *Int J Impot Res* 2000;12: 137-141; discussion 141-132.

tam ereksiyon sağlayarak penisin uzunluk ve çapında önemli artışlara yol açtığı gösterilmiştir. Palpasyonda penisin sert, rijid ve pulsatil hale geldiği ve tam ereksiyonda intrakorporal basınçta (ICP) istatistiksel olarak anlamlı artışlar sağlandığı gösterilmiştir (ortalama $112,4 \pm 14,7$ cmH_2O ile). MS tedavisinin başlangıcından penil ve intrakorporal basıncın alındığı ana kadar geçen sürenin (latent periyod) 5-12 saniye (ortalama $8,3 \pm 2,2$) arasında olduğu belirtilmiştir. Maksimum penil ereksiyon ve basınç, ortalama $19,3 \pm 3,4$ saniyelik (16-22 sn) latent periyottan sonra elde edilmiş. MS tedavisinin devam ettiği sürece penil ereksiyonun da devam ettiği gözlenmiş. Tam rijid ereksiyon ve maksimum basınç kaydının 50 saniye gibi kısa bir latent sürede elde edildiği, MS tedavisi sonlandırıldığında penil ereksiyon ve intrakorporeal basıncın ortalama $22,7 \pm 3,2$ saniye (19 - 26 sn) sonra bazal değerlerine geri döndüğü kaydedilmiştir. Kontrol grubunda ise intrakorporeal basınçta artış,

penil tūmesans ve rijidite gibi parametrelerde herhangi bir değişimin gözlenmediği vurgulanmıştır. Yapılan bu çalışma ile, manyetik uyarının penil konjesyona yol açan basit, noninvaziv bir metod olduğu ve ED'li hastalarda uygulanabileceği vurgulanmıştır. Pelka ve ark. ları ise, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, ED'li hastalarda manyetik alan tedavisinin 3 haftalık etkinliğini değerlendirmişler. ED veya orgazm bozukluğu olan 20 hastada belirli bir doz ve şekilde (10 dakika boyunca, 50 saniye arayla, %40 şiddet ve 20 Hz frekansta) verilen MS tedavisinin, %80 başarı oranı ile erektil fonksiyonda iyileşmeler sağladığı gösterilmiş (51). Ancak, bu tedavinin etkinliğini doğrulamak için daha fazla klinik çalışmaya ve MS tedavisinin daha kolay kullanımı için daha özel tasarıma gereksinim olduğu belirtilmiştir. (57).

Sonuç olarak, ED'nin tedavisinde kaverno- zal sinirlere MS tedavisinin penil rijidite sağlamada etkili bir metod olabileceği inancı gelişmiştir. Ayrıca bu metodun; protez cerrahisi, penil vasküler cerrahi ve intrakavernözal enjeksiyonlar gibi ED tedavisinde kullanılan invaziv prosedürlere kıyasla yan etkisi olmayan basit, kolay ve noninvaziv bir seçenek olduğu da akılda tutulmalıdır.

IV. DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Doku mühendisliği, yapı iskelesi denilen (scaffold) sentetik veya doğal bir matriks tabaka üzerinden biyolojik yedek parça geliştirme ve üretme bilimidir (59). Bu tabakaya hücreler ekilebilmekte ve buradan gelişen yapılar, hasarlı doku ve organın yerine implante edilebilmektedir. Son yıllarda, hücre kültüründe yeni metotlar geliştirilmiş ve hastanın kendi dokusundan alınan küçük örnekler in vitro üretilip, çoğaltılarak otolog hücreler elde edilebilmektedir. Bu hücreler daha sonra uygun bir matriks tabakaya ekilebilmekte ve bu prosedür sonunda replasman için gerekli olan çok büyük

miktarda doku ve organ elde edilebilmektedir. Ayrıca bu şekilde biyo-uyum sağlanmakta ve doku reddi riski ekarte edilmektedir.

Ürogenital sistemin doku mühendisliği prensipleriyle yeniden inşası, son yıllarda deneysel çalışmaların en büyük alanlarından birisi olmuştur. Ürogenital bölgenin konjenital anomalileri, penis kanseri, travmatik penil yaralanmalar, vaskülojenik erektil disfonksiyon gibi bazı durumlar, penisin fonksiyonel ve anatomik yetmezliğine yol açmakta ve bu hasarlı dokuların düzeltilmesi veya replasmanı kapsamlı rekonstrüktif işlem gerektirmektedir (59-62). Rekonstrüktif cerrahiler ile fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar elde etmeye yönelik girişimlerde bulunulmasına rağmen, bu girişimler doğal penil dokunun olmaması nedeniyle yetersiz kalabilmektedir (63-66).

Yenilenmiş doku greftlerinin oluşumu için, in vivo ve in vitro teknolojiler gibi iki farklı doku mühendisliği teknolojisi, araştırmalarda hali hazırda denenmektedir.

In vitro teknoloji, hastanın doğal dokusundan alınan bir biyopsi spesimeninden primer olarak üretilmiş hücreler ile in vitro olarak tohumlanan ve biyolojik olarak parçalanabilen (biyodegradable) membranları kullanmaktadır (67,68). Bu bileşik greft, daha sonra yenileyici sürecin devamı için hastaya yerleştirilmektedir.

In vivo doku mühendisliği teknolojisi ise, biyolojik olarak parçalanabilen materyalin hücre olmaksızın, daha sonraki yenilenmenin doğal sürecinin oluşmasına izin veren bir yapı olarak, işlev göreceği hastaya yerleştirilmesini kapsamaktadır.

Doku replasmanının iki ana seçeneği, farklı aselüler kollajen temelli matrikslerin kullanımı (allojenik korpus kavernoözüm veya tunika albuginea dokuları gibi) veya canlı hücrelerin yeniden tohumlanması ile organın yapısının oluşturulması prensibine dayanmaktadır (69). Bugün için rejeksiyondan kaçınma amacıyla, hastadan doku biyopsisi aracılığıyla elde edilen otolog

hücrelerin kullanımını içeren biyomühendisliği yaklaşımları gündemdedir. Biyomühendislik prensiplerine göre, bu hücreler ayrıştırıldıktan ve in vitro ortamda geliştirildikten sonra, bir matrikse yeniden bağlandırılarak aynı konağa implante edilmektedir. Doku mühendisliği yöntemleriyle organın oluşturulmasıyla, preoperative bakımın daha az yoğun olabileceği ve cerrahi süresinin kısalabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, hastanede kalış süresinin de azalabileceği düşünülmektedir (70).

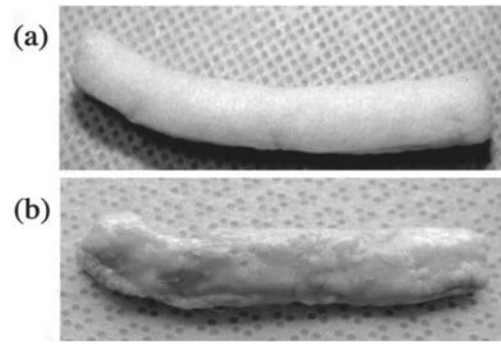
Her bir olguda ideal ana yapı (matriks);

1. biyolojik işlevlere zararlı etkisi olmayan (biocompatible),
2. biyolojik olarak emilebilir (bioabsorbable),
3. alerjik olmayan,
4. hücre bağlantılarını destekleme yeteneğinde olan
5. tohumlanan veya büyüyen hücrelerin beslenmeye gereksiniminin olması, gibi özelliklere sahip olmalıdır.

İmplantasyon sonrası hücre ölümü ve greft dejenerasyonunu inhibe etmede, oksijen ve besinlerle tüm hücresel bileşenlerin beslenmesi için 0.8 mm'den daha kalın olan dokular, kan damarlarının gelişimine ihtiyaç duymaktadır (71,72,73). Bundan dolayı asıl hedef, implantın neovaskülarizasyonunun sağlanması neticesinde hücrenin sağ kalımı'dır. Doku mühendisliği ile greftin neovaskülarizasyonunda, implantasyon sonrası tohumlanan hücrelerin yaşaması, en önemli nokta olarak düşünülmektedir. İmplantasyon sonrası erken dönemde, metabolitlerin difüzyon yolu ile pasif beslenmesi ile ilgili yollar, özellikle küçük hayvan modelinde kullanıldığında ince ve küçük implantlar için tatmin edici olabilmektedir. Daha gelişmiş ve komplike implantların, daha büyük hayvanlarda veya insanlarda bu mekanizmalar aracılığıyla yeterli faydasının olup olamayacağı hala kuşkuludur (74). Greft implantasyonu sonrası

neovaskularizasyon ile hücre beslenmesinin hemen düzelmesini kolaylaştıracak bazı yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (75). Bu alanda yapılan çalışmalar, implantasyon esnasında uygulanan veya matrikse katılan anjiyogenez büyüme faktörlerinin kullanımı ile ilgilidir (76). Dokuya spesifik hücreler ile birlikte endotelial öncü hücreler (progenitor) veya matür endotelial hücrelerin birlikte kültürü (77) ve prevaskularize matriksler veya dokular üzerine hücre tohumlamasının farklı yolları araştırılmaktadır (78,79). Biyolojik vasküler matrikslerin kullanımında endotelial hücrelerle vasküler sistemin oluşturulmaya çalışılması önemli bir dönemeç sayılmaktadır. Greft alıcısının venöz kan örneklerinden endotelial öncü hücrelerin izole edilebildiği ve daha sonra bunların, tohumlamadan önce in vitro büyüydiklerini gösterilmiştir (80,81). Bu sonuçların, daha sonraki klinik uygulamalarda hücre üretimi için uygun bir yol olabileceği sonucunu yansıttığı ileri sürülmektedir. Ayrıca, bu hücrelerin kapiller, arteriyel ve venöz endotelial hücrelere farklılaşma kapasitesine sahip oldukları da saptanmıştır (82,83). Yine, iskemik bölgelerde kan damarlarının oluşumu açısından terapötik potansiyele sahip oldukları da gösterilmiştir (84).

Doku mühendisliği alanında yapılan birçok araştırma, üroloji ile ilgili olarak korporal doku ve tunika albuginea replasmanı ve tamiri üzerine yoğunlaşmıştır. Biyolojik penis protezi yapımı, üroloji camiasında fazlasıyla ilgi uyandırmaktadır. Erektile disfonksiyon nedeniyle 1936 yılında kemik kırıkdağı kullanılarak yapılan penisin biyolojik rekonstrüksiyonu, ilk bilinen uygulamadır. Yapay kemik penis (Artificial os penis), travma sonrası penis rekonstrüksiyonda rijidite çubuğu olarak kullanılmıştır (85). Fonksiyon görmemesi ve anormal kozmetik sonuçlarından dolayı bu rekonstrüksiyon yöntemi gözden düşmüştür (86,87,88). 1998 yılında, Yoo ve ark.ları, poliglikolik asid polimerlerinden oluşan matriks tabakasına sığır kondrositleri-

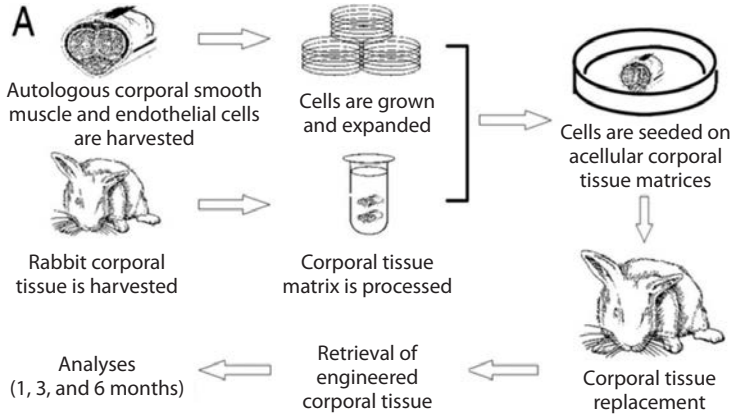


Şekil 12. Doku mühendisliği ile elde edilen otolog kırıkdağı dokunun tavşanın korporal boşluğuna yerleştirilmeden önce ve sonraki görünümü (70).

Kaynak: Yoo J, Park H, Lee I, Atala A. Autologous engineered cartilage rods for penile reconstruction. J Urol 1999;162: 1119–1121.

ni ekilmesiyle kırıkdağı çubuklarının üretilebileceğini göstermişlerdir (89). Aynı grubun son çalışmasında, tavşanın korporal boşluklarında (doğal bir tabaka) biyolojik olarak üretilen kırıkdağı çubukları, bir penis protezi gibi kullanılarak başarılı bir şekilde implante edilebilmiş ve bu kırıkdağı protezlerinde hiç bir erozyon ve enfeksiyon tespit edilmemiştir (Şekil 12) (90).

Kim ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada ise, insan kulak kırıkdağından elde edilen kondrositler çubuk şeklinde, daha sonra çözünebilen polimer matriks tabakasına ekilmiş (89). Daha sonra, ekilen bu tabaka atimik farelere subkutan yolla implante edilmiş. Doku mühendisliği ile üretilen bu kırıkdağı protezin mekanik özellikleri, silikon protezlerinki ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, üretilen insan kırıkdağı çubuklarının fleksibil, elastik ve basınç kuvvetine oldukça dirençli olduğu gösterilmiştir. Mekanik özelliklerinin, mevcut ticari silikon protezlerin özellikleri ile karşılaştırılabilir olduğu vurgulanmıştır. Bu kırıkdağı çalışmalarını, korpus kavernozumdan elde edilen hücrelerin deneysel çalışmaları takip etmiştir. Yapılan fare modeli bir çalışmada, korpus kavernozumdan elde edilen otolog



Şekil 13. Doku mühendisliği için olog hücrelerin izolasyon ve kültürü (73).

Kaynak: Chen K, Eberli D, Yoo J, Atala A. Bioengineered corporal tissue for structural and functional restoration of the penis. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107: 3346–3350.

hücrelerin desellülarize edilen fare penisine ekilmesi ile doğal korpus dokusuna yapısal olarak benzeyen fonksiyonel dokunun tekrar oluşturulabileceği gösterilmiştir. Bu yaklaşım kullanılarak, penis korporanın yaklaşık 1/3'ü kadar erektil kısa bir segment, olog hücrelerin korporal kollajen matriksine ekilerek biyolojik olarak tekrar oluşturulduğu belirtilmiştir (90). Chen ve ark.ları tarafından tavşan modelinde, pandüler penis yapıların biyoteknik ile oluşturulabilirliği araştırılmıştır. Tavşan modelinde olog düz kas hücreleri ve endotel hücreleri korporal biopsilerden elde edilmiştir. Tavşan korpora kavernoza desellülarize edilerek yeni korporal doku elde etmek için kollajen bir tabaka olarak kullanılmıştır. Biyopsiden elde edilen hücreler, daha sonra birçok işlemden geçirildikten sonra desellülarize edilen korporal kollajen matrikse ekilmiştir (Şekil 13). Yazarlar, NO ve karbakol ile gevşeyen ve ereksiyon için iyi bir intrakorporal basınç sunan yeni bir korpora oluşturmayı başardıklarını ve çiftleşme değerlendirmelerinde de %83 intravajinal ejakülasyon oranı sağladıklarını ileri sürmüş-

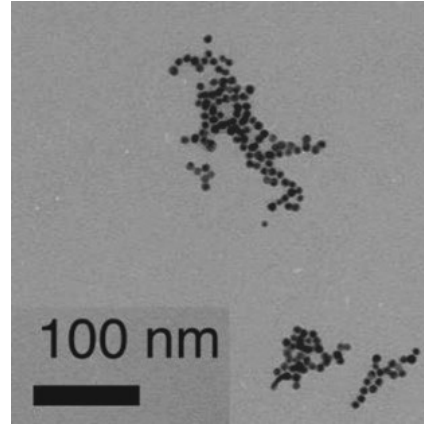
lerdir (91). Çalışmanın sonunda; tam penis korporanın olog hücreler kullanılmak suretiyle doku mühendisliği ile oluşturulabileceği, bu dokuların normal intrakorporal basınçlarını devam ettirebildiği ve elektriksel, farmakolojik stimülasyonlara cevap olarak kasılıp gevşeyebildiği vurgulanmıştır. Ek olarak, yeni korpuslara sahip tavşanların, dişi tavşanlar ile ilişkiye girebildikleri, boşalabildikleri ve onları hamile bırakarak sağlıklı yavrular verebilmeye devam ettikleri belirtilmiştir.

Polimer tabakaya insan korporal düz kas hücrelerinin ekilmesi ile de yeni hücrelerin üretilmediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir (92-96). Bu çalışmalarda, insan korporal düz kas ve endotel hücre örnekleri cerrahi yöntem ile alınarak polimer tabakaya ekilmiş ve daha sonra farelere subkutan olarak implante edilmiştir. Histolojik değerlendirmede; zamanla artan kollajen ve düz kas organizasyonu ile sinuzoidal boşluklarda yeni damarların varlığı, polimer tabaka içinde çok katlı düz kasların gelişebileceği, çoğalabileceği ve bu dokuların kontrakte olabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, doku mühendisliği üroloji alanında yeni ve daha az pahalı çözümlerin keşfi hakkında umut vermektedir. Doku mühendisliği teknolojisinin geleceği ürogenital sistemde parlak gözükmetedir. Hali hazırda kullanılmakta olan in vivo ve in vitro doku mühendisliği teknolojileriyle ürolojik dokuların yenilenmesi mümkün olabilmektedir. Konjenital penil anomali, penil kanser ve penil yaralanmaya bağlı seçilmiş ED olgularında biyolojik materyal temin edebilme ihtimaline yönelik cesaret ve ümit artmaktadır. Tüm bunlara rağmen, klinik olarak yaygın bir şekilde kullanıma girmeden önce bazı soruların yanıtlanması gerekmektedir. Bunlardan en önemlisi, patolojik bir organdan normal bir dokunun yenilenmesinin başarılıp başarılamayacağı sorusudur. Şimdiye kadar ki hayvan çalışmalarının tümü, normal dokuya sahip hayvanlar üzerinde yapılan in vivo ve in vitro çalışmalardır, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar değildir. Dokunun yenilenmesinde kalıp olarak kullanılacak olan hastalıklı bir dokunun kullanılmasının olumsuzluk yaratıp yaratmayacağı sorusu da cevap beklemektedir. Doku mühendisliğinde yenilenme sürecinin ve hücrelerin normal büyüme ve işlevlerini etkileyen faktörlerin daha iyi anlaşılması klinik olarak kullanıma girmelerini kolaylaştıracaktır. Ürogenital sistemde doku mühendisliği teknolojilerindeki gelişmeler, klinisyenlere gelecekte tedavi alanında yeni seçenekler sunabilecektir.

V. NANOTEKNOLOJİ

Erektile disfonksiyon (ED) tedavisinde en çok yazılan ilaç grubunu PDE5i'leri oluşturmaktadır. Yaygın kullanılmalarına ve ED tedavisinde başarılı olmalarına rağmen başağrısı, yüz kızarıklığı, nazal konjesyon ve dispepsi gibi iyi tanımlanmış yan etkileri mevcuttur (97). Tüm bu yan etkiler, oral alımı takiben sistemik dolaşıma dağılımları ve hedef enzimin (PDE5) korpora dışında da çeşitli dokularda bulunmalarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 14. 80 KV JEOL 100CX II transmisyon elektron mikroskopisinde 10 nm çapında liyofilize edilmiş ve bilye şeklinde NO salan nanopartiküller görülmektedir. Ölçek bar 100nm uzunluğunda gösterilmiştir (80).

Kaynak: Friedman AJ, Han G, Navati MS, Chacko M, Gunther L, Alfieri A, Friedman JM. Sustained release nitric oxide releasing nanoparticles: Characterization of a novel delivery platform based on nitrite containing hydrogel/glass composites. Nitric Oxide 2008;19:12–20.

PDE5i'lerinin lokal topikal uygulamalar ile absorpsiyon profili, ilk geçiş metabolizması ve sistemik yan etkilerinin engellenebileceği düşünülmektedir. Tümesansın sağlanmasında lokal ajanların kullanımı nanoteknoloji ile elde edilmektedir. Nanopartiküller ortalama 10 nanomikron çapında (kıyaslama olarak virüsler 10-300 nm ve lökositler ise 1000-100.000 nm'dir) özel tekniklerle paketlenmiş moleküllerdir ve PDE5i'leri gibi biyolojik aktif maddeleri içererek sentezlenebilmektedir. Penil shafta doğrudan uygulanabilen nanopartiküllerden oluşan bir jel karışımı, ED tedavisinde lokal tedaviye dönük bir yaklaşımdır ve PDE5i'nin oral tedavisinin yan etkilerini minimize etmeye ek yararlar sağlamaktadır. Laboratuvarlarda sentez edilen topikal jeller, nanopartiküllerin içine tadalafil, sialorfin ve NO konularak oluşturulmaktadır (Şekil 14) (98-103). Han ve ark. larının çalışmasında, erektojenik ajanlar içeren

nanopartiküller farelerin glansına ve penis şaftına uygulanmış ve intrakorporal basınç/kan basınçları kaydedilmiş (ICP/BP) (104). Erektile ajan içermeyen nanopartiküller ise kontrol grubunda da benzer şekilde penis şaftı ve glansa uygulanmış. NO içeren nanopartiküllerin kullanıldığı deneklerde erektil cevabın ortalama 4,5 dakikada alındığı ve 1,42 dakika devam ettiği belirtilmiştir. Sialorfinden oluşan nanopartiküller uygulamasından sonra ortalama erektil cevabın 4,5 dakikada sağlandığı ve 8 dakika sürdüğü gösterilmiştir. Tadalafilli nanopartikül uygulamasında ise, kavernoözal sinirin uyarımından sonraki 1 saat içinde erektil cevabın elde edilebildiği kaydedilmiştir. Kontrol grubu dışındaki deneklerde ICP/BP'de önemli artışlar gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, erektil cevap süresindeki farklılıklar birkaç nedene bağlanmıştır. Daha küçük bir molekül olan NO'nun, tadalafil içeren nanopartiküllerden daha hızlı salınım ve diffüzyona sahip olabildiği ve farklı moleküllerin hidrofilik özelliklerinin de rol oynayabileceği söylenmiştir. Ayrıca, biyokimyasal etki mekanizmasına bağlı olarak tadalafilin doğrudan etkisinin daha düşük olduğu ve PDE5 enzimini etkili bir şekilde bloke etmek için hücre içi seviyeye geç ulaşabildiği belirtilmiştir. Tar ve ark. ları, bilateral kavernoözal sinirleri kesilen 26 farenin 10 tanesinin penisine DMSO (dimetilsülfoksit) jel içinde NO nanopartikülleri, 6 farenin penisine hindistan cevizi yağı içinde NO nanopartikülleri lokal olarak sürmüşler (105). Geri kalan 10 fare, kontrol grubu olarak boş nanopartikül jelleri ile tedavi edilmiştir. DMSO jel karışımı sürülen 10 farenin 8'inde, bazal ICP/BP'de anlamlı artışlar gösterilmiştir. Erektile cevabın ortalama 15 ± 11 (5-37) dakika alındığı ve yaklaşık 1 dakika sürdüğü kaydedilmiştir. Benzer cevaplar hindistan cevizi yağı karışımından da elde edilmiştir. NO içermeyen boş nanopartiküller ile tedavi edilen kontrol grubunda hiç bir erektil cevap alınmadığı rapor edilmiştir. Sonuç olarak, topikal olarak uygulanan NO par-

tiküllerinin radikal prostatektomi sonrası hastaların penil rehabilitasyonunda kullanılabileceği vurgulanmıştır.

ED tedavisinde lokal tedavi imkanı sağlayan nanopartikül kullanımının, yakın gelecekte hastalar için alternatif bir seçenek olabileceği ve ED'nin lokal yolla tedavisinde devrim yaratabileceği ileri sürülmektedir.

VI. KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Kök hücreleri, insan vücudundaki organ ve dokuları oluşturan ana hücrelerdir. Henüz farklılaşmamış olan bu hücreler kendi kendilerini yenileyebilme, sürekli olarak çoğalabilme ve diğer hücre tiplerine dönüşebilme özelliklerine sahiptir. Bölünme ve farklılaşma özelliklerine göre üç tip kök hücreden söz etmek mümkündür(106);

1. Totipotent hücreler: Tam bir embriyo oluşturabilmektedir
2. Pluripotent hücreler: Tüm hücre tiplerine dönüşebilmektedir ama bir embriyo oluşturamamaktadır
3. Multipotent hücreler: Sadece belli bir hücre tipine dönüşebilmektedir.

Organizma için yaşam, zigot adı verilen tek bir totipotent kök hücre ile başlamaktadır. Daha sonra zigot bölünmeye başlamakta ve 16 hücreli blastosist evresine gelmektedir. Bu aşamada embriyonun iç hücre kitlesi oluşmakta ve bu kitleden embriyonik üç ana tabaka meydana gelmektedir (ektoderm, endoderm ve mezoderm). İç hücre kitlesini oluşturan hücreler pluripotent hücrelerdir. Embriyonun sonraki aşamalarında diferansiye olmuş bir dokuda henüz farklılaşmamış halde bulunan ve bulunduğu organın spesifik hücresine dönüşebilen hücrelere ise erişkin kök hücreler (multipotent kök hücreler) denmektedir.

Kök hücreleri, ya embriyodan ya da embriyo dışı kaynaklardan elde edilebilmektedir. Embriyonik olmayan kök hücreler kadavradan,

fetüsten veya erişkinlerden elde edilebilmektedir. Erişkin kaynaklı kök hücreler ise; hematopoetik (kemik iliği, periferik kan veya kordon kanı kaynaklı), stromal kök hücreler veya dokulardaki kök hücreler olarak bilinmektedir.

Tıbbın kök hücre kavramı ile tanışması 1960'lı yıllara uzanmaktadır. İlk önceleri kemik iliğinde bulunan bazı hücrelerin kan hücrelerini oluşturduğu bulunmuştur. Bunu takiben, ilik nakli olarak bilinen kavram gelişmiş ve sağlıklı bireylerdeki kök hücreler bazı kan hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Dr. Thomas ve ekibi, ilik nakli yaparak aslında kök hücre çalışmalarına da öncülük etmiştir (107). Daha sonraları ise, kanda da kök hücrelerin varlığı fark edilmiş ve kandan kök hücreleri elde edilebilmiş ancak bu yöntemin biraz daha zor olduğu belirtilmiştir. Seksenli yıllardan sonra yeni doğan bebeklerin kordon kanında da kök hücrelerin varlığı anlaşılmış ve Dr. Harris'in de öncülüğü ile Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk kordon kanı bankası kurulmuştur. 1998 yılında ise ilk insan embriyonik kök hücrelerin (EKH) elde edildiğini görmekteyiz. Daha sonraki zaman sürecinde yapılan çalışmalar ile kök hücrelerin diğer hücre tiplerine dönüşebileceği saptanmış ve tıpta geniş bir kullanım alanı hayata geçmiştir. Günümüzde gelinen noktada ise, kök hücreleri, onkoloji alanında veya doku rejenerasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Onkoloji alanında özellikle hematolojik malign hastalıklar, esas kullanım alanlarını oluşturmakta ancak diğer organ sistemleri ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Doku rejenerasyonu amacıyla ise; kalp hastalıkları, sinir sistemi ve nörodejeneratif hastalıklar, kemik ve kırık, pankreas ve diyabet, karaciğer, retina ve genitoüriner sistem gibi geniş bir yelpazede araştırmalar mevcuttur ve devam etmektedir (108-113). Ulaşılmak istenilen diğer bir nokta da, organ mühendisliği olup özellikle kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek rekonstrüksiyonu önemli hedefler olarak görülmektedir.

Kök hücrelerin pek çok organ sisteminde rejeneratif amaçlı kullanımına genitoüriner sistem de zaman içinde dahil olmuştur. Üroloji alanındaki kök hücre araştırmaları, ya dokuya spesifik kök hücreleri ile ya da daha az diferansiye olmuş multipotent kök hücreleri ile yapılmaktadır. Dokuya spesifik kök hücreleri; böbrek, mesane, penis, testis ve prostat dokularında araştırılmıştır. Multipotent kök hücrelerin başlıca kaynağı EKH olmakla beraber, EKH kullanımındaki etik hususlar nedeniyle gündeme gelmiş olan sınırlamalardan dolayı, erişkin dokuların kullanımı fikri oluşmuş ve kemik iliği, iskelet kası, yağ dolusu, amniyotik sıvı ve plasentadan kök hücreleri elde edilmeye çalışılmıştır (114,115).

Üroloji alanındaki kök hücre çalışmalarının erektil disfonksiyon (ED), infertilite, onkoloji, mesane disfonksiyonu ve inkontinans üzerine yoğunlaştığı görülmektedir (116). Kök hücrelerinin ürolojide kullanımı ile ilgili çalışmalar ağırlıklı olarak hayvan modelleri ile gerçekleştirilmiştir. İnsanlar üzerindeki klinik çalışmalar sınırlıdır ve daha çok inkontinans alanında görülmektedir (116,117). Literatüre bakıldığında, ED'nin kök hücre tedavisi için önemli bir araştırma alanı olduğu görülmektedir (118,119,120). ED tedavisi için kök hücre kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar kavernoözal sinir (KS) hasarı ve nörojenik ED alanında yoğunlaşmış olmakla beraber diabetes mellitus, metabolik sendrom, radyasyon hasarı ve yaşlanma ile ilgili modellerde de deneysel çalışmalar ile konu irdelenmiştir. Konu ile ilgili ilk çalışma 2004 yılında, Bochinski ve ark.ları tarafından gerçekleştirilmiştir (121). Rat blastokistlerinden EKH elde edilmiş ve ratlarda KS hasarı oluşturulmuştur. EKH, intrakavernözal alana veya pelvik ganglyona enjekte edilerek 3 ay sonra erektil yanıt KS elektrostimülasyonu ve intrakavernözal basınç ölçümü ile değerlendirilmiş, ayrıca nörofilament boyası ile de pozitif KS boyanma yüzdesi araştırılmıştır. Bu çalışmada, EKH enjeksiyonu yapılan ratlarda

kontrol grubuna göre daha yüksek intrakavernözal basınç ve daha iyi nörofilament boyanması gösterilmiş ve kök hücre tedavisinin nörojenik ED'de iyileştirici etkisine vurgu yapılmıştır. Çalışmanın yazarları, kök hücrelerinin kesin etki mekanizmasının bilinmediğini ancak lezyon alanında akzonal yayılımı desteklediklerini, beyinden derive edilmiş nörotropik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü ve nörotropin-3 gibi büyüme faktörlerinin üretimini arttırdıklarını ayrıca demiyelinizasyonu azaltarak etki ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Albersen ve ark. ları, yağ dokusundan elde ettikleri kök hücreleri intrakavernözal olarak uyguladıkları ratlarda 4 hafta sonra KS'yi uyararak erektil fonksiyonu ve penil histolojiyi değerlendirmişler (122). Tedavi grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek intrakavernözal basınç, daha az fibrozis ve daha iyi penil düz kas dokusu oranının saptandığı gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada ise Xu ve ark.ları, yine rat modelinde yağ hücreleri kaynaklı kök hücrelerden mikro doku oluşturup bu dokuyu intrakavernözal olarak enjekte etmişler ve intrakavernözal basınç ve doku histolojisinde düzelme tespit etmişler (123). Farklı çalışmalarda da kavernözal sinir hasarı irdelenmiştir (124,125,126). Ek olarak birçok araştırmacı, kök hücrelerinin, sinir büyümesini destekleyen konak faktörlerini uyararak nöronal rejenerasyonu arttırdığını düşünmektedir. Şimdiye kadar ED'li farklı hayvan modellerinde kemik iliği mezenkimal kök hücreleri, yağ dokusu kök hücreleri, düz kas kök hücreleri gibi birçok kök hücrenin nöral, vasküler, endotelial veya düz kas rejenerasyonunda etkili olduğu ispatlanmıştır (127-141). Son zamanlarda, nörotropik faktörlerin, kök hücrelerin farklılaşması ve canlılığını sürdürmesine katkıda bulunduğu ve birlikte kullanıldıklarında erektil fonksiyonun düzelmesini daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (142-148). Bu nedenle, kök hücrelerin tek başına veya başka farmakolojik ajanlarla birlikte kullanımının ED'li hastaların tedavisinde önem-

li bir fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda temel ve klinik bilimlere artan bir iyimserlik ve umut sağlamaktadır. Ancak, kök hücre transplantasyonunun beklenmeyen yan etkileri, özellikle de nakledilen hücrelerin beklenmeyen yönde farklılaşması ve tümöre dönüşebilirliği olasılığının iyi tanımlanması gerekmektedir. Diyabete bağlı ED'li 7 erkeğin penisine umbilikal kök hücre implantasyonunun etkinliğini araştıran ilginç bir çalışmada, hastaların 6'sında 6 ay içinde sabah ereksiyonun geri geldiği gösterilmiştir (149). Ancak bu çalışmada artmış penil rijiditeye rağmen, hastaların hiçbirinde cinsel ilişki öncesi PDE5i desteği olmaksızın vaginal penetrasyon elde edilemediği belirtilmiştir. Kök hücre tedavisi, ED tedavisinde hızla büyüyen umut verici bir alan olmasına rağmen, hala uygulanabilirliğini gösteren birçok yayına gereksinim bulunmaktadır.

Sonuç olarak, hemen her tür etiyolojik nedenle oluşan ED üzerine kök hücre çalışması yapılmış olmasına rağmen, esas problem, insanlar üzerinde yapılmış olan klinik çalışmaların eksikliğidir. Hem maliyet hem kök hücre elde etmedeki zorluklar hem de etik hususlar bu duruma yol açıyor gibi görünmektedir. Kök hücrelerinin; diğer hücre tiplerine dönüşebilme, lokal hasarlı dokularda düzeltici etkilere yol açabilme, bazı büyüme faktörleri ve mediyatörleri salgılayabilme gibi özellikleri nedeniyle cazibesi devam etmektedir. Gelecekte, özellikle insanlar üzerinde yapılacak klinik çalışmaların bu alandaki ilerlemelere yol açabileceğine inanılmaktadır.

VII. GİRİŞİMSSEL ENDOVASKÜLER TEDAVİ

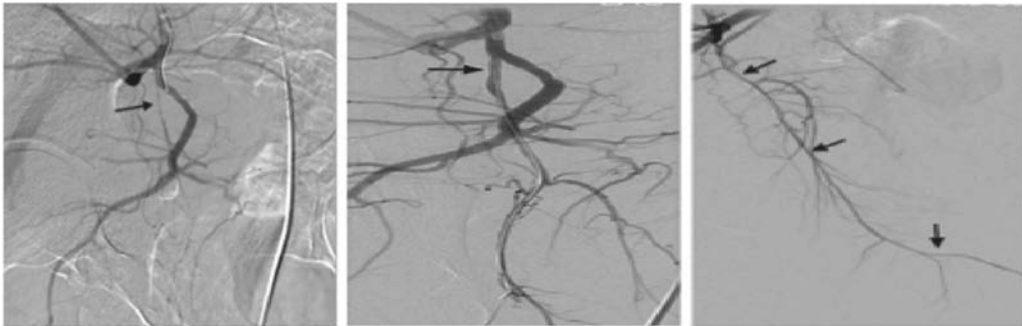
Vasküler hastalıklar ED'nin en sık nedenlerinden birini oluşturmaktadır. ED'nin tedavisinde, penil arter yetmezliğinin mikrocerrahi vasküler rekonstrüksiyonuna ilk olarak 1973 yılında te-

şebbüs edilmiştir. Birçok vasküler kanal, arteriyel akımı tekrar sağlamak için kullanılmıştır. Fakat, yapılan çalışmaların sınırlı olmasından ve yaygın komplikasyonlarından dolayı Amerika Uroloji Derneği (AUA) bu tür girişimler için uyarıda bulunmak zorunda kalmıştır. Bugün için, yapılan cerrahi yöntemler daha komplike görüntüleme yöntemleriyle iyileştirilmiştir. 2009 yılında yayınlanan ZEN (PDE5'i'ne suboptimal yanıt veren hastalarda ED tedavisinde zotarolimus ile yıkanmış periferel stent sistemi) çalışmasında, PDE5'i'ne dirençli internal pudental arter stenozu olan ED'li hastalarda ilaç ile yıkanmış stent kullanılmıştır (150). Hastaların %50'sinden daha fazlasında IIEF skoruna göre erektil fonksiyonda 4 puan artış sağlandığı gösterilmiş ve hiçbir yan etki ve komplikasyon ile karşılaşmadığı bildirilmiştir. Çalışmanın sadece 30 hastayı kapsamaması ve 30 günlük kısa takip süresi düşünüldüğünde, stentin ED'li hastalarda bir seçenek olarak sunulmadan önce, daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.

Bir başka araştırmada ise, periferel arter hastalarına sekonder olarak internal pudental arterin balon dilatasyonu denenmiştir. Babaev ve ark.ları tarafından yayınlanan bir seride; pudental arter yetmezliğini gösteren selektif anji-

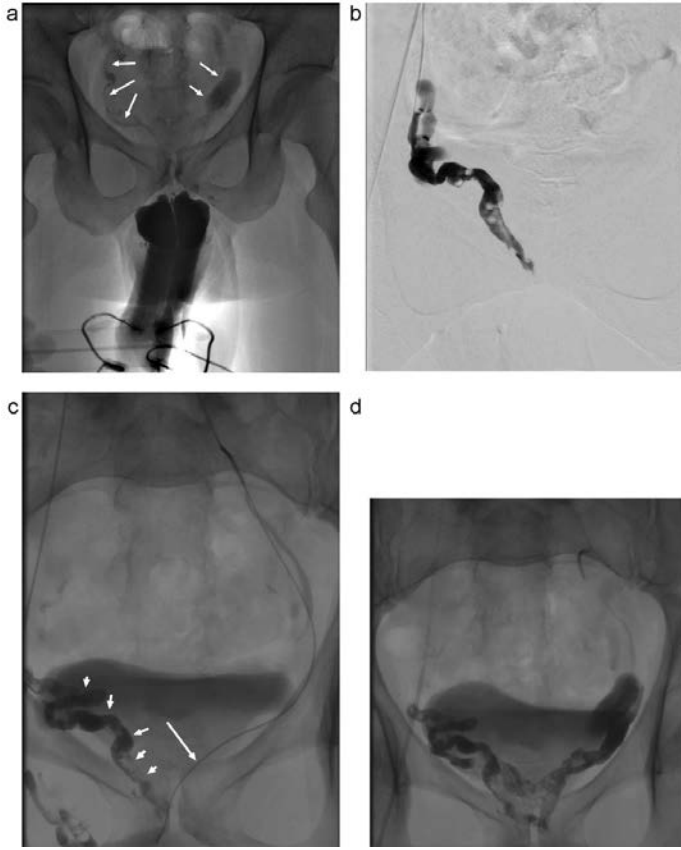
ografiden sonra internal pudental arterin balon dilatasyonu yapılan hastalarda, erektil fonksiyonda önemli düzelmeler rapor edilmiştir (151). Ayrıca, çeşitli boyutlardaki ilaçlı koroner stentler pudental arter içine yerleştirilmiştir. Şekil-15'da selektif anjiyografi bulguları ve pudental arter dilatasyonu görülmektedir. Bütün hastalar aynı gün taburcu edilmiş ve takiplerinde artmış erektil fonksiyon rapor edilmiştir.

Kavernözal venookluzif disfonksiyona; kavernözal düz kas dejenerasyonunun, tunikal veya intratunikal venlerin lokalize nonkompresif yetmezliğinin, endotelial veya norotransmitter defektlerine bağlı olarak oluşan yetersiz kavernözal düz kas gevşemesinin neden olabileceği belirtilmiştir (152). Venookluzif disfonksiyonda, ereksiyon süresince kavernözal cisimlerden venlere doğru venöz kaçak olduğu ve bunun da suboptimal rijiditeye neden olduğu ispatlanmıştır (153). Venookluzif disfonksiyonlu hastalarda selektif embolizasyon ile endovasküler tedavinin, ED tedavisinde güvenli ve etkili bir metod olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (154-158). Aschenback ve ark.ları tarafından yapılan güncel bir çalışmada Lipiodol ultra ve N-butil-2-siyanoakrilat doku adezyon karışımının dorsal penil ven embolizasyonunda kullanılması ile ilgili veriler yayınlanmıştır



Şekil 15. İnternal iliak arterin selektif anjiyografisinde proksimal internal pudental arterde stenoz, balon anjiyografi ve stent takılması görülmektedir (133).

Kaynak: Babaev A, Jhaveri R. Angiography and endovascular revascularization of pudental artery atherosclerotic disease in patients with medically refractory erectile dysfunction. *J Invasive Cardio* 2012; 24: 236–240.



Şekil 16. A. Derin pelvik ven/prostatik venöz pleksusun her iki yanında kavernozağrafide venöz kaçak B. Süperselektif retrograd anjiyografide sağ dilate periprostatik venöz dilatasyon. C. Hedef damarların histoakril-lipidol verilmesi ile tamamen doluşu (kısa oklar), embolizasyon sonucunun kontrolünde lipiidolün radyopak görünümü(uzun ok). D. Her iki taraf hedef damarların tam dolarak embolizasyonun tamamlanmasından sonra kontrol görüntü (141).

Kaynak: Aschenbach R, Steiner T, Kerl MJ, Zangos S, Basche S, Vogl TJ. Endovascular embolisation therapy in men with erectile impotence due to veno-occlusive dysfunction. *European Journal of Radiology* 2013; 82: 504– 50.

(159) (Şekil 16). Bu çalışmada hastaların erektil fonksiyonları değerlendirildiğinde; %40,7'sinde (11/27) E1'den E4'e (iyi tümesans-orta rijidite), % 29,6'sında (8/27) E1'den E5'e (normal tümesans-normal rijidite), %18,5'inde (5/27) E1'den E3'e (iyi tümesans-kötü rijidite) şeklinde iyi sonuçların elde edildiği kaydedilmiştir. Kötü tümesans ve rijiditede iyileşmenin, 27 hastanın 24'ünde gerçekleşmesi ile %88 başarı oranı belirtilmiştir. Komplikasyon oranlarının net olma-

ması, çalışmaya katılan hasta sayısının düşüklüğü ve çalışmanın retrospektif olması göz önüne alındığında, bu prosedürün geçerliliğinin ispat edilmesi ve kabul görmesi için daha fazla katılımlı prospektif verilere ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Peşkircioğlu ve ark. larının yayınladığı 32 vakalık seride ise, cerrahi operasyondan sonra dorsal derin venin embolizan tedavisinin başarı oranı %68,7 olarak belirtilmiştir (160). Nakamata ve arkadaşları da kombine tedavi

(cerrahi/grişimsel) konusunda benzer bir çalışma yayınlanmıştır. Yirmi üç hastaya dorsal venin cerrahi ligasyonundan sonra etanol emboliterapisi yapılmış ve başarı oranı%87 olarak rapor edilmiştir (161). Tek başına cerrahi tedavinin başarı oranlarının tatmin edici olmaktan uzak olmasının nedeni olarak, intraoperatif görülemeyen ince kollaterallerden dolayı tüm defektif venlerin ve ayrıca retropubik venöz pleksus gibi bazı proksimal venlerin gösterilememesinden dolayı ligate edilememesi gösterilmektedir.

Sonuç olarak, ED'de venokluzif disfonksiyonun transkateter venöz embolizasyonu güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir. Minimal invaziv doğasından dolayı düşük maliyet ile lokal anestezi altında ayaktan tedavi şartlarında yapılabilmektedir. Bu tedavi yöntemi ile cerrahi tedavide gözden kaçan ince kollateral venler bile obstrükte edilebildiğinden cerrahi tedaviye üstün bir yöntemdir.

VIII. YENİ PENİL İMPLANTLAR

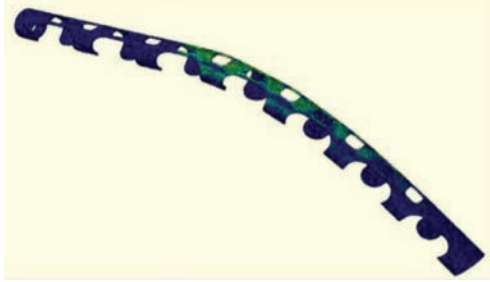
İngiltere'de geliştirilmiş ve Singapur'da piyasaya sürülmüş olan yeni penil implantlar korpus kavernözüm içine vazodilatator ajan salınımını gerçekleştirmektedir (162). Giles R. Brindley tarafından geliştirilen implantlar, ereksiyon elde etme amaçlı ilk implante edilebilen ilaç salımlı cihaz olarak yeni bir yöntemdir. İmplant edilen cihaz bir skrotal rezervuar ve diğeri korpora içine yerleştirilen kanül olmak üzere birbiriyle bağlantılı 2 parçadan oluşmaktadır (Şekil 17). Hasta, skrotum içine yerleştirilen pompayı sıkarak korpus kavernözüm içerisine vazoaktif ilacı bolus tarzında vermektedir. Rezervuarın bir defa sıkılması ile içeriye 0,16 cc (80 mg) sodyum nitroprussid verilmektedir. Yaklaşık olarak 7 cc'lik hacmi olan rezervuarın dolumu ise poliklinik şartlarında doğrudan skrotal ciltten enjeksiyon ile yapılabilmektedir. Bu cihazlar, İngiltere ve Singapur'da 31 hastaya implante edilmiştir. 31 hastanın 11'inde mekanik bozuk-



Şekil 17. İlaçlı penil implant bir rezervuar, boru sistemi ve kavernoal ilaç salınımı yapan bir kanülden oluşmaktadır (144).

Kaynak: Lim P. Recent Advances and Research Updates. 2003; ISSN-0972-4689.

luk ve 2 hastada da implant enfeksiyonu geliştiği rapor edilmiştir. İlaç salan penil implantlar, implante edilebilir cihazlara yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Bu yeni jenerasyon implantlar, piyasada bulunan diğer şişirilebilir penil protezlere kıyasla korpus kavernözümde hiçbir hasara neden olmayan ve daha ekonomik bir ürün olarak piyasaya sunulmaktadır. Bu cihazların etkinliğini göstermek için daha fazla araştırmaya gereksinim olmakla beraber, cihazın güvenliği ile ilgili olarak bir kaç cevaplanması gereken sorun var olmaya devam etmektedir: Cinsel ilişki, travma ve enfeksiyona sekonder olarak rezervuarın rüptüründe sodyum nitroprussidin sistemik dolaşıma salınabileceği ve ölümcül olabileceği endişesidir. İlaç salan implantlar, yakın gelecekte ED tedavisinde diğeri bir seçenek olarak hastalara sunulabilecektir ancak, cihazın üroloji camiasına sunulmadan ve ED'de geçerli bir tedavi alternatifi olarak düşünülmeden önce, daha fazla güvenilir deneme ve araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Bir başka yeni implant ise, henüz araştırma ve geliştirme aşamasındadır. Bu implantın uygulanması ile flask ve erekte pozisyon arasında konumunu değiştirebilen ve nikel-titanyum bazlı şekil alabilen bir alaşım ile kaplı (SMA) yeni bir implant çeşidini oluşturmaktadır (Şekil 18). Bu implant-



Şekil 18. Nikel-titanyum bazlı şekillenebilir alaşımla kaplı implant ısı tatbiki ile flask ve erektil pozisyonda şekil değiştirebilmektedir (145).

Kaynak: Le B, Colombo A, Mustoe T, McVary K. Evaluation of a Ni-Ti shape memory alloy for use in anovel penile prosthesis. J Urol 2013; 189: 502.

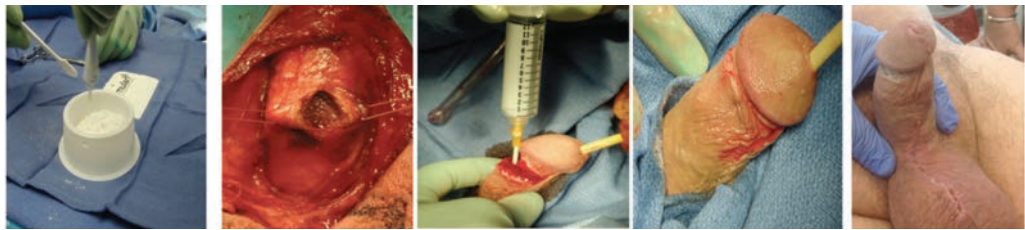
lar, pompa ve rezervuar olmaksızın fizyolojik ereksiyonu taklit edebilmektedir. Güncel bir çalışmada, AMS 700 ve Ambicor protezlere kıyasla SMA-bazlı protezlerin lehine karşılaştırılabilir mekanik özelliklerin olduğu gösterilmiştir. Bu yeni cihazlar halen gelişme aşamasında bulunmakta ve gelecekte penil protez teknolojisinde ürologlara yeni bir seçenek sunabilir gibi görülmektedir (163).

IX. GEÇİCİ CaSO₄ PENİL ALÇI

Penil protez teknolojisindeki ilerlemeler sadece ereksiyonu sağlamayla sınırlı değil ayrıca, penil protez enfeksiyonu sonrası korpus kavernözüm

bütünlüğünün korunmasında da gözlenmektedir. Penil protez enfeksiyon oranları primer olgularda %1-3, sekonder olgularda ise %13,3 olarak bildirilmektedir (164). Enfeksiyon oranlarını azaltmak için intraoperatif steril teknikler, ilaç emdirilmiş penil protez ve preoperatif sistemik antibiyotikler gibi birçok önleyici yöntemler uygulanmıştır. Enfeksiyon geliştiğinde ise, protezin uygun şekilde çıkarılmasına ek olarak, antibiyotik solüsyonu ile korporal irrigasyon gerekmektedir. Ancak protezin bu şekilde çıkarılması; psikolojik stres, depresyon ve kronik ağrı sendromuna ek olarak korporal fibrozis, penis uzunluğunda kısalma ve penil deformitelere neden olabilmektedir (164). Enfeksiyona sekonder olarak penil protezin çıkarılmasından sonra korporal dokuyu korumaya yönelik yeni yaklaşımlar Florida üniversitesinde Swords ve ark. ları tarafından araştırılmıştır (164). Araştırmacılar, penil protez çıkarımı sonrası sürekli antibiyotik/antifungal ilaç ihtiyacını karşılamak için kullanılan saf sentetik CaSO₄'ten oluşan, geçici intrakorporal antibiyotik alçıları kullanmışlar (Şekil 19). Bu alçıların, iyileşme süresince korporal fibrozisin azalması ve penis uzunluğunun korunması gibi ek yararlar sağladığı belirtilmiştir.

Şu ana kadar bu solüsyonlar, enfeksiyon sonucu penil protezi çıkarılan 2 hastaya uygulanmıştır. Alçı maddesi, yaklaşık 4 ila 6 hafta



Şekil 19. Intraoperatif olarak çekilen görüntüler ve geçici penil alçının injeksiyon adımları görülmektedir. CaSO₄ bileşiği enjektöre doldurulmadan önce steril bir kasede karıştırılmaktadır. Daha sonra korpora içine macunun injeksiyonu yapılmakta, injeksiyondan sonra korpora ve insizyon kapatılmaktadır (146).

Kaynak: Swords K, Martinez D, Lockhart J, Carrion R. A preliminary report on the usage of anintracorpeal antibiotic cast with synthetic high purity CaSO₄ for the treatment of infected penile implant. J Sex Med 2013;10: 1162–1169.

çinde kendiliğinden absorbe olmaktadır. Bu iki hastadan elde edilen sonuçlar, alçının absorbe olmasından sonra başarılı salvage replasmanına izin verdiği şeklindedir. Bir hastada korporal fibrozis bulguları olmasına rağmen, diğer hastada hiç korporal fibrozisin gelişmediği ve penil uzunluğun korunduğu bildirilmiştir. Her iki hastada da penil protezlerin reimplante edilebildiği ve enfeksiyon rekürrensi olmaksızın sonuçların tatmin edici olduğu belirtilmiştir. Böyle bir salvaj müdahalenin bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesinden önce, daha fazla hasta grubunun temin edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu teknolojinin sadece yenilikçi değil, aynı zamanda hem cerraha enfekte penil implant için başka bir tedavi seçeneği, hem de hastalarına daha iyi sonuçlar sağlayan bir yöntem sunmada yardımcı olabileceği belirtilmiştir.

X. EKSTERNAL PENİL CİHAZLAR

Günümüzde bu yeni mekanik cihazlara "erektör" denmektedir. Bu cihazlar, eksternal olarak uygulanmakta ve hiçbir cerrahi müdahale gerektirmemektedir. Bu cihazlar, cinsel ilişki



Şekil 20. Erektör iki silindirik halka ve iki rijid çubuktan oluşmaktadır. Penil shaft silindirik halkaların arasına yerleştirilir. Rijid çubuklarda penisin ventral tarafında bulunur ve ilişki esnasında penise rijidite sağlar.

kaynak: www.erektorforlife.com

süresince takılmakta ve penise uzunluk ve rijidite sağlamaktadır (<http://business.highbeam.com/137412/article-1G1-200116245/eksternal-support-device-alternative-ed-medications>). Şekil 20'de erektör cihaz görülmektedir. Aralıklı iki rijid çubuğa tutturulmuş iki halkadan oluşmaktadır. Penil shaft iki halka arasına yerleştirilmekte, rigid çubuklar ise bu şekilde penisin ventral yüzü boyunca boydan boya uzanmaktadır. Cihaz penise giydirildiği zaman, penis shaftı gerginleşmekte ve cinsel ilişki sağlanabilir hale gelmektedir. Hastanın fallik uzunluğuna göre üretilmekte ve kişiselleştirilmektedir. Ancak, şu ana kadar cihazın etkinliğini kanıtlayan hiçbir araştırma ve çalışma bulunmamaktadır. Buna rağmen, nonfarmakolojik/noninvaziv tedavi arayan hastalar için bir seçenek olarak yenilikçi bir tasarım olmayı hak ediyor görünmektedir. Diğer bir eksternal penil cihaz ise, ilişki süresince dıştan penise giydirilen penil kılıftır. Bu cihaz, bir gövde ve eklerinden oluşmaktadır. Orta, büyük ve ekstra-büyük şeklinde üç boyutu bulunmaktadır. İki korona glans açıklığı duyum hissini sağlamaktadır (Şekil 21). Bu cihazın da etkinliğini gösteren herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır.



Şekil 21. Penil kılıf ilişki sırasında penise giydirilir ve penil shafta rijidite sağlar. Duyu hissi ise glans koronasında bulunan iki açıklıktan sağlanır.

Kaynak: Courtesy of Takehisa Iwai, MD, PhD.

Ancak, penil implantlara parasal anlamda güç yetiremeyen veya aday olamayan end-organ yetmezlikli hastalar için bir seçenek olarak sunulabilmektedir.

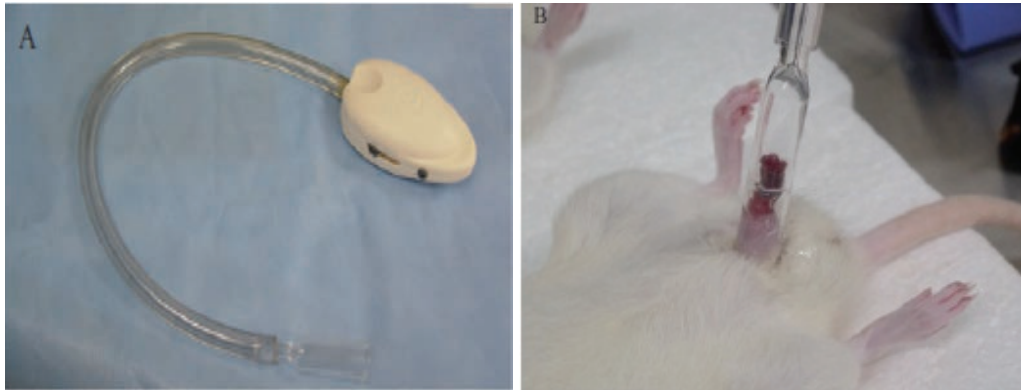
XI. EKSTERNAL VAKUM CİHAZLAR: YENİ BİLGİ

Vakum teknolojisi, peniste kan akımını arttırmak ve korporal sinuzoidleri şişirmek, girmek için negatif basınç kullanmaktadır. İlk olarak 1982 yılında, FDA tarafından onaylanmış ve AUA tarafından da organik ED'nin tedavisinde bir alternatif yöntem olarak tanımlanmıştır (165,166). Ancak, üroloji pratiğine penil rehabilitasyon fikrinin girmesine kadar ED'de çok popüler bir tedavi olamamıştır. 2011 yılında yapılan AUA anketinde radikal prostatektomi sonrası 2. olarak en sık kullanılan yöntemin vakum cihazı olduğu belirtilmiştir. Ancak, radikal prostatektomi sonrası ED tedavisinde vakum cihazının mekanizması net olarak açıklanamamıştır. Fareler için tasarlanmış yeni bir vakum cihazının tek bir hayvan modeli kullanılarak yapılan çalışmada, radikal prostatektomi sonrası penis rehabilitasyonunda vakum tedavisinin

mekanizması açıklığa kavuşturulmuştur (Şekil 22). Vakum cihazının penise arteriyel kan akımını arttırarak anti-hipoksik, anti-apoptotik, anti-fibrotik mekanizmalar ile erektil fonksiyonu koruduğu gösterilmiştir (167,168,169). Elde edilen bu bulguların, radikal prostatektomi sonrası vakum tedavisinin kullanımına ilişkin hekim tavsiyelerini motive ettiği ve hasta rızasını arttırdığı belirtilmiştir.

SONUÇ

AUA kılavuzlarına göre, ED'nin güncel tedavi algoritması; özel bir durum yok ise başlangıçta PDE5i, takiben intrakavernöz enjeksiyon (ICI), vakum cihazı, intrauretral ajanlar ve penil protezden oluşmaktadır. Günümüzdeki tedavi seçenekleri sınırlı olmasına rağmen, teknolojik ilerlemeler ED tedavisinde uygulanabilir hale geldiği zaman birçok tedavi seçeneğine sahip olunacaktır. Gelecekte, tasarımlarıyla eksternal penil cihazların ve penil ereksiyonda rol oynayan kavernöz sinir uçlarından nörotransmitter salınımını arttırmadan dolayı da avuç içi taşınabilir penil vibratörlerin, penil rehabilitasyonda iyi bir seçenek olarak görev yapabileceği düşünülmektedir.



Şekil 22. A. Fare external vakum cihazı, **B.** Fare vakum cihazının penil ereksiyona yol açtığı görülmektedir (128).

Kaynak: Yuan J, Westney O, Wang R. Design and application of a new rat-specific vacuum erection device for penile rehabilitation research. *J Sex Med* 2009; 6: 3247-3253.

LE-ESW, endojen kök hücrelerin uyarılması ile erektil fonksiyonu düzeltiği gösterilmiştir ve ED'nin bir gün kür olabileceği ümidini vermektedir. Doku mühendisliği, penisin biyolojik rekonstrüksiyonuna imkan vermektedir. Nanoteknoloji ise, çok yakın gelecekte ED'nin lokal tedavisinde devrim yaratacak gibi görünmektedir. Kök hücre tedavisinin uygulanabilirliğini göstermek için daha fazla deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Endovasküler teknolojinin daha fazla geliştirilmesi ile fokal vasküler lezyonlardan kaynaklanan ED tamamen kür olabilecektir. Vakum cihazları ise, radikal prostatektomi sonrasında erektil fonksiyonlarda erken dönemde düzelmeler sağlaması ve penis oksijenasyonunu ve arteriyel kan akımını arttırdığından dolayı, penil rehabilitasyon stratejisinde popüler olmaya devam edecektir. Mevcut penil implantlar, şiddetli ED hastalarına en tatmin edici seçenek olarak sunulmaya devam edecektir. Ancak yeni implantlar, daha kolay hasta kullanımı ve cerrah için daha kolay implantasyon yöntemi sunabilecektir. Cinsel tıp alanındaki teknolojik ilerlemenin geleceği parlak görünmektedir. Medikal alanlara hangi teknolojilerin gireceği; onların güvenilirliğine, etkinliğine ve hasta memnuniyetine bağlı olacaktır. Çok yakın gelecekte şişirilebilir penil protezleri kontrol etmek için akıllı cep telefonu yazılımlarının bile kullanılabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference on Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *J Am Med Assoc* 1993;270: 83–90.
2. Plaud J, Dubbert PM, Holm J. Erectile dysfunction in men with chronic medical illness. *J Beh Ther Exp Psychiat* 1996;27: 11–9.
3. Slag M, Morley JE, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983;249: 1736–40.
4. Spark R, White RA, Connolly PB. Impotence is not always psychogenic: Newer insights into hypothalamic pituitary-gonadal dysfunction. *JAMA* 1980;243:750–5.
5. Morley J. Impotence. *Am J Med* 1986;80: 897-905.
6. Krane RJ, Goldstein I, Tejada IS. Impotence. *New Eng J Med* 1989;321: 1648–59.
7. Viagra has been 7 National Institute of Diabetes, Digestive, Kidney Diseases. National kidney and urologic diseases information clearinghouse. NIH Publication no. 95 3923, 1995.
8. Ayta I, McKinlay J, Krane R. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84: 50–56.
9. Maggi M, Filippi S, Ledda F, Magini A, Forti G. Erectile dysfunction: from biochemical pharmacology to advances in medical therapy. *Eur J Endocrinol* 2000;143: 143–154.
10. Sobrero AJ, Stearns HE, Blair JH. Technic for the Induction of Ejaculation in Humans. *Fertil Steril* 1965;16: 765–767.
11. Sonksen J, Ohl D. Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002; 25:324–332.
12. Castle SM, Jenkins LC, Ibrahim E, Aballa TC, Lynne CM, Brackett NL. Safety and efficacy of a new device for inducing ejaculation in men with spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2014;52: 27–29.
13. Everaert K, De Waard W, Van Hoof T, Kiekens C, Mulliez T, D'Herde C. Neuroanatomy and neurophysiology related to sexual dysfunction in male neurogenic patients with lesions to the spinal cord or peripheral nerves. *Spinal Cord* 48: 182–191.
14. Tajkarimi K, Burnett A. Vibrect® device use by men with erectile dysfunction: safety, ease of use, tolerability, and satisfaction survey. *J Sex Med* 2011;8: 441–441.
15. Segal RL, Tajkarimi K, Burnett AL. Vibrect penile vibratory stimulation system: evaluation of its erectogenic efficacy. *Can J Urol*. 2013 Aug;20(4):6844-7.
16. Chun SS, Fenemore J, Heaton JP, Johnston B, Morales A. Enhancement of erectile responses to vasoactive drugs by a variable amplitude oscillation device. *Int J Impot Res*. 1996;8(4):221-5.
17. Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO. Shock wave technology and application: an update. *Eur Urol* 2011; 59:784-96.
18. Hauck EW, Hauptmann A, Bschleipfer T, Schmelz HU, Altinkilic BM, Weidner W. Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. *J Urol* 2004;171:296–9.
19. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009; 56: 363–70.
20. Wang C-J, Chen H-S. Shock wave therapy for patients with lateral epicondylitis of the elbow. *Am J Sports Med* 2002; 30: 422–5.

21. Wang C-J. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung Med J* 2003; 26: 220–32.
22. Ghandour A, Thomas RH, O'Doherty DP. Ekstracorporeal shockwave therapy for the treatment of chronic Achilles tendonitis. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-B:364.
23. Malay DS, Pressman MM, Assili A. Ekstracorporeal shockwave therapy versus placebo for the treatment of chronic proximal plantar fasciitis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter intervention trial. *J Foot Ankle Surg* 2006; 45: 196–210.
24. Nurzynska D, Di Meglio F, Castaldo C. Shock waves activate in vitro cultured progenitors and precursors of cardiac cell lineages from the human heart. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 334–42.
25. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, Zeiher A, Dimmeler S. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation* 2006;114:2823–30.
26. Wang CJ, Kuo YR, Wu RW. Ekstracorporeal shock-wave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J Surg Res* 2009; 152: 96–103.
27. Gotte G, Amelio E, Russo S, Marlinghaus E, Musci G, Suzuki H. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment. *FEBS Lett* 2002;520:153–5.
28. Dumfarth J, Zimpfer D, Vogele-Kadletz M. Prophylactic low energy shock wave therapy improves wound healing after vein harvesting for coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1909–13.
29. Yu T, Junger WG, Yuan C, Jin A, Zhao Y, Zheng X. Shockwaves increase T-cell proliferation and IL-2 expression through ATP release, P2X7 receptors, and FAK activation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298: C457–64.
30. Xu JK, Chen HJ, Li XD, Huang ZL, Xu H, Yang HL. Optimal intensity shock wave promotes the adhesion and migration of rat osteoblasts via integrin β 1-mediated expression of phosphorylated focal adhesion kinase. *J Biol Chem* 2012;287:26200–12.
31. Nishida T, Shimokawa H, Oi K. Ekstracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 2004;110:3055–61.
32. Wang CJ, Huang HS, Pai CH. Shock wave-enhanced neovascularization at the tendon-bone junction: an experiment in dogs. *J Foot Ankle Surg* 2002; 41: 16–22.
33. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Huang CS, Yang LC. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction: a study in rabbits. *J Orthop Surg* 2003; 21: 984–9.
34. Young S, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol* 1990;16: 261–269.
35. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol* 2010;58: 243–248.
36. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol* 2012;187: 1769–1775.
37. Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, Verze P, Fusco F, Mirone V. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *Int J Androl* 2012; 35: 190–5.
38. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy—A Novel Effective Treatment for Erectile Dysfunction in Severe ED Patients Who Respond Poorly to PDE5 Inhibitor Therapy. *J Sex Med* 2012; 9: 259–264.
39. Srinivas Reddy RK, Shultz T, Denes B. Low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a study in an Indian population. *Can J Urol* 2015; 22: 7614–22.
40. Yee CH, Chan ES, Hou SS, Ng CF. Ekstracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled study. *Int J Urol* 2014; 21: 1041–5.
41. Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue T. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J Sex Med* 2013;10: 738–746.
42. Liu J, Zhou F, Li G, Wang L, Li H, Bai G. Evaluation of the Effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2013;14: 10661–10673.
43. EAU Guidelines on Male Infertility, 2015
44. <http://www.issm.info/education-for-all/sexual-health-qa/what-is-ekstracorporeal-shock-wave-therapy-can-it-help-men-with-erectile-dys/>
45. Peyronie's disease: AUA guideline, 2015
46. Shafik A. Cavernous nerve stimulation through an extrapelvic subpubic approach. Role in penile erection. *Eur Urol* 1994; 26: 98–105.
47. Shafik A. Ekstrapelvic cavernous nerve stimulation in erectile dysfunction. Human study. *Andrologia* 1996; 28: 151–156
48. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1: 1106–1107.

49. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jaratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 1987; 20: 100 – 109.
50. Bickford RG, Fremming BR. Neuronal stimulation by magnetic fields in animals and man. *Digest of the 6th International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering* 1965;112: 6–7.
51. Bemelmans BS. Motor evoked potentials from the bladder on magnetic stimulation of the cauda equina: a new technique for investigation of autonomic bladder innervation. *J Urol* 1992; 147: 658-61.
52. Brodak PP. Magnetic stimulation of the sacral roots. *Neurourol Urodyn* 1992; 12: 533 -40.
53. Sheriff MKM. Neuromodulation of detrusor hyperreflexia by functional magnetic stimulation of the sacral roots. *Br J Urol* 1996; 78: 39-46.
54. Shafik A. Effect of magnetic stimulation on the contractile activity of the rectum in the dog. *Eur Surg Res* 1998; 30: 268-72.
55. Shafik A, el-Sibai O. Effect of magnetic stimulation on the contractile activity of the rectum in humans. *Amer Surg* (in press).
56. Shafik A. Magnetic stimulation: a novel method for the treatment of chronic constipation. *Min Invas Ther Allied Technol* 1998; 7/5: 477-81.
57. Pelka R, Jaenicke C, Gruenwald J. Impulse magnetic-field therapy for erectiledysfunction: a double-blind, placebo-controlled study. *Adv Ther* 2002;19: 53-60.
58. Shafik A, El-Sibai O, Shafik A. Magnetic stimulation of the cavernous nerve for the treatmentof erectile dysfunction in humans. *Int J Impot Res* 2000;12: 137-41; discussion 141-2.
59. Woodhouse CR. The sexual and reproductive consequences of congenital genitourinary anomalies. *J Urol* 1994; 152: 645-51.
60. Horton CE, Dean JA. Reconstruction of traumatically acquired defects of thephallus. *World J Surg* 1990; 14: 757-62.
61. Boxer RJ, Miller TA. Penile reconstruction in irradiated patient. *Urology* 1976;7:403-8.
62. Perovic S. Phalloplasty in children and adolescents using the extended pedicle island groin flap. *J Urol* 1995; 154: 848-53.
63. Young VL, Khouri RK, Lee GW, Nemecek JA. Advances in total phalloplasty and urethroplasty with microvascular free flaps. *Clin Plast Surg* 1992; 19: 927-38.
64. Byun JS, Cho BC, Baik BS. Results of one-stage penile reconstruction using an innervated radial osteocutaneous flap. *J Reconstr Microsurg* 1994;10:321-31.
65. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 355.
66. Nukui F, Okamoto S, Nagata M, Kurokawa J, Fukui J. Complications and reimplantation of penile implants. *Int J Urol* 1997; 4: 52-4.
67. Atala A, Freeman MR, Vacanti JP, Shepard J, Retik AB. Implantation in vivo and retrieval of artificial structures consisting of rabbit and human urothelium and human bladder muscle. *J Urol*, 1993; 150: 608-12.
68. Oberpenning F, Meng J, Yoo JJ, et al: De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 149-55.
69. Cross WR, Thomas DF, Southgate J: Tissue engineering and stem cell research in urology. *BJU Int* 2003; 92 (2): 165-71.
70. Drewa T, Chlosta P, Czajkowski R: Will tissue- engineered urinary bladders change indications for a laparoscopic cystectomy? *Surg Innovation* 2010; 17: 295-9.
71. Nomi M, Atala A, Coppi PD, et al: Principals of neovascularization for tissue engineering. *Mol Aspects Med* 2002; 23 (6): 463-83.
72. Walles T, Herden T, Haverich A, et al: Influence of scaffold thickness and scaffold composition on bioartificial graft survival. *Biomaterials* 2003; 24(7): 1233-9.
73. Schultheiss D, Gabouev AI, Cebotari S, et al: Biological vascularized matrix for bladder tissue engineering: matrix preparation, reseeding technique and short-term implantation in a porcine model. *J Urol* 2005; 173(1): 276-80.
74. Fuchs JR, Nasser BA, Vacanti JP: Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2001; 72 (2): 577-91.
75. Nomi M, Atala A, Coppi P D, et al: Principals of neovascularization for tissue engineering. *Mol Aspects Med* 2002; 23 (6): 463-83.
76. Kanematsu A, Yamamoto S, Noguchi T, et al: Bladder regeneration by bladder acellular matrix combined with sustained release of exogenous growth factor. *J Urol* 2003;170: 1633-8.
77. Rafii S, Lyden D: Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003; 9: 702-12.
78. Hafez AT, Bagli DJ, Bahoric A, et al: Aerosol transfer of bladder urothelial and smooth muscle cells onto demucosalized colonic segments: a pilot study. *J Urol* 2003; 169: 2316-9.
79. Schoeller T, Lille S, Stenzl A, et al: Bladder reconstruction using a prevascularized capsular tissue seeded with urothelial cells. *J Urol* 2001; 165: 980-5.
80. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, et al: Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo. *Nat Med* 2001;7(9):1035-40.
81. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al: Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103 (24): 2885-90.
82. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, et al: Functional small-diameter neovessels created using endot-

- helial progenitor cells expanded ex vivo. *Nat Med* 2001;7(9):1035-40.
83. Rafii S, Lyden D: Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003; 9 (6): 702-12.
84. Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, et al: Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 107 (3): 461-8.
85. Bretan P. History of the prosthetic treatment of impotence. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 1-5.
86. Patel M, Atala A. Tissue engineering of the penis. *Sci World J* 2011; 11: 2567-78.
87. Yoo J, Lee I, Atala A. Cartilage rods as a potential material for penile reconstruction. *J Urol* 1998; 160: 1164-1168; discussion 1178.
88. Yoo J, Park H, Lee I, Atala A. Autologous engineered cartilage rods for penile reconstruction. *J Urol* 1999; 162: 1119-1121.
89. Kim BS, Yoo JJ, Atala A. Engineering of human cartilage rods: potential application for penile prostheses. *J Urol* 2002; 168(4-2):1794-7.
90. Kwon TG, Yoo JJ, Atala A. Autologous penile corpora cavernosa replacement using tissue engineering techniques. *J Urol* 2002; 168:1754-1758.
91. Chen K, Eberli D, Yoo J, Atala A. Bioengineered corporal tissue for structural and functional restoration of the penis. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 3346-3350.
92. Falke G, Yoo JJ, Kwon TG, Moreland R, Atala A. Formation of corporal tissue architecture in vivo using human cavernosal muscle and endothelial cells seeded on collagen matrices. *Tissue Eng* 2003; 9: 871-879.
93. Park HJ, Yoo JJ, Kershen RT, Moreland R, Atala A. Reconstitution of human corporal smooth muscle and endothelial cells in vivo. *J Urol* 1999; 162: 1106-1109.
94. Kershen RT, Yoo JJ, Moreland RB, Krane RJ, Atala A. Reconstitution of human corpus cavernosum smooth muscle in vitro and in vivo. *Tissue Eng* 2002; 8:515-524.
95. Jackson CJ, Garbett PK, Nissen B, Schrieber L. Binding of human endothelium to Ulex europaeus-coated Dynabeads: application to the isolation of microvascular endothelium. *Journal of Cell Science* 1990; 96(2): 257-62.
96. Kräling BM, Bischoff J. A simplified method for growth of human microvascular endothelial cells results in decreased senescence and continued responsiveness to cytokines and growth factors. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1998; 34(4): 308-15.
97. Seftel AD. Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic, and efficacy profiles. *Clin Cardiol* 2004; 27 (4 suppl1): 114-9.
98. Friedman AJ, Han G, Navati MS, Chacko M, Gunther L, Alfieri A, Friedman JM. Sustained release nitric oxide releasing nanoparticles: Characterization of a novel delivery platform based on nitrite containing hydrogel/glass composites. *Nitric Oxide* 2008; 19: 12-20.
99. Gupta R, Kumar A. Bioactive materials for biomedical applications using sol-gel technology. *Biomed Mater* 2008; 3: 034005.
100. Khan I, Dantsker D, Samuni U, Friedman AJ, Bonaventura C, Manjula B, Acharya SA, Friedman JM. Beta 93 modified hemoglobin: Kinetic and conformational consequences. *Biochemistry* 2001; 40: 7581-92.
101. Khan I, Shannon CF, Dantsker D, Friedman AJ, Perez-Gonzalez-de-Apodaca J, Friedman JM. Sol-gel trapping of functional intermediates of hemoglobin: Geminate and bimolecular recombinations studies. *Biochemistry* 2000; 39: 16099-109.
102. Viitala R, Jokinen M, Rosenholm JB. Mechanistic studies on release of large and small molecules from biodegradable SiO₂. *Int J Pharm* 2007; 336: 382-90.
103. Davies KP, Tar M, Rougeot C, Melman A. Sialorphin (the mature peptide product of Vcsl1) relaxes corporal smooth muscle tissue and increases erectile function in the ageing rat. *BJU Int* 2007; 9: 431-5.
104. Han G, Tar M, Dwaraka SR, Kuppam MA, Friedman A. Nanoparticles as a Novel Delivery Vehicle for Therapeutics Targeting Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2010;7: 224-233.
105. Tar M, Cabrales P, Navati M, Adler B, Nacharaju P, Friedman AJ, Friedman J, Davies KP. Topically Applied NO-Releasing Nanoparticles Can Increase Intracorporal Pressure and Elicit Spontaneous Erections in a Rat Model of Radical Prostatectomy. *J Sex Med* 2014;11(12):2903-14.
106. Wobus AM, Boheler KR. Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev*. 2005 Apr;85(2):635-78.
107. Thomas Ed, Lochte HI Jr, Cannon Jh, Sahler Od, Ferreebe Jw. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest*. 1959; 38:1709-16.
108. Stoltz JF, de Isla N, Li YP, Bensoussan D, Zhang L, Huselstein C, Chen Y, Decot V, Magdalou J, Li N, Roppel L, He Y. Stem Cells and Regenerative Medicine: Myth or Reality of the 21st Century. *Stem Cells Int*. 2015; 2015: 734731. Wu KH, Zhou B, Mo XM. Therapeutic potential of human umbilical cord-derived stem cells in ischemic diseases. *Transplantation Proceedings*. 2007;39(5):1620-1622.
109. Lee ST, Chu K, Jung KH. Slowed progression in models of Huntington disease by adipose stem cell transplantation. *Annals of Neurology*. 2009;66(5):671-681.
110. Chen C, Tambe DT, Deng L, Yang L. Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte. *The American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2013;305(12):C1202-C1208.

111. Carlsson P, Schwarcz E, Korsgren O, Le Blanc K. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes*. 2015;64(2):587-592.
112. Rashid ST, Corbineau S, Hannan N. Modeling inherited metabolic disorders of the liver using human induced pluripotent stem cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(9):3127-3136.
113. Aboushwareb T, Atala A. Stem cells in urology. *Nat Clin Pract Urol*. 2008; 5(11):621-31.
114. Ching-Shwun Lin and Tom F Lue. Stem cells in urology: how far have we come? *Nature Clinical Practice Urology* 2008; 5: 521
115. Kim JH, Lee HJ, Song YS. Treatment of bladder dysfunction using stem cell or tissue engineering technique. *Korean J Urol*. 2014; 55(4):228-38
116. Carr LK, Steele D, Steele S. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19: 881-883.
117. Nikolavasky D, Stangel-Wojcikiewicz K, Stec M, Chancellor MB. Stem cell therapy: a future treatment of stress urinary incontinence. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 61-70.
118. Lin CS, Xin ZC, Wang Z, Deng C, Huang YC, Lin G. Stem cell therapy for erectile dysfunction: a critical review. *Stem Cells Dev* 2012a; 21: 343-51.
119. Zhang H, Albersen M, Jin X, Lin G. Stem cells: novel players in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2012a; 14: 145-55.
120. Bochinski D, Lin GT, Nunes L, Carrion R, Rahman N, Lin CS, Lue TF. The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernosal nerve injury. *BJU Int*. 2004; 94(6): 904-9.
121. Albersen M, Fandel TM, Lin G, Wang G, Banie L, Lin CS, Lue TF. Injections of adipose tissue-derived stem cells and stem cell lysate improve recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med*. 2010; 7(10): 3331-40.
122. Xu Y, Guan R, Lei H, Li H, Wang L, Gao Z, Song W, Xin Z. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells-based micro-tissues in a rat model of post-prostatectomy erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2014; 11(10): 2439-48.
123. Kendirci M, Trost L, Bakondi B, Whitney MJ, Hellstrom WJ, Spees JL. Transplantation of nonhematopoietic adult bone marrow stem/progenitor cells isolated by p75 nerve growth factor receptor into the penis rescues erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *J Urol*. 2010; 184(4): 1560-6.
124. Bae JH, Shrestha KR, Park YH, Kim IG, Piao S, Jung AR, Jeon SH, Park KD, Lee JY. Comparison between subcutaneous injection of basic fibroblast growth factor hydrogel and intracavernous injection of adipose-derived stem cells in a rat model of cavernous nerve injury. *Urology*. 2014; 84(5): 1248.e1-7.
125. Fandel TM, Albersen M, Lin G, Qiu X, Ning H, Banie L, Lue TF, Lin CS. Recruitment of intracavernously injected adipose-derived stem cells to the major pelvic ganglion improves erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Eur Urol*. 2012; 61(1): 201-10.
126. Albersen M, Kendirci M, Van der Aa F, Hellstrom WJ, Lue TF, Spees JL. Multipotent stromal cell therapy for cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012; 9: 385-403.
127. Castiglione F, Hedlund P, Van der Aa F, Bivalacqua TJ, Rigatti P, Van PH. Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2013; 63: 551-60.
128. Fandel TM, Albersen M, Lin G, Qiu X, Ning H, Banie L. Recruitment of intracavernously injected adipose-derived stem cells to the major pelvic ganglion improves erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Eur Urol* 2012; 61: 201-10.
129. He Y, He W, Qin G, Luo J, Xiao M. Transplantation KCNMA1 modified bone marrow mesenchymal stem cell therapy for diabetes mellitus-induced erectile dysfunction. *Andrologia* 2014; 46(5): 479-86.
130. Ichim TE, Warbington T, Cristea O, Chin JL, Patel AN. Intracavernous administration of bone marrow mononuclear cells: a new method of treating erectile dysfunction? *J Transl Med* 2013; 11: 139.
131. Kim IG, Piao S, Lee JY, Hong SH, Hwang TK, Kim SW. Effect of an adipose-derived stem cell and nerve growth factor-incorporated hydrogel on recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Tissue Eng* 2012b;19: 14-23.
132. Kovanecz I, Rivera S, Nolazco G, Vernet D, Segura D, Gharib S. Separate or combined treatments with daily sildenafil, molsidomine, or muscle-derived stem cells prevent erectile dysfunction in a rat model of cavernosal nerve damage. *J Sex Med* 2012; 9: 2814-26.
133. Nishimatsu H, Suzuki E, Kumano S, Nomiya A, Liu M, Kume H. Adrenomedullin mediates adipose tissue-derived stem cell-induced restoration of erectile function in diabetic rats. *J Sex Med* 2012;9: 482-93.
134. Orabi H, Lin G, Ferretti L, Lin CS, Lue TF. Scaffoldless tissue engineering of stem cell derived cavernous tissue for treatment of erectile function. *J Sex Med* 2012; 9: 1522-34.
135. Qiu X, Fandel TM, Ferretti L, Albersen M, Zhang H, Lin G. Both immediate and delayed intracavernous injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction enhances recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Eur Urol* 2012a; 62: 720-7.
136. Qiu X, Villalta J, Ferretti L, Fandel TM, Albersen M, Lin G. Effects of intravenous injection of adipose-derived stem cells in a rat model of radiation

- therapy-induced erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012b;9: 1834–41.
137. Ryu JK, Suh JK. Therapeutic angiogenesis as a potential future treatment strategy for erectile dysfunction. *World J Mens Health* 2012; 30: 93–8.
 138. Sun C, Lin H, YuW, Li X, Chen Y, Qiu X. Neurotrophic effect of bone marrow mesenchymal stem cells for erectile dysfunction in diabetic rats. *Int J Androl* 2012; 35: 601–7.
 139. Ying C, Yang M, Zheng X, Hu W, Wang X. Effects of intracavernous injection of adipose-derived stem cells on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33: 233–40.
 140. You D, Jang MJ, Lee J, Jeong IG, Kim HS, Moon KH. Periprostatic implantation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells potentiates recovery of erectile function by intracavernosal injection in a rat model of cavernous nerve injury. *Urology* 2013; 81: 104–10.
 141. Albersen M, Fandel TM, Lin G, Wang G, Banie L, Lin CS. Injections of adipose tissue-derived stem cells and stem cell lysate improve recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med* 2010a;7: 3331–40
 142. An G, Ji C, Wei Z, Chen H, Zhang J. Engineering of corpus cavernosum using vascular endothelial growth factor-expressing muscle-derived stem cells seeded on acellular corporal collagen matrices. *Urology* 2013; 81: 424–31.
 143. Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, Favilla V, Morgia G, Cimino S. Vascular regenerative therapies for the treatment of erectile dysfunction: current approaches. *Andrology* 2013;1: 533–40.
 144. Jeong HH, Piao S, Ha JN, Kim IG, Oh SH, Lee JH. Combined therapeutic effect of udenafil and adipose-derived stem cell (ADSC)/brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-membrane system in a rat model of cavernous nerve injury. *Urology* 2013; 81: 1108–14.
 145. Kim IG, Piao S, Lee JY, Hong SH, Hwang TK, Kim SW. Effect of an adipose-derived stem cell and nerve growth factor-incorporated hydrogel on recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Tissue Eng* 2012b; 19: 14–23.
 145. Piao S, Kim IG, Lee JY, Hong SH, Kim SW, Hwang TK. Therapeutic effect of adipose-derived stem cells and BDNF-immobilized PLGA membrane in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med* 2012; 9: 1968–79.
 145. Zhang H, Albersen M, Jin X, Lin G. Stem cells: novel players in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2012a; 14: 145–55.
 146. Bahk JY, Jung JH, Han H, Min SK, Lee YS. Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: preliminary report of 7 cases. *Exp Clin Transplant* 2010; 8: 150–60.
 147. Goldstein L, Koehler T. The Medtronic zotarolimus-eluting peripheral stent system for the treatment of erectile dysfunction in males with suboptimal response to PDE5 inhibitors: 6 month results. *J Sex Med* 2012; 9: 111.
 148. Babaev A, Jhaveri R. Angiography and endovascular revascularization of pudendal artery atherosclerotic disease in patients with medically refractory erectile dysfunction. *J Invasive Cardiol* 2012; 24: 236–240.
 149. Mersdorf A, Goldsmith P, Diederichs W. Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients. *Journal of Urology* 1991; 145: 749–58.
 150. Rogers JH, Rocha-Singh KJ. Endovascular therapy for vasculogenic erectile dysfunction. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2012; 14: 193–202.
 151. Basche S, Eger C, Elsebach K. Venous occlusive dysfunction as a cause of erectile impotence: therapy of venous leak with retrograde embolisation of the internal pudendal vein. *VASA* 2003; 32: 47–50.
 152. Courtheoux P, Maiza D, Henriot JP. Study and treatment using an endovascular approach of erectile insufficiency of venous origin. *Journal d Urologie* 1987; 93(1): 37–40.
 153. Courtheoux P, Maiza D, Henriot JP, Vaislic CD, Evrard C, Theron J. Erectile dysfunction caused by venous leakage: treatment with detachable balloons and coils. *Radiology* 1986; 161(3): 807–9.
 153. Schild HH, Mildenerger P, Kersjes W. Effectiveness of platinum wire microcoils for venous occlusion: a study on patients treated for venogenic impotence. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1994; 17: 170–2.
 154. Schild HH, Muller SC, Mildenerger P. Percutaneous penile venoablation for treatment of impotence. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1993; 16: 280–6.
 155. Aschenbach R, Steiner T, Kerl MJ, Zangos S, Basche S, Vogl TJ. Endovascular embolisation therapy in men with erectile impotence due to veno-occlusive dysfunction. *European Journal of Radiology* 2013; 82: 504–50.
 156. Peskircioglu L, Tekin I, Boyvat F. Embolization of the deep dorsal vein for the treatment of erectile impotence due to veno-occlusive dysfunction. *Journal of Urology* 2000; 163: 472–5.
 157. Nakata M, Takashima S, Kaminou T. Embolotherapy for venous impotence: use of ethanol. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2000; 11: 1053–7.
 158. Lim P. *Recent Advances and Research Updates*. 2003; ISSN-0972-4689.
 159. Le B, Colombo A, Mustoe T, McVary K. Evaluation of a Ni-Ti shape memory alloy for use in a novel penile prosthesis. *J Urol* 2013; 189(Suppl.): 502.
 160. Swords K, Martinez D, Lockhart J, Carrion R. A preliminary report on the usage of an intracorporeal antibiotic cast with synthetic high purity CaSO4

- for the treatment of infected penile implant. *J Sex Med* 2013; 10: 1162–1169.
161. Lewis R, Witherington R. Eksternal vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 1997; 15: 78–82.
162. Montague D, Barada J, Belker A, Levine L, Nadig P, Roehrborn C. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. The American Urological Association. *JUrol* 1996; 156: 2007–2011.
162. Lin H, Yang W, Zhang J, Dai Y, Wang R. Penile rehabilitation with a vacuum erectile device in an animal model is related to an antihypoxic mechanism: blood gas evidence. *Asian J Androl* 2013; 15: 387–390.
163. Yuan J, Hoang A, Romero C, Lin H, Dai Y, Wang R. Vacuum therapy in erectile dysfunction—science and clinical evidence. *Int J ImpotRes* 2010a; 22: 211–219.
164. Yuan J, Lin H, Li P, Zhang R, Luo A, Berardinelli F. Molecular mechanisms of vacuum therapy in penile rehabilitation: a novel animal study. *Eur Urol* 2010b; 58: 773–780.
165. Yuan J, Westney O, Wang R. Design and application of a new rat-specific vacuum erectile device for penile rehabilitation research. *J Sex Med* 2009; 6: 3247–325.

KISIM 2

PENİL HASTALIKLAR

Peyronie Hastalığı

9

Bahadır Ermeç • Halil Lütfü Canat • Ateş Kadioğlu

İçindekiler

Tarihçe	145
Etiyoloji.	146
Fizyopatolojisi	146
Tanı ve Değerlendirme	146
Tedavi.	147
Medikal Tedavi.	147
Cerrahi Tedavi	150
Kısaltma Cerrahisi.	152
Uzatma Cerrahisi	154
Penil Protez Cerrahisi.	159
Peyronie Hastalarında Cinsel İşlevler	161
Kaynaklar	162

Tarihçe

Theodoric, 1267 yılında Peyronie hastalığını penis'in 'sert tüberküleri' olarak tanımlamış ve bulaşıcı bir hastalık olduğunu ileri sürmüştür (1). Hastalıktan ilk kez bahseden 1561'de Fallopius'tur. 1687 ve 1688 yıllarında da Hollandalılar tarafından iki ayrı vakada tanımlanmasına rağmen, hastalık 1743 yılında Francois Gigot de LaPeyronie tarafından tarif edilmiştir. LaPeyronie'nin tanımladığı ilk hasta penis boyunca dorsal kurvatüre neden olan "tespik taneleri" şeklinde skar dokusu bulunan bir has-

taydı (2). Peyronie hastalığının nedenleri ile ilgili geçmişten günümüze birçok faktör öne sürülmüştür. 7. yüzyılda Bizans İmparatoru Heraklius'un, penil kurvatürü vardı ve bunun sebebinin yeğeniyle evlenmesi (ensest ilişki) olduğuna inanılmaktaydı (3). 18. ve 19. yüzyıllarda bazı yazarlar tarafından Peyronie hastalığı ile gonore ve sifiliz'in ilişkili olduğu ve yine bu dönemde Dupuytren kontraktürü ile Peyronie hastalığının birlikteliği belirtilmiştir (4). 1942 yılında Wesson'a göre ise, eğer hasta orta yaşlarda 'Doğa'nın Kanunlarını' sürekli bozar hale

gelirse Peyronie hastalığı gelişecektir (4). Ayrıca menopoz ve partner'in vajinal lubrikasyonundaki fizyolojik değişikliklerle de ilişkili olduğuna inanılmaktaydı.

LaPeyronie, hastaların Barages'den(Fransa) gelen maden suyu ile kaplıca tedavisi olması gerektiğini öne sürmüştü. 19. yy'da Curling, Peyronie hastalığı ve sifiliz ilişkisine dayanarak oral ve topikal civa ve iyod tedavilerini denemiştir. Wesson ise, asidifikasyonun plakları eriteceğine inanmaktaydı (4).

Etiyoloji

Prevalans oranı %0.4-9 arasındadır ve erektil disfonksiyon (ED) ile DM hastalarında daha yüksek oranda gözlenmektedir (5,6). Diğer risk faktörleri; lipid anomalileri, iskemik kardiyopati, sigara ve aşırı alkol tüketimidir (7,8). Dupuytren kontraktürü olan hastaların %4'ünde Peyronie hastalığı bildirilirken, Peyronie hastalarında daha sık (%9-39) Dupuytren kontraktürü bildirilmiştir (9,10). Hastaların yaşı tipik olarak 55-60 yaş arasındadır. Peyronie hastalığı, tunika albuginea'nın kazanılmış inflamatuvar hastalığıdır. Hastalık, yüzyıllardır bilinmesine rağmen etiyojisiyle ilgili çok az ilerleme kaydedilmiştir. Bu konuda en çok kabul edilen hipotez, tunika albuginea'nın tekrarlayan mikrovasküler yaralanması yada travmasıdır (11). Travmanın etkisine yanıt olarak makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri ve trombositler travma alanına geçmeye başlarlar ve fibrozise neden olan sitokin, otokoid ve vazoaktif faktörler salgırlar. Ayrıca trombositler, büyüme faktörleriyle birlikte dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF) salgırlar ve hasar bölgesinde fibrin depolanır. Özellikle dönüştürücü büyüme faktörü β'nın (TGF-β) bir ortamda birikmeye başlaması, TGF-β1 salınmasını uyarak sağlıklı olmayan bir iyileşmeyle sonuçlanan inflamatuvar süreç neden olur. TGF-β1 aktive olduğu zaman hücre yüzey reseptörlerine yapışır ve bunun neticesinde kollajenaz baskılanmasıyla bağ dokusu

sentezi başlar (12,13). Ek olarak travma ile tunikanın elastin içeriği değişir ve elastikiyetinin bozulması skarlaşma ile sonuçlanır. TGF-β1'in Peyronie plağı oluşumuyla ilgili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Tedavide, TGF-β1 sinyalinin engellenmesi Peyronie hastalığının önlenmesi ve tedavisinde etkili olabilir.

Fizyopatolojisi

Hastalığın iki fazı vardır(14). Birincisi olan akut inflamatuvar faz, semptomların dinamik ve değişebildiği dönemdir. Flak durumda ağrı yada ağrılı ereksiyon ve tunikada palpabl nodül yada plak ile ilişkilidir. Bu fazda penil kurvatur gelişmeye başlar. İkincisi olan fibrotik faz ise, semptomlar'ın en az 3 ay stabilize olduğu yani deformitenin ilerlemediği dönemdir. Ağrı olabilir ama daha seyrek. Sert, palpabl, kalsifiye plaklar bu dönemde oluşmaktadır. Penil kurvatur zamanla hastaların %30-50'sinde kötüleşirken, %47-67'sinde stabil kalmaktadır. Spontan iyileşme, hastaların sadece %3-13'ünde bildirilmiştir (7,15,16). Ağrı, hastaların %35-45'inde hastalığın erken fazında görülmektedir ve hastalık başladıktan sonra 12 ay içinde %90'ında düzelmektedir (15-17).

Tanı ve Değerlendirme

Başlangıç değerlendirmesinde, semptomlar, ne zaman başladığı, süreleri (ereksiyonda ağrı, palpabl nodül, kurvatur, uzunluk, rijidite ve çevresi) ve erektil fonksiyon durumu hakkında bilgi edinilir. Hellstrom ve ark. ları tarafından hastalığa özgü soru formu oluşturulmuş ve klinik kullanım için doğrulanmıştır (Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ)). Bu formda; 1) psikolojik ve fiziksel semptomlar, 2) penil ağrı, ve 3) rahatsız edici semptom başlıkları altında 15 soru hazırlanmıştır (18). En dikkat edilmesi gereken, medikal tedavi yada cerrahi tedavi zamanlaması için hastalığın aktif olup olmadığıdır. Aktif faz, kısa hastalık süresi, ağrılı ereksiyon yada penil

kurvatürde yakın zamanda değişiklik ile birlikte iken, ağrının düzelmesi ve en az 3 aylık kurvatür stabilizasyonu hastalığın kronik faziyla uyumludur ve endikasyonu olan hastalar cerrahi müdahaleye yönlendirilmelidir (15). Muayene, rutin genitoüriner sistem değerlendirmesi ile başlar. Ellerde Dupuytren kontraktürü veya ayaklarda plantar fasyanın Ledderhose skarı tespit edilebilir (16). Penis muayenesinde, nodül yada plak palpasyonu mümkündür. Plak lokalizasyonunun en sık gözlemlendiği kısım, penis dorsalindeki orta-şaft kısmıdır. Plak boyu ile kurvatür derecesi arasında korelasyon yoktur (19). Ultrason (US) ile plak boyutunun ölçümü hatalı sonuç vermektedir ve günlük pratikte önerilmemektedir (20). Doppler US, vasküler parametrelerin değerlendirilmesi için gerekebilmektedir (21). Ereksiyon sırasındaki uzunluk ölçümü, tedavi kararını etkileyebileceğinden önemlidir (22). Ereksiyon sırasında kurvatürün değerlendirilmesi zorunludur. Bunun için tercihen evde doğal ereksiyon sağlanarak kendisinin fotoğraf çekmesi veya vakum ereksiyon cihazı veya intrakavernözal vazoaktif ajan enjeksiyonu kullanılmaktadır (23). Eğer hastaya herhangi bir invaziv işlem planlanıyorsa intrakavernözal enjeksiyon yapılmalıdır. Peyronie hastalarında ED sıklığı (>%50) fakat Peyronie hastalığından önce mi sonra mı başladığı önemlidir (7,19). ED varlığı ve psikolojik faktörler tedavi stratejisini etkileyebilmektedir (21). Peyronie hastalığının yaşam kalitesine negatif etkisi vardır. Peyronie hastalığı olan birçok erkekte duygusal rahatsızlık, depresif semptomlar ve ilişkilerinde problemler vardır ve bu depresif semptomlar sürekli bir şekilde devam etmektedir. Tedavi öncesi ve sırasında bu sıkıntıların değerlendirilmesi önemlidir (24).

Tedavi

A. Medikal Tedavi

Konservatif tedavi, öncelikle hastalığın erken evresindeki hastalar için uygulanmaktadır

TABLO 1. Peyronie hastalığında cerrahi dışı tedaviler (EAU Kılavuzu 2015)

Oral tedaviler
Vitamin E
Potasyum para-aminobenzoat (Potaba)
Tamoksifen
Kolşisin
Karnitin asetil esterleri
Pentoksifilin
PDE5i (fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü)
Intralezyonel tedaviler
Streoidler
Verapamil
Klostridyum kollajenaz
İnterferon
Topikal tedaviler
Verapamil
İyontoforez
Düşük yoğunluklu ekstrakorporal şok dalga tedavisi (LIESWT)
Traksiyon cihazı
Vakum cihazı

(16,25). Tedavi seçenekleri; oral farmakoterapi, intralezyonel enjeksiyon tedavisi ve topikal tedavidir (tablo 1). Peyronie hastalığının konservatif tedavi çalışmalarının sonuçları bazı metodolojik problemlerden (kontROLSUZ çalışmalar, sınırlı hasta sayısı, kısa tedavi süresi gibi) dolayı sıklıkla çelişkilidir ve günlük pratikte önerilmesini zorlaştırmaktadır (26). Ayrıca, konservatif tedavinin hastalığın erken ve geç dönemleri açısından belirgin hasta popülasyonlarındaki etkinliği ile ilgili henüz veri bulunmamaktadır.

a) Oral tedaviler

Vitamin E: Bir tokoferol olan vitamin E, antioksidandır. Geniş kullanılabilirliği, ucuz ve güvenli olması nedeniyle ürologların büyük çoğunluğu tarafından günde bir veya iki kez 400 IU olarak

reçetelenmektedir (27). Çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, plak boyutu ve penil deformite üzerine etkileri açısından plaseboyla arasında fark olmadığı görülmüştür (28). Ayrıca, yüksek doz vitamin E kullanımının uzun dönemde kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileriyle ilgili çelişkili kanıtlar da vardır (29). EAU ve AUA kılavuzlarında önerilmemektedir.

Potaba: Antifibrotik etkinliği nedeniyle kullanılmıştır (30). Başlangıç yayınlarda penil kurvaturde, plak boyutunda ve ereksiyon sırasında penil ağrıya iyileşme bildirilmiştir (31). Prospektif, çift kör, kontrollü 41 hastalık çalışmada, Potaba (12g/gün 12 ay) penil ağrıya anlamlı iyileşme sağlarken, penil kurvatur ve plak boyutunda iyileşme görülmemiştir (32). Benzer başka bir 103 hastalık seride, penil plakta anlamlı gerileme saptanırken, kurvatur ve ağrı üzerine etkisi görülmemiştir (33). Bununla birlikte, Potaba kullanan grupta kurvatur stabil kalmıştır. Tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler, mide bulantısı, iştahsızlık, kaşıntı, anksiyete, titreme, soğuk terleme, konfüzyon ve konsantrasyon güçlüğüdür fakat ciddi yan etki bildirilmemiştir (34). EAU kılavuzunda öneri düzeyi C'dir.

Tamoksifen: Non-steroidal östrojen reseptör antagonistidir ve fibroblastlardan dönüştürücü büyüme faktörüβ1 (TGFβ1) salınımını düzenlemektedir. Başlangıç yayınlarda ağrı, kurvatur ve plak boyutunda azalmada iyileşmeler bildirilmesine rağmen (35), plasebo kontrollü randomize çalışmada (geç dönem, 25 hasta), hastalara günde iki kez 20 mg 3 ay boyunca tamoksifen verilmiş, ağrı, kurvatur, plak boyunda anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir (36). EAU ve AUA kılavuzlarında önerilmemektedir.

Kolşisin: Anti-inflamatuvar etkinliği nedeniyle kullanılmaktadır (37). Sadece kontrolsüz çalışmalar olduğu için klinik veriler dikkatli yorumlanmalıdır. Başlangıç sonuçlarda kolşisin alan (0.6-1.2 mg/gün, 3-5 ay) hastaların (n:24) yarısında plak boyutunda küçülme, ağırlı ereksiyonlarda ve kurvaturde düzelme görülmüştür (38). Benzer sonuçlar, başka kontrollü olmayan çalışmalarda da gösterilmiştir (39). Tedaviye bağlı yan etki olarak, bulantı, kusma ve diyare bildirilmiştir (37). EAU kılavuzunda önerilmemektedir.

Karnitin asetil esterleri: Asetil-L-karnitin ve propiyonil-L-karnitin, asetil koenzim-A'yı inhibe ederek insan endotelial hücrelerinde antiproliferatif etki göstermektedir. 48 Peyronie hastasından oluşan çift kör, randomize kontrollü çalışmada, hastalar 3 ay boyunca günde 2 defa 20 mg tamoksifen ve günde 2 defa 1 gr asetil-L-karnitin kullanmak üzere randomize edilmiştir. Asetil-L-karnitin tamoksifen'e göre ağrıyı ve kurvaturü azaltmada ve hastalık ilerlemesini önlemede anlamlı derecede daha etkili bulunmuş, plak boyutunun azalmasında ise her ikisi de anlamlı etki göstermiştir (40). Ayrıca, intralezyonel verapamil (haftada 10 mg 10 hafta) ile propiyonil-L-karnitin kombinasyon tedavisinin (2gr/gün 3 ay) kurvatur, plak boyutu ve hastalık ilerlemesini azaltmada intralezyonel verapamil ile tamoksifen (40mg/gün 3 ay) den anlamlı derecede daha etkili olduğu bulunmuştur (41). EAU ve AUA kılavuzlarında önerilmemektedir.

Pentoksifilin: TGFβ1 down-regülasyonu ve fibrinolitik aktivite artışına neden olan non-spesifik fosfodiesteraz inhibitörüdür (42). Ayrıca, artmış NO seviyeleri Peyronie hastalığının ilerlemesinin önlenmesi veya fibrozis'in tersi yönünde etkileri olabilmektedir. Olgu sunularından elde edilen ilk bilgilerde, 6 ay boyunca günde 3 kez 400 mg pentoksifilin ile penil kurvaturde ve ultrasonda plak bulgularında iyileşme görülmüştür (43). EAU ve AUA kılavuzlarında önerilmemektedir.

PDE5i: Peyronie hastalığındaki gibi plak oluşturulan hayvan çalışmalarında kollajen/düz kas ve kollajen III/kollajen I oranlarını azalttığı, ayrıca apoptotik indeksi arttırdığı gösterilmiştir (44).

PDE5i'nin, akut yaralanmalar sonrası inflamasyon ve fibrozis'den sorumlu olan oksidatif stresi azaltarak doku yenilenmesini inhibe ettiği ileri sürülmektedir. Retrospektif kontrollü bir çalışmada, 6 ay boyunca günde 2.5 mg tadalafil verilen grupta septal skar iyileşmesi (%69) kontrol grubuna göre (%10) anlamlı daha iyi bulunmuştur. Fakat çalışma penil deformitesi olmayan sadece septal skarlı hastalarda yapılmıştır (45). EAU kılavuzunda önerilmemektedir.

b) İntralezyonel tedaviler

Steroidler: Kollajen sentezini azaltması, immün cevabın baskılanması ve fosfolipaz A2 inhibisyonu yoluyla Peyronie plak ilerlemesinden sorumlu inflamatuvar çevreye karşıt etki ettiği düşünülmektedir (46). Küçük, non-randomize çalışmalarda penil plak boyutunda ve ağrıda azalma bildirilmiştir (47,48). Tek-kör, plasebo kontrollü çalışmada penil deformite, penil plak boyutu ve ağrı açısından anlamlı fark görülmemiştir(49). Yan etkileri; doku atrofisi, deri incelmesi ve immunsupresyon'dur (47). EAU kılavuzunda önerilmemektedir.

Verapamil: Bir kalsiyum antagonisti olan verapamilin kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanların ekzositozunu engellemesiyle etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (50). Yapılan çalışmalarda, penil kurvatur ve plak boyutunda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (51-53). Bu bulgular, akut fazda kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte randomize, plasebo kontrollü çalışmada plak boyutu, kurvatur ve ağrı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (54). Bir olgu serisi çalışmasında, genç yaş ve büyük kurvaturü sahip olmanın pozitif kurvatur sonuçları açısından öngörücü olduğu bulunmuştur (55). EAU ve AUA kılavuzlarında öneri düzeyi C'dir.

Klostridyum kollajenaz (KK): Peyronie hastalığı plağının ana komponenti olan kollajen'i selektif olarak etkileyen, kromatografik olarak

saflaştırılmış bakteriyel enzimdir (56-58). **KK; palpabl plağı olan, kurvaturü 30 derece ile 90 derece arasında olan ve erektil fonksiyonları tam olan, yetişkin Peyronie hastalarında FDA onayı almıştır.** İki bağımsız, çift kör, plasebo kontrollü çalışmadaki bulgular (IMPRESS I ve IMPRESS II), KK'nın penil kurvatur ve psikolojik açıdan olumlu sonuçlardaki etkinliği ve tolerabilitesini ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmalarda, 24 hafta boyunca 8 enjeksiyon'a kadar 10.000 U KK uygulanmıştır ve takip süresi 1 yıldır. Plasebo grubunda semptom süreleri, Impress I 57.6 ay ve Impress II 40.8 ay, kollajenaz grubunda Impress I 46.8 ay ve Impress II 50.4 ay, başlangıç kurvatur dereceleri plasebo grubunda Impress I 49 ve Impress II 49.6 derece, kollajenaz grubunda Impress I 48.8 ve Impress II 51.3 derecedir. 1 yıllık takipte kollajenaz grubunda kurvaturde ortalama 17 derece azalma gözlenirken, plasebo grubunda ortalama 9.3 derece azalma saptanmıştır. Peyronie hastalığı sorgu formu skoru, kollajenaz grubunda anlamlı derecede azalırken, plasebo grubunda bu etki gözlenmemiştir. En sık görülen yan etkiler, enjeksiyon tarafında görülen penil ağrı, penil ödem ve ekimozdur (59). KK, kurvatur tedavisi için kullanılırken ağrı ve ED için kullanılmamaktadır. Kum-saati deformitesi, ventral kurvaturde, kalsifiye plaklarda yada penis taban proksimalinde lokalize plaklarda kullanımı, klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. KK, ciddi yan etkileri nedeniyle ABD'de bu konuda eğitimlerini tamamlamış sağlık profesyonelleri tarafından sadece uygulanabilmektedir (60). EAU ve AUA kılavuzlarında öneri düzeyi B'dir.

İnterferon: α -2b, fibroblastlardan fibroblast proliferasyonunu, ekstrasellüler matriks üretimi ve kolajen üretimini azalttığı ve in-vitro olarak Peyronie hastalığı plaklarında yara iyileşme sürecini geliştirdiği gösterilmiştir (61). İntralezyonel enjeksiyonlar (12 hafta, haftada 2 kez 10 ml izotonik içinde 5×10^6 Ü), plaseboya göre kur-

vatür, plak boyutu ve yoğunluğu, ağrı iyileşmesi açısından anlamlı derecede etkili bulunmuştur (62,63). Yan etkileri; miyalji, artralji, sinüzit, ateş ve grip benzeri semptomlardır ve enjeksiyon öncesi nonsteroidal antiinflamatuar (NSAII) ilaçlar ile etkili olarak tedavi edilebilmektedir. EAU ve AUA kılavuzlarında öneri düzeyi C'dir.

c) Topikal tedaviler

Topikal Verapamil: Penil şafta topikal tedavi uygulaması ile tunika albuginea'da yeterli seviyede aktif bileşik elde edildiğine dair kanıt bulunmamaktadır (64). İlacın dokuya ulaştırılması için iyontoforez veya elektromotif tedaviler geliştirilmiştir. Bu konuda verapamil ve deksametazonla yapılan çalışmalarda istatistiksel anlamlı iyileşmeler gösterilememiştir (65,66). AUA kılavuzunda önerilmemekte, EAU kılavuzunda öneri düzeyi C'dir.

Düşük yoğunluklu ekstrakorporal şok dalgası tedavisi (Low-intensity extracorporeal shockwave therapy) (LiESWT): Peyronie hastalığındaki etki mekanizmasıyla ilgili bazı hipotezler olmakla birlikte hala net değildir. Birinci hipotez, LiESWT, penil plakta direkt olarak zarar verici ve remodeling etki göstermektedir. İkinci hipotez, inflamatuvar bir tepki olarak ısı üreterek damarlanma artışı ve makrofaj aktivite artışı ile plak lizisi ve sonunda plak rezorpsiyonuna yol açmaktadır (67). Aynı zamanda şok dalgaları hedef dokularda mikrotravma ve mekanik stress'e yol açarak biyolojik reaksiyonları uyarmaktadırlar. Bunun sonucunda anijojenik faktörler salınarak dokularda neovaskülarizasyonu tetiklemekte ve takiben kan akımı iyileşmektedir. Kontrolsüz çalışmaların çoğunda anlamlı iyileşme gösterilememiştir (68-70). Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada sadece penil ağrıda anlamlı iyileşme bildirilmiştir(71). ESWT'nin, EAU ve AUA kılavuzlarında penil kurvatur ve plak boyutunun azaltılması için kullanımı önerilmemekle birlik-

te, penil ağrının azaltılması için kullanılabileceği bildirilmektedir.

Traksiyon cihazı: Dupuytren kontraktüründe sürekli traksiyon uygulanması parçalayıcı enzimlerin aktivitesini arttırmaktadır. Bu durum, gerilme direncinin kaybına yol açmakta ve yeni kollajen sentezi artmaktadır(72). Bu görüşe benzer olarak 10 Peyronie hastasını içeren kontrolsüz çalışmada, 6 ay boyunca günde 2-8 saat traksiyon uygulanmıştır (73). Tüm hastaların gerilmiş penis boyunda (0.5-2 cm) ve çapında (0.5-1cm) iyileşme, kurvaturde ortalama %33 düzelme ve dört hastada hinge etkisinde düzelme görülmüştür. Tedavi, günlük 2-8 saatlik kullanım nedeniyle rahatsız edici ve zahmetlidir. Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Bir başka prospektif çalışmada ise, penil kurvaturde (ort. 20°) anlamlı azalma, erektil fonksiyonda da anlamlı iyileşme görülmüştür. Daha da önemlisi, ameliyat ihtiyacı hastaların % 40'ında azalmıştır (74). EAU kılavuzunda öneri düzeyi C'dir.

Vakum cihazı: Uygulaması, traksiyon cihazlarının prensiplerini taşımaktadır. Etkinliği, kontrolsüz bir çalışmada değerlendirilmiştir (75). Hastaların yarısı sonuçlardan memnun kalmış, kalan hastalarda da cerrahi düzeltme yapılmıştır. EAU kılavuzunda öneri düzeyi C'dir.

B. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, Peyronie hastalığı için altın standart olup, penil deformitelerin düzeltilmesi için en güvenilir ve sürdürülebilir sonuçlar sahiptir. Cerrahi tedavi endikasyonları:

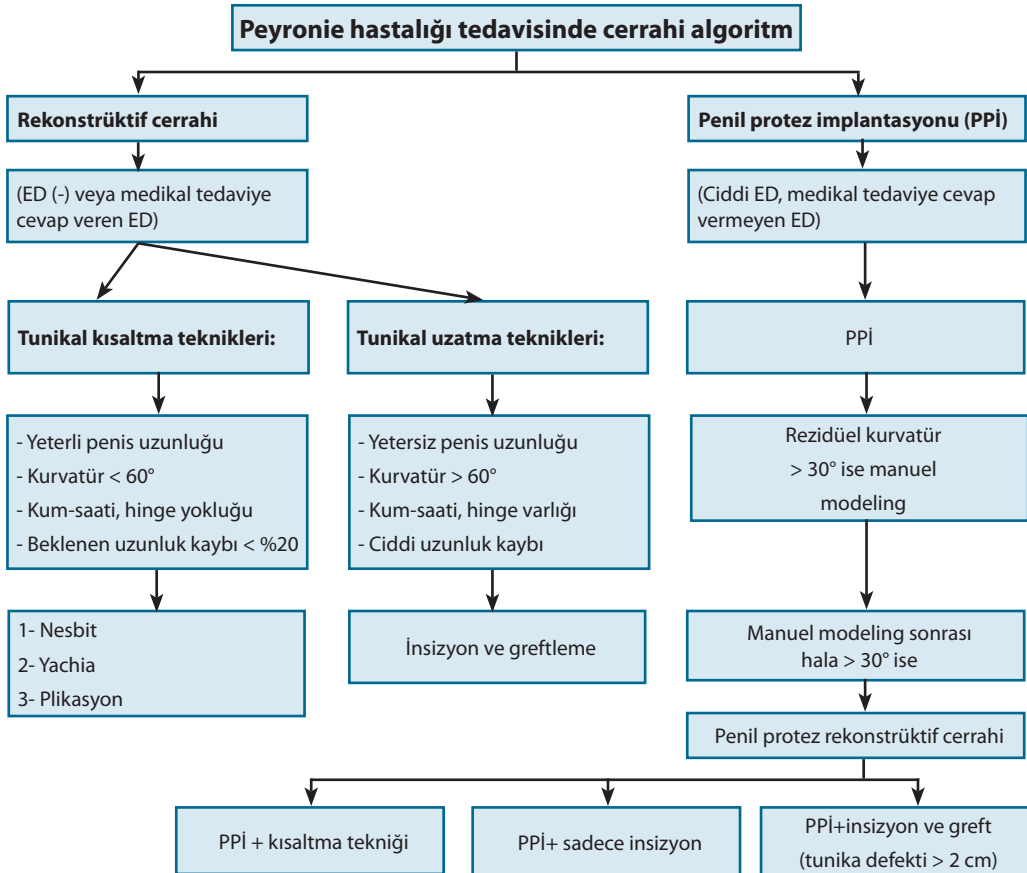
- 1) Stabilizasyon sonrası (hastalık başladıktan 12 ay sonra ya da en az 6 ay süreyle deformitenin stabil kalması ve ağrı olmaması),
- 2) Penetrasyonu zorlaştıran ciddi penil kısalık ve deformite varlığı,
- 3) Plak kalsifikasyonu,
- 4) Konservatif tedavi başarısızlığı sonrası ya da hastanın kesin tedavi isteği (76-78),

Her hasta için uygun prosedürün seçimi, cerrahi sonuçların ve penil deformitenin mevcut durumunun doğru anlaşılmasına bağlıdır. **Cerrahi teknik seçiminde, erektil kapasitenin değerlendirilmesi anahtar rol oynamaktadır.** Diğer önemli konular; kurvatürün derecesi ve yönü, penil uzunluk, ciddi çentik yada kum saati deformitesi ve cerrahi sonuçlarla ilgili hasta beklentisidir (79).

Peyronie hastalarının çoğu depresyon altındadır. Kendilerine güvenleri azalmıştır ve cerrahi rekonstrüksiyonla ilgili, elde edilemeyecek beklentileri vardır (24). Hastalara fonksiyonel düzlük (kurvatür 20 dereceden az) hedefinin

anlatılmasından beri, %49 hastada kurvatürleri ile ilgili algılarının objektif değerlerle bağlantılı olduğu görülmüştür (80,81). Uzunluk kaybı, en çok plikasyon prosedüründe, özellikle ventral kurvatür varsa görülmektedir (22). Ayrıca, cerrahi girişimden bağımsız olarak rijidite azalabilmektedir. Özellikle insizyon ve greftleme tekniğinde postoperatif ED riski artmaktadır.

Tüm bu verilerin ışığında, olası cerrahi riskler ve hedefler hasta ile konuşularak bilinçli bir karar alınması sağlanmalıdır. Bu olası riskler: Anatomik düzeltmede başarısızlık / rekürrens, gerilmiş / erekte penil uzunluk kaybı, penil rijiditede azalma, cinsel his azalması ve gecikmiş orgazmdir.



Şekil 1. Peyronie hastalığında cerrahi algoritım

Kısaltma Cerrahisi

Nesbit yöntemi: 1965 yılında Nesbit tarafından tanımlanmıştır. Bu metod, kurvatürün en belirgin olduğu tarafın tam tersinin olduğu alandaki tunika albuginea'dan elipsoid doku eksizyonu esasına dayanmaktadır (82). Defekt kapatıldıktan sonra penisin konveks tarafı kısaltacaktır. Kurvatürün yönüne bağlı olarak, nörovasküler demet (NVB) veya korpus spongiozum mobilizasyonu gerekebilir. NVB mobilizasyonu, cerrahın tecrübesine bağlı olarak lateral yada medial diseksiyonla yapılır (83). Kadioğlu ve ark.ları tarafından her iki diseksiyon tekniğinin karşılaştırıldığı çalışmada, medial diseksiyon tekniği ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde operasyon süresinin daha kısa olduğu (98 dk vs 120 dk), postoperatif sonuçların ise benzer olduğu tespit edilmiştir (84). Yapılan çalışmalarda komplet penil düzelme oranları %79-100, genel hasta memnuniyeti %67-100 ve tüm hastalarda 3cm'e kadar penil kısalma rapor edilmiştir (85-90). Postoperatif ED minimaldir.

Son yıllarda, nesbit operasyonunun modifikasyonları ile ilgili yayınlar bildirilmiştir. Egydio ve ark.ları, çok sayıda küçük (3x2 mm) yüzeysel tunika albuginea eksizyonları yapılan ve bu eksizyonların PDS sütürler ile kapatıldığı bir teknik tanımlamışlardır. 211 hastalık seride, %100 memnuniyet, %99 düzelme, %100 rekürrens'in olmadığı sonuçlar bildirilmiştir. Fakat, kısa takip süresi (19 ay) ve sadece konjenital penil kurvatür hastalarını içermesi nedeniyle bundan sonraki çalışmalar ile doğrulanmasına gereksinim vardır (89). Başka bir modifikasyon, Schwarzer ve ark.ları tarafından tanımlanmıştır. Korpus kavernoza yapılıan "U" insizyon ile oluşturulan tunika albuginea flepleri, tunika'nın altında kalacak şekilde su sızdırmaz sütürler ile yerleştirilir. 50 hastalık seride takip süresi 27 ay, penil düzelme %94, memnuniyet %86, penil kısalma %78 ve ED %13 olarak rapor edilmiştir (91).

Yachia yöntemi: Heineke-Mikulicz prensibine dayanmaktadır. Tunika albuginea'da longitudinal tek uzun ya da küçük multipl insizyonlar horizontal olarak kapatılmaktadır (92). Komplet penil düzelme oranları %73-%100 arasındadır (92-95). Bu yöntem, cerrahi tecrübe gerektirdiği için çoğunlukla kullanılmamaktadır. Buna rağmen cinsel tıp ile uğraşan ürologların cerrahi bilgileri içinde yer almalıdır. Nesbit ve Yachia yöntemlerinde görülen memnuniyetsizliklerin ana sebepleri, NVB'nin kaldırılması ve kavernoza doku bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkan penil dokunma hissi kaybı (%24) ve ED'dir (%12).

Plikasyon prosedürü: Essed-Schroeder tarafından tanımlanmıştır. En az invaziv olduğu için en sık kullanılan yöntemdir. Tunika albuginea eksizyonu ya da nörovasküler demet (NVB) mobilizasyonuna ihtiyaç olmadan tunikanın konveks tarafına nonabsorbable sütürler konulmaktadır(96). Diğer yöntemlerde olduğu gibi penil kısalma ile sonuçlanmaktadır. Bu yüzden, yeterli penil uzunluğa sahip, stabilize deformatsiyon olmadan iyi erektil fonksiyonları olan hastalara önerilmelidir. NVB mobilizasyonu yapılmadığı için, penil duyuda azalma ve ejakülasyon gecikmesi gibi komplikasyonlar daha az gözlenmektedir. Komplet düzelme oranları ortalama %90, postop. ED oranları ortalama %10 civarında bildirilmiştir (97,22,98,99). En son yapılan 89 hastayı içeren bir çalışmada ise, penil düzelme %91, iyi erektil fonksiyon oranı %89, penil kısalma (1.5-3 cm) ve glans sensitivite azalması %9-22.5 olarak bildirilmiştir (100).

Gholami ve Lue, kurvatürün derecesine bağlı olarak çok sayıda paralel plikasyonların yapıldığı 16-nokta (iki çift plikasyon) ve 24-nokta (üç çift plikasyon) plikasyonları tanımlamışlardır. Tunika insizyonu ya da doku eksizyonu yapılmamaktadır. Ortalama 2.6 yıl takip edilen 116 hastanın %93'ünde düzelme görülmüştür. Sadece %4 hastada erektil fonksiyonlar azal-

TABLO 2. Tunikal kısaltma tekniklerinin sonuçları.

Çalışma	N=	Ortalama takip (ay)	Sonuçlar(%)			
			Penil düzelme	Penil kısaltma	Postoperatif erektil disfonksiyon	Genel memnuniyet
Nesbit Yöntemi						
Ralph ve ark. (1995)	359	RE	82	100	2	RE
Licht ve ark.(1997)	28	22	79	37	4	79
Syed ve ark.(2003)	57	84	90.5	50	RE	76
Savoca ve ark. (2004)	218	89	86.3	17.4	11.5	83.5
Bokarica ve ark. (2005)	40	81	87.5	100	5	RE
Rolle ve ark. (2005)	50	8	100	78	0	94
Horstmann ve ark. (2010)	16	70	97	72	9	62
Kuehhas ve ark. (2012)	211	19	99	RE	0	100
Schwarzer ve ark.(2012)	50	27	94	78	13	86
Yachia Yöntemi						
Yachia (1990)	10	RE	100	0	RE	100
Mufti et al (1990)	8	31	RE	RE	RE	62.5
Licht ve ark. (1997)	30	12	93	67	0	83
Rehman ve ark. (1997)	26	22	73	100	7.6	78
Daitech ve ark. (1999)	14	24.1	93	57	7	79
Giammusso et al (2004)	12	20	100	67	8	83
Lopes ve ark. (2013)	117	14	75	100	1	88
Plikasyon teknikleri						
Geertsens ve ark.(1996)	28	34	57	RE	3.5	82
Thiounn ve ark. (1998)	29	34	79	8.4	38	62
Schulthesise ve ark. (2000)	21	40	57	76	9.5	RE
Chahal ve ark. (2001)	44	49	29	90	36	RE
Gholami (2002)	132	31	85	41	3	96
Van der horst (2004)	28	30	82	74	35.7	67.8
Greenfield ve ark. (2006)	68	29	99	7.3	7.3	98.5
Paez ve ark. (2007)	76	70.5	42	RE	47	RE
Taylor ve ark. (2008)	61	72	87	18	12	82
Kim ve ark. (2008)	26	RE	65	69	19	65
Dugi ve ark. (2010)	48	21	100	0	2	93
Horstmann ve ark. (2010)	16	70	97	72	9	62
Adibi ve ark. (2012)	102	15	96	14	4	92
Hudak ve ark. (2013)	154	14	96	78	93	95
Lacona ve ark. (2012)	47	24	95	60	0	95
Cantoro ve ark. (2014)	89	103	91	22.5	11	RE

RE:Rapor edilmemiştir.

mıştır. Bununla birlikte, %15 hastada nüks görülürken, yaklaşık %41 hasta penil kısalmadan şikayet etmiştir (101).

Penoskrotal plikasyonda, kurvatürün maksimum tarafının ters tarafındaki penoskrotal kavşak kısmına 2 cm'lik longitudinal insizyon yapılır ve tunika albuginea'ya ulaşılır. Paralel sütürlere, uretraya paralel vertikal matris olarak yerleştirilir. 45 hastalık seride tüm hastalarda penil düzelme görülürken, genel memnuniyet oranı %93'dür. Fazla olmayan hasta sayısı ve sınırlı takip sayısına rağmen tüm kurvatürlere uygulanması konusunda umut verici olarak tanımlanmıştır. En büyük avantajı, sirkumsizyon yapılmamasına bağlı distal iskemik ve lenfatik komplikasyonların önlenmesidir (102). Yakın zamanda yapılan %43'ünün ciddi veya biplanar kurvatürü olduğu 109 hastayı içeren bir çalışmada, sadece %4 hastada rezidüel kurvatür, %14 hastada da ED ve penil kısalma bildirilmiştir (103).

Tunika albuginea plikasyonu (TAP), Baskin-Duckett yönteminin modifikasyonudur. Bu teknikte plikasyon, tunika kesilmesi, sonrasında ters şekilde dikilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Levine ve ark. larının 100 hastalık serisinde, ortalama kurvatür derecesi 49'dur. 72 aylık takipte %93 hastada 30 dereceden az kurvatür bildirilmiştir (22). Levine'nın ikinci çalışmasında, postoperatif 3 ay traksiyon terapisi'nin 1.5 cm'lik uzunluk kaybını önlediği gösterilmiştir (104).

Plikasyon prosedürlerinin en büyük avantajları; basit olması, diğer kısaltma tekniklerinden daha az invaziv olması ve NVB'ı koruma konusundaki üstünlüğüdür. Dezavantajları; penil kısalma (her 30 dereceye 1 cm), NVB mobilizasyon yapıldığında, NVB yaralanma ihtimali ve ventral kurvatürlerde daha fazla uzunluk kaybı, daha uzun plikasyon gerekirse var olan kum-saati deformitesi yada hinge etkisinde büyümedir. Plikasyon teknikleri, günümüzde yaygın cerrahi tecrübe ve ventral kurvatürler dışındaki

başarı potansiyeli nedeniyle daha fazla kullanılmaktadır.

Uzatma Cerrahisi

Ciddi uzunluk kaybı olan, kurvatürü 60 dereceden fazla veya belirgin kum-saati deformitesi olan fakat ED'si olmayan hastalar için uygundur. Penis, konveks yüzünde, plağında bulunduğu en belirgin noktadan insize edilir ve oluşan defekt greft ile kapatılır. Total plak eksizyonu, veno-oklüziv mekanizmada bozulmaya ve yüksek oranda ED'ye yol açtığı için, yerini plak insizyonuna bırakmıştır (105,106). Farklı greft materyalleri kullanılmasına karşın cerrahi teknik genellikle aynıdır. Sirkumsizyon insizyonunu takiben penis derisi deglove edilir. Artifiyel ereksiyon ile penil uzunluk ve kurvatür gözlenir. Plak lokalizasyonuna göre medial ya da lateral NVB diseksiyonu tercih edilir. Medial diseksiyon, derin dorsal venin kaldırılmasını takiben derin dorsal ven yatağından uygulanmaktadır ve izole dorsal plaklarda tercih edilir. Lateral diseksiyon, lateral kurvatür yada kum-saati deformitesi olan hastalarda gerekebilir. NVB diseksiyonunu, loop büyütme altında sağlıklı dokuya kadar (yaklaşık 1 cm) yapmak gerekmektedir. Daha sonra plak insizyonu yapılır ve greft materyali yerleştirilip sütüre edilerek tunikal doku bütünlüğü sağlanır. Double-Y(Egydio) ve H-shape olmak üzere iki insizyon tekniği tanımlanmıştır. Bu tekniklerin üstünlüğü ve ideal insizyon konusundaki literatür tartışmalıdır (107). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, insizyon tekniklerinin geometrik analizleri ve penil kısalma, kontralateral tarafa eğilme, greft alanının fazla veya az tahmin edilmesi gibi eksiklikleri rapor edilmiştir. Yazarlar tarafından, modifiye double-Y insizyon ideal teknik olarak önerilmiştir (108).

Greft materyalleri; Otolog, allogreft, xenogreft ve sentetik greftler. (Tablo 2)

Sentetik materyaller, artmış enfeksiyon riski, greft tarafındaki inflamasyonun fibroze yol

TABLO 2. Greft tipleri (EAU Kılavuzu 2015)

Otolog greftler
Dermis
Ven greftleri
Tunika albuginea
Tunika vajinalis
Fasya temporalis
Bukkal mukoza
Allogreftler
Kadavra perikardiyumu
Kadavra fasya lataşı
Kadavra dura mater
Kadavra dermisi
Xenogreftler
Domuz ince barsak mukozası
Sığır perikardiyumu
Domuz dermisi
Sentetik greftler
Gore-tex
Dacron

açması, elastik olmamasına bağlı gelişen kont-raktür ve allerjik reaksiyon riski nedeniyle artık kullanılmamaktadır (109).

İdeal greft materyali; kullanışlı, esnek, ucuz, enfeksiyona dirençli ve erektil kapasiteyi koruyucu özelliklerde olmalıdır. Greft tipi de; cerrahın tecrübesine, hasta tercihine ve deformatenin tipine göre belirlenmektedir. Greft materyalinin seçimi, postop. ED ile ilişkili olmasına rağmen, preop. erektil kapasite ve cerrahi yöntem seçimi de ED ile yakın ilişkilidir. Greft cerrahisi sonrası bağımsız ED risk faktörleri şunlardır. 1) Preoperative kurvatür derecesi (>60) 2) Preoperatif veno-oklüziv disfonksiyon, 3) İnsizyon tipi (Egydio), 4) Hasta yaşı (>55), 5) Preoperatif ED varlığı'dır (110).

Otolog greftler; alıcı greftinden türetilmiştir. Bu greftler, lokal inflamatuvar reaksiyon insidansının azalmasıyla dokuya kolay yerleşti-

rilme avantajı sağlamaktadır. Kullanılan materyaller; bukkal mukoza, safen ven, prepisyum, dermis, tunika albuginea, tunika vajinalis, fasya lata ve rektus kılıfı'dır (111,112).

Bukkal mukoza kullanımı, ilk olarak 2005 yılında rapor edilmiştir. Hayvan deneylerinde bukkal mukoza'nın; ven, dermis, aponevroz ve peritondan, greft'in morfolojik özellikleri, uzunluğu ve elastikiyet'i açısından daha iyi bulunmuştur (113). Cormio ve ark. larının 15 hastalık çalışmalarında, 13 ay sonra %100 düzelme ve postop. ED olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte dezavantajları; oral uyusukluk (%16) ve gerginlik (%32) ve sekonder cerrahi gerektiren inklüzyon kistleri'nin gelişebilmesidir (114). 2015 yılında Zucchi ve ark.'larının çalışmasında ise, bukkal mukozanın ilk tercih olup olmadığı tartışılmıştır. Postoperatif 1. yılda, 28 hastanın 25'inde (%90) başarı sağlanırken sadece 1 hastada 15 derece rezidüel kurvatür ve yine 1 hastada hafif ED tespit edilmiştir (115).

Hastaların proksimal kruslarından kullanılan tunika albuginea ile immünolojik problemler, fibrozis nedeniyle greft retraksiyonu önlenmektedir ve olumsuz kozmetik değişiklikler azalmaktadır. Schwarzer ve ark.ları, 16 hastanın 12'sinde penil düzelme, 4 hastada minimal rezidüel kurvatür bildirmişlerdir (116). İmmunojenik avantajlarına rağmen, bu yöntemle sadece küçük greftler elde edilmektedir. Proksimal krus, dar bir bölge olduğu için buraya yapılan müdahaleler, ileride penil protez implantasyonunda zorluğa ve penis desteğinde zayıflamaya neden olabilmektedir (117). Diğer çalışmalarda da, çok yüksek penil düzelme (%100) ve hasta memnuniyeti (%93) sağlanmıştır (117,118). Dermal greftler, greft tarafında tunika duvar gerilimini azaltıp yüksek oranda de-novo veno-oklüziv disfonksiyona neden olduğu için popülaritesini kaybetmiştir. Yazarlar tarafından, sünnet derisinin keratinize skuamöz epitelyal yapısının, ka-vernözal disfonksiyonu önlediği savunulsa da, az sayıdaki hasta sayısı bu bilgiyi desteklemek

TABLO 3. Otolog greftler ile yapılan tunikal uzatma cerrahi sonuçları

Çalışma	N	Ortalama takip (ay)	Greft materyali	Sonuçlar(%)			
				Penil düzelme	Postoperatif erektil disfonksiyon	Penil kılma	Hasta memnuniyeti
Gelbard and Hayden(1991)	12	RE	Temporal fasya	100	0	RE	100
Wild ve ark. (1979)	50	17	Dermal	80	12	RE	70
Levine ve ark. (1997)	48	19.6	Dermal	100	100	RE	0
Irani ve ark. (2004)	18	6	Dermal	61	0	RE	61
Goyal ve ark. (2008)	11	9.6	Dermal	81.8	18.2	RE	81.8
Simonato ve ark.(2010)	26	95	Dermal	64	32	RE	40
O'Donnell (1992)	25	42.2	Tunika vaginalis	88	68	96	RE
Kargi ve ark. (2004)	12	10	Fasya lata	100	0	0	100
Kalsi ve ark. (2006)	14	31	Fasya lata	79	0	7	93
Shioshvili ve ark. (2005)	26	38.4	Bukkal mukoza	92.3	7.7	15.4	100
Cormio ve ark. (2009)	15	13.1	Bukkal mukoza	100	0	0	93.3
Zucchi ve ark. (2015)	32	12	Bukkal mukoza	90	3.5	RE	85
Salem ve ark. (2014)	17	15	Dil mukozası	100	6	RE	94
Teloken ve ark. (2000)	7	6	Krural tunika	85.7	0	0	85.7
Schwarzer ve ark. (2003)	18		Krural tunika	100	12<<	12	88
Da Ros (2012)	33	41	Krural tunika	90	18	18	90
Hsu ve ark. (2003)	24	31.2	Derin dorsal ven	96	4	RE	100
Craatz ve ark. (2006)	12	4-10	Rektus kılıfı	83.3	RE	RE	58.3
Radopoulos ve ark. (2008)	14	12	Sünnet derisi	91	16	RE	75
Simonato ve ark.(2010)	26	95	Sünnet derisi	64	32	RE	40

için yetersizdir. Daha sonraki çalışmalarda düşük anatomik başarı (%60) ve hasta memnuniyet oranları (%40) bildirilmiştir (119-122).

Safen ven, en sık kullanılan greft materyallerinden birisidir. Avantajları; a) İnce damar duvarı ve artmış kompliyans, korpus kavernozum lümeni ile kan akımı oluşturulmasını sağlamaktadır, b)Endotelindeki NO, hematoma oluşmasını önlemektedir, c)Deneyisel olarak, tunika albuginea'nın greft üzerinde yeniden düzenlendiği gösterilmiştir, d)Kabul edilir uzun dönem sonuçlarına sahip olması, e)Tecrübeli merkezlerde mükemmel sonuçlar, f)Ek mali-

yetinin olmaması (123-125). Safen ven, 1993 yılında uygulanmaya başlanmış ve yapılan çalışmalarda hastaların %75-%96'sında başarılı penis düzelmesi, buna karşılık postop. %25'lere varan ED gözlenmiştir (126-133). Kalsi ve ark. ları, de-novo ED'yi yüksek kurvatür derecesi (ort. 75), DM ve iskemik kalp hastalığı ile ilişkili bulmuşlardır (134). Kadioğlu ve ark. nın 75 hastalık serisinde ise; ort. kurvatür 60 derece, %75.7 hastada tam düzelme, %12.8 hastada 20 dereceden büyük kurvatür ve %11.4 hastada 20 dereceden küçük kurvatür tespit edilmiştir (135). Safen ven ile ilgili uzun dönem sonuçlar

TABLO 4. Safen ven grefti ile tunikal uzatma cerrahi sonuçları

Çalışma	N	Ortalama takip (ay)	Sonuçlar (%)			
			Penil düzelme	Penil kısalma	Postoperatif erektil disfonksiyon	Hasta memnuniyeti
Brock ve ark. (1993)	112	18	96	17	12	92
DeStefani ve ark.(2000)	8	13	87.5	0	0	100
Akkus ve ark. (2001)	50	32	80	40	6	88
Yurkanin ve ark. (2001)	22	13.4	RE	0	14	RE
Adeniyi ve ark. (2002)	51	16	82	35	8	92
Metin ve ark. (2002)	18	RE	89	17	RE	94
Montorsi ve ark.(2004)	50	>60	72	100	22	60
Kalsi ve ark. (2005)	113	12	86	25	15	96
Kalsi ve ark. (2005)	40	60	80	35	22.5	86
Hsu ve ark. (2007)	48	RE	90	RE	5	90
Kadioglu ve ark. (2008)	70	41	75.7	0	8.5	86.2
Kim ve ark. (2008)	20	12	85	80	35	RE

Montorsi tarafından rapor edilmiştir. Hastalarda %22 ED, %100 uzunluk kaybı ve %12 nükse-den bildirilmiştir. Uzun dönem takipte, hastaların sadece %60'ı cerrahiden memnundur (131). Buna karşılık, UCSF grubunun çalışmasında hastaların %90'ında başarılı sonuçlar bildirilmiştir ve yazarlar tarafından; non-absorbable monofilaman sütürlerin kullanılması, elektrokoter ve aspiratör kullanımından kaçınılması, dikkatli basınç uygulaması ve penil şaftın doku yapraklarında çok fazla ayrıştırma yapılmaması önerilmiştir (127).

Safen ven kullanımının dezavantajları; ikinci insizyon gerektirmesi, alınan doku yeri ile ilgili komorbiditeler (bacak derisinde enfeksiyonlar, hipoestezi ve lenfosel), yoğun emek gerektirmesi ve penil komplikasyonlar'dır (penil duyu-da azalma, ejakülasyon gecikmesi, penil ödem, greftte şişkinlik ve greft altında hematoma gibi). Safen ven grefti, dokunun uygun özellikleri ve iyi tanımlanmış cerrahi teknik ile deneyim gerektiren bir uygulamadır.

Allogreftler, insan kadavra perikardiyumu veya dermis gibi aynı türden üretilen ekstraselüler matriks dokularıdır. **Xenogreftler** ise, sığır perikardiyumu veya domuz ince barsak submukozası (SIS) gibi hayvan dokularından üretilmektedir. Allogreft cerrahisinde orta vadeli sonuçlar olog greftlerle benzerdir. Avantajları, azalmış operasyon süresi ve doku çıkarılmasına bağlı komplikasyonların olmamasıdır. Bu nedenlerle, son yıllarda allogreft kullanımı ile ilgili yayınlar artmaktadır. Bu materyellerden perikardiyum, en sık kullanılan greft tipidir. Sığır perikardiyumu ile komplet düzelme %88, %3 glans hipoestezi ve ED olmadığı bildirilmiştir (136). Kadavra perikardiyumu ile yapılan çalışmalarda, penil düzelme oranları %56-98, genel memnuniyet oranları %73-98 ve penil kısalma %0-33'dür. Parsiyel plak eksizyonu ve kadavra perikardiyum grefti kullanımının araştırıldığı bir çalışmada (5 yıllık takip); memnuniyet oranı %76, penil düzelme %92, penil uzunluk kaybı %47 ve ED %24 ola-

TABLO 4. Allogreft ve xenogreft ile tunika uzatma cerrahi sonuçları

Çalışma	N	Greft materyal	Ortalama takip(ay)	Sonuçlar (%)			
				Penil düzelme	Penil kısalma	Postop erektil disfonksiyon	Memnuniyet
Allogreftler							
Taylor ve ark. (2008)	81	Perikardiyal greft	58	92	33	35	75
Chunl ve ark. (2001)	9	Kadavra perikardiyumu	6	55.5	NR	66.7	88.8
Usta ve ark. (2003)	19	Kadavra perikardiyumu	21.9	78.9	0	15.7	73.7
Levine ve ark. (2003)	40	Kadavra perikardiyumu	22	98	33	30	98
Kalsi ve ark. (2006)	14	Kadavra fasya latası	31	78.5	28.5	7.1	92.8
Flores ve ark. 2011	52	Kadavra perikardiyumu	6	100	0	46	RE
Chung ve ark. 2011	23	Kadavra perikardiyumu	73	87	17	63	35
Sampaio ve ark. (2002)	40	Dura mater	12-72	87	0	15	95
Adamakis ve ark. (2010)	5	Aselüler dermal doku	6	100	RE	0	100
Xenogreftler							
Egydio ve ark. (2003)	78	Siğır perikardiyumu	17.5	88.4	0	0	RE
Kovac ve ark. (2007)	13	Domuz 4 kat SIS		77	46	23	85
Knoll ve ark. (2007)	162	Domuz 4 kat SIS	38	91	0	21	RE
Breyer ve ark. (2007)	19	Domuz 1 kat SIS	15	63	63	53	RE
Lee ve ark. (2008)	13	Domuz 4 kat SIS	14	100	RE	54	RE
Staerman ve ark. (2010)	28	Domuz 4 kat SIS	28	67	25	11	79
Chung ve ark. (2011)	17	Domuz 4 kat SIS	75	76	29	63	35

rak rapor edilmiştir (107, 137-140). Siğır ya da kadavra perikardiyumu, kısa ve orta vadeli sonuçları başarılı, en yaygın kullanılan hazır biyomateryallerdir. İnce barsak submukozası (SIS), kullanılan bir başka aselüler biyomateryal'dir. İlk olarak, Knoll ve ark. ları tarafından 2001 yılında kullanılmıştır. Liyofilize 4-katlı domuz SIS greft ile %92 düzelmeye ulaşılmıştır (141). Takip eden 4-kat SIS greft uygulamalarında düzelme %91, yeterli erektil kapasite %79 ve penil uzunluk kaybı %5 olarak bildirilmiştir (142). Diğer taraftan, Breyer ve ark. ları tarafından 1-kat SIS greft sonrası yüksek oranda nükseden kurvatur %37 ve plak %25, greft tarafında hematom

%25 ve infeksiyon gözlenmiştir (143). Bir başka 4-kat SIS ile yapılan çalışmada, penil düzelme yalnızca %67, %11 ED ve %25 penil kısalma görülmüştür (144,145). Xenogreftlerin (siğır perikardiyumu ve 4-kat SIS) uzun dönem sonuçlarıyla ilgili bir çalışmada, başlangıçtaki %80 olan memnuniyet oranı uzun dönemde %35'e gerilemiştir (140). Rolle ve ark.ları, bu durumu SIS greftine bağlı yabancı cisim reaksiyonu sonucu yeni fibrozis ve plak formasyonunun oluşumu ile açıklamışlardır. **Kadavra fasya lata**, yeterli mekanik kuvveti olan bir başka biyolojik kararlı greft materyalidir. Bir çalışmada, hastaların %78'inde penil düzelme sağlanırken, %28 penil

TABLO 5. Peyronie hastalığının cerrahi tedavi sonuçları (EAU Kılavuzu 2015)

	Tunikal kısaltma teknikleri		Tunikal uzatma teknikleri
	Nesbit (%)	Plikasyon (%)	Greft (%)
Penil kısalma	%4.7-30.8	%41-90	%0-40
Penil düzelme	%79-100	%58-100	%74-100
Dirençli veya nükseden kurvatur	%4-26.9	%7.7-10.6	%0-16.7
Postop ED	%0-13	%0-22.9	%0-15
Penil hipoestezi	%2-21	%0-21.4	%0-16.7
Teknik modifikasyonları	1	En az 3	Birçok greft materyalleri ve teknikler kullanılmıştır

kısalma ve %7 de-novo ED gözlenmiştir (111). Dermal, kadavra fasya lata ve 4 kat SIS greftlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, hastaların kendi bildirdikleri sonuçlara göre penil düzelme; dermal greft'te %60, kadavra fasya lata'da %100 ve 4 kat SIS'de %76.9 bulunmuştur (121). Allogreft ve xenogreftler arasında, perikardiyum ve 4 kat SIS, başarılı klinik sonuçlarla uygun seçenekler arasında yer almaktadır.

Postoperatif bakım ve rehabilitasyon: Cerrahi sonrası rehabilitasyon, erektil fonksiyonun geri kazanımını arttırmak için önerilmektedir. Masaj ve uzatma terapisine, cerrahi sonrası 2. haftada başlanır ve 4 hafta boyunca günde 2 kez uygulanır. PDE5i'lerini, cerrahi sonrası 7.-10. günden itibaren 6 hafta boyunca yatarken alması önerilir. Ayrıca, eksternal penil traksiyon terapisi postop. penil kısaltmayı önlemek için önerilmektedir. Cerrahi sonrası 2. ya da 3. haftalarda başlanır ve 3 ay boyunca günde 2-8 saat arası uygulanır (104).

Penil Protez Cerrahisi

Ereksiyon kalitesi zayıf olan ve farmakolojik tedavilere cevap vermeyen hastalarda uygulanmaktadır (146,147). Tüm protez tipleri kullanılabilmesine rağmen, en etkili olanları şişirilebilir penil protezlerdir. PPI'da algoritm:

- Protez'in yerleştirilmesi,

- Rezidüel kurvatur $>30^\circ$ ise manual modeling (penis, kurvaturün kontrlaterale bükülerek 30-60 sn kadar bu pozisyonda tutulur). Hastaların yarısından fazlasında penil düzelme sağlar,
- Modeling sonrası rezidüel kurvatur $>30^\circ$ ise plak insizyonu,
- Greft, tunika defekti >2 cm ise, implant herniasyonunu ya da sikatris kontraktür'ü önlemektedir (147).

Hafif kurvaturü (<30 derece) olan hastalarda sadece PPI ile düzelme sağlanabilmektedir. PPI sonrası penil kurvatur hala >30 derece ise birkaç seçenek vardır. Bunlar; manuel modeling, greftli veya greftsiz plak insizyonu ve plikasyondur. PPI + manuel modeling birlikteliği ile hastaların yarıdan fazlasında düzelme sağlanmaktadır fakat %30-60 hastada rezidüel kurvatur için ek plak cerrahisi gerekmektedir (148-150). PPI uygulanan Peyronie hastalarında, hem protez üzerindeki basınç nedeniyle hem de ameliyat sonrası cihazın dayanıklılığına zarar verme gibi nedenlerin sebep olduğu iddiasıyla artmış mekanik arızalanma (%4) bildirilmiştir (151). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda, modeling uygulanan ve uygulanmayan Peyronie hastalığında infeksiyon, mekanik arızalanma ve erozyon açısından anlamlı fark bulunmamıştır (150).

Manuel modeling dikkatli yapılmalıdır. Önce protez yerleştirilir ve korporotomiler kapatılır. Protez, deformiteyi göstermek için şişirilir. Daha sonra, cerrah penisi kurvatür yönünün kontrlateraline bükür ve 30 ila 60 sn arası aynı basınçla bükmeye devam eder. Pompa ve silindirler arasındaki tüp, lastikli hemostatlar ile kapatılmalıdır. Böylece, pompa yüksek basınca bağlı hasarlardan korunmuş olur. Modeling işlemi uygulanırken uretral erozyonu önlemek için glans penis'e basınç uygulanmamalıdır. Alternatif olarak, protez yerleştirilmeden önce 16 nokta plikasyon sütürleri atılır ve kurvatürü düzeltmek için bağlanır (152).

Eğer kurvatür <30 derece ise, ek tedaviye önerilmemektedir. Protez, internal doku genişleticisi gibi hareket edecek ve muhtemelen 6-9 ay içinde deformite düzelecektir. Diğer yandan, rezidüel kurvatür devam ediyorsa, konkav tarafa serbestleştirici insizyonlar yapılabilir. Eğer bu insizyonlar 2 cm'den büyük tunika defekti yaratırsa, skatris kontraktür sonucu rekürren kurvatür veya silindirlerin herniasyon riskini azaltmak için greftle yama önerilmektedir (147). Bunun için hazır greftler veya rektus fasyası, önerilen materyallerdir. Tüm bükülebilir (malleable) ve şişirilebilir (inflatable) implantlar kullanılabilmesine karşın, inflatable protezler, yüksek fonksiyonel başarı ve düşük kalıcı kurvatür oranlarına sahiptir. Montorsi ve ark.ları, malleable protez uygulanan 48 hastada 5 yıl sonra hasta memnuniyet oranlarını %48 olarak bildirirken, inflatable uygulanan hastalarla yapılan çalışmalarda başarı oranı %84-100 arasındadır (147,148, 153-155). Yakın zamanda AMS 700 CX ve Coloplast titan protezlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki protez ile benzer anatomik başarı, memnuniyet ve enfeksiyon oranları bildirilirken, mekanik devamlılık AMS 700 CX'de daha yüksek (%91 vs %87, önemsiz) bulunmuştur (156). PPI için, cerrahın tecrübesine bağlı olarak pubik yada penoskrotal insizyon tercih edilmektedir. Kavertotomi sonrası,

protezlerin yerleştirilmesinden önce Hegar dilatörler ile korpora dilate edilmelidir.

Protez cerrahisi için, otolog ve allogreft veya xenogreft dokular kullanılabilir fakat otolog rektus fasyası ve hazır greftler en sık kullanılanlardan birisidir. Dermal greftler, PPI'da yüksek enfeksiyon oranları nedeniyle kullanılmamaktadır. Otolog rektus fasyasının kullanıldığı 18 ve 15 hastalık iki çalışmada, kurvatür nüksü %5-6 olarak rapor edilmiştir (135,157). Otolog rektus fasyasının en büyük avantajları; düşük metabolik ihtiyaçları nedeniyle iskemiye dirençli olmaları ve esas olarak eğer protez implantasyonu için pubik insizyon kullanılırsa ek insizyona gerek olmadan doku çıkarılması yapılabilmesidir. Austoni ve ark.ları, PPI + insizyon+ safen ven grefti kullandıkları 145 hastalık seride, 13 ay sonra 80 hasta, durumlarını penil düzelme ve başarılı cinsel işlevler açısından stabil olarak bildirmişlerdir (158). Safen ven grefti, olası enfeksiyon ve vasküler beslenme problemleri nedeniyle önerilmemektedir. 105 hastalık bir başka çalışmada Egydio ve ark.ları, PPI ile birlikte tunika albuginea'ya sirküler ve longitudinal insizyonlar sonrası perikardiyal greftleme yaparak peniste uzama ve çevresinde restorasyon sağlamışlardır. Ortalama 18.2 aylık takip sonrasında, hasta memnuniyet oranı %89.4 olarak bildirilirken, 3.6 cm'lik penil uzama ve %99 başarılı cinsel ilişkiye ulaşılmıştır (159). Yine, aynı yazarlar 2015 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise, ortalama 3.4 cm penil kısaltmaları olan hastalara, longitudinal ve transvers insizyon ve sadece buck fasyası ile greftleme (modifiye sliding teknik) uygulamışlar. Penil uzunlukta 3.1 cm geri kazanım (2-7 cm) ve daha kısa operasyon süresi elde edilmiştir. Beraberinde enfeksiyon ve protez çıkarılması görülmemiştir (160). PPI ve greftsiz plak insizyonu yapılan 62 Peyronie hastasını içeren bir başka çalışmada, %95 başarı elde edilmiş ve en belirgin yan etki olan penil uyuşukluk 3-6 ayda düzelmiştir (161). Plak insizyonu ve perikardiyal

TABLO 6. Penil protez cerrahi sonuçları

Çalışma	N	Cerrahi	Ortalama takip (ay)	Sonuçlar (%)		
				Başarı	Enfeksiyon oranı	Memnuniyet
Greft						
Austoni ve ark. (2005)	145	Safen ven	12	100	0	100
Pathak ve ark. (2005)	15	Rektus fasyası	18	100	0	100
Kadioglu ve ark. (2008)	18	Rektus fasyası	42.0	94.4	0	94.4
Usta ve ark. (2003)	11	Kadavra Perikardiyumu	16	81.8	0	81.8
Egydio ve ark. (2013)	105	Sığır Perikardiyumu	18.2	99	1	89.4
Zucchi ve ark. (2013)	60	Sığır perikardiyumu	40	100	0	80
Knoll ve ark. (2002)	17	SIS	21	100	0	100
Knoll ve ark. (1992)	57	PTFE		70	30	70
Egydio ve ark. (2015)	143	Buck fasyası	9.7		0	79,4
Djordjevic ve ark. (2013)	62	Yok	35	95	0	94
Rolle ve ark. (2012)	3	SIS	13	100	0	

greft uygulanan diğer çalışmalarda da benzer başarı (>%99) ve memnuniyet (>%80) oranları rapor edilmiştir (138,162). Rolle ve ark.ları, tanımladıkları 'Sliding' olarak adlandırılan penil protez ve greftleme tekniğinde, domuz ince barsak submukozası (SIS), greft olarak defektin dorsal ve ventral kısımlarında kullanılmıştır. Ortalama penil uzunluk artışı 3.2 cm olarak rapor edilmiştir ve tüm hastalar ilişkiye girebilmiştir (163).

Bu çalışmaların sonuçlarına bağlı olarak, greft materyal tercihi çoğunlukla cerrahin tecrübesine ve maliyet'e bağlıdır. Yeni tekniklerin sonuçları cesaret verici olmakla birlikte, önerilmeleri için çok merkezli kontrollü çalışmalar gereklidir.

Peyronie Hastalarında Cinsel İşlevler

Peyronie hastalığının doğal gidişinde tahmini ED oranları %22-54 arasındadır. Peyronie hastalığı ile ilişkili ED'nin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; artan yaş, hastalığın

getirdiği psikolojik faktörler, komorbiditeler ve ağrı, ED oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, yapılan çalışmalarda Peyronie hastalarında ED ile ilişkili penil dubleks Doppler ultrasonografi bulguları bildirilmiştir. Bunlar; plak boyu, intrakavernözal fibrozis, veno-oklüziv disfonksiyon ve arteriyel yetmezlik (164).

Özellikle ventral kurvatürlü hastalar, cerrahi sonrası erektil disfonksiyon riskine daha fazla maruz kalmaktadırlar. Yazarlar, erektil disfonksiyon'un hastaların çoğunda Peyronie hastalığının başlangıcından önce var olduğunu bildirmektedir. Mulhall ve ark. larının yaptığı derlemede, benzer yaş grubundan erkekler IIEF ile sorgulanmıştır. Buna göre, Peyronie hastalığı olan erkeklerin üçte birinde aynı zamanda erektil disfonksiyon da bulunmaktadır. Ayrıca, hastaların hemen hemen %80'i, Peyronie hastalığının "psikolojik etkilerinden" şikayetçidir ve bunların %70'i hastalıkları sessiz döneme girmiş olsa da psikolojik bileşenin düzelmediğinden şikayetçidir (165).

Peyronie hastalığının erektil disfonksiyon üzerine etkileriyle ilgili vasküler parametrelerin değerlendirilmesinde kullanılan penil doppler ultrason bulguları ise tartışmalıdır. Kadiöğlü ve ark. larının 136 hastalık çalışmasında, erektil disfonksiyonu olan Peyronie hastalarında arteriyel yetmezlik anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (21). Yine, Kendirci ve ark. larının yaptığı 523 hastalık değerlendirmede, ventral ve kum-saati deformitesi olanlarda vasküler bozukluklar daha sık görülmüştür (166). Usta ve ark. larının çalışmasında ise, penil kurvatür ile vasküler durum arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (167).

Sonuç olarak, Peyronie hastalığının erektil disfonksiyonla ilişkisini tanımlamak kolay değildir. Bu hastalarda, organik sorunların yanında işlevsel ve psikolojik yönlerinde göz ardı edilmemesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Campbell, E., & Colton, J. (1960). Warts and tubercles occurring on the penis or other parts of the body; corns and black warts. In *The surgery of Theodorica ca. A. D. 1267* (1st ed., Vol. 2, pp. 109-114).
- Carriere SP, Pytell JD, Saltzman AF, Fuselier HA. Peyronie's Disease: A Historical Perspective. *Am J Mens Health*. 2014;8(5):434-439.
- Lascaratos, J., Poulakou-Rembelakou, E., Rembelakos, A., & Marketos, S. The first case of epispadias: An unknown disease of the Byzantine Emperor Heraclius (610-641 AD). *Br J Urol* 1995, 76, 380-383.
- Dunsmuir, W. D., & Kirby, R. S. Francois de LaPeyronie (1678-1747): The man and the disease he described. *Br J Urol* 1996, 78, 613-622.
- Kumar B, Narang T, Gupta S, Gulati M. A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Sex Health* 2006 3(2): p. 113-8
- Arafa M, Eid H, El-Badry A, Ezz-Eldine K, Shamloul R. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007 19(2): p. 213-7.
- Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Telaloglu S. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol* 2002 168(3): p. 1075-9.
- Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol* 1991 146(4): p. 1007-9.
- Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol* 2004 171(6 Pt 1): p. 2350-3.
- Carrieri MP, Serraino D, Palmioto F, Nucci G, Sasso F. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol* 1998 51(6):p. 511-5.
- Devine CJ Jr., Somers KD, Jordan SG, Schlossberg SM. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol* 1997 157(1): p. 285-90.
- Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1286-92
- El-Sakka AI, Hassoba HM, Chui RM, Bhatnagar RS, Dahiya R, Lue TF. An animal model of Peyronie's-like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression. *J Urol*. 1997 Dec;158(6):2284-90.
- Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, Levine L. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med* 2010 7(7): p. 2359-74.
- Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 1990 144(6): p. 1376-9.
- Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 2006 175(6): p. 2115-8; discussion 2118.
- Pryor JP, Ralph DJ. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002 14(5): p. 414-7.
- Hellstrom WJ, Feldman R, Rosen RC, Smith T, Kaufman G, Tursi J. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol* 2013 190(2): p. 627-34.
- Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, Moysidis K, Tzortzis V, Hatzichristou D. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol* 2008 53(3): p. 644-50.
- Porst H, Vardi Y, Akkus E et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2010 7(1 Pt 2): p. 414-44.
- Kadioglu A, Tefekli A, Erol H, Cayan S, Kandirali E. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000 12(5): p. 263-7.
- Greenfield JM, Lucas S, Levine LA. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol* 2006 175(1): p. 238-41.
- Levine LA, Greenfield JM. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2003 15 Suppl 5: p. S103-12.
- Nelson CJ, Mulhall JP. Psychological impact of Peyronie's disease: a review. *J Sex Med*. 2013 Mar;10(3):653-60.
- Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl* 2000 21(3): p. 347-54.

26. Muller A, Mulhall JP. Peyronie's disease interventional trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med* 2009 6(3): p. 848-61.
27. Shindel AW, Bullock TL, Brandes S. Urologist practice patterns in the management of Peyronie's disease: a nationwide survey. *J Sex Med* 2008 5(4): p. 954-64.
28. Pryor J, Farrell CR. Controlled clinical trial of Vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol* 1983;9:41-5.
29. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011 4(2): p. 158-70.
30. Griffiths MR, Priestley GC. A comparison of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in vitro: the effects of paraaminobenzoate on skin fibroblasts. *Acta Derm Venereol* 1992 72(1): p. 15-8.
31. Zarafonitis CJ, Horrax TM. Treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (potaba). *J Urol* 1959 81(6): p. 770-2.
32. Shah P, N. Green, R. Adib. A multicentre double-blind controlled clinical trial of potassium para-amino-benzoate (POTABA1) in Peyronie's disease. *Progr Reprod Biol Med* 1983 9.
33. Weidner W, Hauck EW, Schnitker J; Peyronie's Disease Study Group of Andrological Group of German Urologists. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol* 2005 47(4): p. 530-5
34. Gur S, Limin M, Hellstrom WJ. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2011 12(6): p. 931-44.
35. Ralph DJ, Brooks MD, Bottazzo GF, Pryor JP. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Br J Urol* 1992 70(6): p. 648-51.
36. Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, Ros CT, Sogari PR, Souto CA. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1999 162(6): p. 2003-5.
37. Kadioglu A, Tefekli A, Köksal T, Usta M, Erol H. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000 12(3): p. 169-75.
38. Akkus E, Carrier S, Rehman J, Breza J, Kadioglu A, Lue TF. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994 44(2): p. 291-5.
39. Akman T, Sanli O, Uluocak N et al. The most commonly altered type of Peyronie's disease deformity under oral colchicine treatment is lateral curvature that mostly shifts to the dorsal side. *Andrologia* 2011 43(1): p. 28-33
40. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001 88(1): p. 63-7.
41. Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, Vitali G. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002 89(9): p. 895-900.
42. Shindel AW, Lin G, Ning H et al. Pentoxifylline attenuates transforming growth factor-beta1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. *J Sex Med* 2010 7(6): p. 2077-85.
43. Brant WO, Dean RC, Lue TF. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. *Nat Clin Pract Urol* 2006 3(2): p. 111-5
44. Ferrini MG, Kovanecz I, Nolazco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2006 97(3): p. 625-33.
45. Chung E, Deyoung L, Brock GB. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med* 2011 8(5): p. 1472-7.
46. Tranchant C, Braun S, Warter JM. [Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins]. *Rev Neurol (Paris)* 1989 145(12): p. 813-8.
47. Desanctis PN, Furey CA Jr. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol* 1967 97(1): p. 114-6.
48. Winter CC, Khanna R. Peyronie's disease: results with dermo-jet injection of dexamethasone. *J Urol* 1975 114(6): p. 898-900.
49. Cipollone G, Nicolai M, Mastroprimiano G, Iantorno R, Longeri D, Tenaglia R. [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. *Arch Ital Urol Androl* 1998 70(4): p. 165-8.
50. Mulhall JP, Anderson MS, Lubrano T, Shankey TV. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res* 2002 14(5): p. 397-405.
51. Anderson MS, Shankey TV, Lubrano T, Mulhall JP. Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents. *Int J Impot Res* 2000 12 Suppl 3: p. S25-31.
52. Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol* 2002 168(2): p. 621-5
53. Rehman J, Benet A, Melman A. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology* 1998 51(4): p. 620-6.
54. Shirazi M, Haghpanah AR, Badiiee M, Afrasiabi MA, Haghpanah S. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2009 41(3): p. 467-71.
55. Moskovic DJ, Alex B, Choi JM, Nelson CJ, Mulhall JP. Defining predictors of response to intralesional verapamil injection therapy for Peyronie's disease. *BJU Int* 2011 108(9): p. 1485-9.

56. Ehrlich HP. Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. *J Urol* 1997 157(1): p. 316-9.
57. Gelbard MK, James K, Riach P, Dorey F. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. *J Urol* 1993 149(1): p. 56-8.
58. Jordan GH. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J Sex Med* 2008 5(1): p. 180-7.
59. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol* 2013 190(1):p. 199-207.
60. FDA approves first drug treatment for Peyronie's disease. FDA New Release. Dec. 6, 2013.
61. Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol* 1991 25(2): p. 89-94.
62. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol* 2006 176(1):p. 394-8.
63. Kendirci M, Usta MF, Matern RV, Nowfar S, Sikka SC, Hellstrom WJ. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med* 2005 2(5): p. 709-15
64. Martin DJ, Badwan K, Parker M, Mulhall JP. Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. *J Urol* 2002 168(6): p. 2483-5.
65. Di Stasi SM, Giannantoni A, Capelli G et al. Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *BJU Int* 2003 91(9): p. 825-9.
66. Greenfield JM, Shah SJ, Levine LA. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007 177(3): p. 972-5.
67. Husain J, Lynn NN, Jones DK, Collins GN, O'Reilly PH. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int* 2000 86(4): p. 466-8.
68. Hauck EW, Hauptmann A, Bschiepfer T, Schmelz HU, Altinkilic BM, Weidner W. Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. *J Urol* 2004 171(1): p. 296-9.
69. Srirangam SJ, Manikandan R, Hussain J, Collins GN, O'Reilly PH. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. *J Endourol* 2006 20(11): p. 880-4.
70. Strebel RT, Suter S, Sautter T, Hauri D. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *Int J Impot Res* 2004 16(5): p. 448-51.
71. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009 56(2): p. 363-9.
72. Bailey AJ, Tarlton JF, Van der Stappen J, Sims TJ, Messina A. The continuous elongation technique for severe Dupuytren's disease. A biochemical mechanism. *J Hand Surg Br* 1994 19(4): p. 522-7.
73. Levine LA, Newell M, Taylor FL. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *J Sex Med* 2008 5(6): p. 1468-73.
74. Martinez-Salamanca JI, Egui A, Moncada I et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *J Sex Med* 2014 11(2): p. 506-15.
75. Raheem AA, Garaffa G, Raheem TA et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int* 2010 106(8): p. 1178-80.
76. Berookhim BM, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. *BJU Int.* 2014;113(1):133-6.
77. Kadioglu A, Kucukdurmaz F, Sanli O. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. *Nat Rev Urol.* 2011;8(2):95-106.
78. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med.* 2010;7(7):2359-74.
79. Carson CC, Levine LA. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2014;113(5):704-13.
80. Matsushita K, Stember DS, Nelson CJ, Mulhall JP. Concordance between patient and physician assessment of the magnitude of Peyronie's disease curvature. *J Sex Med.* 2014;11(1):205-10.
81. Taylor FL, Levine LA. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. *J Sex Med.* 2008;5(9):2221-8; discussion 9-30.
82. Ralph DJ, al-Akraa M, Pryor JP. The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol.* 1995;154(4):1362-3.
83. Giannusso B, Burrello M, Branchina A, Nicolosi F, Motta M. Modified corporoplasty for ventral penile curvature: description of the technique and initial results. *J Urol.* 2004;171(3):1209-11.
84. Akbulut F, Akman T, Salabas E, Dincer M, Ortaç M, Kadioglu A. Neurovascular bundle dissection

- for Nesbit procedure in congenital penile curvature patients: medial or lateral? *Asian J Androl.* 2014;16(3):442-5.
85. Savoca G, Scieri F, Pietropaolo F, Garaffa G, Belgrano E. Straightening corporoplasty for Peyronie's disease: a review of 218 patients with median follow-up of 89 months. *Eur Urol.* 2004;46(5):610-4; discussion 3-4.
 86. Bokarica P, Parazajder J, Mazuran B, Gilja I. Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. *Int J Impot Res.* 2005;17(2):170-4.
 87. Licht MR, Lewis RW. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J Urol.* 1997;158(2):460-3.
 88. Horstmann M, Kwol M, Amend B, Hennenlotter J, Stenzl A. A self-reported long-term follow-up of patients operated with either shortening techniques or a TachoSil grafting procedure. *Asian J Androl.* 2011;13(2):326-31.
 89. Kuehhas FE, Egydio PH. Superficial tunica albuginea excision, using geometric principles, for the correction of congenital penile curvature. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E949-53.
 90. Rolle L, Tamagnone A, Timpano M et al. The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification. *J Urol.* 2005;173(1):171-3.
 91. Schwarzer JU, Steinfatt H. Tunica albuginea underlap—a new modification of the Nesbit procedure: description of the technique and preliminary results. *J Sex Med.* 2012;9(11):2970-4.
 92. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol.* 1990;143(1):80-2.
 93. Daitch JA, Angermeier KW, Montague DK. Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. *J Urol.* 1999;162(6):2006-9.
 94. Rehman J, Benet A, Minsky LS, Melman A. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunica shaving and plication). *J Urol.* 1997;157(4):1288-91.
 95. Lopes I, Tomada N, Vendeira P. Penile corporoplasty with Yachia's technique for Peyronie's disease: Single center experience with 117 patients. *Urol Ann.* 2013;5(3):167-71.
 96. Essed E, Schroeder FH. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology.* 1985;25(6):582-7.
 97. Taylor FL, Levine LA. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. *J Sex Med* 2008;5(9):2221-8; discussion 9-30.
 98. Kim DH, Lesser TF, Aboseif SR. Subjective patient-reported experiences after surgery for Peyronie's disease: corporeal plication versus plaque incision with vein graft. *Urology.* 2008;71(4):698-702.
 99. Iacono F, Prezioso D, Ruffo A, Illiano E, Romeo G, Amato B. Tunical plication in the management of penile curvature due La Peyronie's disease. Our experience on 47 cases. *BMC Surg.* 2012;12 Suppl 1:S25.
 100. Cantoro U, Polito M, Catanzariti F, Montesi L, Lacetera V, Muzzonigro G. Penile plication for Peyronie's disease: our results with mean follow-up of 103 months on 89 patients. *Int J Impot Res.* 2014;26(4):156-9.
 101. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol.* 2002;167(5):2066-9.
 102. Dugi DD, 3rd, Morey AF. Penoscrotal plication as a uniform approach to reconstruction of penile curvature. *BJU Int.* 2010;105(10):1440-4.
 103. Adibi M, Hudak SJ, Morey AF. Penile plication without degloving enables effective correction of complex Peyronie's deformities. *Urology.* 2012;79(4):831-5.
 104. Rybak J, Papagiannopoulos D, Levine L. A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions. *J Sex Med.* 2012;9(9):2396-403.
 105. Dalkin BL, Carter MF. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *The Journal of urology.* 1991;146(3):849-51.
 106. Gelbard MK. Relaxing incisions in the correction of penile deformity due to Peyronie's disease. *The Journal of urology.* 1995;154(4):1457-60.
 107. Flores S, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. *J Sex Med.* 2011;8(7):2031-7.
 108. Miranda AF, Sampaio FJ. A geometric model of plaque incision and graft for Peyronie's disease with geometric analyses of different techniques. *J Sex Med.* 2014;11(6):1546-53.
 109. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Ersay A, Guven S, Mammadov F. Graft materials in Peyronie's disease surgery: a comprehensive review. *J Sex Med.* 2007;4(3):581-95.
 110. Taylor FL, Abern MR, Levine LA. Predicting erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease without inflatable penile prosthesis placement: vascular assessment and preoperative risk factors. *J Sex Med.* 2012;9(1):296-301.
 111. Kalsi JS, Christopher N, Ralph DJ, Minhas S. Plaque incision and fascia lata grafting in the surgical management of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2006;98(1):110-4; discussion 4-5.
 112. Kargi E, Yesilli C, Hosnuter M, Akduman B, Babuccu O, Mungan A. Relaxation incision and fascia lata grafting in the surgical correction of penile curvature in Peyronie's disease. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(1):254-9.

113. Shiohvili TJ, Kakonashvili AP. The surgical treatment of Peyronie's disease: replacement of plaque by free autograft of buccal mucosa. *Eur Urol.* 2005;48(1):129-33; discussion 34-5.
114. Cormio L, Zucchi A, Lorusso F et al. Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. *Eur Urol.* 2009;55(6):1469-75.
115. Zucchi A, Silvani M, Pastore AL et al. Corporoplasty using buccal mucosa graft in Peyronie disease: is it a first choice? *Urology.* 2015 Mar;85(3):679-83.
116. Schwarzer JU, Mühlen B, Schukai O. Penile Corporoplasty Using Tunica Albuginea Free Graft from Proximal Corpus Cavernosum: A New Technique for Treatment of Penile Curvature in Peyronie's Disease. *Eur Urol.* 2003;44(6):720-3.
117. Teloken C, Graziottin T, Rhoden E et al. Penile straightening with crural graft of the corpus cavernosum. *J Urol.* 2000;164(1):107-8.
118. Da Ros CT, Graziottin TM, Ribeiro E, Averbeck MA. Long-term follow-up of penile curvature correction utilizing autologous albugineal crural graft. *Int Braz J Urol* 2012;38(2):242-7; discussion 8-9.
119. Irani D, Zeighami SH, Khezri AA. Results of dermal patch graft in the treatment of Peyronie's disease. *Urol J.* 2004;1(2):103-6.
120. Radopoulos D, Vakalopoulos I, Thanos P. Preputial graft in penile curvature correction: preliminary results. *Int J Impot Res.* 2009;21(1):82-7.
121. Kovac JR, Brock GB. Surgical outcomes and patient satisfaction after dermal, pericardial, and small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2007;4(5):1500-8.
122. Simonato A, Gregori A, Varca V et al. Penile dermal flap in patients with Peyronie's disease: long-term results. *J Urol.* 2010;183(3):1065-8.
123. Smith JF, Walsh TJ, Lue TF. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res.* 2008;20(5):445-59.
124. Chang JA, Gholami SS, Lue TF. Surgical management: saphenous vein grafts. *Int J Impot Res.* 2002;14(5):375-8.
125. Tsui JC, Souza DS, Filbey D, Karlsson MG, Dashwood MR. Localization of nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested with a novel "no-touch" technique: potential role of nitric oxide contribution to improved early graft patency rates. *J Vasc Surg.* 2002;35(2):356-62.
126. Lue TF, El-Sakka AI. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: technique. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2047-9.
127. Hsu GL, Chen HS, Hsieh CH, Chen RM, Wen HS, Liu LJ, et al. Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. *J Androl.* 2007;28(1):186-93.
128. De Stefani S, Savoca G, Ciampalini S, Gattuccio I, Scieri F, Belgrano E. Saphenous vein harvesting by 'stripping' technique and 'W'-shaped patch covering after plaque incision in treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2000;12(6):299-301.
129. Adeniyi AA, Goorney SR, Pryor JP, Ralph DJ. The Lue procedure: an analysis of the outcome in Peyronie's disease. *BJU Int.* 2002;89(4):404-8.
130. Akkus E, Ozkara H, Alici B, Demirkesen O, Akaydin A, Hattat H, et al. Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2001;40(5):531-6; discussion 7.
131. Montorsi F, Salonia A, Maga T et al. Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol.* 2000;163(6):1704-8.
132. Metin A, Kayigil O, Ahmed SI. Plaque incision and venous patch grafting for Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(2):223-7.
133. Yurkanin JP, Dean R, Wessells H. Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. *J Urol.* 2001;166(5):1769-72; discussion 72-3.
134. Kalsi J, Minhas S, Christopher N, Ralph D. The results of plaque incision and venous grafting (Lue procedure) to correct the penile deformity of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2005;95(7):1029-33.
135. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Cakan M, Erol B, Mammadov F. Surgical treatment of Peyronie's disease: a single center experience with 145 patients. *Eur Urol.* 2008;53(2):432-9.
136. Loreto C, Orlandi A, Ferlosio A, Djinovic R, Basic D, Bettocchi C, et al. Cryopreserved penile tunica albuginea for allotransplantation: a morphological and ultrastructural investigation. *J Sex Med.* 2012;9(9):2378-88.
137. Chun JL, McGregor A, Krishnan R, Carson CC. A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol.* 2001;166(1): 185-8.
138. Usta MF, Bivalacqua TJ, Sanabria J, Koksai IT, Moparty K, Hellstrom WJG. Patient and partner satisfaction and long-term results after surgical treatment for Peyronie's disease. *Urology.* 2003;62(1):105-9.
139. Levine LA, Estrada CR. Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2359-62.
140. Chung E, Clendinning E, Lessard L, Brock G. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med.* 2011;8(2):594-600.
141. Knoll LD. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology.* 2001;57(4):753-7.
142. Knoll LD. Re: porcine small intestinal submucosa is not an ideal graft material for Peyronie's disease surgery. T. John, G. Bandi and R. Santucci *J Urol* 2006; 176: 1025-1029. *J Urol.* 2007;177(3):1204.

143. Breyer BN, Brant WO, Garcia MM, Bella AJ, Lue TF. Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease. *J Urol.* 2007;177(2):589-91.
144. Staerman F, Pierrelvein J, Ripert T, Menard J. Medium-term follow-up of plaque incision and porcine small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2010;22(6):343-8.
145. Lee EW, Shindel AW, Brandes SB. Small intestinal submucosa for patch grafting after plaque incision in the treatment of Peyronie's disease. *Int Braz J Urol.* 2008;34(2):191-6; discussion 7.
146. Mulhall J, Anderson M, Parker M. A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. *J Sex Med.* 2005;2(1):132-8.
147. Levine LA, Dimitriou RJ. A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2000;12(3):147-51.
148. Wilson SK, Delk JR, 2nd. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol.* 1994;152(4):1121-3.
149. Garaffa G, Minervini A, Christopher NA, Minhas S, Ralph DJ. The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. *BJU Int.* 2011;108(7):1152-6.
150. Segal RL, Cabrini MR, Bivalacqua TJ, Burnett AL. Penile straightening maneuvers employed during penile prosthesis surgery: technical options and outcomes. *Int J Impot Res.* 2014;26(5):182-5.
151. DiBlasio CJ, Kurta JM, Botta S et al. Peyronie's disease compromises the durability and component-malfunction rates in patients implanted with an inflatable penile prosthesis. *BJU Int.* 2010;106(5):691-4.
152. Chung PH, Scott JF, Morey AF. High patient satisfaction of inflatable penile prosthesis insertion with synchronous penile plication for erectile dysfunction and Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2014;11(6):1593-8.
153. Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, Rigatti P. Patient-partner satisfaction with semirigid penile prostheses for Peyronie's disease: a 5-year followup study. *J Urol.* 1993;150(6):1819-21.
154. Chaudhary M, Sheikh N, Asterling S, Ahmad I, Greene D. Peyronie's disease with erectile dysfunction: penile modeling over inflatable penile prostheses. *Urology.* 2005;65(4):760-4.
155. Levine LA, Benson J, Hoover C. Inflatable penile prosthesis placement in men with Peyronie's disease and drug-resistant erectile dysfunction: A single-center study. *J Sex Med.* 2010;7(11):3775-83.
156. Chung E, Solomon M, DeYoung L, Brock GB. Comparison between AMS 700 CX and Coloplast Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med.* 2013;10(11):2855-60.
157. Pathak AS, Chang JH, Parekh AR, Aboseif SR. Use of rectus fascia graft for corporeal reconstruction during placement of penile implant. *Urology.* 2005;65(6):1198-201.
158. Austoni E, Colombo F, Romano AL, Guarneri A, Kartalas Goumas I, Cazzaniga A. Soft prosthesis implant and relaxing albuginea incision with saphenous grafting for surgical therapy of Peyronie's disease: a 5-year experience and long-term follow-up on 145 operated patients. *Eur Urol.* 2005;47(2):223-9; discussion 9.
159. Egidio PH, Kuehhas FE, Sansalone S. Penile length and girth restoration in severe Peyronie's disease using circular and longitudinal grafting. *BJU Int.* 2013;111(4 Pt B):E213-9.
160. Egidio PH, Kuehhas FE. Penile lengthening and widening without grafting according to a modified sliding technique. *BJU Int.* 2015.
161. Djordjevic ML, Kojovic V. Penile prosthesis implantation and tunica albuginea incision without grafting in the treatment of Peyronie's disease with erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2013;15(3):391-4.
162. Zucchi A, Silvani M, Pecoraro S. Corporoplasty with small soft axial prostheses (VIRILIS I(R)) and bovine pericardial graft (HYDRIX(R)) in Peyronie's disease. *Asian J Androl.* 2013;15(2):275-9.
163. Rolle L, Ceruti C, Timpano M et al. A new, innovative, lengthening surgical procedure for Peyronie's disease by penile prosthesis implantation with double dorsal-ventral patch graft: the "sliding technique". *J Sex Med.* 2012;9(9):2389-95.
164. Serefoglu EC, Trost L, Sikka SC, Hellstrom WJ. The direction and severity of penile curvature does not have an impact on concomitant vasculogenic erectile dysfunction in patients with Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2015 Jan-Feb;27(1):6-8.
165. Deveci S, Palese M, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. Erectile function profiles in men with Peyronie's disease. *J Urol.* 2006 May;175(5):1807-11; discussion 1811.
166. Kendirci M, Nowfar S, Gur S, Jabren GW, Sikka SC, Hellstrom WJ. The relationship between the type of penile abnormality and penile vascular status in patients with Peyronie's disease. *J Urol* 2005; 174: 632-635, discussion 635.
167. Usta MF, Bivalacqua TJ, Jabren GW et al. Relationship between the severity of penile curvature and the presence of comorbidities in men with Peyronie's disease. *J Urol* 2004; 171(2 Pt 1): 775-779.

Penisin Diğer Hastalıkları

10

Sina Kardaş • Abdullah Armağan

İçindekiler

A. Konjenital Penil Kurvatür	170	3. LH-FSH Uygulamaları	183
Tanım ve Epidemiyoloji.	170	4- Cerrahi Tedavi	183
Embriyoloji	170	Mikropenis ve Cinsellik	183
Sınıflandırılması	170	C. Hipospadias	184
Kliniği ve Değerlendirilmesi.	170	Tanım	184
Tedavisi.	171	Epidemiyoloji.	184
1- Nesbit Prosedürü	172	Eşlik eden Anomaliler ve Bulgular	184
2- Modifiye Nesbit Prosedürü.	173	Etiyoloji.	185
3- Plikasyon Tekniği	174	Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	185
4- Greftleme Yöntemleri	175	Hipospadias Cerrahisinin Prensipleri	185
Cerrahi Sonrası Takip	178	Komplikasyonlar	186
B. Mikropenis	179	Hipospadias'ta Cinsellik ve İşlevsel	
Tanım ve Epidemiyoloji.	179	Sonuçları.	186
Embriyoloji	179	D. Epispadias	188
Fizik Muayene, Tanı ve Değerlendirme	179	Tanım	188
Etiyoloji.	180	Epidemiyoloji.	188
Klinik Tanı	180	Erkek Epispadiasının Embriyolojisi ve	
1. Laboratuvar Testleri	180	Sınıflaması.	189
2. Görüntüleme Yöntemleri	181	Kadın Epispadiasının Embriyolojisi ve	
3. Genetik Analiz	182	Sınıflaması.	189
Tedavi.	182	Eşlik Eden Anomaliler	189
1. Testosteron Tedavisi	182	Cerrahi Tedavi.	190
2. Topikal 5 α -Dihidrotestosteron (DHT)		Epispadias ve Cinsellik İlişkisi	191
Jel Uygulaması	182	Kaynaklar	192

A. KONJENİTAL PENİL KURVATÜR

Tanım ve Epidemiyoloji

Penisin tüm doku katmanlarının normal elastisitesi ve kompliyansı; erektil fonksiyon, tüm mesans ve rijidite için önemlidir (1). Normal peniste, dokular simetrik olarak elastik olduğundan ereksiyon anında penis düz bir şekilde büyümektedir. Penisin eğrilikleri, konjenital ya da edinseldir (1).

Penisin konjenital eğrilikleri; ventral, lateral ya da daha nadir olarak dorsal yönedir. Konjenital lateral eğriliği olan hastalarda peniste genellikle kompleks eğrilikler görülmektedir (1). Hastalar, lateral eğriliği genellikle ventral ya da dorsal eğrilikle birlikte fark etmektedir. Bazı hastalarda ise sadece sağ tarafın sol taraftan daha büyük olduğu sola lateral eğrilikler görülmektedir (1).

Erişkinlerde görülen penil kurvaturün doğumsal olabileceği, ilk defa 1965'de Nesbit tarafından tanımlanmıştır (2). İnsidansı %0.6, prevalansı %0.37 olsa da gerçek prevalans çok daha yüksek olabilir (3,4). Çünkü, çoğu kurvatur hafif derecededir ve klinik olarak anlamsızdır (3). Hastalar, genelde 20-30 yaşları arasında başvurmaktadır (3). Birçoğu, bu eğrilikleri puberteden önce fark etse de normal olduğunu düşünmektedir. Puberte ile birlikte bu eğriliğin normal olmadığını fark etmektedirler. Cinsel açıdan aktif hale gelince ise, eğriliğin ilişkiyi engellediğini ya da puberte ilerledikçe bu eğriliğin arttığını görürler. Eğrilik, bazı hastalarda cinsel birleşmeye engel olabilmektedir.

Embriyoloji

Fetal spesimenlerin incelenmesi yoluyla yapılan penil gelişim ile ilgili çalışmalar, konjenital penil kurvaturün (KPK) normal penil gelişiminin erken bir aşaması olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır (5). Günümüzde, penil kurvatur sebebi olarak üç majör teori ileri sürülmektedir; uretral plate'in anormal gelişmesi, uretral

meatustaki anormal fibrotik doku ve kavernöz cisimlerdeki uyumsuzluk veya kavernöz cisimlerdeki büyümenin, dorsalde normal ventralde anormal farklılaşması (5,6).

Uretra, gelişen penisin ventral yüzeyinin orta hattında epitelyal bir oluk olarak gelişmeye başlar (13). Oluk genişledikçe derinleşir ve kenarlar sonunda birleşerek tüpü oluşturur. Birleşme, proksimalden başlar ve distale doğru devam eder (14). Normal gelişme sürecinde uretra, uretral tüp füzyonu sonunda glansin ucuna ulaşır (15). Prolifere olan mezenşim tüp etrafını sarar, tüpü ciltten ayırır ve korpus spongiozumu, buck fasyasını, dartos fasyasını ve penisin ventral derisini oluşturmak üzere diferansiye olur (16). Fetal testis tarafından sentezlenen 5 α -redüktaz enzimi ile testosteronun dönüştürülmesi ile üretilen dihidrotestosteron penisin fetal gelişimini düzenlemektedir (17). Dihidrotestosteron, androjen reseptörleri ile direk hücre üzerine ve erkek dış genital organlarının tüm katmanlarına etki etmektedir. Bu embriyolojik süreç, erkeklerde anterior uretranın gelişimini açıklamaktadır (17). Uretral gelişim normal olarak sürse bile penisteki mezenşimal doku gelişimi eksik ya da anormal olabilir ve disgenetik, elastik olmayan fasyal tabakaların oluşmasına neden olur (1).

Sınıflandırılması

1973'te C.J.Devine ve Horton, çeşitli konjenital eğriliklere ait bir sınıflandırma önermiştir (7,9). Tip 1 konjenital eğrilikte; uretral meatus glansin ucundadır. Çevre tabakaların (spongioz cisim, dartos, buck fasyası) hiçbiri normal olarak gelişmemiştir. Tip 2 konjenital eğrilikte; buck fasyası ve dartos fasyasını oluşturan, uretranın altında ve lateralinde bulunan disgenetik fibroz doku bandının mezenşimden köken aldığı düşünülmektedir. Uretra, normal bir şekilde gelişmiştir ve birleşmiş korpus spongiozum içerisinde bulunmaktadır. Tip 3 konjenital eğrilikte ise; uretra, korpus spongiozum ve buck fasyası

normal gelişmiştir ve ventral yüz ile birleşmiştir. Buna rağmen, penisin dartos tabakasında elastik olmayan küçük bir doku bölgesi keskin bir eğrilmeye sebep olmaktadır. Dartos fasyasının anormal gelişimi sıklıkla kompleks eğriliklerle birlikte. Bu hastalarda geniş ve çıkıntılı bir mons pubis görülmesi nadir değildir. Bu işaretin fetal gelişim sırasında, virilizasyonla karakterize olan bir anormallikle birlikte olduğu düşünülmektedir. Tip 4 konjenital eğrilikte; uretra, korpus spongiosum ve fasyal tabakalar normal gelişmiş olmasına rağmen, korpus kavernozumun tunika albugineasının bir tarafında göreceli olarak kısalık ya da elastisite kaybı bulunmaktadır (8). Korpus kavernozumun tunika albugineasının geniş bir oranda genişlemeye ihtiyacı vardır ve eğer tunikanın kompliyasında asimetri varsa eğrilik oluşmaktadır (8). Tip 5 konjenital eğrilik, aynı zamanda konjenital kısa uretra olarak da bilinmektedir (9). Burada, penisin tüm elemanları doğru bir şekilde birleşmesine rağmen, ereksiyon sırasında doğru bir şekilde birleşmiş olan uretra ve korpus spongiosum, diğer ventral doku tabakalarının kompliyansına uyum sağlayacak kadar uzun ya da kompliyant değildir (7,9).

Kliniği ve Değerlendirilmesi

KPK, doğumsal olmasına rağmen hastalar genellikle ikinci dekat'ta başvurmaktadır (12). Çocukluk çağında en çok görülen penil malformasyon olmasına karşın başvuru geç ergenlik veya erken erişkinlik dönemlerinde olmaktadır (12). Cinsel açıdan aktif hale gelince, eğriliğin ilişkiyi engellediğini ya da puberte ilerledikçe bu eğriliğin arttığını görürler. KPK, ereksiyonların ağrısız olması ile Peyronie hastalığından ayırt edilebilmektedir. Bazen de aileleri tarafından daha erken yaşta tespit edilip doktora getirilebilmektedirler.

KPK'nın değerlendirmesine ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Hastalara; ereksiyonun kalitesi, eğriliğin yönü ve

derecesi sorulmalıdır. Çalışmalarda, %50'ye yakın oranlarda ventral deviasyon, yaklaşık %25 lateral deviasyon, %20'lerde ventral ve lateral deviasyon birlikteliği ve yaklaşık %5 oranında da dorsal deviasyon görüldüğü gösterilmiştir (3,18). Kurvatürün derecesi, fotoğraf çekimi ile değerlendirilebilir. Doğal ereksiyon halindeki penisin hastanın kendisi veya partneri tarafından farklı yönlerde fotoğrafı çekilerek kurvatürün derecesi objektif olarak teyit edilebilir.

Hastalarla operasyon süreci, komplikasyonları ve hastanın beklentileri ile ilgili konuşma yapılmalıdır. Düzleştirme tekniklerinin peniste kısalma ile sonuçlanacağı, glans peniste parastezi, hematoma, palpe edilebilir sütür gibi komplikasyonların olabileceği operasyon öncesinde hastaya anlatılmalıdır (20,21). %1-8 oranlarında de novo postoperatif erektil disfonksiyon gelişebildiği görülmüştür (22). Farklı serilerde cerrahi sonrası % 70-100 arası değişen oranlarda tatmin edici sonuç alındığı raporlanmıştır (21).

Tedavi

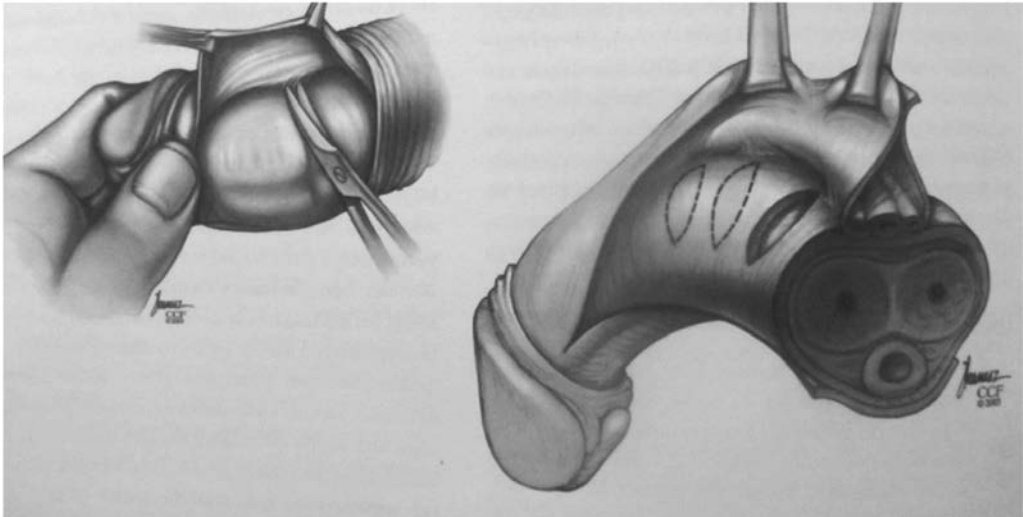
KPK'de tek tedavi cerrahi tedavidir. Penil kurvatür cerrahi olarak düzeltilebilen bir lezyondur, fakat her penil deviasyon cerrahi gerektirmektedir (19). Cerrahi tedavi, genellikle koital fonksiyonlar bozulduğunda gereklidir (11,19). Başarılı cerrahi sonuçlar için, psikolojik durumun değerlendirilmesi ve düzeltilmesi tedavinin önemli bir parçasıdır (10).

KPK tedavisine yönelik pek çok cerrahi teknik tanımlanmıştır. Cerrahi esnasında kurvatürün yeri, yönü, derecesi ve düzelmesi artifisyonel ereksiyon ile kontrol edilir. Bunun için, yüksek basınç ve yüksek hacimli pompa kullanılabilir. Turnike kullanımı eğriliğin proksimal sınırını saklayabileceğinden önerilmemektedir. Ayrıca, ereksiyon sağlamada farmakolojik ajanlarda (intrakavernozal enjeksiyon vb.) kullanılabilir (1).

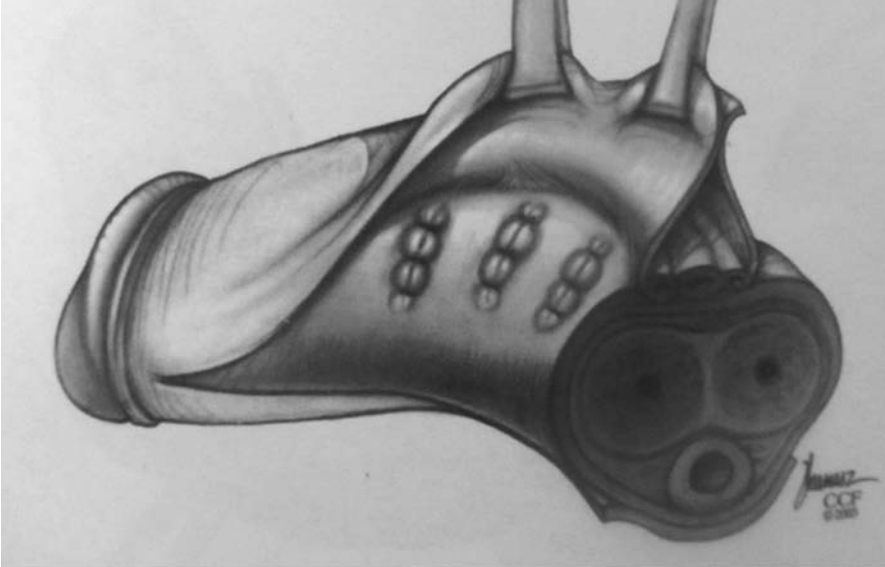
1. Nesbit Prosedürü

Plikasyon prosedürlerinde Nesbit'in tariflediği (23) tunikal eksizyon tekniği çoğunlukla penisin sirkumsizyon insizyonu ile deglove edilmesiyle başlar. Eğer sünnetsiz bir hasta sünnetten kaçıyor ise penisin ön yüzüne bir ventral orta hat insizyon ile ulaşılabilir ya da lateral bir kurvatür lateral longitudinal bir insizyon kullanılarak düzeltilebilir. Penis deglove edildikten sonra kurvatürü görmek için artifisyonel ereksiyon oluşturulur ve tunikal eksizyon yapılacak bölge planlanır. Buck fasyası, korpus spongiosum seviyesinin hemen üzerinde longitudinal olarak insize edilir. Lateral ya da dorsal kurvatürlerde dorsal nöro-vasküler demet(NVD) karşımıza çıkmadığından operasyon daha kolay ilerler (23). Ventral kurvatür için ventrolateralden başlanıp orta hatta doğru ilerleyerek tunika albuginea ve buck fasyası arasındaki plan disseke edilerek NVD eleve edilir (Şekil 1.1a). Nesbit bu diseksiyonu orta hatta kadar uzatmaz, fakat korpus kavernozumun dorsolateral tarafını görece

kadar ilerler. Artifisyonel ereksiyon oluşturulup istenilen pozisyona gelene kadar alis klemplerle ayarlama yapılabilir (23,24). Daha sonra klempelerin bıraktığı izler transvers olarak çıkarılacak elipsler için kılavuz olarak kullanılırlar, bu esnada altta bulunan erektil dokuya zarar verilmeye çalışılmalıdır (Şekil 1.1b). Lateral kurvatürde 1 adet elips sütunu genellikle yeterli iken dorsal ve ventral kurvatürde ise, orta hattın her iki tarafından eş elipsler çıkartılır. Bu defektler daha sonra transvers olarak kapatılır (23,25). Böylece penisin uzun kenarı etkin bir şekilde kısaltılmış olur (Şekil 1.2). Bu defektleri kapatmak için çeşitli sütür teknikleri kullanılmaktadır. 2/0 ya da 3/0 emilemeyen veya geç emilen monofilaman ile 3/0 PDS ve bunların kombinasyonları seçenekler arasındadır. Ereksiyonun sekonder olarak bozulmasını engellemek için elipsler 1-1.5cm'den daha geniş kesilmemelidir. Artifisyonel ereksiyon tekrarlanır, yeterli düzlük sağlanana kadar gerekli ise ekstra elipsler çıkarılabilir. Bu teknik tüm konjenital kurvatür ve Peyroni hastalarına uygulanabilir.



Şekil 1.1a ve 1.1b. Nesbit Prosedürü. (Andrew C. Novick, J. Stephen Jones, Inderbir S. Gill, Eric A. Klein, Raymond Rackley, Jonathan H. Ross. Operative Urology at the Cleveland Clinic. 2006: chapter 48, page:493-507.)



Şekil 1.2. Nesbit Prosedürü (Andrew C. Novick, J. Stephen Jones, Inderbir S. Gill, Eric A. Klein, Raymond Rackley, Jonathan H. Ross. Operative Urology at the Cleveland Clinic. 2006: chapter 48, page:493-507.)

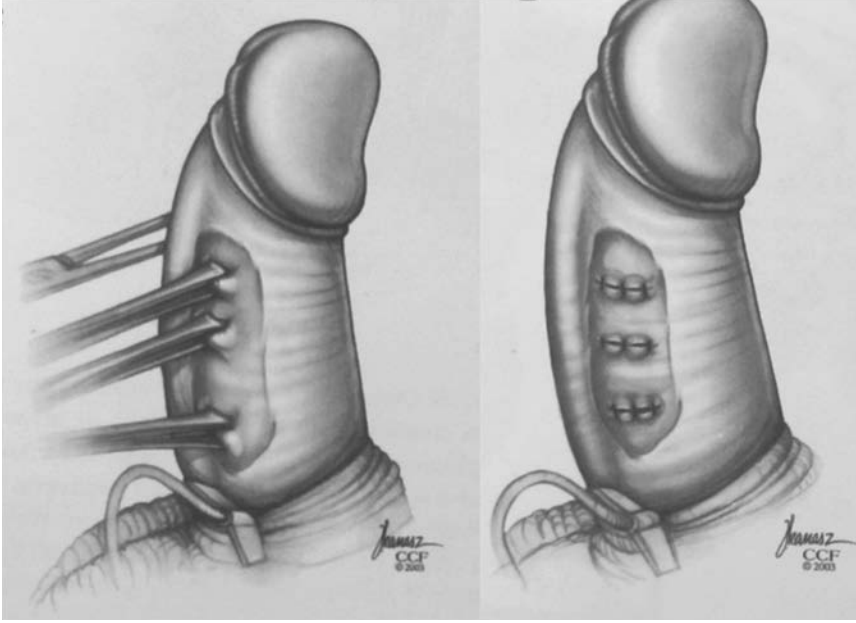
Nesbit prosedürü sonrası %80-100 (median %92) arası tatmin edici sonuçlar bildirilmiştir (18,20,21,25). Re-operasyon ve nüks kurvatür oranlarının %0-8 arası olduğu gözlenmiştir (18,20,21,25). Çalışmalarda glansta parestezi(%2-75), penil kılalma (%0-50), palpabl sütünür (%0-100) gibi geniş aralıklı oranlarda bildirilmiş olsa da postoperatif erektil disfonksiyon hastaların %1'nden azında bildirilmiştir (18,20,21,25,26).

2. Modifiye Nesbit Prosedürü

Plikasyon prosedürlerinde Yachia tarafından tariflenen tunikal insizyon tekniği, modifiye Nesbit prosedürü olarak bilinmektedir (27). Bu teknikte longitudinal insizyonla transvers insizyona göre NVD yaralanma riskinde azalma, daha az lateral diseksiyon ve operasyon süresinde kılalma öngörülmüştür (27). Bu teknikte, penis deglove edilir ve önceden tarif edilen şekilde artifisyonel ereksiyon yapılır. Maksimal

kurvatür bölgesi işaretlendikten sonra buck fasyası kaldırılarak korporotomi alanındaki tunica albuginea görülür. Daha sonra tunika albuginea lateral kurvatürde tek taraflı, dorsal ve ventral kurvatürde iki taraflı alis klempler kullanılarak yapılacak plikasyon simule edilir. Uygun düzleştirme artifisyonel ereksiyon ile kontrol edildikten sonra ilk klemp çıkarılıp klemp izlerinden longitudinal insizyon yapılır (Şekil 2.1). Alt taraftaki erektil dokunun yaralanmamasına dikkat edilir. Longitudinal insizyon bölgesi 3/0 PDS veya prolen sütünürler ile transvers (Heineke-Mikulicz) olarak kapatılır (27,29). Bu işlem her korporotomi bölgesinde tekrarlanarak kurvatür düzeltilir ve artifisyonel ereksiyon ile kontrol edilir (Şekil 2.2).

Tüm düzleştirme operasyonlarında olduğu gibi, Modifiye Nesbit prosedürü uygulanan hastaların postoperatif en sık şikayeti %9 – 67 arası değişen oranlarda penil kılalma gözlenmesidir (24,28,30,31). Hastalar kalıcı parestezi bildirmezken, %0-14 oranlarında geçici his ku-



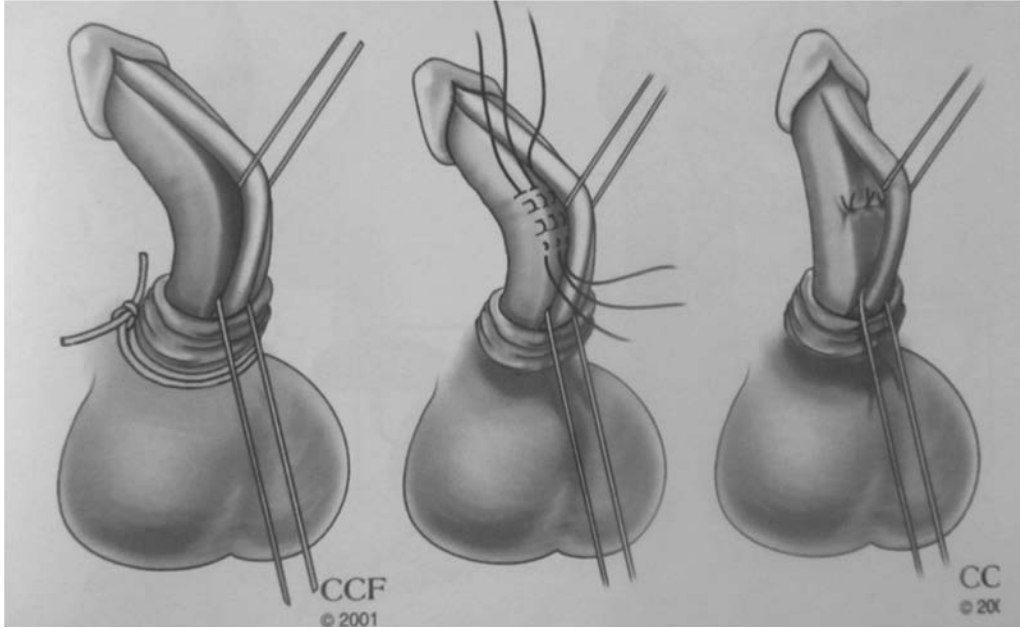
Şekil 2.1 ve 2.2. Modifiye Nesbit Prosedürü(Andrew C. Novick, J. Stephen Jones, Inderbir S. Gill, Eric A. Klein, Raymond Rackley, Jonathan H. Ross. Operative Urology at the Cleveland Clinic. 2006: chapter 48, page:493-507.)

surları tariflemişlerdir (24,28,30,31). Bu teknikte NVD'nin daha az mobilizasyonu gerçekten de daha az duyu kaybı ile ilişkili görülmektedir. Modifiye Nesbit prosedürü ile memnuniyet oranlarının bildirilen çok az komplikasyonla birlikte %95'lere ulaştığı bildirilmiştir (24,28,30,31).

3. Plikasyon Tekniği

Essed ve Schroder ise doku insizyonu veya eksizyonu yapmadan bir tunikal plikasyon tekniği tanımlamışlardır (32). Böylece gereksiz korporeal travmadan ve alтта bulunan erektil dokunun yaralanmasından kaçınılacağı ve bu sayede NVD hasarından kaçınılacağı, operasyonun daha az karmaşık olacağı ve operasyon süresinin kılacağı düşünölmüştür (32). Nesbit 1965'te benzer bir plikasyon tekniği uygulaması ancak hastaların 6 aylık takiplerinde nüks kurvatür gözlemesi üzerine terk etmiştir (23).

İşleme penis deglove edilerek başlanır ve maksimal kurvatür alanını belirlemek için artifiyel ereksiyon yapılır. Dorsal kurvatürde uretra korpus kavernozumdan dairesel olarak mobilize edilerek ön tarafı görüntülenir (Şekil 3.1a). Ventral kurvatürde ise buck fasyası içerisindeki NVD dorsal tunika albuginedan disseke edilir. Cilt hooku tunikaya yerleştirilip plikasyonu simule etmek için çapraz olarak çekilir. Yeterli düzleşme elde edildiğinde hook bölgeleri işaretlenerek birleştirilir. Emilemeyen 3/0 multiflaman sütürler ile tunica albuginea yaklaştırılır ve elips transvers olarak kapatılır (Şekil 3.1b ve 3.1c). Bu manevra sonucu penisin konveks tarafı kısılır ve düzleşir. Daha sonra korporal cisim boyunca uretra eski yerine suture edilir ve diğer dokular da kapatılır. Knispel bu prosedürü düğümleri içeride bırakılmış tek tek 2/0 prolen sütürler kullanarak kısmi modifiye etmiş ve düğümlerin daha az hissedilmesini amaçlamıştır (33).



Şekil 3.1a, 3.1b ve 3.1c. Plikasyon Prosedürü(Andrew C. Novick, J. Stephen Jones, Inderbir S. Gill, Eric A. Klein, Raymond Rackley, Jonathan H. Ross. Operative Urology at the Cleveland Clinic. 2006: chapter 48, page:493-507.)

Plikasyon tekniği ile %70-100 (median %82) arası tatmin edici sonuç bildirilmiştir (21,22,26,34-38). Rekürrens ve reoperasyon oranları %1-48 oranları aralığında değişim göstermiştir (21,22,26,34-38). Palpabl sütün % 9 – 73, geçici duyu kaybı veya değişiklikleri % 0-37, penil kılma % 16-74 oranlarında bildirilmiştir (21,22,26,34-38).

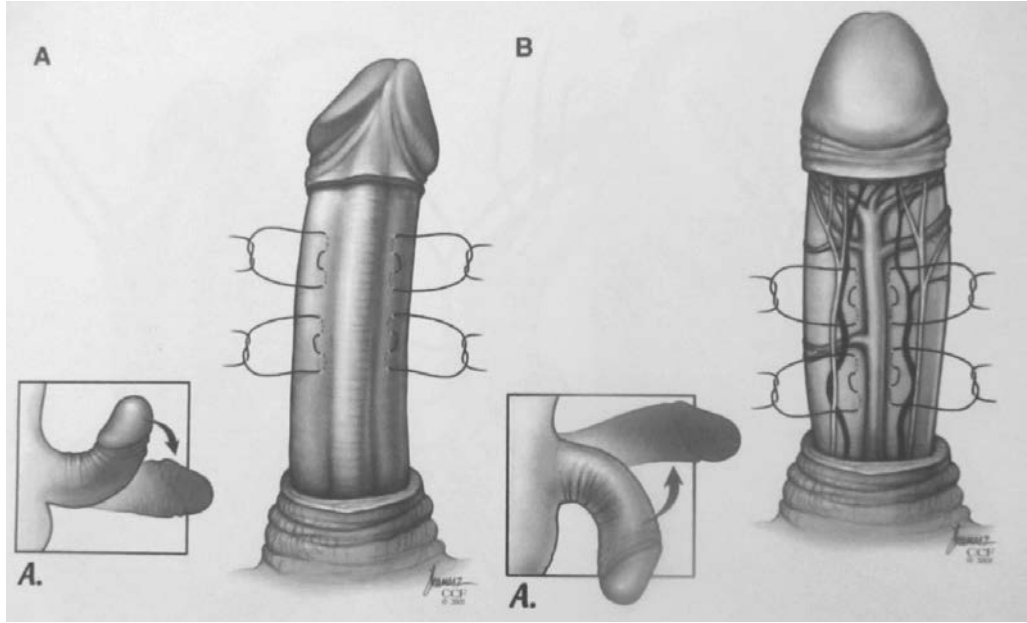
Plikasyon tekniğinin komplikasyonlarını en aza indirmek, memnuniyetini arttırmak amacıyla bazı modifikasyonları ileri sürülmüştür. Bunlardan biri, Donatucci ve Lue tarafından tariflenen 16 dot plikasyon yöntemi veya multipl paralel plikasyon tekniğidir (39). Bu teknikle, maksimum eğrilik noktasının konveks tarafına yerleştirilen multipl emilemeyen sütürler kullanılır. Dorsal kurvatür düzeltilmesinde sütürler perispongiozal olarak uygulanır (Şekil 3.2a). Ventral kurvatür düzeltilmesinde ise sütürler

dorsal ven ve dorsal arter arasına tunica albuginea konur (Şekil 3.2b). Bu tekniğin en önemli avantajları, kısa işlem süresi, lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir olması ve nörovasküler demetin diseksiyonuna gerek olmamasıdır.

Bu modifiye plikasyon tekniğinde başarı oranları % 80-93, peniste kılma %41, sütün düğümlerinden rahatsızlık %12, ağırlı ereksiyon %11, penis shaftında daralma %9, duyu hissinde azalma %6 ve hematoma oluşumu %4 oranlarında tespit edilmiştir (39,40).

4. Greftleme Yöntemleri

Plikasyon tekniklerinin yanısıra penil greftleme teknikleri de kullanılabilir. Bu şekilde daha karmaşık onarımlar ile operasyon süresi, postop. iyileşme süresi ve de-novo ED gibi komplikasyonların oluşması artabilir (41).

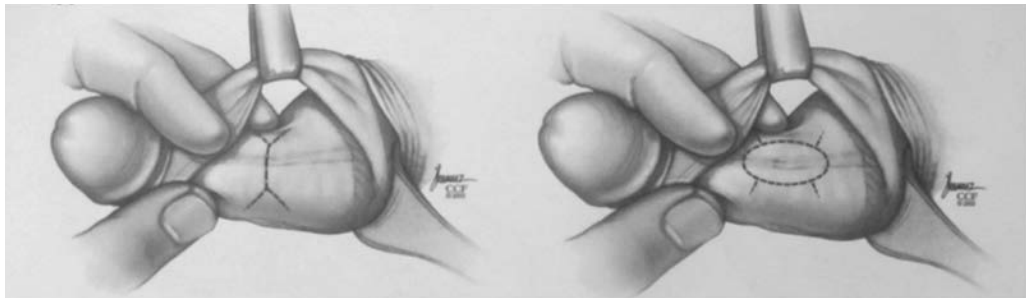


Şekil 3.2a ve 3.2b. Plikasyon Prosedürü (Andrew C. Novick, J. Stephen Jones, Inderbir S. Gill, Eric A. Klein, Raymond Rackley, Jonathan H. Ross. Operative Urology at the Cleveland Clinic. 2006: chapter 48, page:493-507.)

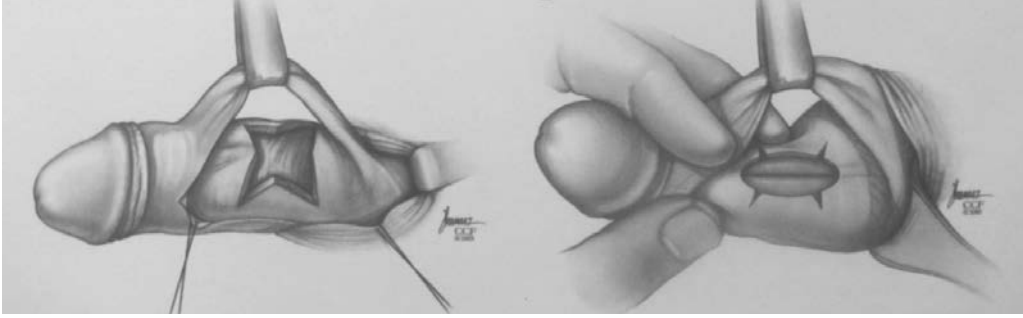
Sirkumsizyon insizyonu yapılarak penis deglove edilir. Artifisyonel ereksiyon ile kurvatürün yeri ve şiddeti belirlenir. Dorsal NVD boyunca buck fasyası altındaki tunika albuginedan mobilize edilir. Plak insizyonu yapılırken maksimal erektil noktada artifisyonel ereksiyon sırasında işaretlenir ve tunikal insizyon bu noktadan yapılır. İnsizyonu lateral corporeal cisim etrafı-

na taşıyarak her iki uçta sivri V şeklinde girinti oluşturularak gerilimin azaltılması hedeflenebilir (Şekil 4.1a). Böylece dikdörtgen şeklinde tunikal bir defekt oluşturulur (Şekil 4.1b).

Defekt ölçülerek gerekli olacak greftin boyutu hesaplanır. Graft materyalleri olarak sığır perikardiyumu, dermis, dorsal ven, tunika vaginalis, tunika albuginea veya ince barsak sub-



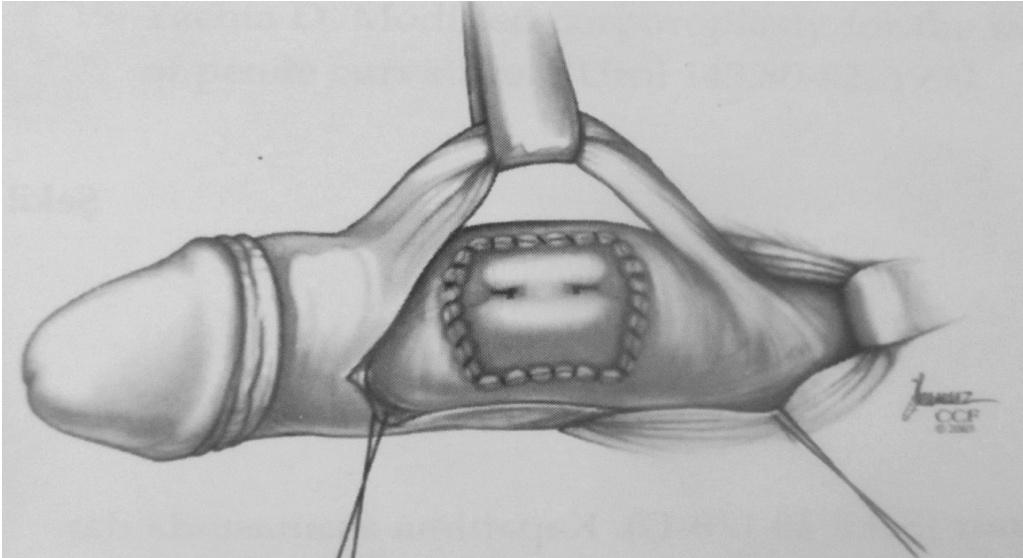
Şekil 4.1a. Greftleme Yöntemleri (Andrew C. Novick, J. Stephen Jones, Inderbir S. Gill, Eric A. Klein, Raymond Rackley, Jonathan H. Ross. Operative Urology at the Cleveland Clinic. 2006: chapter 48, page:493-507.)



Şekil 4.1b. Greftleme Yöntemleri (Andrew C. Novick, J. Stephen Jones, Inderbir S. Gill, Eric A. Klein, Raymond Rackley, Jonathan H. Ross. Operative Urology at the Cleveland Clinic. 2006: chapter 48, page:493-507.)

mukoza kullanılabilir (42,43,44,45,46). Sert ve kalsifiye bir plak eksize edilirken tunikal skar palpasyonla belirlenip işaretlenir ve bir skalpel yardımıyla plağın periferi etrafından tunika albuginea insize edilir. Daha sonra plak keskin diseksiyonla altındaki erektil dokudan ayrılır, orta hattaki septal uzantılar kesilmelidir. Tunikanın kenarlarını serbestleştirip defektin kenarlarını

genişletmek için 4-6 adet lateral insizyon yapılır. Genişlemiş olan defektin uzunluğu ve genişliği kaydedilir. Greft doku defektinin üzerine tek tek 4/0 PDS sütürlerle köşe kısımlarından tespit edilir. Septum greftin orta hattına da tek tek 4/0 PDS sütürler ile tutturulur. Greftin periferi devamlı 4/0 veya 5/0 PDS sütürlerle kitlenerek kapatılır (Şekil 4.2). Dorsal penil arterlerin ve



Şekil 4.2. Greftleme Yöntemleri (Andrew C. Novick, J. Stephen Jones, Inderbir S. Gill, Eric A. Klein, Raymond Rackley, Jonathan H. Ross. Operative Urology at the Cleveland Clinic. 2006: chapter 48, page:493-507.)

sinirlerin yaralanmamasına dikkat edilmelidir. Penil düzleşme artifisyel ereksiyonla kontrol edilir. Buck fasyası üzerine dartos fasyası altına 1-2 adet hemovak dren yerleştirilebilir ve cilt kapatılır.

Genel olarak, konjenital penil kurvaturde tüm yöntemlerde, onarım ve minimal yan etkilerle muhteşem sonuçlar beklenebilmektedir.

Cerrahi Sonrası Takip

Plikasyon tekniklerinde ayaktan veya 24 saatlik hospitalizasyonla yapılabilirken, greft uygulanan hastalar mutlak bir gece takip edilmelidir. Bu hastalarda uretral katater ve varsa dren taburculuk öncesi sabah alınır. Koban bandajı ereksiyonların önlenmesinde kullanılabilir. Diazepam veya amilnitrit kapsülleri verilerek ilk 7-10 gün ağrılı ereksiyonlar azaltılır. Cerrahiden yaklaşık 2 hafta sonra greft hastaları greftin iyileşmesine yardımcı olmak amacıyla nonkoital uyarımla ereksiyona geçmeleri konusunda cesaretlendirilir. Cinsel ilişkiye ancak postop 6. haftadan sonra izin verilebilir. Yara iyileşmesi, ağrı ve ödemin dağılması için bu süre gereklidir.

Konjenital Penil Kurvatür ve Cinsellik

Konjenital penil kurvatürlü hastalarda, plikasyon tekniği ile yapılan rekonstrüktif cerrahi sonrasında cinsellikle ilgili psikososyal ve erektil işlevlerin değerlendirilmesinde IIEF(Uluslararası erektil fonksiyon indeksi) ve SEAR (Kendine saygı ve ilişki anketi-maksimum skor 100) skorlamaları kullanılmıştır. IIEF skoru ile; erektil fonksiyon, libido, orgazm, memnuniyet değerlendirilirken; SEAR ile genel ilişki durumu, cinsel ilişki, kendine güven ve benlik saygısı değerlendirilmektedir.

Yapılan bir çalışmada,SEAR skorlamasının preoperatif ve postoperatif değerleri karşılaştırıldığında; cinsel ilişki skorlamasında 40'tan

82'ye, genel ilişki durumu skorlamasında 62'den 86'ya ve kendine güven 58'den 88'e yükselmiş olup klinik olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (47). SEAR skorlaması ile, operasyon sonrası penis uzunluğunun korunması ve penis eğriliğindeki tam düzelme algısının kendine güven, sosyal ve cinsel ilişki durumlarında başarı sağlandığı gösterilmiştir (47).

Bu çalışmada IIEF skoru, preoperatif dönemde ortalama 24 iken, operasyon sonrasında ortalama 25 saptanmış olup, IIEF skorunda negatif etkilenme oluşmadığı vurgulanmıştır (47). IIEF skorlamasındaki erektil fonksiyon, libido, orgazm ve memnuniyet parametreleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise, libido ve memnuniyet ile ilişkili puanlamalardaki artışlarda klinik olarak anlamlı değişimler gözlenmiştir (47).

Essed-Schröder plikasyon yöntemi ile tedavi edilen 50 hastalık başka bir çalışmada; tedavi öncesi cinsel birliktelik sağlayabilmenin %62'den %90'a yükselmesi, ilişki esnasında ağrının %50 azalması ve hiç bir hastada erektil disfonksiyonun gözlenmemesi değerlendirildiğinde, cinsel işlevde memnuniyet ve erektil fonksiyonun maksimum korunması ile yaşam kalitesinde önemli bir gelişme sağlandığı görülmüştür (38).

Korporoplasti plikasyon yöntemi uygulanan hastaların %26 'sında, 1.5 ila 3cm arasında penil kısalma gözlenmesine karşın, bütün hastaların IIEF skorlarının > 21 olduğu ve iyi erektil fonksiyonlara sahip oldukları gözlenmiş ve penil kısalmanın cinsel ilişkide güçlüğe yol açmadığı belirtilmiştir (48).

Konjenital penil eğriliği biplanar düzeltmek için birden fazla, küçük, yüzeysel eliptik tunika albuginea eksizyonundan ve geometrik ilkelere dayalı yeni yüzeysel tunika albuginea geometrik tabanlı eksizyon tekniğinin etkinliğini ve güvenilirliğini göstermeyi amaçlayan bir çalışmada, başarılı fonksiyonel sonuçlar elde edilmiş. IIEF skorlamasında herhangi bir negatif değişiklik olmamış olup; gelişmiş benlik saygısı,

libido, cinsel ilişki ve psikoseksüel rahatlama olmak üzere hasta memnuniyetinin arttığı belirtilmiştir (49).

Penis eğriliği tedavisi öncesi psikolojik değerlendirme yapılan hastaların %57'si, SF-36 ile yaşam kalitesi değerlendirmesinde olumsuz sonuç bildirirken, tedavi sonrasında ruh sağlığı, emosyonel rol, fiziksel rol, genel sağlık durumu ve sosyal fonksiyon ile ilişkili geliştirilmiş yaşam kalitesi değerlendirmesinde klinik olarak anlamlı olumlu yansıma bildirmişlerdir (50).

Aynı çalışmada hastaların %64'ünde, operasyon öncesi dönemde depresyon belirtileri gözlenirken; operasyon sonrası 3.ayda %93'nde, 12.ayda %99'nda depresyon belirtileri azalmıştır (50). Ortalama cinsel yaşam kalitesi değerlendirmesi, operasyon öncesi %36 iken; operasyon sonrası 3.ayda %71, 12.ayda %86 oranlarında saptanarak önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir (50).

Konjenital penil kurvatur, erkeklerin yaşam kalitesini birçok açıdan düşürebilmektedir. Cerrahi tedavi ile anatomik deformitenin onarımı ise hastaların psikososyal iyiliğini geri kazandırabilmektedir (50).

B. MİKROPENİS

Tanım ve Epidemiyoloji

Mikropenis, gergin penis ölçümündeki uzunluğu ortalamanın en az 2.5 standart deviasyonunun (SD) altında ve şekli normal olan bir penis olarak tanımlanmaktadır. Mikropenis, tek başına veya sendromik hastalıklarla birlikte gözlenebilmektedir (51). Mikropenis insidansı, Amerika'da 1997- 2000 yılları arasında yenidoğanlarda yapılan ölçümlerde 1.5/10.000 olarak saptanmıştır (52).

Embriyoloji

Penil gelişimin hormonal düzenlenmesinin bilinmesi, mikropenisin nasıl oluştuğunu an-

lamaya olanak sağlamaktadır. Erkek dış genitallerinin farklılaşması, gebeliğin 12. haftasına rastlamaktadır (53). Bu farklılaşma için, maternal human koryonik gonadotropin (hCG) ile uyarılan ve testosteron üreten normal testislerin olması gerekmektedir. Leydig hücrelerinde üretilen testosteronun dihidrotestosterona dönüştürülmesi ve oluşan dihidrotestosteronun etkisinde, penis gelişimi ve farklılaşması olmaktadır (53). Gebeliğin 8 ila 24. haftaları arasında, fetal androjen seviyeleri yükselmektedir ve genellikle de 14. – 16. haftalarda pik yapmaktadır. 2. ve 3. trimester'ler süresince, penisin büyümesi, fetal luteinizan hormon (LH) sekresyonu ile kontrol edilen fetal androjenlerin idaresinde olmaktadır ve bu dönemde penis uzunluğunda yaklaşık 20 mm'lik bir artış olmaktadır (54). Testosteronun üretim ya da kullanımındaki herhangi bir anomali, küçük penis yanında genellikle hipospadias ile de sonuçlanabilmektedir. Oysa ki, gerçek bir mikropenis, sıklıkla gonadotropin hormonlarındaki bir yetmezliğin sonucudur. Dolayısıyla, mikropenis, gebeliğin 12. haftasından sonra ortaya çıkan, hormonal anormalliklerden kaynaklanan bir durumdur (55).

Fizik Muayene, Tanı ve Değerlendirme

Mikropenis tanısında ilk adım, dış genitallerin doğru ve dikkatli bir fizik muayenesi ile başlamaktadır. Uzunluk ölçümü, penisin simfizis pubise bağlandığı yerden, glansın tepesine kadar olan mesafe ölçülerek yapılmalıdır (56). Doğru tanı koymak için, gerilmiş penis uzunluğu ölçülmelidir. Tipik olarak, penil shaft uzunluğunun, çevresine oranı normaldir. Bazı olgularda, korpus kavernozumlar ciddi ölçüde hipoplaziktir. Skrotum ve testisler küçük, testisler inmemiş olabilir (56). Obezlerde doğru ölçüm yapabilmek için, suprapubik yağ dokusunun tamamıyla sıkıştırılmasına özen gösterilmelidir (57). Ge-

nelde, miadında doğan bir yenidoğanın penisi, en az 1.9 cm uzunluğunda olmalıdır (58).

Inconspicuous (fark edilmeyen) penis, buri-ed (gömük) penis, trapped (gömülü) penis ve webbed (perdeli) penis, sıklıkla mikropenisle karışabilmektedir ancak muayene ile penil şaftın normal olup olmadığı, penis cildinin varlığı, penis cildinin yeterli olup olmadığı, geçirilmiş cerrahiye veya travmaya bağlı skar oluşumu veya cilt defekti olup olmadığı, skrotumun ön tarafına penisi bağlayan bir cilt dokusu olup olmadığı değerlendirilerek bu durumlardan ayırt edilebilmektedir (59,60).

Etiyoloji

Mikropenisin en sık gözlenen nedenleri; hipogonadotropik hipogonadizm (hipofizer/hipotalamik yetmezlik), hipergonadotropik hipogonadizm (primer testiküler yetmezlik), androjen reseptör duyarlılıkları ve idiyopatik olmasıdır (56,61).

Mikropenis; Klinefelter Sendromu (47 XXY), diğer X polizomi sendromları, translokasyonlar, delesyonlar, 8.,13. ve 18. kromozomların trizomisi gibi major kromozomal defektlerle ilişkili olarak da görülebilmektedir (61,62).

Mikropenisin en sık nedeni, hipotalamusun gonadotropin-releasing hormon (GnRH) üretimindeki yetersizliğidir (61). Bu durum, hipogonadotropik hipogonadizm olarak bilinir ve Kallmann sendromu, Prader-Willi sendromu, Laurence-Moon-Biedl sendromlarındaki gibi hipotalamik disfonksiyondan kaynaklanabilmektedir. Bazı olgularda, büyüme hormonu eksikliği ya da konjenital hipopitüitarizme sekonder neonatal hipoglisemi de eşlik edebilmektedir (61,62).

Diğer major nedenler arasında, konjenital hipofizer aplazi ve korpus kallozum agenezisi gibi orta hat beyin defektleri bulunmaktadır (63).

Mikropenisin diğer bir nedeni de, primer testiküler yetmezliktir (62). Hipergonadotropik

hipogonadizme sekonder olan mikropenis, gonadal disgenezis ya da rudimenter testis sendromundan kaynaklanabilmektedir (62). hCG stimülasyonuna yetersiz testosteron cevabı olması, bu subgrubun tanısında en sık kullanılan testtir. Ancak, Kallmann sendromlu veya inmemiş testisli hastalarda da hCG stimülasyonu ile serum testosteron seviyesi yükselmeye-bilmektedir (61,62).

Mikropenisin idiyopatik bir formunda ise, hastalar normal bir hipotalamo-hipofizer aksa sahip olmalarına karşın, mikropenisin gözlenmesi, fetusta gonadotropin uyarısının başlangıcında gecikme olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (55).

Klinik Tanı

Her mikropenis olgusunda, iyi bir anamnez ve fizik muayeneyi takiben laboratuvar testleri, ek görüntüleme yöntemleri ve genetik değerlendirmesinin yapılması şeklinde algoritmik bir değerlendirme yapılarak kesin tanıya ulaşılabilir (Tablo-1) (Yılmaz C ve ark.ları. Endokrin algoritmeler 2014).

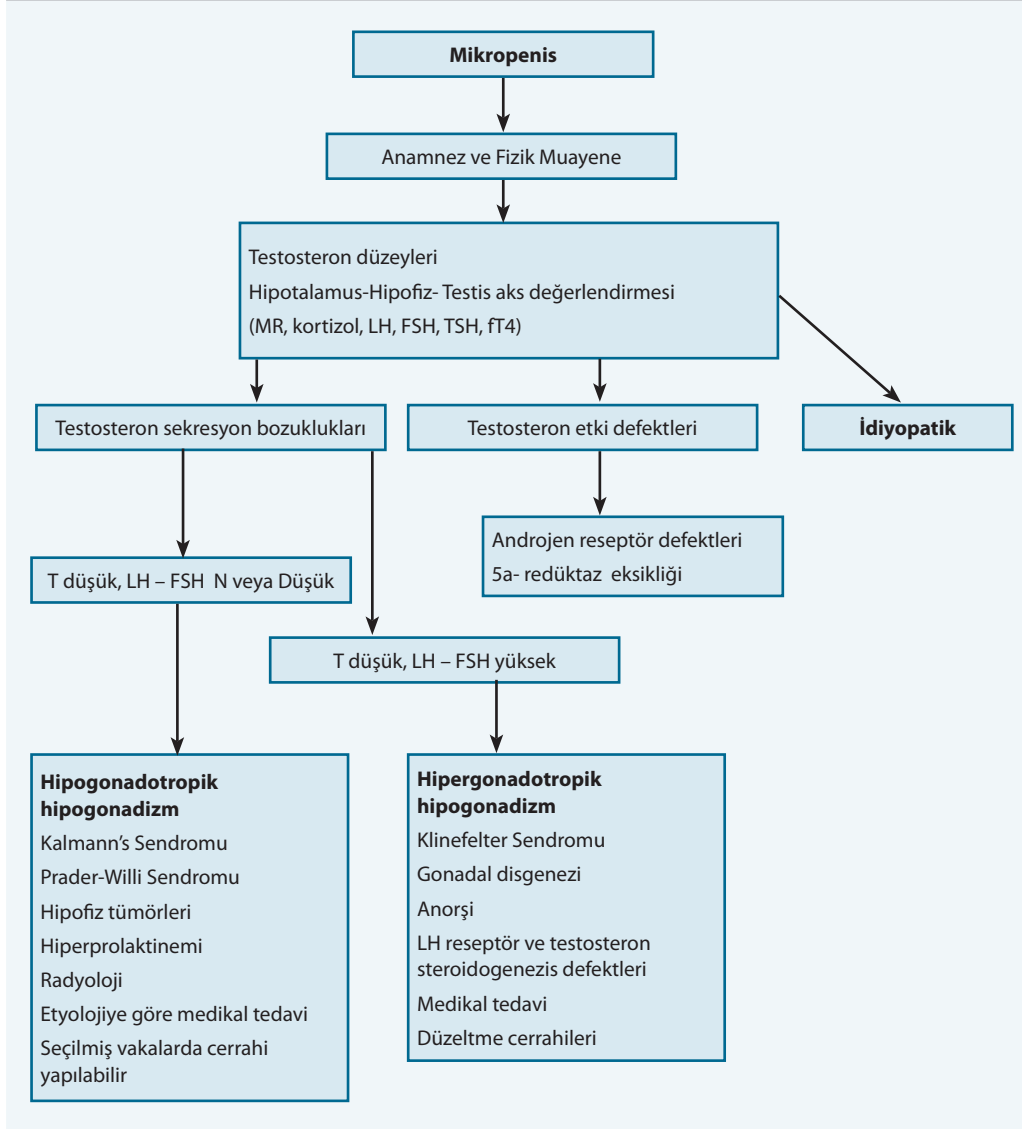
1. Laboratuvar Testleri

Öncelikli olarak yapılacak olan testler; serum gonadotropin düzeylerinin, testosteron, dihidrotestosteron ve testosteron prekürsörlerinin ölçümüdür (64). Gerekliğinde diğer hipofiz hormon seviyeleri de ölçülebilir (64).

Hormonal değerlendirme, mikropenisin nedeninin hipotalamo-hipofizer-testiküler aks ekseninin hangi düzeyinde olduğunun belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (64).

Merkezi hormonal fonksiyonların değerlendirilmesine ek olarak, testis işlevlerinin de eş zamanlı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, serum testosteron düzeyleri, hCG stimülasyonu öncesi ve sonrasında ölçülmektedir (65). Bu test, hCG'nin kas içine 3 gün üst üste, 1000 Ü veya iki günde bir, 14 gün boyunca

TABLO 1. (Yılmaz C ve ark.ları. Endokrin algoritmeler 2014)



ca 1500 Ü uygulanması ile yapılmaktadır. 300 ng/dl altındaki testosteron düzeyleri, gonadal disjeneziyi gösterebilmektedir (65). Eğer FSH ve LH düzeyleri yükseliyor ancak serum testosteron düzeyleri düşük seyrediyorsa, bu sonuç testiküler yetmezlik veya yokluğun göstergesidir. 17-OH progesteron, DHEA ve androstenedion seviyelerini stimülasyon öncesi ve

sonrasında ölçmek, testosteron üretimindeki bir enzim yetersizliğini göstermeye yardımcı olabilmektedir (65).

2. Görüntüleme Yöntemleri

Pelvik ve abdomen ultrasonografisi şüpheli durumlarda genital organların varlığının veya yok-

luğunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Gerektiğinde, pelvik magnetik rezonans görüntüleme (MRI) de yapılabilmektedir (67).

Kranial MRI, hipotalamo-hipofizer aksın, orta hat defektlerinin, nörohipofizin değerlendirilmesi ve hipopituitarizmin gösterilmesinde kullanılmaktadır (67).

3. Genetik Analiz

Cinsiyetin belirlenmesi için her olguda mutlaka kromozom analizi veya Y-florosesans ile karyotip analizinin yapılması önerilmektedir. Genetik analiz, diğer sendromların dışlanması için de gerekli olabilmektedir (66).

Tedavi

Mikropenis tedavisinin hedefleri, normal cinsel işleve sahip, ayakta işeyebilen, başkaları tarafından bakıldığında hasta için utanç nedeni olmayacak bir beden imajı sağlamaktır. Sağlıklı nüfusun ortalama penis uzunluğuna ulaşamamak, başarısızlık sayılmamalıdır.

1. Testosteron Tedavisi

Testosteron, penisin ilk yanıtını değerlendirmek için kısa bir süreliğine tatbik edilmektedir. Uygulama, kas içine enjeksiyon ya da topik uygulama şeklinde olabilmektedir. Başlangıçta ilerlemeyi gözlemlemek için, testosteron cypionate ya da testosteron enanthate, 25 mg, dört doz, 3 haftada bir, 3 ay boyunca uygulanır (68). Puberte sonrasında ise, testosteron enanthate, 100 mg olarak aynı şekilde uygulanabilir (69). Bu uygulama, büyüme oranı ve kemik yaşı ilerlemesinde geçici bir ivmelenmeye neden olabilir. Başlangıç tedavisine iyi bir yanıtın göstergesi, penis uzunluğunda %100 artış olması olarak değerlendirilmektedir (70). Yetersiz yanıt durumunda, kısa bir süre içinde uygulama tekrar edilebilir.

Topikal testosteron uygulaması ise infant döneminde etkilidir (71). Transdermal olarak

emilebilen testosteron uygulamasının, hipofiz bezinden büyüme hormonu (GH) salgılanmasını uyardığı ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 üretimini arttırarak kemik büyümesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, testosteronun uzun dönem deriye uygulanmasının, kemik büyümesini ve penil büyümeyi sağladığı söylenebilir (71).

Klinik çalışmalar, bugüne kadar testosteron tedavisinin bebeklik döneminde penis büyümesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (70). Ancak bu çalışmalarda, bu büyümenin ergenlik ve yetişkinlik döneminde de devam ettiği çoğunlukla gözlemlenmemiştir. Genç erişkinlik döneminde, androjen reseptörlerinde doğal bir azalma olduğu ve penil androjen reseptör konsantrasyonu arttırmak için testosteronun erken uygulanmasının gerektiği görülmüştür (70). Bu nedenle, reseptörlerde doğal azalma olmadan önce tedavi önerilmektedir. Androjen direnci veya androjen reseptör defektleri durumlarında tedaviye cevapsızlık olabilmektedir ve bu gibi durumlarda ergenlik döneminde yetersiz virilizasyon olasılığı bulunmaktadır (70).

2. Topikal 5a-Dihidrotestosteron (DHT) Jel Uygulaması

Prepubertal androjen duyarsızlığı olan hastalarda günde 3 kez, 5 hafta boyunca periskrotal bölgeye DHT jel topikal uygulaması ile DHT seviyeleri yükseltilebilir (72). Bu tedavi rejiminin 5a-redüktaz eksikliği olan hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir (72).

Çalışmalarda, bu tedavi ile 46 XY karyotipindeki bebeklerin genital gelişiminde ivmelenme ve penis uzunluğunda artış gözlenmiştir (73). Yan etkilerinin, basit deri irritasyonu gibi minimal etkileri dışında, testosteron tedavisindeki yan etkilere benzer olduğu rapor edilmiştir (74).

Bu tedavi seçeneği, testosterona yanıt vermeyen hastalar için iyi bir alternatif olabilir.

3. LH-FSH Uygulamaları

Çok anlamlı bir etkisi olmamasına rağmen, yaşamın ilk birkaç yılı içinde rekombinant insan LH-FSH tedavisi, testis büyümesi ve hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda penis boyunda artış sağlamaktadır. Çalışmalardan birinde, rekombinant LH-FSH tedavisinin 6 ay boyunca, haftada 2 kez, subkutan, sırasıyla 20 ve 21.3 IU dozda uygulanmasıyla; penis boylarının ortalama 1.6 cm'den 2.4 cm'e yükseldiği ve ultrasonografik olarak testis hacimlerinde %170 artış olduğu görülmüş (72).

Aralıklı kusma, pigmentasyonda artış, kıllanmada artış gibi yan etkiler gözlenmiş olmakla birlikte iyi tolere edildiği bildirilmiş (72).

Mikropenisli hastalarda eksojen hormon tedavisi ile penis büyümesi arttırılmasına rağmen, penisin uzunluğu hala normal bir yetişkin nüfusun ortalama uzunluğunun altında olabilmektedir (65).

4. Cerrahi Tedavi

Mikropenis, medikal müdahalelere rağmen yeterli uzunluğa ulaşmazsa, cerrahi tedavi planlanabilir. İlk penil rekonstrüktif cerrahi, 1970'li yıllarda Hinman tarafından geliştirildi (75). 1980'li yıllarda yeni bir fasyo-kutan fallusun, önkol radial arter flebi kullanılarak yapılması geliştirilmiştir (76). Osteokutanöz fibula flebi, free skapular flep, suprapubik karın duvarı ve vertikal rektus abdominis gibi flep ile ilgili diğer tekniklere rağmen, radial arter önkol flebi, en popüler kalmıştır (77).

Eldeki kanıtlar, tüm bu tedavilere karşın mikropenisli erkek olarak yetiştirilen hastaların büyük çoğunluğunun normal cinsel kimliklerinin ve cinsel işlevlerinin var olduğunu göstermektedir. Hastaların çoğu cinsel olarak aktif ve noktural ereksiyonlarının var olduğu gözlenmektedir (78).

Eğer penis, testosterona yanıt vermezse, cinsiyet değiştirmeyi önerip önermeme konu-

su tartışmalıdır. Günümüzde, bu hastaları kız cinsiyete dönüştürmenin risk ve faydalarını gösteren uzun dönem verilerin olmayışından dolayı cinsel konversiyon tenkit edilmektedir. (78).

Mikropenis ve Cinsellik

Mikropenisin yönetimi ile ilgili en büyük sorun, uzun dönem sonuçları açısından bilgi eksikliğidir. Uzun vadeli cinsel işlev ve cinsiyet kimliği ile ilgili olarak, Reilly ve Woodhouse, yaşı 10 ila 43 yıl arasında yaş arasında değişen, hormonal tedaviye yanıt vermeyen mikropenisli 20 hastanın, tümünde erkek cinsiyet kimliği, ereksiyon ve orgazm olduğunu bildirmiştir (79). Hastaların yarısının genital görünüşleri nedeniyle alay edilme deneyimi olmasına karşın cinsel olarak aktif oldukları belirtilmiştir (79). 22 erişkin mikropenis hasta grubunda, Lee ve Houk benzer bulgular raporlamalarına rağmen genital görünümünden memnuniyet duyulmamasının bir sorun olarak devam ettiğini saptamışlar (80).

Konjenital mikropenis için medikal ve cerrahi tedavi uygulanan hastaların takip sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise, yetişkin penis uzunluğu tüm erkeklerde normal ortalamasının altındaydı (81). Bütün hastalar iyi ya da gerçek bir ereksiyona sahip olmakla birlikte yarısı görünüşlerinden memnun değillerdi. Beden imajı ile ilgili memnuniyetsizlik küçük bir penise (% 66), yetersiz vücut kılınmasına (% 50) ve jinekomastiye (% 33) bağlı olduğu belirtilmiştir (81).

Noktural penil tümesansın değerlendirildiği bir çalışmada ise; noktural ereksiyonun mikropenisli erkeklerde belirgin olarak düşük olduğu tespit edilmiş olup, mikropenisli erkeklerin azalmış noktural erektil aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (82).

Düşük serum androjen düzeylerine sahip hipogonadal mikropenisli erkeklerde, kendi kendine genital stimülasyon ve intrakaverno-

zal enjeksiyon kombinasyonu ile yeterli erektil yanıt sağlanabildiği bildirilmiştir (83).

Genel olarak, güncel kanıtlar ile mikropenis düzeltilmemiş olsa bile, mikropenisli hastaların çoğunluğunda normal cinsiyet kimliğinin ve cinsel işlevin söylenebilir (84).

D. HİPOSPADİAS

Tanım

Hipospadias, erkek çocuklarda klasik olarak penisin anatomik ve gelişimsel üç anomalisinin birlikteliği olarak tanımlanabilmektedir; 1- Uretral meatusun, glans penisin ventral yüzünden perineye kadar ventral tarafın herhangi bir yerine anormal açılımı, 2- penisin ventral yöne doğru anormal eğriliği (kordi), 3- prepisyumun, dorsalde bir başlık halinde ("hood"), ventralde ise eksik olarak oluşması şeklindeki anormal yerleşimdir. İkinci ve üçüncü tipik özellikler her olguda görülmeyebilmektedir (85,86).

Fizik muayene ile tanı konulmaktadır. Bununla birlikte, hipospadiasın hafif şekilleri ya da megameatus veya eksiksiz, tam bir prepisyum durumlarında tanı her zaman konulamamaktadır. Basit, izole bir hipospadiasın altta yatan önemli bir anomaliye işaret edebileceği akılda tutulmalıdır.

1973'de Barcat, hipospadiasın lokalizasyonuna ve ortoplastiden sonra onarımı gereken uretral defektin gerçek uzunluğuna göre bir sınıflandırma önermiştir (87). Kullanılan tüm klasifikasyon sistemlerinde; glanüler, koronal, subkoronal (anterior) olarak belirtilen defektler, tüm hipospadias olgularının en büyük bölümünü (%50-70) oluşturmaktadır. Posterior hipospadias %20, miduretral hipospadiaslar ise %30 oranında görülmektedir (86,88).

Epidemiyoloji

1831'de Rennes, 1886'da Hook, 1953'de Sorensen (89), hipospadias prevalansını 300 doğumda 1 olarak ifade etmişken; Sweet ve ark.

ları (90) 1974'de 1940-1970 arası hipospadias prevalansını 1/122 olarak bildirdiler. 1997'de ise, Metropolitan Atlanta Konjenital Defekt Programı, bir önceki 10 yıla karşılaştırıldığında hipospadias hızının ikiye katlandığını bildirdiler (91). Bu artış eğilimi, zamanla hipospadiasın hafif formlarının daha sık ve erken teşhis edilmesine veya doğumsal anomali kayıtlarının daha düzgün tutulmasına bağlanabilmektedir.

Hipospadias'lı olguların babalarında %6-8, erkek kardeşlerinde ise %14'e varan oranlarda hipospadias rastlanması olayın ailesel faktörüne işaret etmektedir (92,93). 1973'te Roberts ve Lloyd'un, tek canlı erkek çocuğa oranla monozigotik erkek ikizlerden birisinde hipospadias görülme sıklığının 8-9 kat daha fazla olduğunu bildiren çalışmaları, monozigot ikizlik ile hipospadias arasındaki kuvvetli bağın, tek plasenta ve azalmış hCG düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (94).

Eşlik Eden Anomali ve Bulgular

Kromozom anomalisi sıklığının hipospadias'lı olgularda arttığı (%5), ancak izole ve distal hipospadiasla göre, eşlik eden inmemiş testis ve ciddi hipospadias olan olgularda anormal karyotip rastlanma oranının %22'lere çıktığı görülmüştür (95).

Hipospadiasla birlikte bulunan anomaliler arasında; kriptorşidizm (%8-9), inguinal herni ve/veya hidrosel (%9-16) bildirilmiştir (90,92). Bu oranlar, proksimal hipospadias olan olgularda çok daha fazla artmaktadır.

Kriptorşidizm ve hipospadias birlikteliği, muhtemel bir interseks durumunun varlığının değerlendirilmesi yönünden uyarıcı olmalıdır. Hipospadiasla birlikte unilateral/bilateral inmemiş testisli olgularda, testislerin herhangi biri nonpalpabl ise her iki testisin palpe edilebildiği hipospadiaslı olgulara göre, interseks görülme ihtimalinin 3 kat daha fazla artmış olduğu gözlenmiştir (96).

Hipospadiasın birlikte bulunduğu 49 sendromun 38'inde, aynı zamanda mikropenis, kriptorşidizm ve/veya skrotal anomalilerin eşlik etmesi, hipospadias etiyojisinde bir endokrinopatinin bulunduğu kanıtı olarak görülmektedir (97).

Etiyoloji

Sorensen'in (89), Sweet ve ark.larının (90) ve Baskin'in (98) çalışmaları, hipospadias etiyojisini poligenik modele uyan multifaktöryal nedenlerin oluşturduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, sorumlu etiyojik faktörler olarak; çevresel etkileşim, diğer endokrin sorunlar, endokrinolojik, enzimatik ya da lokal doku anomalilerinin rol oynaması mümkündür.

Hipospadias anomalisine yol açan defektler; fetal testisin anormal androjen üretimi, gelişmekte olan dış genital organlardaki hedef dokularda androjen duyarlılığının sınırlı olması ve/veya fetal testiste Leydig hücrelerinin erken gerilemesine bağlı olarak androjenik uyarılmanın erken dönemde durması sonucunda meydana gelebilmektedir (99). Diğer olası etiyojik faktörler arasında; bozulmuş ya da yetersiz 5 α -redüktaz enzim aktivitesine bağlı olarak testosteron ve dihidrotestosteron ya da her ikisinin yetersiz sentezi ve/veya androjen reseptörlerinin kalitesinde, miktarında ya da her ikisinde oluşan defektler sayılabilmektedir (100).

Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Ciddi derecedeki hipospadias'ta; ayakta işemeyi sağlamak, cinsel teması sağlamak ve fertilitiyi korumak için onarımın yapılması konusunda kuşku yoktur. Ancak, anterior hipospadias onarımının gerekliliği eskiden bu yana sorgulanmaktadır.

Tedavi edilmemiş hipospadiasın seyri ile ilgili erişkin yaşta TUR-prostat veya TUR-mesane yapılan hastaların incelendiği Fichtner'in çalış-

masında, koronal ve subkoronal defekti olan hastaların %36'sının bu defektin farkında olduğunu, diğerlerinin ise farkında olmadığı, olguların hiçbirinde cinsel temas güçlüğü, idrar akımında sapma ya da ayakta işemeye ilişkin güçlüklü olmadığı bildirilmiştir (101). Ayrıca, heteroseksüel olguların hepsinin çocuğunun olduğu ifade edilmiştir (102).

Geçmişte hipospadik hastaların ameliyatı için tek endikasyon, işeme ve üremeyi engelleyen deformite olarak görülürken, günümüzde ise, kozmetik sonucu etkileyen tekniklerin ve bakım olanaklarının artması ile cerrahi endikasyon genişlemiştir (102). Bununla birlikte, geçmişte hipospadias cerrahisi için en uygun yaşın 4-5 yaş civarı olduğu ifade edilirken (103), 1980'lerin başlarında Kuzey Amerika'dan bildirilen iki yayında, hipospadias tedavisinin 18 aylıktan önce tamamlamaya çalışıldığı ve böylelikle cinsiyetinin farkında olmadan önce operasyon bitirildiğinde, çocukların psikolojik olarak daha az zarar göreceği bildirilmiştir (104). Genital cerrahinin çocuklar üzerindeki psikolojik etkisi ile ilgili çalışmalar ile hipospadias cerrahisindeki teknik yönler ve pediatrik anesteziye bağlı gelişmeler bir arada değerlendirildiğinde, hipospadias cerrahisi için en uygun zamanın 6-18 ay arası olduğu söylenebilir.

Preoperatif olarak, endikasyonun sorgulanmasının yanında radyolojik ve interseks varlığı açısından da bir araştırma gerekli olabilmektedir. Gonadların palpe edilip edilmemesine bakılmadan, izole ciddi hipospadiaslı olgularda bir kısım uzmanlar; ultrasonografi, genitografi, endokrinolojik, kromozomal bir dizi değerlendirmenin yapılmasının önerilebileceğini ifade etmiştir (105). İzole anterior hipospadiasta, fizik muayene dışında ek tetkik ve görüntüleme ihtiyacı yoktur (106).

Hipospadias Cerrahisinin Prensipleri

Hipospadiasla birlikte bulunan defektler ve onarımında kullanılan teknikler dikkate alınma-

dan, penis eğriliği ve onun düzeltilmesi (ortoplasti), uretroplasti, meatoplasti, glanuloplasti ve son olarak derinin kapatılması hipospadias cerrahisinin genel prensiplerini oluşturmaktadır (107).

Hipospadias cerrahisinde günümüzde en çok tercih edilen tübularize insize plate onarımı (TIP) (108,109,110) başta olmak üzere, meatal ilerleme ve glansplasti (MAGPI) (107), meatal-based flap onarımı (MATHIEU) (111), ada flap onarımı (112) cerrahi teknik olarak uygulanmaktadır.

Hipospadias ameliyatlarının büyük çoğunluğu tek aşamada gerçekleştirilebilmektedir. Ancak, iki aşamalı yaklaşım, ambigus genitelyalı hastalarda erkek genitoplastisi için kullanılabilir (106). Ciddi hipospadiaslı hastalarda ve ventral yama grefti gerektiren kordi ve/veya skrotal transpozisyon gereksiniminde de iki aşamalı yaklaşım uygun olabilmektedir (106).

Tekrarlanan hipospadias ameliyatlarında, önceki ameliyatların neticesinde yetersiz cilt sebebiyle serbest bir greft gerekli olabilmektedir. Serbest greft için en iyi malzeme, yanak mukozası'dır (113). Dikdörtgen bir greft iç yarıktan Stensen kanalı korunarak alınmalıdır. Gerekliğinde iç dudağa kadar uzatılabilir. Döner bölgenin kapatılma ihtiyacı yoktur.

Komplikasyonlar

Hipospadias onarımının komplikasyonları; kanama, hematoma, meatal darlık, uretrokutanöz fistül, uretral darlık, uretral divertikül, yara enfeksiyonu, iyileşmenin ve onarımın bozulmasıdır (114,115,116,117).

Genelde kanama, enfeksiyon ya da debridman gibi hemen re-eksplorasyon gerektiren durumlar olmadıkça, komplikasyonların düzeltilme operasyonları önceki ameliyat tarihinden 6 aylık bir süre geçmeden yapılmamalıdır (114).

Kanama, hipospadiasın en sık görülen komplikasyonudur. Hematom oluşumunun, basit geçici kozmetik sorunlardan, yara sorun-

larının ya da yara onarımının bozulmasına kadar uzanan etkileri vardır ve acil eksplorasyon gerektirebilmektedir (117).

Meatal darlık komplikasyonu, uretral meatusun çok dar lümenli ya da glanüloplastinin çok sıkı yapılması gibi teknik nedenler dolayısıyla oluşmaktadır (116).

Uretrokutanöz fistül, genellikle ebeveyn tarafından farkedilir ve fizik muayene ya da metilen mavisi retrograd enjeksiyonu ile doğrulanabilir. Meatal veya uretral darlıklara eşlik edebilir (114,117).

Enfeksiyon, nadir bir komplikasyon olmakla birlikte onarımın bozulmasına neden olabilir (114).

Uretral divertikül, penis kurvatürünün tekrar etmesi, balanitis kserotika obliterans, proksimal onarımlarda uretra darlığı ve onarımın bozulması gibi diğer komplikasyonlarla da karşılaşılabilir (115).

Hipospadias'ta Cinsellik ve İşlevsel Sonuçları

Hipospadias onarımının uzun dönem değerlendirmesinde; cinsel kimlik durumu, kozmetik açıdan hasta tatmini, psikoseksüel durum ve fonksiyonel durumlar (ayakta işeme, cinsel fonksiyon, fertilité) göz önüne alınır.

Hipospadias onarımı yapılmış erkek çocuklarda işeme, üroflowmetri ile değerlendirilebilir (118). Birçok çalışma, postoperatif üroflowmetri çalışmalarının önemini desteklemektedir. Bazı merkezlerde bu noninvaziv tetkik, rutin postoperatif değerlendirmenin bir parçasıdır (118). Asemptomatik uretral darlıkların ortaya konulmasında değerlidir (119). Bunun yanında, akış parametreleri ile klinik semptomlar arasında zayıf bir korelasyon olabileceği unutulmamalıdır (120). Üroflowmetri sonuçları değerlendirildiğinde, komplikasyonsuz veya komplikasyonu onarılmış neouretranın, fonksiyonel olarak çoğu normal erkek çocuk uretrasına eş değer olduğu sonucuna varılmıştır (121).

Son zamanlarda yapılan sistematik derlemeler de, tuvalet eğitimi sonrası üroflowmetri ile değerlendirilmesini önermektedir (122). Obstrükte akış parametreleri veya sınırdaki akış değerlerine sahip çocuklar erişkin yaşa kadar takip edilmelidir. Uzun dönem takip çalışmaları, anormal akım parametrelerinin önemini açıklayana kadar bu çalışmaların önemi belirsizdir (123).

Görünüşte, başarılı kalibrasyon ve genişliğe karşın obstruktif işeme belirti ve bulguları, neouretradaki fonksiyonel tıkanıklığı işaret etmektedir. Kötü idrar akışının belirgin belirtileri; damlama, duraksama, püskürtme veya inkontinans olabilmektedir (123). Diğer taraftan, alt üriner sistem semptomları primer veya sekonder mesane fonksiyon bozuklukları ya da aşırı aktif mesane ile ilişkili olabilir. Ancak, hipospadias hastalarının rutin preoperatif veya postoperatif değerlendirilmesinde ürodinaminin yeri yoktur (124). Postoperatif değerlendirmede, ultrason ile postmiksiyonel hacim ölçülmesi, üroflowmetrinin yanında non-invaziv bir başka değerlendirme seçeneği olabilmektedir.

Hipospadias cerrahisi geçirmiş hastaların kontrol grupları ile karşılaştırıldığı psikoseksüel durum ve cinsel işlevi değerlendiren birkaç çalışma vardır. Bu çalışmalarda; libido, penil görünüm, ereksiyon gücü, penis büyüklüğü, eğrilik, ejakülasyon problemleri, masturbasyon faaliyeti cinsel aktivite, cinsel eğilim, birleşme sorunları ve cinsel yaşam ile ilgili genel memnuniyetleri değerlendirilmiştir (125). Berg ve ark.'ları yayınlarında, hipospadiaslı çocukların ve erişkinlerin cinsel eğilimlerinde daha feminen bir rol ve karşı cins davranışını tercih ettiğini ve erkekliklerinden daha az emin oldukları ifade edilmiştir (126).

Ancak, hiçbir yayında aşikar homoseksüel-lik insidansının arttığını gösteren kanıt ortaya konulamamıştır. Bracka'nın çalışmasında, 213 hastanın 6'sı homoseksüel bir yaşam biçimini

kabul etmiştir ancak bu hastaların hepsi hipospadiasın bununla ilişkili bir faktör olmadığını belirtmiştir (127). İsviçre kaynaklı bir çalışmada, hipospadias onarımı sonrası erkek çocuk ve ergenlerde, sağlık-kalite değerlendirmesinde alay edilme korkusu ve penil aidiyet algısı ile ilgili benlik saygısının düşük olduğu görülmüş (128). Zayıf genital benlik algısı, bozulmuş zihinsel sağlık durumu ile ilişkilidir. Çin kaynaklı bir çalışmada ise, hipospadias onarımı yapılmış yetişkinlerde anksiyete ve depresyon görülme sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Bu durumun; penis boyutu, operasyon yaşı ve semptomların şiddeti ile korele olduğu görülmüştür (129). Bazı çalışmalarda ise, beden imajı ve genital algı bozukluğu olmasına karşın sosyal, psikososyal ve cinsel gelişimin genellikle normal olduğu ifade edilmiştir (130,131). Hipospadias onarımı yapılan hastalar ile kontrol grupları arasında cinsel davranışta belli yönleriyle farklılıklar vardır. Hipospadias ameliyatı olan hastaların penil görünümünden endişe ettikleri gözlenmiştir. Ciddi hipospadiaslarda uzun vadede daha çok cinsel tatminin olmadığı yönünde sonuçlar görülürken, daha iyi kozmetik sonuç elde edilen olgularda ise cinsel tatminin daha iyi olduğu saptanmıştır (130). Hipospadias ciddiyeti arttıkça genital değer biçmenin negatif etkilendiği ifade edilmiştir. Bazı çalışmalarda, hipospadias onarımı yapılan hastaların %80'lere varan oranlarda penil görünümüleri açısından endişe duydukları, penil problemleri için yardım istemede çekingen kaldıkları gösterilmiştir (132,133). Direk soru sorulmadıkça sorunlarını, kaygılarını gönüllü olarak açıklamamaktadırlar. Son veriler, bu hastalarda göreceli olarak daha yüksek oranlarda erektil disfonksiyon ve prematüre ejakülasyon görüldüğünü göstermektedir (134). 2008 yılında, 13 çalışmayı irdeleyen bir derlemede, hipospadiaslı erkeklerin olumsuz genital değerlendirme ve cinsel çekingenlikten muzdarip oldukları gösterilmiştir (132). Ayrıca, cerrahi so-

nuçlarından memnuniyetsizlik duyma ile penil görünüm ve cinsel işlevden memnuniyetsizlik duyma arasında korelasyon saptanmış. Yine, memnun olan tüm hastaların daha iyi sonuçlar için tekrar ameliyat olmak isteyeceği görülmüştür (133). Altta yatan psikolojik faktörler belirsizliğini korumakla birlikte, 1980'lerde tek basamaklı sonlandırıcı onarımların popüler olması, kozmetik sonuçta, memnuniyette ve tam olmasa da fonksiyonel sonuçta belirgin düzelmeye sağlamıştır.

Hipospadiaslı hastalarda cinsel temas arama inhibisyonunun daha fazla olduğu, Bracka'nın bir çalışmasında, ortalama sekse başlama yaşının hafifçe yükseldiği, penisinin normal görüldüğünü düşünen hastalarda sekse başlama yaşı ortalaması 15.6'ya düştüğü, penisinin deforme gözüktüğünü düşünenlerde sekse başlama yaşı ortalamasının ise 19 olduğu saptanmıştır (127). Sonuç olarak, bireylerin genital algısına bağlı olarak cinsel olarak aktifliklerinin belirgin değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (127).

Erişkin döneme gelmiş hipospadias hastalarında, kozmetik ve psikoseksüel konularda anketler kullanılarak yapılan bir çalışmada (yarısından fazlası distal hipospadiaslı), bu erkeklerin % 75'inin esas olarak penis büyüklüğüne bağlı olarak, penil görünümelerini farklı algıladıklarını ortaya koymuştur (129). Bu hastaların yarısından fazlası, penislerinin görünümünden memnun olduğunu ancak daha iyi bir kozmetik sonuç için ameliyatı kabul edeceğini ifade etmiştir. % 49'u, kalıcı penil eğrilik bildirmesine rağmen erektil fonksiyon genellikle (% 79) iyi olarak ifade edilmektedir (129). Hastaların %40'ında, yetersiz ejakülasyon oluşmaktadır (129). Penis boyu hastalar tarafından yaygın belirtilen bir durum olup, proksimal hipospadiaslı hastaların üçte birinden fazlasında önemli kaygı oluşturabilmektedir. Penis boyu, sosyal ve cinsel anksiyete için majör bir neden olsa da, hastalar başlangıçtaki inhibisyonlarını yenip

ilişkiye girmeye başlayınca, kısa erekte uzunluk az sayıda hastada fonksiyonel güçlüğüye yol açmaktadır (127,129).

Hipospadias hastalarının büyük bölümü normal seks hayatına sahiptir. Cinsel ilişkiye girme ve masturbasyon yapmada kontrol grupları ile benzer memnuniyete sahip oldukları saptanmıştır (134). Ancak, tavsiye ve destek almaya da normal popülasyona göre daha fazla ihtiyaç duydukları görülmüştür. Hipospadias ile fertilitite arasında, ereksiyon ve ejakülasyondan kaynaklanabilecek nedenler dışında bir birlik-telik gösterilememiştir. Hastaların hipospadias onarımı sonrası çoğunlukla normal erişkin cinsel işlev ve fertilitite düzeylerine sahip olabildiği bildirilmiştir (135).

Hipospadias ile ilgili tek bir standart cerrahi yöntemin olmayışı, sonuçların değerlendirilmesi ve yorumlanmasında farklılıkların olması nedeni ile objektif sonuçlara ancak hastaların cinsel olgunluğa erişene kadar prospektif olarak izlendiği çalışmaların artmasıyla ulaşılabilecektir.

D. EPİSPADIAS VE CİNSELLİK

Tanım

Epispadias, penisin dorsal yüzündeki hafif glanüler bir defektten, erkek ya da kadında tam inkontinans ile birlikte olan penopubik tipe kadar geniş bir yelpazede görülebilen, tam şeklinde ise mesane ekstrofisinin de eşlik ettiği konjenital bir anomalidir.

Epidemiyoloji

Epispadias, her iki cinsten nadir bir anomali olup erkekte 1/117.000, kadında ise 1/484.000 oranında görülmektedir (136). Epispadiaslı erkeklerin çoğu ortalama olarak %70 inkontinans ile birliktelik göstermektedir (136). Epispadiasta, erkek : kadın oranlar 5 : 1 arasında değişmektedir (137).

Erkek Epispadiasının Embriyolojisi ve Sınıflaması

Epispadias, genital tüberküllerin pirimordiyununun (embriyolojik olarak, bir organ veya dokunun gelişiminin en erken tanınabilir evresi) gebeliğin 5. haftasında kloakal membranın genital tüberkül oluşturmak üzere orta hat superiorundan migrasyonu esnasında bozulması şeklinde açıklanmaktadır (136). Malformasyon sonucu uretranın dorsal duvarında defekt meydana gelir. Epispadik uretra, penisin dorsalinde mesaneyeye doğru geniş mukozal şerit şeklinde yerleşmiştir ve beraberinde sfinkter mekanizması yetersizliği de mevcuttur. Yer değiştirmiş mea, penil deformiteden bağımsızdır ve oluşan idrar inkontinansı dorsal olarak yer değiştirmiş uretral meanın derecesine bağlıdır (136). Yer değiştirmiş mea; glansta, penil şaftta ya da penopubik bölgede bulunabilmektedir. Epispadiasın tüm tipleri çeşitli derecelerde dorsal kordi ile birlikte dir. Penopubik yada subsimfizeal epispadiasta, penil uretranın iç tarafı açıktır ve mesane çıkımı parmakla muayene edilecek kadar geniş olabilmektedir ve bu durum açıkça belirgin inkontinansı ifade etmektedir. Klasik mesane ekstrofisinden daha düşük derecedeki epispadiaslı hastalarda simfizis pubis, kemiklerin dışa rotasyonu nedeniyle karakteristik olarak geniştir. Pubisin bu ayırık hali, penopubik bağlantıların ayırık kalmasına, kısa dorsal kordili bir penisin oluşmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı, penil deformite hemen hemen mesane ekstrofisinde görülenlere benzerdir (136).

Erkek epispadiasında tedavinin amacı; normal idrar kontrolünü sağlamak ve fonksiyonel, normal bir cinsel ilişki için yeterli uzunlukta, düzgün ve kozmetik bir penis oluşturmaktır. Erkek epispadiasının, klasik mesane ekstrofisi ile benzer bir hastalık olduğu kabul edilmesine rağmen izole epispadiasta mesane kapalıdır, ayrıca mesane kapatma işlemleri gerektirmektedir.

Kadın Epispadiasının Embriyolojisi ve Sınıflaması

Nove-Josserand ve Cotte tarafından 1907 yılında yapılan sınıflamada, 3 grup vardır ve bu sınıflama anatomik lokalizasyona göre yapılmıştır. Birinci grupta uretra, klitorisin hemen altına açılmaktadır. İkinci grupta patoloji daha ileridir ve uretra, simfizisin hemen altında ve yarılmış klitorisin olduğu bölgeye açılmaktadır. Son grupta ise uretra, simfizisin gerisine açılmıştır, pubik kemik ayıraktır ve internal sfinkter gelişim bozukluğu vardır.

Davis'in sınıflamasında ise kadın epispadiası yine 3 gruba ayırmıştır. Patuloz uretra olarak isimlendirilen ileri dereceli şeklinde, uretra dorsalinde mesane boynuna kadar uzanan ve onu da içerisine alan bir yarık bulunmaktadır ve buna bağlı inkontinans vardır (137,138,139). Literatür, çoğunlukla inkontinansla birlikte görülen total epispadiastan bahsetmektedir. Hafif formdaki kadın epispadiası çok nadir görülür. Bu minör patolojide inkontinans da olmadığı için çoğunlukla önemsenmez ve farkedilmez. Genital defekt, bifid klitoris ile karakterizedir. Mons pubis basık durumdadır ve tüysüz düz bir cilt ile kaplıdır. Bu alanın altında orta derece cilt altı yağ dokusu ve yağ olabilir veya cilt, simfizis pubisin ön ve alt yüzüne tutunmuştur. Labia minörler az gelişmiş ve çoğunlukla bifid klitoris önünde sonlanmaktadır. Dış genitallerdeki farklılık oldukça karakteristiktir. Vajen ve iç genital organlar genellikle normaldir (138,139).

Eşlik Eden Anomaliler

Epispadias ile birlikte görülen anomaliler; genellikle dış genital organlarda deformite, simfizis pubiste diastaz ve idrar tutma mekanizmasındaki yetersizliktir. Renal agenezi ve ektopik böbrek gibi renal anomaliler de gözlenebilmektedir.

Erkek epispadiasında, üreterovezikal bileşke doğal olarak yetersizdir ve çeşitli serilerde

reflü insidansı %30-40 oranında bildirilmiştir (137,140). Kadın epispadiasında ise reflü insidansı %30-75 oranında gözlenmektedir (137,141).

Cerrahi Tedavi

Epispadiasın cerrahi tedavisindeki temel hedefler, uretral meatusun normal anatomik pozisyonuna getirilmesi, fonksiyonel ve kozmetik açıdan kabul edilebilir bir görünümün elde edilmesidir.

Tam epispadiaslı ve iyi mesane kapasitesi olan hastalarda, epispadias ve mesane boynu rekonstrüksiyonu tek seansta uygulanabilmektedir. Eskiden uretroplasti, mesane boynu rekonstrüksiyonundan sonra uygulanmakta idi (137,142). Günümüzde ise, tam epispadiaslı erkeklerde uretroplasti sonrası mesane kapasitesinin 18 ayda ortalama 42 ml arttığına görülmesi ile, uretroplasti ve penil uzatma işlemlerinin mesane boynu rekonstrüksiyonundan önce yapılmasına yol açmıştır (143,144).

Ekstrofi grubunda olduğu gibi epispadias grubunda da, kontinans ihtimalinin en önemli göstergesi mesane kapasitesidir (142). Mesane boynu rekonstrüksiyonundan önce, yeterli mesane kapasitesi olan hastalarda, olmayanlara göre kontinans oranı daha yüksektir (142). Young-Dees-Leadbetter mesane boynu plastisi, Marshall-Marchetti-Krantz süspansiyonu ve uretral reimplantasyon, genellikle 4-5 yaşlarında mesane kapasitesi yaklaşık 80-85 ml 'e ulaştığında uygulanmaktadır (144). Genital rekonstrüksiyon işlemleri, epispadias ve ekstrofide benzerdir. Yapılan rekonstrüktif adımlar; dorsalde kordinin serbestleştirilmesiyle başlar, ardından süspansuvar ligaman ayrılır ve kavernoöz cisimler inferior pubik bağlantılarından ayrılır. Bu işlemler tamamlandıktan sonra, kısa uretral oluğun uzatılması; greftleme, insizyon, anastomoz veya mediale döndürülen ventraldeki kavernoöz cisim yardımıyla gerçekleştirilmektedir (144).

Young-Dees-Leadbetter rekonstrüksiyonu yapılan hastaların %82'sinde kontinans bildirilmiştir (140). Tam epispadiaslı hastalar için kontinans başlangıcı 90 gün, mesane ekstrofililerde ise bu süre 110 gündür (140). Epispadiaslı hastalar, ekstrofililerde olanlara göre mesane kapasitesi artışı ve kontinans açısından avantajlıdır. Bunun nedeni olarak da, uterus içerisindeyken mesanenin kapalı olması ve buna bağlı genişleyebilirlik potansiyelinin fazla olduğu ve ayrıca inkontinan epispadiaslıların, ilerleyen yaşlarda uretra boyunun uzaması ve prostatın büyümesine bağlı olarak uretral çıkım direncindeki artışın da kontinansa olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Uretral rekonstrüksiyon tam epispadiasta birçok yolla yapılabilir. Transvers ada flepinin kullanımı uretral onarım esnasında korpusların arasına ve altına yerleştirilerek kullanılmıştır (145). Tam olarak penil ayrılma veya modifiye Cantwell-Ransley yöntemiyle radikal uretral oluk serbestlemesi ve erektil sorunları önlemek için de kaverno-kavernostomi yoluyla uretral rekonstrüksiyon denenebilmektedir (146,147).

Epispadias uretroplastisi sonuçları ile ilgili çalışmalarda, modifiye Cantwell-Ransley onarımlarında postoperatif fistül oranları %4-19 aralığında, uretra darlığı gelişme sıklığı ise %5.3 – 10 aralığında bildirilmiştir (146,147,148).

Kadın epispadiasında da cerrahi onarımın temel hedefleri; üriner kontinansı sağlamak, renal fonksiyonları korumak ve kozmetik açıdan kabul edilebilir bir dış genital yapıya sahip olmaktır.

Epispadiaslı kız çocuklarının kozmetik ve kontinans açısından kabul edilebilir hale gelmesi için geliştirilen cerrahi yenilikler halen devam etmektedir. Kontinansın tamamen kontrol edilebilmesi amacıyla denenen cerrahi prosedürlerin birçoğu ne yazık ki hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Uretra ve mesane boynunun plike edilmesi, uretral modifikas-

yonlar ve kas transpozisyonları ile askı işlemleri gibi birçok yöntem denenmiştir (149). Bu işlemler sayesinde uretral direnç artmaktadır fakat uretranın, mesane boynunun veya mesanenin anatomik bozukluğu düzeltilemediğinden kontinans da tam anlamıyla sağlanamamaktadır (150). Küçük mesanesi olan epispadiaslı olgularda, uretral reimplantasyon ve mesane boynu rekonstrüksiyonu için ideal bir ortam hazır değildir. Küçük mesanesi olan olgularda mesane boynuna teflon enjeksiyonu, eş zamanlı veya daha sonra mesane boynu rekonstrüksiyonu ve mesane boynunun genişletilmesi önerilmiştir (137). Ayrıca, uretral ve genital rekonstrüksiyon 1 yaşında yapılırsa da mesane boynu rekonstrüksiyonu için hem tuvalet eğitiminin tamamlanmasını, hem de mesane kapasitesinin artmasını beklemek için 4-5 yaşın daha uygun olduğu belirtilmiştir (144).

Epispadias ve Cinsellik İlişkisi

Epispadias hastalarının cinsel sonuçlarının değerlendirilmesinde hasta sayısının az olması ve takiplerinde sınırlı bilgilerin olması nedeniyle sınırlı veri ve sonuç edinilebilmektedir.

Epispadiaslı erkek ve kadınlar genellikle heteroseksüeldir (151). Cinsel aktivite başlangıcı genellikle ertelenmektedir (151). Daha sık erkeklerde (% 30-60) görülen genital görünüm ve penis boyutu ile ilişkili memnuniyetsizlik, duygusal ve beden imajı bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur (151). Penis boyu kısa olmasına rağmen erkek hastalarda, normal libido ve cinsel ilişki için yeterli ereksiyonunun olduğu bildirilmektedir (152). 2015 yılında Park ve ark. larının çok merkezli bir çalışmada, erkek epispadias hastalarının %92'si mastürbasyon yapmakta olup %36'sının ise aktif bir cinsel ilişkisinin olduğu gözlenmiştir (153). Aynı çalışmada, hastaların %8'nde ereksiyonda ağrı olduğu ifade edilmiştir (153).

Hastaların önemli bir kısmı, ejakülasyon- dan ve değişen seminal sıvı anormallik derecesinden şikayetçi değildir. Normal sperm sayısı, bu hastaların analizlerinde %16-63 olarak bildirilmiştir (154,155). Çeşitli serilerde, hastaların %35-93'ünde ejakülasyon olduğu bildirilmesine rağmen ejakülat hacmi düşüktür (152,154,156). Çok merkezli bir çalışmada, erkek epispadias hastalarının %72'inde ejakülasyon olduğu ve orgazm yaşadığı bildirilmiştir (153). Tüm bu hastaların yaklaşık %50'sinde retrograd ejakülasyon bildirilmiştir (152,154,156). Ejakülasyon veya fertilitite sorunları daha sık olarak, erken üriner diversiyon uygulananlara kıyasla, genital rekonstrüksiyon veya sistektomi geçiren hastalarda bildirilmiştir (154). Azoospermi, genital rekonstrüksiyon veya sistektomi yapılanlarda, yaklaşık %50-75 olarak bildirilmiştir (152). Yazarlar, erken yapılacak genital cerrahi ve fonksiyonel mesane boynu rekonstrüksiyonunun olumsuz ejakülasyon ve fertilitite sonuçlarına yol açmayacağı sonucuna varmıştır. Hatta, posterior uretrada kollikulus seminalisin anatomik yerleşimine uygun fonksiyonel mesane boynu rekonstrüksiyonu yapılan hastaların %90'nın üzerinde antegrad ejakülasyona sahip oldukları görülmüştür (154).

Kısa takip dönemleri ile yaşı nispeten genç olan bu hastalarda doğurganlık hızını öğrenmek ve takip etmek zordur (155,157). Ayrıca, gerçekte birçok hastanın fertiliteyi ne kadar arzuladığını da öğrenmek zordur (155,157). Çocuk sahibi olmak isteyen hastaların yaklaşık yarısının, sonunda başarılı oldukları ifade edilmiş olsa da fertilitite oranı yaklaşık %15'tir (157). Bu hastalarda tariflenen düşük fertilitite oranının nedenleri arasında; rekonstruktif cerrahi sırasındaki damar yaralanmaları, tekrarlayan enfeksiyonlar (epididimit vs.), bulbospongiöz kaslardaki iyatrojenik yaralanmaya bağlı sekonder retrograd ejakülasyonun olması ve dairesel prostat yapısının olmaması bulunmaktadır

(152,157,158). Günümüzde, testiküler sperm ekstraksiyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), hastaların çoğunda çocuk sahibi olmaya yardımcı olmuştur (157).

Epispadiaslı kadınların çoğu, normal bir cinsel arzuya sahiptir ve yeteri derecede cinsel olarak aktiftir (152,158). Bu kişilerde menstruasyon normaldir. Erkeklerdeki penis boyutunun kısa olmasına karşın, kadınlarda vajina kısa ve dikey olmasa da, normal cinsel ilişki için introitoplasti ya da vajinoplasti gerekebilmektedir (152,158). Cinsel ilişki için esas problemler; cinsel ilişki esnasında idrar kaçırmaya, klitoral uyarılmada azalma, disparoni (%25-50) ve genital prolapsus'tur (%30-60) (158,159). İkinci en sık gözükken zahmetli bir problemde, gebelik esnasında abortus olması riskidir. Birçok yazar, bundan dolayı elektif süspansiyon prosedürünü önermektedir (158).

2015 yılında Park ve ark.larının multisentrik bir çalışmada, epispadiaslı kadınların %50'sinin mastürbasyon yapmakta olduğu, %83'ünün ise aktif bir cinsel yaşamının olduğu görülmüştür (153). Bu hastaların %67'sinin, orgazm oldukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada, kadınların %50'si disparonilerinin olduğunu ifade etmiştir (153). Kadın epispadias hastalarının %50'sinin gebelik geçirdiği, gebe kalmak istemesine karşın %25'inin ise gebe kalamadığı, çocuk sahibi olmak isteyen epispadiaslı kadın hastaların %25'inde, bunun gerçekleştiği görülmüştür (153).

Kadınlarda genital rekonstrüksiyon, erkeklerde olduğu gibi karmaşık değildir, dolayısıyla kadın hastalarda daha iyi psikoseksüel sonuçlar elde edilmektedir (151,158). Erkeklerdekinin aksine, kadınların çoğunda normal doğurganlık vardır. Bu hastaların bazılarında bildirilen doğurganlık sorunları; geniş pelvik diseksiyona ve tubal yaralanmalara sekonder olabilmektedir (155,157,158). Epispadiaslı ve ekstrofili kadınların gebelik sırasında yeterince danışmanlık alması sağlanmalı ve erken doğum olasılığını

azaltmak için ikinci trimesterde erken yatak istirahatine alınması tavsiye edilmelidir (160). Vajinal doğum bildirilmesine rağmen, kontinans tehlikeye atabilecek olan idrar yollarında oluşabilecek yeni bir yaralanma riskini önlemek için bu hastaların elektif olarak sezaryen olması zorunludur (157,160).

Epispadias, hem erkeklerde hem de kızlarda görülen, uretranın nadir bir doğumsal anomalisidir. Epispadiasın cerrahi tedavisinin doğru zamanda ve doğru merkezlerde yapılması, tedavinin başarısını anlamlı olarak arttırmaktadır. Çocuk ürolojisi, birçok rekonstruktif cerrahi içeren ve eğitim gerektiren bir branştır. Epispadias tedavisi, bu cerrahinin sık olarak uygulandığı merkezlerde uygulanmalıdır. Cerrahi tekniğin seçimi tedavinin başarısında önemli faktörlerden birisidir. Her olgu farklıdır ve hastaya göre cerrahi prosedürün belirlenmesi uygun olacaktır.

Dikkatli ve iyi planlanmış bir yaklaşımla yapılan epispadias cerrahisi ile; genital şekil bozukluklarının ve idrar inkontinansının tedavisinde; yeterli bir kozmetik görünüm, normal bir genital fonksiyon ve çoğu hastanın fertilitésinin ve cinsel yaşamının korunması sağlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters AC: Penile curvature. Campbell's Urology, 8th edition, 2002: pg.3942-3946.
2. Nesbit RM. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. J Urol 93:230-232, 1965.
3. Ebbelohj J, Mets P. Congenital penil angulation. Br J Urol 1987;60:264-266.
4. Yachia D, Beyar M, Aridogan IA, Dascalu S. The incidence of congenital penile curvature. J Urol 1993;150:1478-9.
5. Kaplan GW, Lamm DL. Embryogenesis of chordee. J Urol 1975;114:769.
6. Baskin LS, Duckett JW, Lue TF. Penile curvature. Urology 1996;48(3):347-56.
7. Devine DJ, Norton CE. Chordee without hypospadias. J Urol 1973;110:264-271.

8. Kramer SA, Aydin G, and Kelalis PP. Chordee without hypospadias in children. *J Urol* 1982; 128:559.
9. Donnahoo KK, Cain MP, Pope JC, Casale AJ, Keating MA, Adams MC, et al. Etiology, management and surgical complications of congenital chordee without hypospadias. *J Urol* 1998;160:1120-2.
10. Van Der HC, Martinez Portillo FJ, Seif C, et al. Treatment of penile curvature with Eszed-Schroder tunical plication: aspects of quality of life from the patients' perspective. *BJU Int* 2004;93:105-8.
11. Yachia D. *Text Atlas of Penile Surgery*. 1st ed. Haifa: Informa healthcare; 2007. Chapter: 8, p.54
12. Nyirady P, Kelemen Z, Banfi G, et al. Management of congenital penile curvature. *J Urol*. 2008;179:1495-8.
13. Cunha GR, Baskin L. Development of the penile urethra. *Adv Exp Med Biol*. 2004;545:87-102.
14. Hynes PJ, Fraher JP. The development of the male genitourinary system: III. The formation of the spongiose and glandular urethra. *Br J Plast Surg*. 2004;57:203-14.
15. Perriton CL, Powles N, Chiang C, et al. Sonic hedgehog signaling from the urethral epithelium controls external genital development. *Dev Biol*. 2002;247:26-46.
16. Baskin LS, Lee YT, Cunha GR. Neuroanatomical ontogeny of the human fetal penis. *Br J Urol*. 1997;79:628-40.
17. Cohn MJ. Development of the external genitalia: conserved and divergent mechanisms of appendage patterning. *Dev Dyn*. 2011;240:1108-15.
18. Kelami A. Congenital penile deviation and its treatment with the Nesbit-Kelami technique. *Br J Urol*. 1987;60:261-3.
19. Bracka A. A long-term view of hypospadias. *Br J Plast Surg*. 1989;42:251-5.
20. Cavallini G, Caracciolo S. Pilot study to determine improvements in subjective penile morphology and personal relationships following a Nesbit plication procedure for men with congenital penile curvature. *Asian J Androl*. 2008;10:512-9.
21. Leonardo C, De Nunzio C, Michetti P et al: Plication corporoplasty versus Nesbit operation for the correction of congenital penile curvature. A long-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 55-60.
22. Paez A, Mejias J, Vallejo J, et al. Long-term patient satisfaction after surgical correction of penile curvature via tunical plication. *Int Braz J Urol*. 2007;33:502-7. discussion 507-9.
23. Nesbit RM. Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation. *J Urol*. 1965;93:230-2.
24. Giammusso B, Burrello M, Branchina A, et al. Modified corporoplasty for ventral penile curvature: description of the technique and initial results. *J Urol*. 2004;171:1209-11.
25. Andrews HO, al-Akraa M, Pryor JP, et al. The Nesbit operation for congenital curvature of the penis. *Int J Impot Res*. 1999;11:119-22.
26. Poulsen J, Kirkeby HJ. Treatment of penile curvature—a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. *Br J Urol*. 1995;75:370-4.
27. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol*. 1990;143:80-2.
28. Daitch JA, Angermeier KW, Montague DK. Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. *J Urol*. 1999;162:2006-9.
29. Saalfeld J, Ehrlich RM, Gross JM, et al. Congenital curvature of the penis. Successful results with variations in corporoplasty. *J Urol*. 1973;109:64-5.
30. Ghanem H, Shamloul RM. Incisional corporoplasty for the correction of congenital penile curvature: a review of two suturing techniques. *Int J Impot Res*. 2008;20:222-5.
31. Sassine AM, Wespes E, Schulman CC. Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience. *Urology*. 1994;44:419-21.
32. Essed E, Schroeder FH. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology*. 1985;25:582-7.
33. Knispel HH, Gonnermann D, Huland H. Modified surgical technique to correct congenital and acquired penile curvature. *Eur. Urol* 20: 107-112, 1991.
34. Chien GW, Aboseif SR. Corporeal plication for the treatment of congenital penile curvature. *J Urol*. 2003;169:599-602.
35. Hauck EW, Bschiepfer T, Diemer T, et al. Long-term results of Eszed-Schroeder plication by the use of non-absorbable Goretex sutures for correcting congenital penile curvature. *Int J Impot Res*. 2002;14:146-50.
36. Lee SS, Meng E, Chuang FP, et al. Congenital penile curvature: long-term results of operative treatment using the plication procedure. *Asian J Androl*. 2004;6:273-6.
37. Nooter RI, Bosch JL, Schroder FH. Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure. *Br J Urol*. 1994;74:497-500.
38. Van Der Horst C, Martinez Portillo FJ, Seif C, et al. Treatment of penile curvature with Eszed-Schroder tunical plication: aspects of quality of life from the patients' perspective. *BJU Int*. 2004;93:105-8.
39. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol*. 2002;167: 2066-9.
40. Baskin LS, Lue TF. The correction of congenital penile curvature in young men. *Br J Urol*. 1998;81:895-9.

41. Greenfield JM, Lucas S, Levine LA. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol*. 2006;175:238-41.
42. Moriel EZ, Grinwald A, Rajfer J. Vein grafting of tunical incisions combined with contralateral plication in the treatment of penile curvature. *Urology*. 1994;43:697-701.
43. Ho KL, Yip AW, Leung LS, et al. Surgical treatment of penile curvature. *Hong Kong Med J*. 2006;12:410-4.
44. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, et al. Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results. *J Urol*. 2002;167:1367-70.
45. Ritchey ML, Ribbeck M. Successful use of tunica vaginalis grafts for treatment of severe penile chordee in children. *J Urol*. 2003;170:1574-6. discussion 1576.
46. Simonato A, Gregori A, Ambruosi C, et al. Congenital penile curvature: dermal grafting procedure to prevent penile shortening in adults. *Eur Urol*. 2007;51:1420-7. discussion 1427-8.
47. Tal R, Nabulsi O, Nelson CJ, Mulhall JP. The psychosocial impact of penile reconstructive surgery for congenital penile deviation. *J Sex Med*. 2010 Jan;7(1 Pt 1):121-8.
48. Cantoro U, Polito M, Lacetera V, Muzzonigro G. Plication corporoplasty for congenital penile curvature: our results with long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2014 Sep;46(9):1741-6.
49. Kuehhas FE, Egydio PH. The STAGE technique (superficial tunica albuginea geometric-based excision) for the correction of biplanar congenital penile curvature. *J Sex Med*. 2014 Jan;11(1):299-306.
50. Zachalski W, Krajka K, Matuszewski M. Evaluation of the Treatment of Congenital Penile Curvature Including Psychosexual Assessment. *J Sex Med* 2015;12:1828-1835.
51. Aaronson IA. Micropenis: medical and surgical implications. *J Urol* 1994;152:4-14.
52. Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL, Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *J Urol* 2005;174:1573-1576.
53. Johnson P, Maxwell D. Fetal penile length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:308-310.
54. Zalel Y, Pinhas-Hamiel O, Lipitz S, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal penis-an in utero sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:129-131.
55. Evans BA, Williams DM, Hughes IA. Normal postnatal androgen production and action in isolated micropenis and isolated hypospadias. *Arch Dis Child* 1991;66:1033-1036.
56. Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, Migeon CJ. Micropenis I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J* 1980;146:156-163.
57. Ozbey H, Temiz A, Salman T. A simple method for measuring penile length in newborns and infants. *BJU Int* 1999;84:1093-1094.
58. Custer J, Rau R. The Harriet Lane handbook. In S. Ballel P. McIntosh (Eds), *Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Mosby 2009:269-300.
59. Borsellino A, Spagnoli A, Vallasciani S, Martini L, Ferro F. Surgical approach to concealed penis: technical refinements and outcome. *Urology* 2007;69:1195-1198.
60. El-Koutby M, Mohamed Amin el G. Webbed penis: A new classification. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2010;15:50-52.
61. Wiygul J, Palmer LS. Micropenis. *ScientificWorldJournal* 2011;11:1462-1469.
62. Ludwig G. Micropenis and apparent micropenis—a diagnostic and therapeutic challenge. *Andrologia* 1999;31(Suppl 1):27-30.
63. Walsh PC, Wilson JD, Allen TD, Madden JD, Porter JC, Neaves WB, Griffin JE, Goodwin WE. Clinical and endocrinological evaluation of patients with congenital micropenis. *J Urol* 1978;120:90-95.
64. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122-3127.
65. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Galifer RB. Ambiguous genitalia in the newborn. *Semin Reprod Med* 2002;20:181-188.
66. Menon PS, Khatwa UA. The child with micropenis. *Indian J Pediatr* 2000;67:455-460.
67. Bressani N, di Natale B, Pellini C, Triulzi F, Scotti G, Chiumello G. Evidence of morphological and functional abnormalities in the hypothalamus of growth-hormone-deficient children: a combined magnetic resonance imaging and endocrine study. *Horm Res* 1990;34:189-192.
68. Guthrie RD, Smith DW, Graham CB. Testosterone treatment for micropenis during early childhood. *J Pediatr* 1973;83:247-252.
69. Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4905-4907.
70. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr* 1999;134:579-583.
71. Arisaka O, Hoshi M, Kanazawa S, Nakajima D, Numata M, Nishikura K, Oyama M, Nitta A, Kuribayashi T, Kano K, Nakayama Y, Yamashiro Y. Systemic effects of transdermal testosterone for the treatment of micropenis in children. *Pediatr Int* 2001;43:134-136.
72. Ong YC, Wong HB, Adaikan G, Yong EL. Directed pharmacological therapy of ambiguous genitalia

- due to an androgen receptor gene mutation. *Lancet* 1999;354:1444-1445.
74. Bertelloni S, Scaramuzzo RT, Parrini D, Baldinotti F, Tumini S, Ghirri P. Early diagnosis of 5 α -reductase deficiency in newborns. *Sex Dev* 2007;1:147-151.
 74. Kaya C, Bektic J, Radmayr C, Schwentner C, Bartsch G, Oswald J. The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: a prospective, controlled, randomized study. *J Urol* 2008;179:684-688. Epub 2007 Dec 20
 75. Hinman F Jr. Microphallus: characteristics and choice of treatment from a study of 20 cases. *J Urol* 1972;107:499-505.
 76. Song R, Gao Y, Song Y, Yu Y, Song Y. The forearm flap. *Clin Plast Surg* 1982;9:21-26.
 77. Babaei A, Safarinejad MR, Farrokhi F, Iran-Pour E. Penile reconstruction: evaluation of the most accepted techniques. *Urol J* 2010;7:71-78.
 78. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavousi LR, Novick AC, Partin AW, Peters AC: *Micropenis*. Campbell's Urology, 8th edition, 2002: pg.2340-2342
 79. Reilly, J.M. and Woodhouse, C.R. (1989) Small penis and the male sexual role. *J. Urol.* 142(2 Pt 2), 569-571.
 80. Lee, P.A. and Houk, C.P. (2004) Outcome studies among men with micropenis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 17(8), 1043-1053.
 81. Wisniewski AB, Migeon CJ, Gearhart JP, Rock JA, Berkovitz GD, Plotnick LP, Meyer-Bahlburg HF, Money J. Congenital micropenis: long-term medical, surgical and psychosexual follow-up of individuals raised male or female. *Horm Res.* 2001;56(1-2):3-11.
 82. Yaman O, Soygür T, Akand M, Tokatli Z. Effect of penile size on nocturnal erections: evaluation with NPTR testing with men having micropenis. *Int J Impot Res.* 2005 May-Jun;17(3):243-7.
 83. Kadioğlu P, Tefekli A, Erol B, Sanlı O, Kendirci M, Ozer E, Korugan U, Kadioğlu A. Penile hemodynamics in hypogonadal men with micropenis. *Urology.* 2003 Feb;61(2):426-30.
 84. Wiygul J, Palmer LS; Micropenis. *The Scientific World J.* (2011) 11, 1462-1469.
 85. Mouriquand PD, Persat R, Sharma S: Hypospadias repair: Current principles and procedure. *Br J Urol* 1995; 76(suppl.3):9-22.
 86. Borer JG, Bauer SB, Peters CA, et al. Tubularized incised plate urethroplasty: Expanded use in primary and surgery for hypospadias. *J Urol* 2001; 165:581-585.
 87. Barcat J. *Current concepts of treatment*. Boston: Little, Brown, 1973
 88. Duckett JW; Hypospadias. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED jr, Wein AJ(eds): *Campbell Urology*, vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 2093-2119.
 89. Sorensen HR: Hypospadias with special reference to aetiology. *Cour, AL, Translator, Copenhagen, Ejnar Munksgaard, 1953.*
 90. Sweet RA, Schrott HG, Kurland R, et al: Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940-1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. *Mayo Clin Proc* 1974; 49(1):52-58.
 91. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ: Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100(5):831-834.
 92. Sorber M, Feitz WF, de Vries JD : Short- and mid-term outcome of different types of one-stage hypospadias corrections. *Eur Urol* 1997; 32(4):475-479.
 93. Bauer SB, Bull MJ, Retik AB: Hypospadias: a familial study. *J Urol* 1979; 121(4):474-477.
 94. Roberts CJ, Lloyd S: Observations on the epidemiology of simple hypospadias. *Br Med J* 1973; 1(856):768-770.
 95. Yamaguchi T, Kitada S, Osada Y: Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *Urol Int* 1991; 47(2):60-63.
 96. Kaefer M, Diamond DA, Hendren WH, et al: The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 2):1003-1006. discussion 1006-1007
 97. Jones KL: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, Vol. 1. 5 ed.. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1997.
 98. Baskin LS, Liu W, Li YW, et al: FGF-10 gene disruption results in hypospadias. In Section on Urology Program for Scientific Sessions(Poster 31). Presented at 2000 Annual Meeting of the American Academy of Pediatrics, October 28, 2000. Chicago American Academy of Pediatrics, 2000.
 99. Devine Jr CJ, Horton CE: Chordee without hypospadias. *J Urol* 1973; 110(2):264-271.
 100. Griffin JE: Androgen resistance—the clinical and molecular spectrum. *N Engl J Med* 1992; 326:611-618.
 101. Fichtner J, Filipas D, Mottrie AM, et al: Analysis of meatal location in 500 men: wide variation questions need for meatal advancement in all pediatric anterior hypospadias cases. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 2):833-834.
 102. Cecil AB: Surgery of hypospadias and epispadias in the male. *J Urol* 1932; 27:507-537.
 103. Kelalis P, Bunge R, Barkin M: The timing of elective surgery on the genitalia of male children particular reference to undescended testes and hypospadias. *Pediatrics* 1975; 56:479-483.
 104. Manley CB, Epstein ES: Early hypospadias repair. *J Urol* 1981; 125:698-700.
 105. Albers N, Ulrichs C, Gluer S, et al: Etiologic classification of severe hypospadias: implications for prognosis and management [see comments]. *J Pediatr* 1997; 131(3):386-392.
 106. Retik AB: Proximal hypospadias. In: Marshall FF, ed. *Textbook of operative urology*, Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996:977-984.

107. Duckett JW: MAGPI (meatoplasty and glanuloplasty): a procedure for subcoronal hypospadias. *Urol Clin North Am* 1981; 8(3):513-519.
108. Snodgrass W: Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol* 1994; 151(2):464-465
109. Snodgrass W, Koyle M, Manzoni G, et al: Tubularized incised plate hypospadias repair: results of a multicenter experience. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 2):839-841.
110. Snodgrass WT, Lorenzo A: Tubularized incised-plate urethroplasty for proximal hypospadias. *BJU Int* 2002; 89(1):90-93.
111. Hakim S, Merguarian PA, Rabinowitz R, et al: Outcome analysis of the modified Mathieu hypospadias repair: Comprasion stented and unstented repairs. *J Urol* 1996; 156:836-838.
112. Elder JS, Duckett JW, Snyder HM: Onlay island flap in the repair of mid and distal penil hypospadias without chordee. *JUrol* 1987; 138:376-379.
113. Baskin LS, Duckett JW, Ueoka K, et al: Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures. *J Urol* 1994; 151(1):191-196.
114. Retik AB, Keating M, Mandell J: Complications of hypospadias repair. *Urol Clin North Am* 1988; 15(2):223-236.
115. Zaontz MR, Kaplan WE, Maizels M: Surgical correction of anterior urethral diverticula after hypospadias repair in children. *Urology* 1989; 33(1):40-42.
116. De Sy WA: Aesthetic repair of meatal stricture. *J Urol* 1984; 132(4):678-679.
117. Horton Jr CE, Horton CE: Complications of hypospadias surgery. *Clin Plast Surg* 1988; 15(3):371-379.
118. Garibay JT, Reid C, Gonzalez R: Functional evaluation of the results of hypospadias surgery with uroflowmetry. *J Urol* (1995)
119. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* (2006) 176:314-2410.
120. Wolffenbuttel KP, Wondergem N, Hoefnagels JJ, Dieleman GC, Pel JJ, Passchier BT, et al. Abnormal urine flow in boys with distal hypospadias before and after correction. *J Urol* (2006) 176:1733-6.
121. Olsen LH, Grothe I, Rawashdeh YF, Jørgensen TM. Urinary flow patterns in infants with distal hypospadias. *J Pediatr Urol* (2011) 7:428-3210
122. Perera M, Jones B, O'Brien M, Hutson JM. Long-term urethral function measured by uroflowmetry after hypospadias surgery: comparison with an age matched control. *J Urol* (2012) 188:1457-6210.
123. Gonzalez R, Ludwikowski BM. Importance of urinary flow studies after hypospadias repair: a systematic review. *Int J Urol* 2011; 18:757-761.
124. Ozkurkcugil C, Guvenc BH, Dillioglugil O. First report of overactive detrusor in association with hypospadias detected by urodynamic screening. *Neurourol Urodyn* (2005) 24:77-8010.
125. Rynja SP, Wouters GA, VanSchaijk M, Kok ET, DeJong TP, DeKort LM. Long-term followup of hypospadias: functional and cosmetic results. *J Urol* (2009) 182:1736-43.
126. Berg R, Svensson J, Astrom G: Social and sexual adjustment of men operated for hypospadias during childhood: A controlled study. *JUrol* 1981; 125:313-317.
127. Bracka A: Sexuality after hypospadias repair. *BJU int.* 1999; 83(suppl.3):29-33.
128. Ruppen-Greeff NK, Weber DM, Gobet R, Landolt MA. Health-related quality of life in men with corrected hypospadias: an explorative study. *J PediatrUrol* (2013) 9:551-8.
129. Jiao C, Wu R, Xu X, Yu Q. Long-term outcome of penile appearance and sexual function after hypospadias repairs: situation and relation. *Int Urol Nephrol* (2011) 43:47-54.
130. Wang WW, Deng CH, Chen LW, Zhao LY, Mo JC, Tu XA. Psychosexual adjustment and age factors in 130 men undergone hypospadias surgery in a Chinese hospital. *Andrologia* (2010) 42:384-8.
131. Vandendriessche S, Baeyens D, VanHoecke E, Indekeu A, Hoebeke P. Body image and sexuality in adolescents after hypospadias surgery. *J PediatrUrol* (2010) 6:54-9.
132. Schönbucher VB, Weber DM, Landolt MA. Psychosocial adjustment, health-related quality of life, and psychosexual development of boys with hypospadias: a systematic review. *J PediatrPsychol* (2008) 33:520-35.
133. Mureau MA, Slijper FM, Slob AK, et al: Psychosocial functioning of children, adolescents, and adults following hypospadias surgery: a comparative study. *J Pediatr Psychol* 1997; 22(3):371-387.
134. Rynja SP, deJong TP, Bosch JL, deKort LM. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. *J PediatrUrol* (2011) 7:504-515.
135. Chertin B, Natsheh A, Ben-Zion I, Prat D, Kocherov S, Farkas A, et al. Objective and subjective sexual outcomes in adult patients after hypospadias repair performed in childhood. *J Urol* (2013) 190:1556-60.
136. Gearhart JP. Evolution of epispadias repair-timing, techniques and results. *J Urol.* 1998; 160:177-8.
137. Kramer SA, Kelalis PP. Assessment of urinary continence in epispadias: review of 94 patients. *J Urol.* 1982; 128:290.
138. P. Mollard, T. Basset and P.Y. Mure. Female epispadias. *J Urol.* Vol. 158, 1543-1546, 1997.
139. Davis, DM. Epispadias in females and its surgical treatment. *Surg. Gynec. & Obst.* 47: 680, 1928.

140. Ben-Chaim J, Peppas DS, Jeffs RD, Gearhart JP. Complete male epispadias : Genital reconstruction achieving continence. *J Urol* 1995;153:1665.
141. Gearhart JP, Canning DA, Peppas DS, Jeffs RD. Techniques to create continence in the failed bladder exstrophy closure patient. *J Urol*. 1993; 150:441.
142. Arap S, Nahas WC, Giron AM, et al: Continend epispadias: Surgical treatment of 38 cases. *J Urol* 1988; 140:577.
143. Ritchey ML, Kramer SA, Kelalis PP: Vesical neck reconstruction in patients with epispadias and exstrophy. *J Urol* 1998; 139:1278.
144. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavousi LR, Novick AC, Partin AW, Peters AC: Epispadias. *Campbell's Urology*, 8th edition, 2002: pg.2181-2187.
145. Monfort G, Morisson-Lacombe G, Guys JM, Coquet M. Transverse island flap and double flap procedure in the treatment of congenital epispadias in 32 patients. *J Urol*. 1987; 138:1069.
146. Kajbafzadeh AM, Duffy PG, Ransley PG. The evolution of penile reconstruction in epispadias repair: a report of 180 cases. *J Urol*. 1995;154: 858-61.
147. Surer I, Baker LA, Jeffs RD, Gearhart JP. The modified Cantwell-Ransley repair for exstrophy and epispadias: 10-year experience. *J Urol*. 2000;1 64:1040-2; discussion 1042-3.
148. Mollard P, Basset T, Mure PY. Male epispadias: experience with 45 cases. *J Urol*. 1998; 160:55.
149. Marshall VF, Marchetti AA, Krantz KE: The correction of stress incontinence by simple vesicourethral suspension. *Surg. Gynecol Obstet* 1949; 88:509.
150. Gross RE, Cresson SL. Treatment of epispadias: a report of 18 cases. *J Urol*. 1952 ; 68:477.
151. Diseth TH, Bjordal R, Schultz A, Stange M, Emblem R. Somatic function, mental health and psychosocial functioning in 22 adolescents with bladder exstrophy and epispadias. *J Urol*. 1998;159:1684-90
152. Stein R, Stijckle M, Fisch M, Nakai H, Miiller SC, Hohenfellner R. The fate' of the adult exstrophy patient. *J Urol*. 1994;152:1413.
153. Park W, Zwink N, Rösch WH, Schmiedeke E, Stein R, Schmidt D, Noeker M, Jenetzky E, Reutter H, Ebert AK. Sexual function in adult patients with classic bladder exstrophy: A multicenter study. *Journal of Pediatric Urology* 2015; 11;125.
154. Ebert AK, Bals-Pratsch M, Seifert B, Reutter H, Rösch WH. Genital and reproductive function in males after functional reconstruction of the exstrophy-epispadias complex: Long-term results. *Urology*. 2008;72:566-9. discussion 569-70.
155. Woodhouse CR. Sexual function in boys born with exstrophy, myelomeningocele and micropenis. *Urology*. 1998;52:3-11.
156. Mesrobian HG, Kelalis PP, Kramer SA. Long-term follow-up of 103 patients with bladder exstrophy. *J Urol*. 1988;139:719.
157. Woudhouse CR. Prospects for fertility in patients born with genitourinary anomalies. *J Urol*. 2001;165:2354-60.
158. Ben-Chaim J, Jeffs RD, Reiner WG, Gearhart JP. The outcome of patients with classic bladder exstrophy in adult life. *J Urol*. 1996;155:1251-2.
159. Shapiro E, Lepor H, Jeffs RD. The inheritance of the exstrophyepispadias complex. *J Urol*. 1984;132:308-10.
160. Mathews RI, Gan M, Gearhart JP. Urogynaecologic and obstetric issues in women with the exstrophy-epispadias complex. *BJU Int*. 2003;91:845.

KISIM 3

CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Erkeklerde Cinsel Arzu Bozuklukları

11

Engin Doğantekin

İçindekiler

Düşük Arzu	201	Cinsel Dürtüsellik Modeli	206
Tanımlama ve Tanı	202	Obsesif Kompulsif Spektrumda Bozukluk	206
Primer Erkek Hipoaktif Cinsel Arzu		Komorbidite.	206
Bozukluğu (PEHSAB)	202	Tanısal Enstrümanlar	206
Sekonder Erkek Hipoaktif Cinsel Arzu		Hiperaktif Arzu Bozukluklarında	
Bozukluğu (SEHSAB)	203	Değerlendirme ve Tedavi	207
Özet.	204	Bilinçsel-Davranış Tedavisi (BDT)	207
Hiperaktif Arzu Bozuklukları	204	Psikodinamik Psikoterapi	207
Tanımlama ve Tanı	204	12 Aşama yada Bağımlılık Tedavisi	207
Etiyoloji.	206	Çift Terapileri	207
Nörobiyolojik Etiyoloji	206	Psikofarmakolojik Tedavi	207
Bağımlılık Modeli	206	Parafililer	208
Psikodinamik Teori	206	Sonuçlar	208
Dual Kontrol Modeli	206	Kaynaklar	208

DÜŞÜK ARZU

Cinsel problemlerin klinik tanımlamalarında farklı hedef popülasyonlar ve metodolojiler kullanılmasına rağmen, son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyondaki erkekler arasında cinsel güçlüklerin yaygın olarak gözleendiğini ortaya koymaktadır. Cinsel güçlükler yada problemler, kişilerin

yada çiftlerin cinsel yanıtlarını etkileyerek cinsel aktiviteden aldıkları zevki önleyebilmektedir. 8517 erkeğin dahil edildiği bir Avusturalya çalışmasında, düşük arzunun en yaygın cinsel güçlük olduğu (%24.9) bulunmuştur. Mercer ve arkadaşları erkeklerin %17.1'inin son bir yılda en az bir ay düşük arzu duyduklarını belirtmiştir (1).

Tanımlama ve Tanı

Erkeklerde yaşlandıkça, psikolojik değişiklikler ve medikal faktörlerin de etkisiyle cinsel arzu eksikliğinin yanı sıra erektil ve orgazmik problemler de daha yaygın hale gelmektedir. Ancak eğitim, cinsel güçlükler açısından koruyucu etkiye sahiptir. Düşük cinsel arzu prevalansı 55 yaş altında nadirken (%2), 55 yaş ve daha üzerinde yaklaşık % 7' dir. 45 yaş altı erkeklerin % 4-11'i, cinsel aktivitelerin en az yarısında düşük arzu duyduklarını belirtmişlerdir. Düşük cinsel arzu duyan erkeklerin % 63.2'sinde görülen erektil güçlükler en sık eşlik eden cinsel problemidir (1).

Klinik ve deneysel çalışmalarda erkek hipoaktif cinsel arzu bozuklukları (EHSAB) alanında kavramsal eksiklikler vardır. Bunun yerine cinsel tıp araştırmaları daha çok erektil disfonksiyon ve prematür ejakülasyon konularına odaklanmıştır. Genellikle ihmal edilen bu önemli sağlık sorununa klinisyenlerin ve araştırmacıların dikkatlerinin çekilmesi önem arz etmektedir.

Son zamanlarda EHSAB tedavisinde proereksiyon medikasyonlar ve testosteron preparatlarının birinci basamak tedavi olarak kullanımı erkek cinselliğinde medikalizasyona doğru bir paradigma değişikliğinin olduğunu göstermektedir (2). Halk arasında erkek cinselliği, basit ve doğal olarak algılanmasına rağmen, aslında multifaktöryel, çiftlerin durumuna ve kültürel değerlerine göre farklılık gösterebilen büyük oranda kişisel özellikler barındırabilen kompleks bir olaydır.

Çoğu erkek cinselliği, 10-16 yaşları arasında mastürbasyon yoluyla öğrenmektedir (3). Adölesan ve genç erkekler çiftleriyle kolaylıkla ve büyük oranda otonom olarak cinsel deneyim sağlayabilirler. Diğer bir deyişle cinsel arzu, uyarılma ve orgazm için partnerlerinin yardımına ihtiyaç duymazlar. En yaygın cinsel problem olan erken boşalma, cinsel arzuyu genellikle negatif olarak etkilememektedir. Erkeklerin cinsel sosyalizasyonu ve bu erken öğrenme deneyimleri yaşanmayla ve ilişkilerinin yaşanmasıyla cinsel işlev bozukluğu ve cinsel arzuda azalmayla sonuçlanabilmektedir (2). Tablo 1'de erkeklerde sık rastlanan cinsel güçlükler/işlev bozukluklarının prevalansı görülmektedir (4).

Primer Erkek Hipoaktif Cinsel Arzu Bozukluğu (PEHSAB)

Temelde cinsel sırlar nedeniyle PEHSAB ile ilgili son derece az sayıda klinik çalışma mevcuttur. Sıklık sırasına göre aşağıdaki durumları kapsamaktadır:

1. Değişken uyarılma paternli.
2. Samimi partnerle seks yerine masturbasyon tercihi.
3. Kötü cinsel travma öyküsü.
4. Cinsel uyumla ilgili çatışma.

Cinsel arzuda eksiklik yoktur, fakat daha çok gizli yada utanç verici arzu yada uyarılma paterni vardır. Bu erkeklerin çoğunluğu bu arzu problemiyle bir kez daha yüzleşmemek için yeni bir ilişkiye başlamaktadır. Sıklıkla yeni

TABLO 1. Erkeklerde spesifik cinsel güçlükler/işlev bozukluklarının prevalansı

Çalışma	N	Yaş	Hipoaktif Cinsel Arzu	Erektil Disfonksiyon	Prematür Ejakülasyon
Lauman et al.	1346	18-59	15.8(%)	10.4(%)	28.5(%)
Ventegodt et al.	753	18-88	3.2(%)	5.4(%)	4.9(%)
Richters et al.	10.173	16-59	24.9(%)	9.5(%)	23.8(%)
Fugl- Meyer.	1475	18-74	16(%)	5(%)	9(%)

ilişkilerindeki romantik/tutkulu cinsel ilişkileri cinsel arzu düşüklüğünü giderir ancak nadiren iki yıldan uzun sürer. PEHSAB, erkeklerin yaklaşık % 10'unu etkilemektedir ve bu can sıkıcı durumdan etkilenen kişiler sıkıntılarını hiç kimseyle özellikle de partnerleriyle paylaşmamaktadır (5). Değerlendirmedeki anahtar nokta, kişisel cinsel hikayenin alımı sırasında gizli yada hassas konuların ortaya çıkarılmasıdır. Yardımcı bir soru olarak, kişinin ayda kaç kez orgazm olduğu ve orgazma ulaşmanın onun için ne anlama geldiği sorgulanmalıdır. Örneğin, öncelikle klinisyen masturbasyonun ve cinsel fantazilerin normal olduğunu onaylar ve ardından bunun erkeğin arzusu ve uyarılma paterni için ne anlama geldiğini keşfeder.

Değişken uyarılma paternli komponentin anlaşılmasında güçlü bir utanç, erotizm, gizlilik ve kontrollü bir patern vardır ve genellikle çocukluk yada adölozan dönemde başlamaktadır. Temel nokta, kişinin internet pornosu yada erotik yazılı yada görsel materyalleri kullanıyor olabileceğidir (6).

Çocukluk çağı cinsel istismarları ve travmaları genellikle kadın kurbanlarla ilgili. Erkekler için cinsel travmaları değerlendirmek ve çözmek, gizlilik ve homoseksüalite korkuları nedeniyle, failin hemen her zaman adölozan yada yaşlı bir erkek olması nedeniyle zordur. Cinsel travma öyküsüne sahip erkekler bu problemlerini hiç kimseye özellikle de partnerlerine açıklamamaktadır (7). Eşcinsellere karşı erkek önyargılarının en yaygın paterni homocinsel uyum korkuları üzerine yerleşiktir. Bir erkek, cinsel bir probleme sahip olduğunda en yaygın hipotez eşcinsel olup olmadığı üzerine kurulur. Başka erkeklerle seks yapma yada erotik bağlantı ve yakınlık gibi eşcinsel cinsel oryantasyon erkekler arasında %3-6 arasındadır. Cinsel uyumla ilgili çatışmalar dikkatli değerlendirilmelidir, çünkü eşcinsel oryantasyon heterocinsel arzu-ları yıkıma götürebilmektedir.

Sekonder Erkek Hipoaktif Cinsel Arzu Bozukluğu (SEHSAB)

En yaygın erkek cinsel arzu problemi SEHSAB'dur. Bu durum, sıklıkla erektil disfonksiyon (ED), kronik erken boşalma (PE) yada genellikle yaşla ortaya çıkan ejakülator inhibisyon (EI) reaksiyon olarak ortaya çıkmaktadır (8).

Hipoaktif cinsel arzu bozukluğuna sahip erkekler; uyarılma, ilişki ve orgazmla ilgili konfor ve güvenlerini kaybederler. Bu kişiler, ilişki öncesi anksiyete duymaktadır ve cinsel birleşimde de başarısız olmaktadır. Bu nedenle de cinsel ilişkiden kaçınma ve utanma davranışı içerisine girerler. Çiftler ne zaman cinsel ilişkiyi başlatsalar da vakaların % 90'ında erkeğin kararıyla ilişkiyi durdurmaktadır. Karar tipik olarak, tek taraflı ve sözel olmayan şekilde partnere iletilir. Erkek için seks sıkıntı ve utanç kaynağı haline geldiğinden, cinsel birleşmeden vazgeçer ve kaçınır (9).

Değerlendirme ve Tedavi

Psiko-biyo-sosyal modelde, cinsel arzuyu azaltan tüm nedenleri karşılaştırmalı olarak değerlendirmek son derece önemlidir. Etiyolojide; anksiyete (Psikolojik), ilaçlara bağlı yan etkiler (Biyolojik) ve partneri suçlama (İlişkisel) gibi durumlar araştırılmalıdır.

Arzu bozukluklarının değerlendirilmesinde, kişisel cinsel öykünün erkek ve kadın için ayrı olacak şekilde alınması son derece önemlidir. Erkeğin masturbasyon, siberseks, masaj salonu yada başka bir ilişkisinin olup olmadığı ve cinsel ihtiyaçlarını bu yolla giderip gidermediği değerlendirilmede önem arz etmektedir. Kısmen de olsa erkeğin Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Testosteron, penil enjeksiyon, eksternal pompalar yada diğer ereksiyon sağlayıcı yardımcıları kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Erkek ve kadının primer cinsel problemin arzuyu yada işlevle mi ilgili olduğu hakkındaki görüşleri öğrenilmelidir (1).

Psikolojik, medikal, ilişkisel ve psiko-cinsel faktörler değerlendirilmeli ve çiftlerin cinsel arzu ve işlevlerini yeniden canlandırmak amaçlanmalıdır. Değerlendirme ve değişimde motivasyon en önemli faktördür.

Adaptasyon için temel değişiklik stratejisi psiko-biyo-sosyal yaklaşımda "İyi Yeterli Seks Modeli (GES)'dir (10). Bu modelde, çiftlere harka bir cinsel ilişkiden daha çok cinsel yanıtların değişken olduğu ve memnun edici cinsel aktivitelerin algılanmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır. GES modelinde, çiftler için orgazm ve cinsel performanstan ziyade cinsel tatmin ve zevk konularına odaklanılmaktadır. Eğer erkek proereksiyon medikasyonunu tercih ediyorsa, bu durum, çiftlerin cinsel yaşamlarına erotizm ve ön sevişmelerinin de dahil edilmesi gereken bir durumdur (11). Cinsel ilişkiye başlarken erkek hazır hale gelemezse paniklemeden yada özür dilemeden partnerine erotik yada duygusal bir senaryo oluşturmalıdır. Çünkü bu durum kadınlar tarafından çok daha rahat kabul edilmektedir. Yaklaşık olarak çiftlerin üçte ikisi 75 yaş civarında cinselliği durdurmaktadır. Tüm erkeklerin %14'ü cinsel işlevlerini arttırmak için ilaç yada besleyici ürünler kullanmaktadır (12). Kişiye özgü, tekrarlamayı önleyici bir programın oluşturulması, başarılı bir tedavinin önemli bir parçasıdır. Çünkü erkeğin sıkıntı/seksten kaçınma döngüsüne tekrar dönmesi oldukça kolaydır. Dolayısı ile, proaktif, tekrarlamayı önleyici bir yaklaşım son derece önemlidir (1). Erkekler yaşlandıkça vasküler ve nörolojik fonksiyonlarında düşme meydana gelmektedir. İlginç şekilde, erkek hormonal sistemindeki değişiklikler daha düşüktür. 40'lı yaşların başlangıcında psikolojik ve ilişkisel faktörler gerçekçi cinsel beklentiler için çok daha önemlidir. Arzu, sağlıklı cinselliğin temel bileşeni'dir. Arzu problemlerinin, özellikle cinselliğin olmadığı bir ilişkide, erkeğin psikolojik iyilik halinde olduğu kadar ilişkinin sürdürülmesinde de majör etkileri vardır (1).

Özet

EHSAB, araştırmacılar ve klinisyenler tarafından oldukça ihmal edilen bir alandır. Bu bölümde erkek HSAB' nin nedenleri ve tedavisi tartışılmıştır. Bu önemli probleme klinisyenlerin ve araştırmacıların odaklanmasını cesaretlendirmeyi umut ediyoruz.

HİPERAKTİF ARZU BOZUKLUKLARI

Erkeklerin %20-%30'unda, kadınların ise %40-%45'inde en az bir cinsel problemin olduğu gösterilmiştir. Bazı prevalans çalışmalarının popülasyon bazlı olmaması yada klinik örneklerle dayanması, bazılarında yaş standardizasyonunun olmaması, bazılarında ise cinsel işlev bozukluklarında kullanılan tanımlama ve sorgulama formlarının farklı olması nedeniyle prevalans oranları arasında çelişkiler bulunmaktadır. Erkeklerde; hipoaktif cinsel arzu bozukluğu %3.2-%24.9, erektil güçlükler %5-%26, prematür ejakülasyon %4.9-%28.5 ve de hiperaktif cinsel arzu bozuklukları ise (HSA) %10 oranında görülmektedir (4).

Tanımlama ve Tanı

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), bazı klinisyenler hiperseksüel davranışları tanımlamak için "cinsel disorder not otherwise specified"(NOS) kategorisini kullanmaktadır. Hiperseksüel davranış, pek çok araştırmacı tarafından kadın yada erkekte aşırı cinsel iştah olarak tanımlanmıştır. Bu davranış paterni için, hiperfili hiperseksüel bozukluk, parafilili ilişkili bozukluk, kompulsif cinsel davranış, cinsel bağımlılık, kontrolsüz cinsel davranış gibi adlandırmalar yapılmıştır. Nonparafilik hipercinsel bozukluk ve parafilili ilişkili bozukluk hiperseksüalite ile sinonimdir. Şu anda açık ve kabul edilmiş bir terminolojisi olmadığı için kısmen ateorik ve nötral bir tanımlama olan hipercinsel bozukluk (HB) terminolojisini kullanacağız (13,14). HB ile

ilgili deneysel ve klinik çalışmaların yetersizliği nedeniyle Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V (DSM-V) çalışma grubu tarafından hem tanımlamada hem de validasyonda güncel çalışmalar devam etmektedir. HB nedeniyle tedaviye kendiliğinden başvuran hastaların büyük çoğunluğu erkektir ancak her iki cinsi de değerlendiren çalışmalarda olguların %8- %40 oranında kadınlarda da görülebildiği belirtilmiştir. Bugüne kadar HB'la ilgili olarak geniş ölçekli epidemiyolojik bir çalışma hala yoktur. HB, primer olarak dürtüsellikle non parafilik hiperseksüel arzu bozukluğu olarak kavramsallaştırılmaktadır (13,14).

Patofizyolojik açıdan hiperseksüalite; cinsel uyarı ve arzunun, dürtülerin, cinsel bağımlılık ve zorlayıcılığın (kompulsivitenin) düzensizliğini içermektedir. Santral sinir sisteminde ventral striatum'a yerleşik Nucleus Accumbens'in, dürtüsel uyarılar yoluyla oluşturulan davranışları kontrol ettiği düşünülmektedir. HB, primer olarak dürtüsellikle non parafilik hiperseksüel arzu bozukluğu olarak kavramsallaştırılmaktadır (14).

Cinsellik; kişisel, ilişkisel, toplumsal, kültürel, etnik ve dinsel faktörleri de içeren pek çok parametreye bağlıdır. Herhangi bir kişi tarafından aşırı bulunan cinsel davranış bir diğeri için normal olarak değerlendirilebilir. Örneğin ninfomani, "kadın cinsel iştahının aşırılığı" olarak 19. yüzyılda bir hastalık olarak tanımlanmıştı. Bugünse, bir kadının seks için arzulu olmasının, sağlıklı olduğunu düşündürmesine rağmen bununla tam olarak ne kastedildiği konusunda uzlaşma yoktur. Seksin ne kadarı fazladır?, Seksin ne kadarı yeterlidir ve buna kim karar verecek? Ne sıklıkta seks gereğinden fazladır? Ve aşırı cinsel davranışın kişinin kendisi yada başkaları için problematik olup olmadığı gibi soruların şiddetle açıklanmaya ihtiyacı vardır. Kişisel olmayacak şekilde seksin ne kadarının fazla olduğunu belirlemek mümkün mü?, sorusunun cevabı Langström ve Hanson'a göre, "problem-

lere yol açabilecek sağlık sorunlarına neden oluyorsa fazladır" şeklindedir (13,14).

Parafililer, sosyal olarak anormal yada sapkın cinsel tercih ve uyarılma ile karakterizeyken (pedofili, fetişizm, teşhircilik gibi), hiperseksüel bozukluklar inhibe edilmemiş yada aşırı kültüre adapte normofilik cinsel davranışlardır (15).

HB'ler, DSM-V çalışma grubu'na göre en az 6 aydır devam eden tekrarlayıcı, yoğun, cinsel fantaziler, cinsel dürtüler ve takip eden 5 kriterin 4 yada daha fazlasının görüldüğü cinsel davranışlardır. Bu kriterler; **A1**; cinsel fantezi, dürtü yada cinsel davranış için büyük miktarda zaman tüketimi, **A2**; Tekrarlayıcı cinsel fantezi ve dürtülerde anksiyete, depresyon ve iritabilite gibi disforik ruhsal değişiklikleri, **A3**; Tekrarlayıcı cinsel fantezi, dürtü ve davranışlarda stresli yaşam kanıtları, **A4**; Bu cinsel fantezi, dürtü ve davranışları önlemek için tekrarlayıcı fakat başarısız çabalar ve **A5**; Kendisi yada başkalarına fiziksel yada emosyonel zarar verdiğini kabul etmeksizin tekrarlayıcı cinsel davranışlar'dır. Bu cinsel fantezi, dürtü ve davranışlar, herhangi bir medikasyona yada ilaç suistimaline bağlı değildir. Aşırı masturbasyon, pornografi kullanımı, rıza gösteren erişkinlerle cinsel davranışlar, siberseks, telefon seksi, striptiz kulüpleri ve diğer benzer davranışlar hiperseksüel bozuklukların subtiplerindedir (15).

Hiperseksüel bozukluklar; planlanmamış gebeliklere, boşanmalara ve cinsel temasla geçen hastalıklara neden olabilen, ciddi ve yaygın bir durumdur. Hiperseksüel bozukluklar, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) için cinsel bozukluklar bölümünde yeni bir psikiyatrik bozukluk olarak önerilmiş olup dürtüsel bir bileşenle birlikte olan, temel olarak nonparafilik cinsel arzu bozukluğu olarak kavramsallaştırılmıştır. Hiperseksüel davranışlar, parafilik bozukluklar gibi medikal ve nörolojik durumlarla ilişkili olabilmektedir. Hiperseksüel bozuklukların güncel olarak gelişimsel risk faktörlerinin, aile öyküsünün, nörobiyo-

lojisinin ve nöropsikolojisinin anlaşılmasında çok önemli boşluklar vardır. Pek çok psikiyatrik bozukluk için söylenen daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulduğu yorumu kesinlikle bu durum için de uygundur (16).

Birden çok partnerle korunmasız vajinal yada anal ilişki yoluyla hiperseksüalite cinsel geçişli infeksiyonlar için risk faktörüdür (17).

Etiyoloji

Hiperseksüalitenin etiyojisi bilinmemektedir. Ancak etiyojisinde rol alabileceği belirtilen durumlar ve hipotezler aşağıda belirtildiği şekildedir (17):

1. Nörobiyolojik Etiyoloji

Başlıca faktörler şunlardır:

- Demans, frontal kortikal hasar, temporal lob epilepsileri, limbik sistemin disinbisyonuna bağlı Tourette's sendromu, beyin travmaları ve frontal lobotomi.
- İlaç suistimali: Metamfetamin, kokain, parkinson hastalığı için yapılan dopaminerjik tedaviler. Dopaminin cinsel arzuların düzenlenmesinde önemli bir mediyatör olduğu düşünülmektedir.
- Bipolar bozukluk.

2. Bağımlılık Modeli

Goodman'a göre; bağımlılık, kişinin zevk alması nedeniyle memnuniyet verici davranışa sürekli ve haddinden fazla eğilimi olarak tanımlanabilir.

3. Psikodinamik Teori

Erken çocukluk dönemindeki olumsuz deneyimlerden kurtulma çabası rol oynamaktadır.

4. Dual kontrol modeli

Bancroft tarafından tanımlanmış teorik bir modeldir. Paradoksal bir mizaç-seksüalite paterni

olup depresyon dönemlerinde artan cinsel ilgi artışı davranışıdır (13).

5. Cinsel Dürtüsellik Modeli

Atipik dürtüsel kontrol bozukluğu olarak tanımlanmaktadır.

6. Obsesif-Kompulsif Spektrumda Bozukluk

Dürtü kontrolü ve anksiyete düzenleme mekanizmalarında eksiklik olduğu savunulmaktadır.

7. Komorbidite

Aynı kişide birden fazla psikiyatrik bozukluğun bulunmasının riski arttırdığı ileri sürülmektedir. Bireysel olarak kompulsif cinsel davranışı olduğu belirlenen kişilerde ardışık psikiyatrik komorbidite tespit edilmiştir. Kafka, parafilili ile ilişkili bozukluğu olanlarda hayat boyu mizaç bozukluğu gelişme oranının % 80.8 olduğunu belirtmiştir. Aynı şekilde, %46.2'sinde anksiyete bozukluğu, %46.2'sinde ilaç suistimali, %7.7'sinde 'cinsel disorder not otherwise specified'(NOS) görüldüğünü tespit etmiştir. Ancak bu çalışmalar kontrolsüz ve sınırlı olup valide edilmiş diagnostik kriterlere sahip değildir.

Tanısal Enstrümanlar

Bancroft ve arkadaşları, mizaç ve cinsel davranış arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Cinsel İnhibisyon/Cinsel Eksitasyon skalaları geliştirmiştir (kaynak). Aynı grup tarafından cinsel ilgi ve aktivite ile ilgili Likert skalası da geliştirilmiş ve kişilere son bir hafta içerisinde orgazm ile sonuçlanan kaç cinsel aktivasyonu yada masturbasyonu olduğu sorulmuştur. Daha sonra bu skala, Rösler ve Witztum tarafından modifiye edilmiş, son bir haftadaki cinsel fantezilerin sıklığı ve son bir aydaki sapkın cinsel davranışların sıklığı eklenerek kontrol dışı

cinsel davranışlar olan parafililerde kullanılmaya başlanmıştır.

Carnes; Cinsel Bağımlılık Tarama testi (SAST), Kalichman; Cinsel Kompulsivite Skalası (SCS), Coleman; internet yoluyla cinsel davranış ve riskli seks skalası (MSM) geliştirmiştir (13).

Değerlendirme ve Tedavi

Hiperseksüalite, kompleks bir bozukluk olması nedeniyle pek çok klinisyen tarafından bilinçsel-davranış terapisi, relaps önleme terapisi, psikodinamik psikoterapi ve psikofarmakolojik tedavi gibi değişen tedavi modalitelerinin tavsiye edildiği bir alandır (13).

Bilinçsel-Davranış Tedavisi (BDT): Relaps önleme terapisi ve davranış terapileri olarak iki gruptur.

Relaps Önleme Terapisi

Aslında ilaç ve alkol bağımlılığının tedavisi için geliştirilmiştir. Relaps önleme tedavisinin amacı; davranışlarını değiştirmek isteyen kişilere relapsı nasıl öncesinde öngöreceklarını ve bununla nasıl baş edeceklerini öğretmektir. Relaps önleme terapileri, aslında kişinin kendisini kontrol programını; bilinçsel değişiklikler, hayat stili değişiklikleri, kognitif bozukluklar ve sapkın düşünceleri düzeltme programları, relapsı tetikleyebilecek stresli durumlarla baş edebilme yöntemleriyle oluşturmak esasına dayanmaktadır (13).

Davranış Terapisi: Davranış terapisi teknikleri, parafililerin tedavisinde kullanılmıştır ancak hiperseksüal davranışların tedavisinde de kullanılabilir.

Psikodinamik Psikoterapi

Cinsel problemlerin altında yatan travma yada

etkili faktörlerin araştırılmasının önemi pek çok klinisyen tarafından vurgulanmıştır.

12 Aşama yada Bağımlılık Tedavisi

Cinsel bağımlılığın tedavisinde kullanılan bu model, orijinalinde alkoliklerin tedavisinde kullanılmakta idi. Tedavinin amacı, kişilerin problematik davranışlarıyla kendi kendine başa çıkabilmesi için yeni stratejiler öğretmektir.

Çift Terapileri

Hiperseksüalitenin çiftler üzerinde güvensizlik, utanç, bireylerin kendilerine olan saygıların da azalma gibi olumsuz sonuçları olabileceği belirtilmektedir. Bu süreç, çiftlerin birbirlerine karşı dürüst ve sorumluluk sahibi olmalarıyla başlar ve birbirlerine olan saygıların tekrar oluşturulması ve ilişki için mantıklı beklentilerin oluşturulmasıyla devam eder.

Komorbidite Tedavisi

Hiperseksüal davranışa eşlik eden anksiyete, ilaç suistimali gibi eş zamanlı psikiyatrik bozuklukların tedavisi gerekmektedir.

Psikofarmakolojik Tedavi

Parafililerin tedavisinde kullanılan ilaçlar, hiperseksüal bozuklukların tedavisinde de fayda sağlayabilmektedir. Hiperseksüal bozuklukların tedavisinde, Naltrexon ve Serotonin geri alım inhibitörleri, Sitalopram, Leuprolid Acetat, Nefazodone, Klomipramin, Valproic Acid gibi çok değişik ajanların kullanıldığı olgu sunumları mevcuttur. Destekleyen kanıtların yetersizliğine ve sınırlı olmasına rağmen Nightingale ve Stafford'a göre; endikasyon dışı (off-label) kullanım yaygındır ve legaldir ancak ilaç şirketleri bu endikasyon dışı kullanım durumlarında kullanım için reklam yapamamaktadır. Ancak, ABD'de halen bu endikasyonlarda kullanım için FDA onayı bulunmamaktadır.

TABLO 2. Majör Tip Parafililer

Eksibisyonizm	Yabancı kişilere cinsel organların gösterilmesi
Fetişizm	Cinsel heyecan sağlamak için cansız objelerin kullanımı
Frotteorizm	Rızasız kişilere dokunma yada sürtünme
Pedofili	Çocuklara cinsel obje olarak davranma (Suçlu ≥16 yaş, kurbandan 5 yaş büyük)
Cinsel Masohizm	Suçlunun aşağılama/acı çektirmesinden partnerin zevk alması
Transvestik fetişizm	Karşı cinse ait giyim eşyalarını giyme
Cinsel Sadizm	Suçlunun diğerlerine aşağılama/acı çektirmeden zevk alması
Voyörizm	Cinsel aktivitede bulunan diğer kişilerin yada çıplak kişilerin gözlenmesi
Parafilia NOS	Sınıflandırlamayan tipler (Koprofil: feçes, nekrofil: ölülere ilgi vb.)

NOS: not otherwise specified

PARAFİLİLER

Parafililer, genellikle tekrarlayan, aşırı cinsel dürtüler ve fanteziler yada davranışlar içeren, 6 aydan uzun süren, genellikle insanlar dışındaki objeleri de içerebilen, kişinin kendisine, partnerine, çocuk yada rızasız diğer kişilere acı çektiren yada küçük düşüren durumlarla karakterizedir. Fantaziler yada dürtüler sosyal olarak önemli problemlere neden olabilir. Tablo 2' de majör tip parafililer gösterilmiştir (16).

Pedofili ve hebefili sinonim olup her ikisi de prepubertal yada pubertal erkek yada kız çocuklarına yada her ikisine birden cinsel ilgiyi ifade etmektedir (17).

Bazı eleştirmenler, böyle bir tanımlamanın dünyanın pek çok yerinde yasal rızanın pubertal çağlarda olanlarla cinsel ilişkiye izin vermesi nedeniyle, legal davranışı kusurlu göstereceği nedeniyle psikiyatrinin sosyal kontrolün bir ajanı olduğunu iddia etmektedir (18,19). Bu durum, vakanın nerede suç yada bozukluk olduğu konusunda kafa karıştırıcıdır. Blanchard, bu eleştirilere, immatür kişilere güçlü cinsel hisler duyanların dahil edilmesi gerektiğini söyleyerek cevap vermiştir (20).

Tedavisinde, kombinasyon tedavisi özellikle pedofililerde tek başına monoterapiye yada

psikoterapiye üstün olduğundan psikoterapi ve ilaç tedavileri eşzamanlı başlanmalıdır. İlaç tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) yada Trisiklik Antidepresanlar kullanılabilir. Birlikte SSRI'lar daha çok tercih edilmektedir. Antiandrojenlerden Siproteron Asetat ve Medroksiprogesteron Asetat (MPA), Luteinize edici hormon-serbestleştirici (LHRH agonisti) kullanılabilir. Ancak progesteron içeren ilaçlar, LHRH agonistlerinden önce kullanılmalıdır. Östrojenler, ikinci yada üçüncü basamak seçeneklerdir. Yeniden suç işleme oranı, monoterapi yada kombinasyon tedavisi ile azaltılmaktadır (16).

Sonuç

Erkek cinsel arzu bozuklukları, araştırmacılar ve klinisyenler tarafından oldukça ihmal edilen bir alandır. Bu bölümde nedenleri ve tedavisi tartışılmıştır. Bu önemli probleme klinisyenlerin ve araştırmacıların odaklanmasını cesaretlendirmeyi umut ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Gomes A L., Nobre P J. Prevalance of sexual problems in Portugal: Results of a population-based study using a stratified sample of men aged 18 to 70 years. Journal of Sex Research 2014. 51:13-21

2. B. McCarthy B, McDonalds D. Assesment, treatment, and relapse prevention: Male Hypoactive Sexual Desire Disorder. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2009. 35:58-67
3. Bancroft J., Herbenick D, & Reynolds M. Mastürbation as a marker of sexual development. *Sexual development in childhood*. 1st Edition. Editör: Bancroft In J. Bloomington, IN: Indiana University Press. 2003; 134-155
4. Hendrickx L, Gijs L, Enzlin P. Prevalance rate of Sexual difficulties and Associated Distress in Heterosexual Man and Women: Results from an Internet Srvey in Flander. *The Journal of Sex Research* 2014. 51:1-12
5. Fisher HE, Aron A, Mashek D, Li H, Brown LL. Defining the brain systems of lust, romantic attraction, and attachment. *Archives of Sexual Behavior*. 2002. 31:413-419
6. Abel G, Weigel M, Osborn C. Pedophilia and other praphilia. *Innovations in clinical practise: Focuson sexual health*. 1st Edition. Editors:In L. VanDeGreek, F. Peterson, J. Bley. Satasota FL: Professional Research Books. 2007; 157-175
7. Maltz W. The sexual healing journey. *The Handbook of Sexuality in Close Relationships*. 1st Edition. Editors: John H. Harvey, Amy Wenzel, Susan Sprecher. New York: Harper- Collins 2001;575-592
8. Metz M, McCarthy B. Ejeculatory problems. *Innovations in clinical practice: Focus on sexual health*. 1st Edition. Editors: In L. VanDeGreek, F. Peterson, J. Bley Sarasota FL: Professional Research Press. 2007 ; 135-155
9. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinley JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54-61
10. Metz M, McCarthy B. The Good Enough Sex Model for Men's and Couple Satisfaction. *Sexual and Relationship Therapy*. 2007;22:351-362.
11. McCarthy B, Fucito L. Integrating medication realistic expectations and therapeutic interventions in the treatments of male sexual dysfonctions. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 31:319-328
12. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N England J Med*. 2007 Aug 23;357:762-74
13. Kaplan MS, Krueger RB. Diagnosis, assesment, and treatment of hypersexuality. *J Sex Res* 2010;47:181-198.
14. Liam E. M, Briken P. Assesment, diagnosis, and management of hypersexual disorders. *Current Opinion in Pschyiatri* 2010. 23:570- 573.
15. Kafka Martin P. Hypersexual Disorder: A proposed diagnosis for DSM-5. *Arch Sex Behav*. 2010;39:377-400.
16. David R.P, Guay Pharm D. Drug treatment of Paraphilic and Nonparaphilic sexual disorders. *Clinical Therapeutics*.200;31:1-31.
17. American Psychiatric Association. U 03 Pedohebephilic Disorder. 2011[cited 2011 May28th,2011];Availablefrom:<http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=186>.
18. Green R. Sexual preference for 14-year-olds as a mental disorder: Youcan't be serious!! *Arch Sex Behav* 2010; 39:585-586.
19. Green R. Hebephilia is a mental disorder? *Sexual Offender Treat* 2010;5:1-7.
20. Blanchard R. Reply to letters regarding pedophilia, hebephilia, and the DSM-V. *Arch Sex Behav* 2009; 38; 331-334.

Ejakülasyon ve Orgazm Bozuklukları

12

Ramazan Aşçı

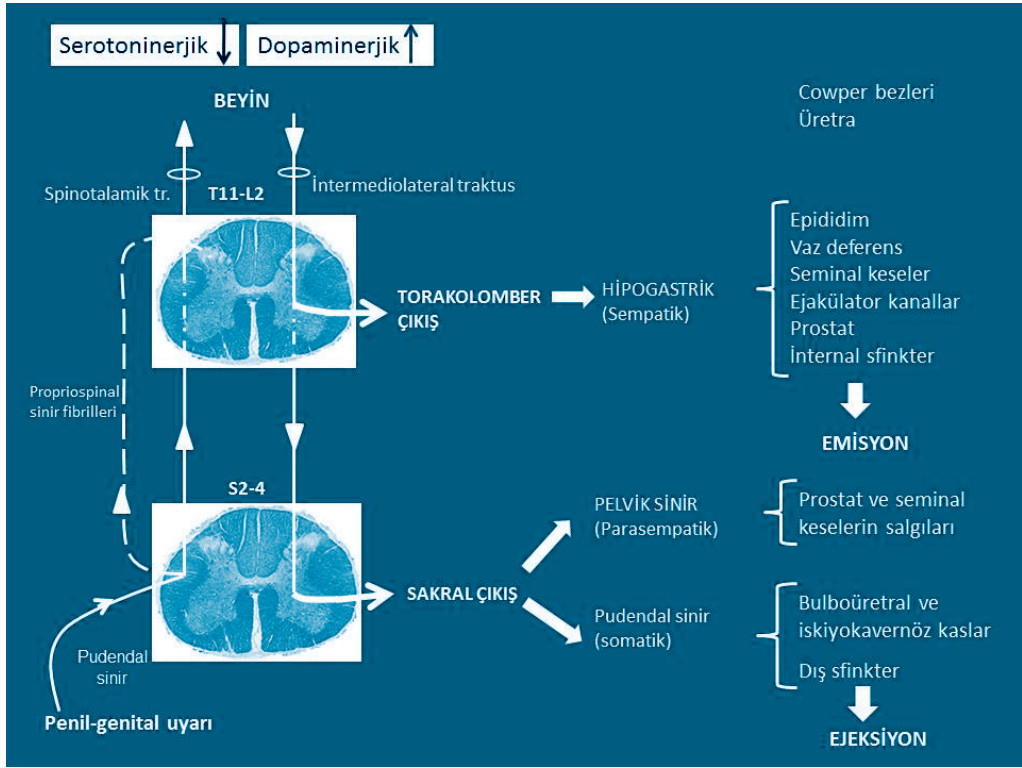
İçindekiler

Ejakülasyonun Fizyolojisi	211	Ejakülasyon Bozuklukları	224
Ejakülasyon Anatomisi	212	A. Prematür Ejakülasyon	224
Emisyon Fazı	216	Tanım ve Sınıflandırma	224
Ekspulsiyon Fazı	217	Epidemiyoloji	226
Orgazm	217	Etiyoloji	227
Ejakülasyonun Nöroanatomik		Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri	231
Organizasyonu	218	Tedavi	234
Periferik Sinir Yolağı	218	Psikolojik/ Davranış Tedavileri	235
Spinal Kord	219	Farmakoterapi	235
Beyin	219	Cerrahi Tedavi	239
Ejakülasyonun Serotoninerjik Kontrolü	221	Psikoterapi	240
Serotonin Periferik Etkisi	222	Yeni Tedavi Hedefleri	241
Ejakülasyonun Santral Dopaminerjik		B. Gecikmiş Ejakülasyon/Anejakülasyon	241
Regülasyonu	222	C. Orgazm Bozuklukları	244
Oksitosin Reseptörleri	223	D. Ejakülasyon Bozukluğu Olan Hastalarda	
Glutamat	224	Cinsel İşlevler	246

EJAKÜLASYON FİZYOLOJİSİ

Ejakülasyonun emisyon ve ekspulsiyon (fışkırtma) fazları, temel olarak otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Emisyon; epididim, seminal keseler ve prostat salgılarının arka uretrada toplanmasını; ekspulsiyon ise, bu biriken seminal salgının uretradan dışarıya

atılmasını tanımlamaktadır (1-2). Dolayısı ile emisyonunda epididimler, vaz deferensler, ejakulator kanallar, seminal keseler, prostat, prostatik uretra ve mesane boynu görev alırken; ekspulsiyonda ise; mesane boynu, uretra (özellikle bulber uretra) ve pelvik çizgili kaslar görev almaktadır (2) (Şekil 1).



Şekil 1. Ejakülasyonun organizasyonu.

Ejakülasyon Anatomisi

Seminal keseler, prostat, vaz deferensler, epididimler ve uretra ejakülatın oluşumuna katılan temel organlardır. Ejakülatın %60-70'ni seminal keseler, %20-30'ni prostat ve %1-5'ni epididimler oluşturmaktadır.

Epididimler ve Vaz Deferensler: Testisten epididime geçen spermeler olgunlaşarak epididim kuyruğunda depolanmaktadır. Epididim kuyruğunda epididim tübülü çevresinde bulunan düz kasların kasılması ile içerik vaz deferense geçmektedir. Vaz deferensler iç ve dışta uzunlaşmasına, ortada ise sirküler düz kaslardan oluşmuş yaklaşık 26-30 cm uzunlukta bir çift tübül organdır. Psödostratifiye epitelle döşeli vaz deferenslerin salgı oluşturma ve spontan pe-

ristaltizm yapma yeteneği vardır. Hipogastrik sinirlerin elektriksel uyarımı vaz deferenslerde güçlü peristaltizm oluşturmaktadır ve içindeki sıvının hızla distale doğru taşınmasına yol açmaktadır. Vaz deferenslerin lümen çapına göre düz kas tabakasının kalınlığı (1:10) oldukça fazladır. Dolayısıyla, lümen içindeki spermden zengin sıvıyı çok hızlı şekilde distale doğru taşımaktadır. Emisyondan önce sempatik aktivitenin artması, spermelerin epididimden hızla uretraya doğru taşınmasına yol açmaktadır. Bu taşınma sırasında önce proksimal vaz kısmı süresi daha uzun olan şiddetli peristaltizm ile kasılırken, daha sonra ise distal vaz kısmında bu kasılmaların şiddeti artmaktadır. Dinlenme sırasında epididimdeki depo fazlası spermeler vaz deferensler aracılığı ile uretraya atılabil-

mektedir. Vaz deferensler, aktif olarak testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren androjen duyarlı organlardır. Maymunlarda kastrasyon, vaz deferenslerde atrofi ve peristaltizmde bozulmaya yol açmaktadır. Vaz deferenslerin sempatik ve nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) inervasyonu vardır.

Seminal Keseler: Prostatın ve mesanenin arkasında 5-7 cm uzunlukta ve 1.5 cm genişlikte goblet hücreleri içeren kolumnar epitelle döşeli bir çift müköz organdır. Dışını saran tunika içinde 15 cm uzunluğunda tübüler yapısı olan seminal keselerin, epiteli altında kollajen bir tabaka, onun da altında duvar kalınlığının %80'ini oluşturan düz kas tabakası vardır. Düz kas tabakası; içte ve dışta uzunlamasına, ortada ise sirküler olarak uzanan kas liflerinden oluşmaktadır. Seminal keselerin boşaltım kanalları, vaz deferensin ampullasına açılmaktadır. Seminal keseler de androjen bağımlı organlardır. Sempatik inervasyonları üst lomber ve hipogastrik, parasempatik inervasyonları ise pelvik pleksustan gelmektedir.

Ejakülator Kanallar: Ejakülator kanallar, seminal kese kanalı ile vaz deferensin ampullasının birleşmesi ile oluşmuştur. Ejakülator kanalların; prostata girmeden önceki kısmı proksimal, prostatın santral zonu içinde seyreden kısmı intraprostatik veya orta hat ve uretra içinde seyreden kısmı ise distal olarak tanımlanmaktadır (3). Vaz deferens ile birleştiği yerde proksimal ejakülator kanalın çapı 4 ± 0.3 mm iken, vaz deferensin ampullasının çapı 1 ± 0.1 mm'dir (4). Seminal keselerin uzunlamasına kas yapıları ejakülator kanallarla devam etmektedir. Ejakülator kanallar en içte bazal hücre tabakasının üzerine oturan psödostratifiye kolumnar epitel ile döşelidir. Proksimal ejakülator kanallar epitel altında ince kollajen tabaka ve en dışta proksimalde daha yoğun, ancak distalde azalan uzunlamasına düz kas yapılarından oluş-

muştur. Prostatın içinde kalan 10-15 mm uzunluktaki ejakülator kanallar, önce prostatın arka yüzeyine paralel olarak uzanır ve 75 derecelik bir açı ile öne dönerek ve 5-8 mm'lik bir kısmı ile prostat dokusunu delerek uretraya açılmaktadır(3). Ejakülator kanallar prostat içinde proksimalden distale doğru birbirlerine yakınlaşarak oblik olarak uzanmaktadır ve distalde her ikisi de bağ dokusu yapısındaki bir kılıf ile sarılmaktadır. Bu seviyede dışta yer alan uzunlamasına düz kas yapısı azalmaktadır ve iç çapı proksimale göre daha da daralmaktadır. Distal ejakülator kanallar, prostatın santral zonu içinden geçerek verumontanumda sonlanmaktadır. Verumontanuma yaklaştıklarında tekrar birbirlerinden uzaklaşan ejakülator kanallar, verumontanumun yan yüzeylerine orifisleri uretraya bakacak şekilde açılmaktadır. Uretroskopide ejakülator kanal orifislerini direk olarak görmek güçtür. Distal kısımda en dışta nadiren kas lifleri bulunurken, iyi düzenlenmiş uzunlamasına ve sirküler düz kas yapısı bulunmamaktadır. Verumontanum içinde seyreden ejakülator kanalların medialinde kalan bölgede yüzeysel trigondan kaynaklanan düz kas lifleri ile verumontanumun lateralinde bu noktadan kaynaklanan ve uretra içinde sonlanan iki adet lateral düz kas demeti bulunmaktadır (3).

Proksimalde daha yoğun ve intraprostatik kısmında daha az bulunan düz kas yapısının distal kısımda bulunmayışı ve mukoza altında yer alan bağ dokusunun tüm kanalı sarmış olması, ejakülator kanalları esnek olmayan bir yapı haline getirerek prostatik kontraksiyonlardan korumaktadır (3). Ejakülator kanal açılma basıncı 33.2 cmH₂O olarak ölçülmüştür (4). Ejakülasyon sırasında, vaz deferens ve seminal kese salgıları ejakülator kanallardan geçerek bulber uretraya doğru akmaktadır.

Prostat: Prostatın %70'i glandüler ve %30'u ise fibromusküler stromadan oluşmaktadır. Stroma, kollajen ile bol düz kas içermektedir

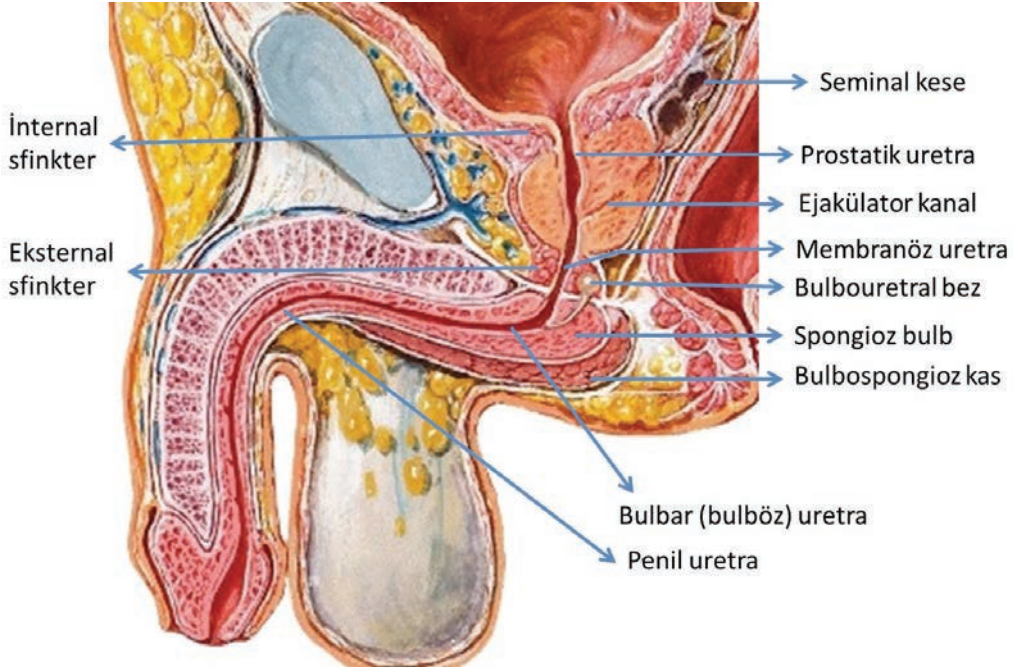
ve prostat kapsülü ile ilintilidir. Stromada yer alan düz kaslar, bez yapılarının çevresinde yoğunlaşmıştır ve ejakülasyon sırasında kasılarak prostatik sekresyonun uretraya boşalmasını sağlamaktadır(5). Mc Neal, prostati bez elemanlarının farklı lokalizasyonları ve uretraya farklı bölgelerden açılması, farklı patolojik lezyonları ve bazı olgularda da farklı embriyolojik kökenleri nedeniyle zonlara ayırmıştır (6). Preprostatik uretranın alt, arka ve yanlarını saran transizyonel zon, prostatın bez yapılarının %5-10'unu kapsamaktadır. Santral zon, koni şeklinde ejakülator kanalların çevresini sarmaktadır ve prostat bezinin %25'ni oluşturmaktadır. Bu zondaki bez yapıları, embriyolojik olarak Wolf kanalı kaynaklı olduğu için yapısal ve immünohistokimyasal olarak diğerlerinden farklıdır. Prostatın arka ve her iki yanını kaplayan periferik zon, prostat bezlerinin %70'ni kapsamaktadır. Bu bezlerin kanalları, prostatik sinüslere açılmaktadır. Prostat kitlesinin %30'undan fazlasını oluşturan ön fibromusküler stroma ise bez yapısı içermemektedir. Erişkin bir kişide prostatın bez yapılarında günde 2-9 mL salgı üretilmektedir ve bu salgının bir kısmı arka uretraya boşalabilmektedir. Ejakülat volümünün %30'u prostatik salgılar oluşturmaktadır.

Prostatik Uretra ve İç Sfinkter: Prostatın uzunluğu boyunca ön yüzeye yakın olarak uzanır ve değişici epitel ile örtülüdür. Distale doğru epitelin yüzeyi mikrovililer, labirent şekilde mikroplikalar ve silialar içermektedir. Bu epitel, prostat kanallarının içine doğru da uzanabilmektedir. Prostatik ürotelyum, mesane kasının devamı olan içte uzunlaşmasına ve dışta sirküler düz kas tabakası ile sarılıdır. Prostatik uretranın içinde, arkada, orta hatta, uretra boyunca uretral kabartı şeklinde uzanmaktadır ve çizgili kas sfinkterinde sonlanmaktadır (7). Uretral kabartının her iki yanında yer alan ve prostatik sinüs adı verilen yarıklara prostatın bez kanalları açılmaktadır. Prostatik uretra, orta noktasında

ortalama 35 (0 ile 90 arasında değişen) derecelik açı ile öne doğru bükülmektedir(8). Bu açı, prostatik uretrayı anatomik ve işlevsel olarak iki farklı kısma ayırmaktadır. Proksimalde kalan kısım preprostatik, distalde kalan kısım ise prostatik uretra olarak adlandırılır. Preprostatik uretrada yer alan sirküler kas tabakası kalınlaşarak istemsiz iç sfinkteri oluşturur ve retrograd ejakülasyonu önlemektedir. Preprostatik sfinkterin olduğu bölgede yer alan ve tüm prostat salgısının %1'inden daha azını oluşturan küçük periuretral bezler, periglandüler düz kastan yoksundur ve yaşlılarda benign prostat hiperplazisinin kaynaklandığı bölgelerden birisi olarak bilinmektedir (8).

Prostatın tüm bezleri kendi kanalları ile ayrı ayrı prostatik uretraya açılmaktadır. Uretral kabartı genişleyerek ve prostatik uretranın arka duvarından öne doğru şişkinleşerek verumontanumu oluşturmaktadır. Verumontanumun apeksinde küçük yarıklı şekilde prostatik utrikul bulunur. Prostatik utrikul, bir Müller kanal artığıdır ve prostatın içinde yukarı ve geriye doğru uzanan 6 mm'lik bir cepçik olarak sistoskopik inceleme sırasında görülebilir(8). Utrikul boşluğunun her iki yanında ise küçük ejakülator kanal ağızları görülebilmektedir.

Membranöz Uretra ve Dış Sfinkter: Prostatın apeksinden başlayarak ürogenital membranı geçen membranöz uretra, eksternal uretral sfinkter tarafından sarılmıştır. Çok katlı veya yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Yaklaşık 2 cm uzunluğunda ve simfizis pubisin 2,5 cm arkasında yer alan membranöz uretra, eksternal uretral meatustan sonra uretranın en dar segmentidir (9). Eksternal uretral sfinkter, prostatik ve membranöz uretradan gelen uzunlaşmasına düz kas yapısından ayrı olarak prostatın apeksini sararak ürogenital membran ile birleşmektedir. Apekte ise, prostatın fibromusküler stroması ile devamlılığı vardır. Ürogenital membran içinden geçen eksternal uretral



Resim 1. Ejakülasyon ile ilgili uretra anatomisi.

sfinkter, distalde bulber uretra seviyesinde levator ani kası ile desteklenmektedir. Eksternal uretral sfinkter; erişkin bir erkekte yaklaşık 2-2,5 cm uzunlukta, uretranın ön tarafında daha kalın ve uretranın arkasında rektouretral kaslarla desteklenmektedir (10). Transvers kesitlerde atnalı şeklindedir (9). Endoskopik olarak; eksternal sfinkter, verumontanum ile bulber uretra arasında yer almaktadır. Rektouretral, eksternal uretral sfinkter, levator ani ve bulber uretrayı saran bulbospongios kaslar pelvisin median fibröz rafesinde birleşmektedir. Pudental sinir ile beslenen eksternal sfinkter ve bulbospongios kasların, ejakülasyonda önemli görevleri vardır. Emisyon sırasında, eksternal sfinkter gevşek haldedir ve membranöz uretra da açıktır (11).

Bulber (Bulböz) Uretra; Ürogenital membranın alt yüzeyinden başlayarak ve 90 derecelik açı ile öne doğru dönerek penis kökü hizasında

sonlanmaktadır (Resim 1). Epiteli, yalancı çok katlı prizmatiktir. Bulber ve penil uretrayı bir bütün olarak saran korpus spongiosum, bulber uretra çevresinde daha da kalınlaşır ki buna "bulb" (ampul, soğan) denmektedir. Bulber uretra, korpus spongiosum içinde daha dorsal olarak seyrederken, penil uretra ise spongios cismen tam ortasından geçmektedir (8). Membranöz uretra, bulber uretraya 90 derecelik açı ile girerek aşağıya ve öne doğru ilerler. Bulber uretra, uretranın en geniş yeridir. Membranöz uretranın her iki yanında ve ürogenital membran içinde yer alan ve çevresi eksternal uretral sfinkterin yatay kas lifleri ile sarılı bulbouretral (Cowper) bezlerin kanalları oblik olarak bulber uretraya açılmaktadır. Tubuloalveolar yapıdaki bulbouretral bezlerin yaklaşık 2,5 cm uzunluk-taki kanallarının bulber uretradaki orifisleri oldukça küçüktür ve ürogenital membrandan 2,5 cm uzaklıktadır. Bulbouretral bezler, cinsel uya-

rı sırasında ejakülasyon öncesinde açık, tuzlu ve visköz bir sıvı salgılayarak uretradaki asidik idrar artıklarını nötralize ederek uretrayı temizlemektedir ve konforlu seks için kayganlaştırıcı görevi görmektedir.

Bulber uretrayı saran korpus spongiosumun dışında median rafeden kaynaklanan ve penisin ventral proksimal yüzündeki korpus kavernozumlara kadar uzanan bulbospongios çizgili kaslar bulunmaktadır. Pudental sinirin perineal dalı ile inerve olan bu kasların kasılmaları ile uretra lümeni daralmaktadır ve ejakülasyonun fişkirtma (ekspulsiyon) fazı gerçekleşmektedir (11). Bu kasların hemen lateralinde, iskiyum pubisten başlayıp korpus kavernozumlara kadar uzanan iskiyokavernöz kaslar bulunmaktadır. İnervasyonu bulbospongios kaslarla aynı olan bu kasların kasılması ile penis dikleşmekte ve ereksiyon kalitesi daha da artmaktadır.

Emisyon Fazı

Emisyon fazı, yardımcı seks bezlerinin salgıları ile spermatozoaların karışması ve bu karışımın düz kas kontraksiyonları ile arka uretrada biriktirilmesidir. Emisyon fazında görevli organların, rektumun her iki yanında seminal keselerin arka lateral tarafında retroperitoneal olarak yerleşmiş olan pelvik pleksuslardan kaynaklanan çok yoğun sempatik (adrenerjik) ve parasempatik (kolinerjik) inervasyonu vardır (1). T10-L2 spinal segmentlerden çıkan ve retroperitoneal olarak inferior hipogastrik pleksusa gelen sempatik lifler, buradan pelvik pleksusa ve postganliyonik olarak da pelvik organlara dağılmaktadır. Parasempatik sinirler ise, spinal kordun S2-4 segmentinden çıkarak pelvik pleksusa gelmekte ve buradan çıkan postgangliyonik lifler, pelvik sinirler aracılığı ile mesane, prostat, seminal keseler ve diğer pelvik organlara dağılmaktadır. Organ işlevlerinde sempatik sinirlerin temel nörotransmitteri olan norepinefrin, parasempatik sistemin temel nörotransmitteri olan asetilkolin tarafından dengelenmektedir (1).

Fare çalışmalarında, ejakülasyonda oksitosin ile birlikte ATP, nöropeptit Y (NPY), vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP) ve nitrik oksit (NO) gibi nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK) sistem nörotransmitterlerinin ve mediyatörlerinin de rol aldığı gösterilmiştir (1,2). Vaz deferens, seminal kese ve prostat salgılarının üretiminde NANK sisteminin başat rol oynadığını gösteren hayvan deneyleri bulunmaktadır (12,13).

Emisyon fazında spermleri içeren epididim ve vaz deferens salgıları ile seminal kese salgıları ejakülator kanallardan prostatik uretraya dökülürken, prostat bezinin salgıları kendi kanalları ile arka uretradaki prostatik sinüslere dökülmektedir (1,12). Sempatik tonus altındaki preprostatik sfinkterin kapalı olması, emisyonun arka uretradan mesaneye dolmasını (retrograd ejakülasyonu) engellemektedir. Gönüllü, sağlıklı bir erkeğin ereksiyon ve ejakülasyon sırasında arka uretrasında oluşan olaylar, transrektal Doppler ultrasonografi ile incelenmiştir (14). Buna göre, manuel penil ereksiyon sırasında (masturbasyon) prostat içinde kan akımı artmakta ve prostatik venöz pleksus genişlemektedir. Epididimal ve seminal sıvı, ejakülator kanaldan akmadan 3-5 saniye önce prostatik uretra distandü hale gelmekte ve 1-2 saniye sonra da prostatik kontraksiyon ile birlikte mesane boynu düzleşmektedir (14,15). Ejakülator kanaldan gelen sıvının eksternal uretral sfinkteri geçerek bulber uretraya doğru akmasından 5-8 saniye sonra, prostatik uretrada verumontanumun proksimalinde görülen sıvı birikmesi (prostatik sekresyon) mesane boynu kapalı olduğu için mesaneye geçememektedir. Ritmik ekspulsiyon (fişkirtma) 12-13 saniye sürmektedir. Ekspulsiyon sırasında kapalı kalan mesane boynu, ekspulsiyondan 13-14 saniye sonra açılmaktadır. Prostatik uretrada kalan çok az miktardaki sıvı ise mesaneye doğru akarken, ekspulsiyondan yaklaşık 52 saniye sonra prostatik uretra ve 59 saniye sonra da mesane boynu normal görünümüne dönmektedir (14).

Ekspulsiyon (Fıskırtma) Fazı

Ekspulsiyon fazı sırasında semen, eksternal uretral meatustan dışarıya fıskırtılmaktadır. Genel kabul gören teoriye göre; ekspulsiyon, bir spinal kord refleksi olarak ejakülasyonun geri dönüşü olmayan bir noktaya ulaşmış şeklidir (1). Ekspulsiyon sırasında, mesane boynu ve preprostatik sfinkter düz kasları kasılmakta ve semenin mesaneye geri kaçışını (retrograd ejakülasyonu) önlemektedir. Bu sırada, pelvik çizgili kaslardan özellikle bulbospongiyoz ve iskiyokavernöz kaslar (iskiyokavernöz kaslar, ejakülasyon sırasında kavernoza tunika albugineayı gerdiği için penisin daha rijit ve dik durmasını sağlar), ritmik olarak kasılmak suretiyle bulber uretrayı daraltarak içeriğin öne doğru akmasını ve fıskırtılmasını sağlamaktadır (1,15). Bu olaylar anında eksternal (çizgili) uretral sfinkter ise gevşek haldedir.

Mesane boynu ve proksimal uretra (preprostatik sfinkter) yoğun düz kas yapısındadır ve sempatik ve parasempatik inervasyonları vardır. Noradrenerjik ve kolinerjik komponentler yanında, bu sinir uçlarında NPY, VIP ve NO' da öne çıkan mediyatörler olarak saptanmıştır. Eksternal uretral sfinkter ve pelvik kaslar tümüyle somatik sinir sistemi tarafından inerve edilmelerine rağmen, insanlarda ekspulsiyon fazının istemli kontrolünü gösteren kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

Bir teoriye göre, pelvik kasların ritmik kontraksiyonlarını başlatan başlıca faktör bulber uretrada semen'in bulunmasıdır (1). Semen, eksternal sfinkteri geçerek bulber uretraya dolduğunda buradaki sinir uçlarını uyarmakta ve spinal motor refleksi başlatmaktadır. Ancak, kuru ejakülasyonlular ve prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılmış olgularda pelvik kaslarda ritmik kontraksiyonların konduğunu bu teori ile açıklamak olanaksızdır. Gerçekten de deneysel ve klinik gözlemler, seminal salgının, ekspulsiyonun motor refleksini

tetiklediğini desteklememektedir (16). Deneysel olarak, uretra anestezisi yapılmış veya guanetidin monosülfat enjeksiyonu ile emisyonları bloke edilmiş farelerde, çiftleşme esnasında ejakülator paterni inhibe edilememiştir (1,16). Sistektomi, prostatektomi, vezikülektomi ve uretrektomi sonrasında, ejakülasyonun motor paterni izlenebilmektedir. Erkek farelerde, seminal keselerin veya tüm yardımcı seks organlarının çıkarılması, ejakülasyonun motor fazını etkilememektedir. Tüm bunlar, normal erkeklerde seminal emisyonun, duyuşal uyarı ile motor refleksin başlatılmasına katkısının olabileceğini, ancak ejakülasyon için semenin duyuşal uyarımına gerek olmadığını göstermektedir. Deneysel çalışmalar, ejakülasyonun tüm fazlarının gerçekleşebilmesi için kortikal ve periferik sinir yollarının yanı sıra temel olarak sağlam spinal ejakülator merkezlere de gereksinim olduğunu göstermektedir.

Uretral gerginlik gibi uretradan kalkan uyarılar, ejakülasyon refleksini (refleks ejakülasyonu) başlatabilmektedir. Pudendal efferent (motor) sinirler ise, ürogenital refleks sırasında ritmik kasılan pelvik taban, anal ve uretral sfinkteri inerve etmektedir. Dolayısıyla, ejakülasyonun afferent duyu ve efferent motor sinirleri olan pelvik ve pudendal sinirler; arka uretra, prostat ve pelvik travma ve cerrahiler sırasında etkilenebilmekte ve normal ejakülasyon bozulabilmektedir (1).

Orgazm

Orgazm, ejakülasyona eşlik etmesine rağmen emisyon ve ekspulsiyondan farklıdır, ancak nörofizyolojik perspektif olarak ejakülasyonun üçüncü fazı olarak kabul edilebilmektedir. Orgazm, pelvik organlardan başlayarak tüm vücut sistemlerini etkileyen subjektif, hoşnutluk oluşturan kompleks bir olaydır. Uyuşturucu madde kullananlarda, cinsel uyarım olmadan da benzer hisler gelişebilmektedir. Yoğun beyin

deşarji ve spinal kord reflekslerinin eşlik ettiği karmaşık nörofizyolojik bir olaydır.

Orgazmın beynin neresinde lokalize olduğu konusundaki çalışmalar yeterli değildir. Fonksiyonel MRI ve PET çalışmaları, limbik sistemin venterotegmental alan ve amigdala komponentlerinin orgazm sırasında aktive olduğunu göstermektedir. Orgazmı başlatan periferik uyarıların nereden ve nasıl başladığı da açık değildir. Ejakülasyon-orgazm sırasında her iki cinsten pelvik taban kasları, anal sfinkter ve genital organlarda ritmik kasılmalar oluşmaktadır. Kadınlarda da orgazm sırasında, miktarı az da olsa ejakülasyon oluşabilmektedir (1,12,17).

Farelerde kadın ve erkekte orgazm sırasında ejakülasyon ve diğer genital yanıtları taklit eden ürogenital refleks modeli geliştirilmiştir (1). Perine, penis, klitoris, uretra ve pelvik taban kaslarının duyuusal uyarılarını pudendal sinir (somatik) taşımaktadır. Uretral gerginlik gibi uretradan kalkan uyarılar, ejakülasyon refleksini (refleks ejakülasyon) başlatabilmektedir. Pudendal efferent (motor) sinirler ise, ürogenital refleks sırasında ritmik olarak kasılan pelvik taban, anal ve uretral sfinkteri innerve etmektedir. Emisyon ile orgazm arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. Emisyonu olmayan olgularda da orgazm olabilmektedir. Bulbospongios ve transvers perineal kaslar gibi pelvipерineal kasların kasılmaya başlamasıyla orgazmın başladığı öne sürülmüştür (1,12). Ancak orgazm, pelvipерineal kaslar kasılmadan hemen önce başlamakta ve kasılmaların bitmesinden sonrada bir süre devam etmektedir. Orgazm, pelvipерineal kasların kasılmasına eşlik etmektedir (12). Pelvipерineal somatosensöriyel afferentler tarafından taşınan orgazmojen uyarının, dorsal köklerden spinal korda girdiği ve buradan da beyindeki orgazm bölgelerine ulaştığı düşünülmektedir.

Spinal refleksler ve az da olsa bazı hormonlarda (prolaktin) artış olması gibi birçok olay, orgazmik yanıtı oluşturmaktadır.

EJAKÜLASYONUN NÖROANATOMİK ORGANİZASYONU

Ejakülasyon sırasında oluşan tüm olaylar, pelvik pleksustan kaynaklanan sempatik ve parasempatik sinirlerin bütünleşik etkisi ile oluşmaktadır. Ejakülasyonu sağlayan sempatik ve parasempatik tonusun her ikisi de genital duyuusal ve/veya serebral erotik uyarıların spinal kord seviyesinde birleşmesi ile sağlanmaktadır.

Periferik Sinir Yolağı

Aferentler: Birinci aferent duyu yolu, pudendal sinirdir. Pudendal sinirin bir duyu dalı olan dorsal penil sinir, penis ve sünnet derisi ile glansta bulunan duyu reseptörlerinden aldığı duyuyu spinal kordun alt lomber ve üst sakral segmentlerine taşımaktadır. İnsan glansında kapsüllü reseptörler (Krause-Finger korpüskülü) bulunmasına rağmen, aferent duyunun çoğu serbest sinir uçları ile algılanmaktadır. Penil shaft, perine ve skrotumda yer alan Krause-Finger korpüsküllerinin uyarılması ile ortaya çıkan duyuusal uyarımlar, ejakülasyonu kolaylaştırmaktadır. Farklı memeli türlerinde, vaz deferens, prostat ve uretradan kalkan çok az duyu, pudendal sinirlerle lumbosakral spinal korda ulaştırılmaktadır. İkinci aferent duyu yolu ise hipogastrik sinirlerdir. Hipogastrik sinirlerle iletilen duyu, paravertebral lumbosakral sempatik zincire, oradan da torakolomber dorsal kökler aracılığı ile spinal korda girmektedir. Aferent duyu sinir lifleri, spinal kordda medial dorsal boynuz ve dorsal gri komissurda sonlanmasına rağmen, farelerde spinal korda giren aferent duyu liflerinin ön boynuz motor sinir hücrelerine de demetler gönderdiği rapor edilmiştir.

Eferentler: Ejakülasyonun normal fizyolojisinde sempatik sinirlerin kritik önemi vardır. Fare ve kedilerde ejakülasyonun kontrolünü sağlayan pregangliyonik sempatik sinir hücreleri, torakolomber segmentin intermediolateral hücre

kolonu ve santral otonomik bölgesinde yer almaktadır. T10-L2 spinal meduller merkezlerden çıkarak paravertebral sempatik zincirin lomber gangliyonlarını oluşturan sempatik sinirler, sağda vena kava'nın arkasından geçerek interaortakaval alana girerken; solda aortanın lateralinde uzanır ve superior hipogastrik pleksusu oluşturur (12). Buradan çıkan sempatik lifler ise, inferior hipogastrik pleksusa ulaşmaktadır. Retroperitoneal bölgede yapılan birçok cerrahi girişim sırasında ve yaralanmalarda, sempatik sinirlerde oluşacak herhangi bir hasar, ejakülasyon bozuklukları ile kendini göstermektedir. Sinir korumasız retroperitoneal lenf adenektomiler, retroperitoneal kitle eksizyonları, atnalı böbrek için yapılan isthmektomi ve radikal kolon cerrahilerinden sonra sempatik sinirlerin yaralanmasına bağlı olarak ejakülasyon bozuklukları sıkça görülmektedir.

İnsan ve diğer memeli türlerinde, pregangliyonik parasempatik sinir hücreleri, spinal kordun sakral segmentinde intermediolateral hücre kolonunda yer almaktadır ve bu bölgeye sakral parasempatik nükleus adı verilmektedir. Buradan çıkan aksonlar, pelvik pleksusa ve oradan da pelvik sinirler aracılığı ile organlara dağılmaktadır.

Lumbosakral spinal seviyede, Onuf nükleus içinde bulunan motor nöron hücrelerinin aksonları, ön boynuzdan çıkarak pudental sinirin motor dalları olarak dış sfinkter, bulbospongios, iskiyokavernöz ve pelvik döşemenin diğer çizgili kaslarına yayılmaktadır.

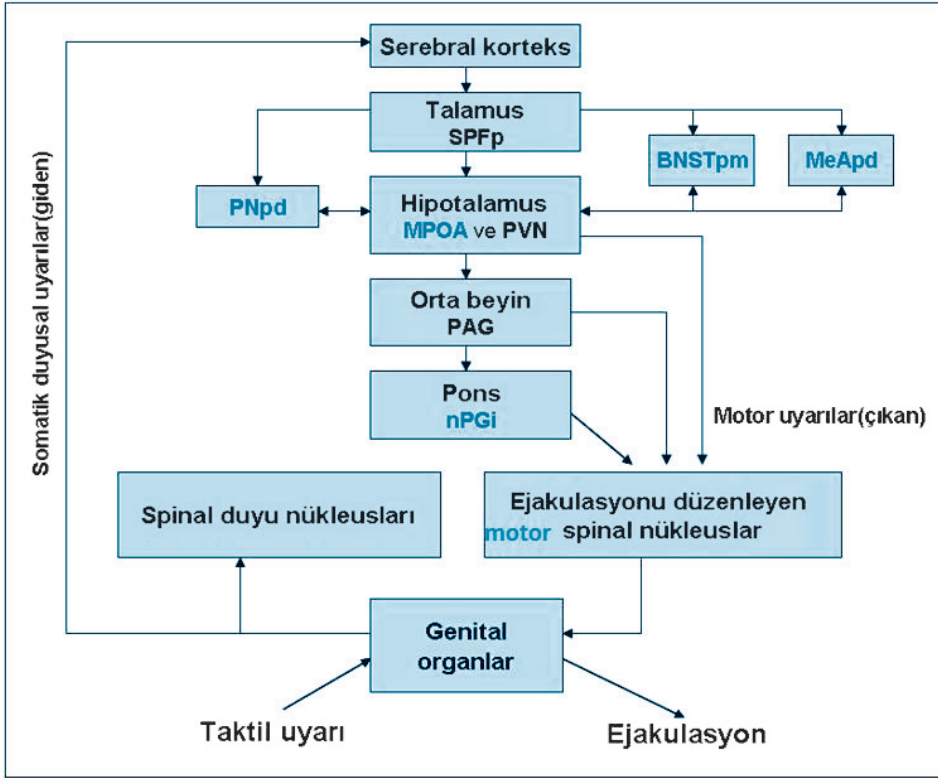
Spinal Kord

Torakolomber sempatik, sakral parasempatik (sakral parasempatik nükleus) ve somatik (Onuf nükleusu) spinal ejakülator nükleuslar, perifer ve beyinden gelen uyarıları birleştirir ve pelviparineal anatomik yapıları eşgüdümsel olarak uyararak ejakülasyonun gerçekleşmesinde önemli rol oynarlar. İnsan ve hayvanlarda yapı-

lan çalışmalarda, spinal ejakülasyon nükleuslarının üzerindeki bir lezyonda, periferik uyarı ile ejakülasyonun sağlanması, ejakülasyonun oluşabilmesi için bu spinal nükleusların sağlam ve birlikte çalışması gerekliliğini ortaya koymaktadır (2,12). Duyu bilgisinin salgı, motor otonomik ve somatik sonuç olarak ortaya çıkması, spinal internöronlar aracılığı ile olmaktadır. Lomber spinotalamik (LSt) hücreler olarak düzenlenmiş bu hücrelerin varlığı, spinal kordun L3 ve L4 segmentlerinin X ve VII. laminasında gösterilmiştir (2). İmmünohistokimyasal araştırmalar, LSt hücrelerinin galanin, kolesistokinin ve enkefalin içerdiklerini göstermektedir (2). Fare spinal kordunda, pudental sinirin duyu dalları LSt hücrelerine çok yakın sonlanmaktadır, ancak doğrudan bağlantıları gösterilememiştir (12). LSt nöronlar, seminal traktı inerve eden spinal sempatik ve parasempatik preganglionik nöronların yanı sıra bulbospongios kasları inerve eden dorsomedial nükleus motor nöronları ile de bağlantılıdır. LSt nöronlar, üst merkezlere, özellikle talamusun parvosellüler subparafasiküler nükleusuna lifler vermektedir. Dolayısıyla LSt nöronlar, spinal kordun ejakülasyonu koordine ve kontrol eden en önemli merkezidir.

Beyin

Ejakülasyonun entegre ve eşgüdüm halinde oluşabilmesi için beyinde birbiri ile sıkı bağlantılı duyu ve motor merkezlerin varlığı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Farelerde serotonin subtip reseptör (5 hidroksitriptamin) 1A agonisti 8-hidroksi-2-(di-n-propilamino) tetralin (8-OH-DPAT) ile yapılan deneylerde, beyinde stria terminalisin posterolateral bed nükleusu, posterodorsal medial amigdeloid nükleus, posterodorsal preoptik nükleus ve subparafasiküler talamusun parvisellüler kısmının ejakülasyonla ilgili olduğu gösterilmiştir (Şekil 2) (2). Genital bölgeden kalkan duyu uyarıları, periferik ve spinal yollar ile serebral korteks ve



Şekil 2. Ejakülasyonun beyin organizasyonu

subparafasiküler talamusun parvisellüler kısmına gelmektedir. Subparafasiküler talamusun parvisellüler kısmı, bu uyarıları stria terminalisin posterolateral bed nükleusuna, posterodorsal medial amigdeloid nükleusa ve hipotalamusun medial preoptik alanı (MPOA)'na iletmektedir. Ejakülasyonda subparafasiküler talamusun parvisellüler kısmının anatomik olarak önemli rolü olmasına rağmen, işlevi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Hipotalamustaki MPOA, cinsel davranışın temel kontrol merkezidir. MPOA'nın elektriksel ve kimyasal uyarımlarında ejakülasyon gerçekleşirken, lezyonlarında ise ejakülasyon kaybı olmaktadır. Nöroanatomik çalışmalarla MPOA ile spinal ejakülasyon merkezleri arasında doğrudan bir bağlantı gösterilemezken, MPOA'nın,

ejakülasyon ile ilgili paraventriküler nükleus (PVN), periakvaduktal gri (PAG) ve paragigantoseleler nükleus (nPGi) gibi diğer beyin bölgeleri ile anatomik olarak bağlantısı bulunmaktadır (2,12).

MPOA ve PVN, ejakülasyonu aktive ederken, nPGi inhibe etmektedir. Stria terminalisin posterolateral bed nükleusunda, posterodorsal medial amigdeloid nükleusda, posterodorsal preoptik nükleusda, MPOA'da, ponsa bulunan paragigantoseleler nükleusda (nPGi) ve ejakülasyonu sağlayan spinal motor nükleuslarda serotonin oto ve hetero-reseptörleri bulunmaktadır (12).

PVN'nin, nöroendokrin ve otonomik birleşimde kilit rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir (12). Farelerde PVN'nin parvose-

lüler nöronları, lumbosakral spinal korddaki otonomik pregangliyonik nöronları ve L5-6 spinal segmentlerde lokalize olan pudendal motor nöronları doğrudan inerve etmektedir. İki taraflı olarak PVN'nin kimyasal harabiyetinin ejakülattaki seminal içeriğın ağırlığını üçte bir oranında azalttığı gösterilmiştir (2).

Orta beyinde bulunan PAG ve ponsta bulunan nPGi'nin, ejakülasyondaki rolü üzerine yoğun araştırmalar yapılmıştır. Paragigantoseleler nükleus, lumbosakral spinal kordun pelvik eferent sinir hücreleri ve internöronları ile ilişkilidir ve ejakülasyon üzerine kuvvetli inhibisyon göstermektedir. Dolayısıyla, deneysel araştırmalarda ejakülasyonun ekspulsiyon fazını taklit ettiği için ürogenital refleks modeli olarak kullanılmaktadır (1,2,12). Bu deneysel modelde, PAG'ın da ejakülasyonun ekspulsiyon fazını kontrol ettiği anlaşılmıştır. Orta beyinde bulunan PAG, MPOA ile nPGi arasında ejakülasyonu düzenleyici olarak rol oynamaktadır, ancak daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

İnsanlarda ejakülasyon ve orgazm sırasında, beyin bölgelerindeki kan akımı pozitron emisyon tomografisi (PET) ile ölçülmüştür. Ventral tegmental alan, medial ve ventral talamus ile subparafasiküler talamusun parvisellüler kısmını içeren mezodiensefalik geçiş zonunun ejakülasyon ve orgazm sırasında aşırı aktifleştiğı gözlemlenmiştir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve PET ile yapılan araştırmalar, ejakülasyonun kortikal merkezinin pariyetal kortekste olduğunu göstermektedir (12). İnsanlarda ise bu alanın, pudendal duyu nöronlarında duyu bilgisini aldığı gösterilmiştir (12).

Özet olarak, genital alandan kalkan duyu uyarıları, periferik aferent yollarla spinal korda, oradan korteks ve subparafasiküler talamusun parvisellüler kısmına (SPFp) gelmektedir. SPFp, bu uyarıları stria terminalisin posterolateral bed nükleusuna, posterodorsal medial amigdeloid nükleusa ve hipotalamusun medial

preoptik alanı (MPOA)'na iletmektedir. Ayrıca, hipotalamik merkezler de stria terminalisin posterolateral bed nükleusu, posterodorsal medial amigdeloid nükleus ve posterodorsal preoptik nükleus ile karşılıklı uyarım içindedirler. MPOA ve PVN gibi hipotalamik merkezlerden kalkan uyarılar, orta beyindeki PAG'a gelir ve buradan çıkan uyarılar ponstaki nPGi'yi uyarmaktadır. nPGi, ejakülasyonun spinal motor nükleuslarını uyararak ejakülasyonu başlatmaktadır. Ayrıca, hipotalamustaki PVN'den kalkan uyarılar, nPGi'ye uğramadan da spinal motor ejakülasyon nükleuslarını uyarabilmektedir.

Ejakülasyonun Serotoninerjik Kontrolü

Ejakülasyon; serebral duyu alanları, motor merkezler ve birçok spinal nükleusların sıkı eşgüdümü çalışmasıyla meydana gelmektedir ve bu bütünlük, karmaşık bir nörokimyasal düzenlemeyi gerektirmektedir. Serotonin (5-HT), dopamin, oksitosin, gama-aminobutirik asit (GABA), adrenalin, asetilkolin ve NO gibi çok sayıda nörotransmitör, ejakülasyonun düzenlenmesinde rol oynamasına rağmen, bunlar içinde rolü en fazla olan ise 5-HT'dir (1,2,12).

Birçok çalışmada, 5-HT'nin intratekal uygulamasının ejakülasyonu inhibe ettiği veya ejakülasyon süresini uzattığı gösterilmiştir. Buna karşın, dorsal veya medial rafe nükleuslarına yapılan düşük doz 5-HT enjeksiyonunun ise ejakülasyon eşiğini düşürdüğü gözlenmiştir. Bu durum teorik olarak, hücre uyarımını inhibe eden ve nöral uzantılarda 5-HT miktarını düşüren aktive olmuş feedback mekanizmasına bağlanmıştır (2).

Ejakülasyonun santral kontrolünde farklı 5-HT reseptör subtipleri zıt etki göstermektedir. Bu zamana kadar 14 adet yapısal olarak farklı 5-HT reseptör subtipi tanımlanmıştır. Bunlardan 5-HT 1A, 5-HT 1B ve 5-HT 2C subtipleri ile olasılıkla da 5-HT 7 subtipinin ejakülasyon

TABLO 1. Santral sinir sisteminde serotonin reseptör subtipleri ve ejakülasyona etkileri

5-HT reseptör subtipleri	Doku lokalizasyon	Hücresel lokalizasyon	Ejakülasyona etkisi
5-HT1A	Beyin (MRN, Accumb. N) Spinal (DK, DGK, DLN, IMLN, SPN)	Somatodentritik Pre/postsinaptik	Kolaylaştırıcı ? Kolaylaştırıcı (toplam etki)
5-HT1B	Beyin (Hipotalamus) Spinal (DK, DGK, DLN, DMN, IMLN, SPN)	Presinaptik Pre/postsinaptik	İnhibisyon (toplam etki)
5-HT2C	Beyin (Hipotalamus) Spinal (DGK, SPN)	Postsinaptik Postsinaptik	İnhibisyon (toplam etki)

MRN=Median rafe nükleusları, Accumb. N=nükleus accumbens, DK=dorsal kök, DGK=dorsal gri komissür, DLN=dorsolateral nükleus, DMN=dorsomedial nükleus, IMLN=intermediyolateral nükleus, SPN=spinal parasempatik nükleus

yanıtının kontrolünde yer aldığı gösterilmiştir (2). Hayvan çalışmalarında, 5-HT 1A reseptör agonistlerinin ejakülasyonu uyardığı ve kolaylaştırdığı gösterilmiştir (2). Buna karşın farelerde, 5-HT 1B reseptör agonistlerinin (anpirtolin, TFMP) subkutanöz verilmesi ile ejakülasyonun bozulduğu gösterilmiştir (2,12). Ejakülasyonu etkileyen 5-HT reseptör subtipleri ve lokalizasyonları tablo 1'de gösterilmiştir.

Serotoninin Periferik Etkisi: Deneysel araştırmalar, 5-HT'nin periferik etki ile de ejakülasyonu düzenleyebileceğini göstermektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalar, birçok türde 5-HT nöral fibrillerinin ejakülasyonda görev alan prostat, seminal kese, vaz deferens ve uretra gibi organlarda bulunduğunu göstermektedir (2,12). Farelerde, 5-HT'nin intravenöz verilmesinin seminal keselerin kasılma yanıtını bozduğu ortaya konulmuştur (2).

Ejakülasyonun Santral Dopaminerjik Regülasyonu

Erkek cinsel davranışının oluşmasında santral dopaminerjik etkinin önemli rolü vardır. Parkinson hastalarında 40 yıl önce L-DOPA'nın ve daha yakın zamanda ise apomorf'in cinsel olarak uyarıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (13). İn-

sanlarda, şizofreni veya anksiyete gibi hastalıkların dopaminerjik antagonistlerle tedavi edilmesi sırasında, özellikle gecikmiş ejakülasyon gibi cinsel işlev bozuklukları sıkça görülmektedir. Dopaminerjik reseptör agonistlerinin (D2 ve özellikle D3 reseptör agonistlerinin) sistemik uygulanması veya doğrudan MPOA'ya verilmesi, ejakülasyonu kolaylaştırırken; buna karşın dopamin reseptör antagonistleri erkek cinsel işlevlerini bozmakta veya dopamin reseptör agonistleri ile oluşturulan cinsel uyarıcı etkiyi bloke etmektedir (13).

Bir katekolamin olan dopamin, tirozinden sentezlenmektedir. Önce tirozin hidroksilaz ile L-tirozinden L-DOPA; L-aromatik amino asit dekarboksilaz ile de L-DOPA'dan dopamin (DA) sentezlenmektedir. L-DOPA'dan DA sentezi çok hızlı olur ve beyindeki DA konsantrasyonu L-DOPA miktarına bağlıdır. DA, DA reseptörleri aracılığı ile etki etmektedir. Sinir aralığına salgılanan DA, monoamin oksidaz ile yıkılır veya nöronal DA taşıyıcılar tarafından alınır (uptake). İşlev ve yerleşim olarak iki grupta sınıflanan beş tip DA reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar; D1-benzeri reseptörler (D1 ve D5) ve D2-benzeri reseptörler (D2, D3 ve D4) olarak sınıflanmaktadır. D1 ve D2 grubu reseptörlerin uyarılması veya antagonizması ile ejakülasyon ve cinsel davranışta farklı türlerde farklı değişiklikler oluşmaktadır (13).

Santral sinir sisteminde üç major dopaminerjik yolak (inserto-hipotalamik, nigrostriatal ve mesolimbik sistemler) erkek farelerde cinsel davranışı uyarmaktadır. MPOA'nın da bulunduğu inserto-hipotalamik sistem, penil ereksiyon ve ejakülasyon benzeri davranışı uyarırken, nigrostriatal ve mesolimbik sistemler, sırasıyla motor işlevler, iştah-yeme ve kuvveti-pekiştirmeyi düzenlemektedir. Özellikle, MPOA'da D3 reseptör uyarımı ejakülasyonu başlatabilmektedir.

Farelerde distal hipotalamus ile spinal kord arasında dopaminerjik bağlantıların olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, medulla spinaliste ejakülasyonu koordine eden merkezler ve otonomik yollarda yoğun dopamin reseptörleri saptanmıştır (13). Sakral parasempatik nükleuslarda, bulbospongioz kası inerve eden lumbosakral dorsomedial nükleusun motor nöronları ile iskiyokavernöz kası inerve eden dorsolateral nükleusun motor nöronlarında D2 grubu dopamin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir.

İnsanda ve farelerde, seminal keseler gibi emisyonunda görev alan periferik dokularda da D1 ve D2 grubu reseptörler saptanmıştır. Ancak, kan-beyin bariyerini çok az geçen periferik etkili dopamin antagonistlerinin, penil refleks ve ejakülasyon gecikme zamanını değiştirmede gösterilmiştir (13).

Dopamin agonistleri, dişi fare varlığında erkek farelerin cinsel davranış aktivitelerini arttırmaktadır. Kızışmış dişi fare varlığında, erkek farenin MPOA'sından dopamin salgılanmaktadır. Artmış MPOA dopamin seviyesi, ejakülasyon gecikme zamanında azalmaya, intromisyon ve ejakülasyon sayısında azalmaya yol açmaktadır. Tüm bu bulgular, MPOA'da dopamin seviyesinin düzenlenmesi ile ejakülasyonun da dahil olduğu cinsel davranışın etkilendiğini göstermektedir. MPOA'daki dopamin seviyesi; cinsel uyarı, testosteron ve nitrik oksit seviyeleri ile de ilgilidir. Farelerde, kastrasyondan iki hafta sonra cinsel uyarı ile MPOA dopamin seviyesinde ve çiftleşme davranışında artış görülmemiştir.

Buna karşın, kastrasyondan bir hafta sonra kastre edilmiş farelerin bir kısmında ve kastere edilmiş farelerde cinsel uyarı ile MPOA'da dopamin salınımının ve çiftleşme sayısının arttığı gösterilmiştir. Kastre farelerde, beş günlük testosteron tedavisinden sonra normal cinsel davranış ve normal MPOA dopamin seviyelerine ulaşıldığı gösterilmiştir (17). Kastrasyon, farelerde MPOA'daki dopamin sentezinden çok, dopaminin salgılanmasını azaltırken; MPOA'daki nöronal nitrik oksit sentaz (NOS) içeren nöron sayısını da azaltmaktadır. Testosteron replasmanı, dopamin salgısını ve NOS içeren nöron sayısını arttırmaktadır. Testosteron metabolitlerinden olan 17 β -estradiol'un, MPOA'da nNOS ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rolü varken, dihidrotestosteron'un ise nNOS ekspresyonunda ve dopamin salgılanmasında minimal bir etkisi bulunmaktadır (18).

Oksitosin Reseptörleri

Santral (beyin ve spinal kord) ve periferik oksitosin reseptör uyarımı ejakülasyonu hızlandırmaktadır. Oksitosinin erkek ratlarda serebral ventriküle verilmesinin ejakülasyonu hızlandırdığı, ejakülasyon süresini ve postejakülasyon refraktör periyodu kısalttığı gösterilmiştir (19). Ratlara intraserebroventriküler yol ile oksitosin verilmesi, cinsel davranışın ortaya çıkış süresini kısaltırken, L6 spinal oksitosin reseptörlerinin blokajı ise sadece ejakülasyonun ortaya çıkışını bozmaktadır (19). Selektif oksitosin reseptör antagonistleri, ejakülasyonu da içeren cinsel davranışları baskımlarken, non-selektif dopamin reseptör agonisti olan apomorfinin, proseksüel etkisini azaltmaktadır (19).

Oksitosin reseptör geninde rs75775 polimorfizmi, prematür ejakülasyon (PE) riskini arttırmaktadır (20). Selektif oksitosin reseptör antagonistleri, bir dopamin agonisti olan 7-OH-DPAT tarafından beyindeki oksitosin reseptörlerinin uyarımı ile ortaya çıkan cinsel

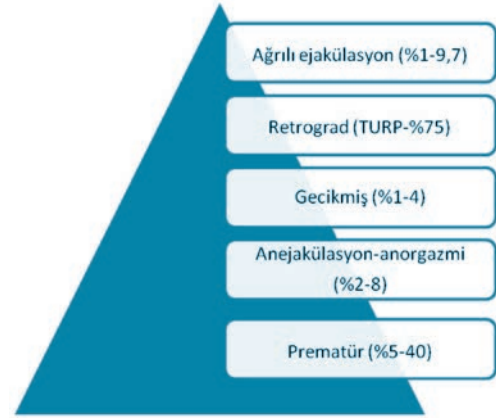
davranışları etkilemektedir. Periferik oksitosin reseptörlerin uyarımı, 7-OH-DPAT tarafından indüklenen cinsel yanıtı çok az etkilemektedir. GSK557296 adlı oksitosin antagonisti, seminal kese basıncını arttırarak ejakülasyonun ortaya çıkışını azaltmaktadır (21). Bu antagonizma, ejakülasyonu birçok santral seviyede D3 reseptör uyarımı üzerinden baskılayabilmektedir. Yüksek selektif antagonistler ile santral oksitosin reseptörlerin blokajı, PE tedavisinde bir umut olabilir. Ancak, selektif oksitosin reseptör antagonisti epelsiban'ın 50 ve 150 mg dozlarında kullanılmasının intravajinal ejakülasyon gecikme zamanında (İVEZ) önemli değişiklikler oluşturmadığı gösterilmiştir (22). Oksitosine ek olarak, oksitosin etkisinin kontrolündeki ana düzeneklerden birisi de serotonin'in rolüdür. 5-HT1A reseptör agonisti olan 8-OH-DPAT'nin proejakülator etkisinin ortaya çıkmasında oksitosinin rolü olduğu gösterilmiştir (23). Sonuç olarak, ejakülasyonun kontrolünde oksitosin ve oksitosin reseptörlerinin rolleri gösterilmiştir, ancak tedavi hedefi olmaları yönünde daha fazla araştırma-ya gereksinim vardır.

Glutamat

Santral sinir sisteminde temel uyarıcı transmi-törlerden birisidir ve birçok beyin bölgesinde dopamin salınmasının regülasyonunda rol almaktadır. Glutamat, MPOA'da dopamin salınmasını nitrik oksit üzerinden uyarmaktadır. Erkek farelerde eksojen glutamat, MPOA'da sadece ekstraselüler dopamin salınımını arttırmamakta, aynı zamanda homovanilik asit gibi dopamin metabolitlerini de azaltmaktadır. MPOA'da glutamatın geri alımının engellenmesi ejakülasyonu kolaylaştırmaktadır (23,24).

EJAKÜLASYON BOZUKLUKLARI

En sık görülen cinsel işlev bozukluklarından birisidir. Her yaştan erkek ve partnerleri için



Şekil 3. Ejakülasyon bozukluklarının epidemiyolojisi.

önemli yaşam kalitesi sorunu oluşturmaktadır. Ejakülasyon bozuklukları (EjB); prematür ejakülasyon (PE), gecikmiş ejakülasyon (GE), anejakülasyon, retrograd ejakülasyon, düşük volümlü ejakülasyon, spontan ejakülasyon ve ağrılı ejakülasyon'u kapsamaktadır.

En sık görülen ve tedavi arayışları süren ejakülasyon bozukluğu, prematür ejakülasyondur (Şekil 3).

A. PREMATÜR EJAKÜLASYON (PE)

Tanım ve Sınıflandırma

Geçmişte, vajinal girişten 1, 2, 3 veya 7 dakika sonra veya 8-15 penil dürtmede ejakülasyonun olması PE olarak kabul edilirdi. Masters ve Johnson, 1970'de PE'yi, ilişkilerin %50'sinde kadını orgazma ulaştırmayı başaramayan "ejakülasyonu geciktirememesi" olarak tanımlamış ve kadın anorgazmisinin bir nedeni olarak göstermişler (1). Daha sonra Kaplan, PE'yi ejakülasyonun istemli şekilde kontrol edilememesi olarak tanımlamıştır (1).

Waldinger ve arkadaşları, 1994'de PE tanımı için objektif bir yöntem olan (intravajinal ejaculation latency time=IELT) intravajinal ejakülasyon bekleme (geciktirme) zamanını

(İVEZ) bildirdiler (25). Amerikan Psikiyatri Derneği, 2000 yılında Mental Hastalıkların Tanı ve İstatistik El Kitabı-IV-Revize Dökümanında (DSM-IV-TR) PE'yi, "minimal cinsel uyarı ile sürekli veya tekrarlayan şekilde, kişi istemeden, vajinal penetrasyondan önce, sırasında veya hemen sonra ortaya çıkan ve kişide veya eşler arasında sorun yaratan ejakülasyon" olarak tanımlamıştır. Amerikan Üroloji Derneği, 2004 yılında yayınladığı PE'nin farmakolojik tedavi kılavuzunda, "kişiye ve eşlere sıkıntı veren, cinsel uyarıdan hemen sonra, vajinal girişten önce veya hemen sonra gelişen ejakülasyonu, PE olarak tanımlamıştır. Aynı yıl yayınlanan Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda ise PE, "vajinal girişten önce yeterli süre ejakülasyonun geciktirilememesi" olarak tanımlanmıştır. Tüm bu farklı tanımlarından dolayı PE, "hastaya bağlı" veya "hastanın kararına göre tanı konulan" bir tıbbi sorun "hastalık" olarak kabul edilebilmektedir.

İlk cinsel ilişki ile başlayan ve sonraki tüm cinsel ilişkilerde de süren PE'ye, primer veya yaşam boyu PE; normal bir ejakülasyon süresinden sonra ortaya çıkan PE'ye ise sekonder veya kazanılmış PE deyimi ilk kez 1989 da kullanılmıştır (26). Toplum temelli normatif İVEZ araştırmalarında, ortalama İVEZ 5.4 dakika, bir dakikanın altında İVEZ'i olan PE'li olguların genel nüfustaki oranı ise yaklaşık olarak %2.5 saptanmıştır (27).

Waldinger, yaşam boyu PE'li heteroseksüel erkeklerde yaptığı bir çok çalışmada, kronometre ile ölçtüğü İVEZ'in, olguların %90'unda bir dakikanın altında, %10'unda ise 1-2 dakika arasında olduğunu göstermiştir (28). Daha sonra, yaşam boyu PE'li geniş bir olgu serisinde de bu veri doğrulanmıştır (28).

Son 15 yılda İVEZ ve çeşitli dillere çevirilerek validasyonu yapılmış olan PE tanı aracı sorgulama formları ile yapılan kanıt değeri yüksek araştırmaları göz önüne alan Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM), 2008'de PE konusunda

temel, klinik ve epidemiyolojik çalışmaları olan uzmanları toplayarak bir rapor hazırlatmıştır. Bu rapora göre PE, "**her zaman, hemen daima vajinal girişten önce, sırasında veya sonrası bir dakika içinde ejakülasyonun olması, hemen hemen her vajinal giriş sırasında ejakülasyonun geciktirilememesi ve endişe, sıkıntı, hayal kırıklığı, cinsel ilişkide özgüven kaybı gibi negatif kişisel sonuçlar yaratan bir cinsel işlev bozukluğu**" olarak tanımlanmıştır (29). ISSM'nin 2008 raporundaki kanıtı dayalı PE tanımı, sadece yaşam boyu PE için geçerlidir. Kanıt düzeyi yüksek, toplum kesitli çalışmaların artması ile ISSM, 2013 yılında PE kılavuzunu güncellemiş (30) ve aynı yıl Amerikan Psikiyatri Derneği, Mental Hastalıkların Tanı ve İstatistik El Kitabı V'i yayınlamıştır (31). Son iki dökümanda PE, temel olarak yaşam boyu ve kazanılmış (normal bir ejakülasyon işlevi döneminden sonra ortaya çıkan) PE şeklinde iki grupta incelenmiştir.

ISSM 2013 Kılavuzunda bir erkek cinsel işlev bozukluğu olarak PE (30);

- a. İlk cinsel deneyimden başlayarak, ejakülasyonun daima ve hemen hemen daima vajinal girişten önce veya vajinal girişten sonraki yaklaşık bir dakika içinde oluşmasına yaşam boyu PE; normal bir ejakülasyon işlevi döneminden sonra ejakülasyon geciktirme süresinin sıklıkla üç dakika ve altına inmesine kazanılmış PE;
- b. Tüm veya neredeyse tüm vajinal girişlerde ejakülasyonu geciktirememesi,
- c. Üzüntü, sıkıntı ve hayal kırıklığı, cinsel ilişkide özgüven kaybı gibi negatif kişisel sonuçların olması, şeklinde tanımlanmıştır.

ISSM 2013 kılavuzundaki kazanılmış ve yaşam boyu PE tanımlamaları intravajinal cinsel aktiviteler için geçerliken, oral seks ve masturbasyon latensi zamanları ile yüksek oranda uyumlu değildir. Erkek erkeğe cinsel ilişkiler için de tanımlanmamıştır.

TABLO 2. PE'li olgularda öykü

Önerilen sorular (TANI)	<ul style="list-style-type: none"> • Giriş ve ejakülasyon (boşalma) arasındaki süre ne kadardır? • Ejakülasyonu (boşalmayı) geciktirebiliyor musunuz? • Erken boşalma nedeniyle sıkıntı, zorluk ve çatışma yaşıyor musunuz?
Opsiyonel sorular (AYRICI TANI)	<ul style="list-style-type: none"> • Prematür ejakülasyonu ilk kez ne zaman yaşadınız? • PE'yi ilk cinsel deneyiminzden beri hemen daima her ilişkide ve her partner ile yaşıyor musunuz?
Opsiyonel soru (ED)	<ul style="list-style-type: none"> • Giriş için ereksiyonunuz yeterli sertlikte mi? • Koitus sırasında boşalmanıza kadar ereksiyonunuzu sürdürebiliyor musunuz? • Ereksiyon kaybını önlemek için hiç hızlı davranmak zorunda kalır mısınız?
Opsiyonel sorular Eş ile ilgili Önceki tedaviler Yaşam kalitesi	

DSM V'de PE tanımı (31);

- Partnerli cinsel aktivite sırasında, kişinin istemi dışında, sürekli veya yenileyen şekilde vajinal girişi takiben yaklaşık bir dakika içinde ejakülasyonun oluşması (Non-vajinal cinsel aktiviteler için de PE uyarlanabilir, ancak süre kriteri tanımlanmamıştır),
- PE, hemen hemen daima en az altı ay süredeki tüm cinsel aktivitelerin %75-100'ünde bulunmalıdır,
- Kişiler arası ilişkilerde sıkıntı ve önemli sorunlara yol açar,
- Bir madde veya ilacın doğrudan etkisine, stres durumu, mental hastalık veya ilişki bozukluğuna bağlı değildir.

DSM V'e göre, PE'nin yaşam boyu veya kazanılmış olarak ayırımı yapılmalı, yaygın veya durumsal olup olmadığı belirlenmelidir. Ayrıca, klinisyenler PE'nin şiddetini de belirlemelidir. İVEZ'in 30-60 saniye olması hafif, 15-30 saniye olması orta ve 15 saniyenin altında, vajinal girişten önce veya cinsel aktiviteden önce (anteportal PE) olması ise ciddi PE şeklinde sınıflandırılmaktadır. Yaşam boyu PE'li olguların %5-20'sinde görülen anteportal PE, fertilizasyona engel olabilir.

Waldinger, ISSM 2013 ve DSM V kriterlerine uymayan bir grup PE yakınmalı hastayı ise

iki ayrı alt grupta sınıflandırmıştır (32). Bunlar, doğal değişken PE ve subjektif PE'dir. Doğal değişken PE'li erkeklerde erken ejakülasyon, her zaman ve her ilişkide oluşmamakta, bazen ortaya çıkmaktadır. Duruma ve uyarana göre, cinsel performansın normal bir varyasyonu olarak ortaya çıkmakta ve cinsel işlev bozukluğu olarak kabul edilmemektedir. Buna karşın, subjektif PE'de ejakülasyon zamanı her zaman normal sınırlardadır veya daha uzundur, ancak kişi bu sürenin kısa olduğunu düşünmektedir. Bu olgular, kısa olduğunu düşündükleri ejakülasyon zamanından veya ejakülasyon zamanı üzerindeki kontrol kaybından dolayı kaygı duyabilmektedir. Ejakülasyonu kontrol yeteneği azalmış veya kaybolmuş olabilir (32). Bu iki grup olgu, PE tanımlaması içinde değerlendirilmemektedir. Ancak, böyle yakınmaları olan hastalara yardım için hekimlerin bu tipleri bilmesinde yarar vardır. İVEZ'li PE subtipleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Epidemiyoloji

PE, yüz yıllardır bir sendrom olarak tanımlanmasına rağmen gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bunun birçok nedeni vardır. Spesifik araştırmalar için tanımının belirsiz olması, farklı örneklerden veri toplanması ve veri toplan-

masında standart yaklaşımların bulunmaması, nedenlerden birkaçıdır. Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalarda bazı erkeklerin olduğundan farklı yanıtlar verme eğiliminde oluşları da nedenlerden birisidir.

Son 10 yıla kadar uzmanlar ve bilimsel kuruluşlar arasında farklı PE tanımı yapıldığı için dünya genelinde PE ile ilgili epidemiyolojik veri toplamak ve bu verilerin meta-analizini yapmak oldukça zordur.

DSM-IV-TR tanım kriterlerini alan epidemiyolojik çalışmalarda PE, %20-30 oranında görülen sık bir erkek cinsel işlev bozukluğu olarak saptanmıştır (33-35). DSM-IV-TR tanımlanmasında PE için objektif tanı kriteri olmadığı için bu araştırmalarda daha yüksek oranda PE prevalansı saptanmış olabilir. Ayrıca, tedavi alan olgu sayısının azlığı da bu görüşü desteklemektedir.

Orta Doğu'da Arapça konuşan erkekleri ve Amerikalı erkekleri içeren iki online epidemiyolojik araştırmada, sırasıyla olguların %82.6 ve %78'inde çeşitli derecelerde PE rapor edilmiştir (36,37). Bu iki araştırmadaki yüksek prevalansın, çalışmaya değişken PE ve subjektif PE'li olguların da katılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Orta Doğulu erkeklerin %15.3'ü, daima istemleri dışında ejaküle olduklarını söylerken, Amerikalı erkeklerin %14.4'ü, daima istemleri dışında ejaküle olduklarını belirtmiştir (36,37).

Türkiye'nin de içinde bulunduğu çok uluslu iki çalışmada genel nüfustan erkeklerin ortalama İVEZ'leri sırasıyla 5.4 (0.55-44.1) ve 6.0 (0.1-52.7) dakika saptanmıştır (27,38). Bu örneklerin %2.5'inde İVEZ, 1 dakikanın altında iken, %6'sında 2 dakikanın altında bulunmuştur. Sıkıntı ve süregenlik sorgulanmadığı için, bu yüzdeler yaşam boyu PE'nin olasılığını yansıtmamaktadır. Bu verilere dayanarak, ISSM ve DSM-5 tanımlarında yaşam boyu PE için İVEZ 1 dakika kabul edilmiştir ve genel nüfusun %4'ünün altında görülmektedir.

Türk Androloji Derneği Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu Çalışma Grubu, toplum kesitli bir ça-

alışma ile dünyada ilk kez PE alt gruplarının prevalansını araştırmıştır (39). Daha sonra Çin'de de aynı araştırma yinelenmiştir (40). Bu iki çalışmada, PE prevalansı Türkiye'de %20, Çin'de %25.8 olarak bulunmuştur. Sırasıyla Türkiye ve Çin'de yaşam boyu PE %2.3 ve %3, kazanılmış PE %3.9 ve %4.8, değişken PE %8.5 ve %11 ve subjektif PE %5.1 ve %7 oranlarında saptanmıştır (39,40).

Epidemiyolojik verilerle uyumlu olarak genel nüfusta yaşam boyu ve kazanılmış PE'nin yaklaşık %5 olan prevalansı, toplumda erkeklerin %5'inin ejakülasyon gecikme zamanının 2 dakikanın altında olduğunu göstermektedir. PE'li erkeklerin tedavi isteme oranı oldukça düşük olduğu için toplum ile klinik temelli PE prevalansları arasında önemli farklar vardır. Türkiye ve Çin'de tedavi için gelen hastaların sırasıyla %36 ve 63'ünde yaşam boyu, %16 ve 28'inde kazanılmış PE saptanmıştır (41,42). Türkiye'de değişken ve subjektif PE oranları sırasıyla %14.5 ve %6.9 bulunurken, Çin'de %12.7 ve %23.5 olarak saptanmıştır (41,42).

Etiyoloji

PE tanımı için objektif kriterler olmadığından önceki araştırmacılar yaşam boyu PE ve kazanılmış PE ayırımını yapmadılar. ISSM tanımlamasının ortaya çıkması, değişken ve subjektif PE gibi iki yeni PE sendromunun tanımlanması, etiyolojik çalışmaları da yönlendirmiştir. Tarihsel olarak PE, anksiyete ve hızlı erken cinsel deneyimlere bağlı psikolojik veya kişilerarası bir sorun olarak düşünülmüştür. Son yirmi yılda somatik ve nörobiyolojik etiyolojiler üzerinde çalışmalar hızlanmıştır. PE'yi açıklamak için çok sayıda biyolojik faktör öne sürülmüştür. Glans penisin aşırı duyarlılığı, pudendal sinirin güçlü kortikal uyarımı, santral serotonerjik nörotransmisyonunda bozulma, erektil güçlükler ve diğer cinsel komorbiditeler, prostatit, reçete edilen ilaçların detoksifikasyonu, keyif verici ilaçlar, kronik pelvik ağrı sendromu ve tiroid hastalık-

ları bu faktörler arasındadır. Öne sürülen tüm bu etiyojiler, geniş ölçekli çalışmalarla test edilememiştir.

Nörobiyolojik Nedenler

Daha önceki bölümlerde de anlatıldığı gibi insanlarda ve hayvan modellerinde ejakülasyonun kontrolünde serotonin (5-Hidroksi Triptamin, 5-HT) en önemli nörotransmitör'dür. Yaşam boyu PE'nin etiyojisinde, 5-HT2C reseptörlerinin hiposensitivitesi ve/veya 5-HT1A reseptörlerinin hipersensitivitesi sorumlu tutulmuştur (43). Serotonin, ejakülasyonu geciktirme eğilimindedir, düşük 5-HT nörotransmisyonu ve/veya 5-HT2C hiposensitivitesi olan erkekler temel olarak kısa ejakülator eşiğe sahiptir. Yaşam boyu PE için etiyojik hipotez olarak öne sürülen serotonin disregülasyonunun, genel nüfusta PE yakınmalı erkeklerin ancak %2-5'inde etiyojik faktör olabileceği unutulmamalıdır (43). İnsanlarda çok az çalışılmasına rağmen, Dopamin ve oksitosin hayvan çalışmalarında ejakülasyonu uymaktadır. Farelerde, spinal kord içindeki lomber spinotalamik nöronlar ejakülasyon refleksi için temel yapılardır ve ejakülasyonun spinal jeneratörünü oluşturmaktadır. İnsanlarda da bu nöral organizasyonun ön kanıtları vardır.

Genetik Nedenler

PE'nin genetik bir nedeninin olabileceği ilk kez 1940'larda öne sürülmüşken, İVEZ'i 1 dakikanın altında, yaşam boyu PE'si olan birinci dereceden akraba 14 aile bireyi erkeğin raporlanması ile kanıtlanmıştır (44). İlk DNA temelli çalışma, Hollanda'da serotonin transporter protein gen polimorfizmine (5-HTTLPR) bakılarak yapılmıştır. Bu polimorfizmin uzun ve kısa alleik çeşitliliği vardır. Uzun alleller daha büyük transkripsiyonel aktivite taşırlar ve sinap aralığında serotonin seviyesini düşürürler (45). Yaşam

boyu PE grubunda kısa allel taşıyan erkeklerin İVEZ'leri, kısa-uzun veya kısa-kısa allel taşıyıcısı erkeklerinkine göre yarı uzunlukta bulunmuştur. Uzun allel, sinaptik serotonin miktarını düşürerek ejakülasyon gecikme süresini kısaltmaktadır. Ancak, yaşam boyu PE'li erkeklerde uzun-uzun, kısa-uzun ve kısa-kısa allel prevalansları arasında fark bulunamamıştır (45). Kısa-kısa allel polimorfizmi taşıyan PE'li erkeklerin selektif serotonin geri alım inhibitör tedavisi daha iyi sonuçlar verdiğini gösteren çalışma da bulunmasına rağmen (46), benzer çalışmalarda birbirleriyle uyumlu olmayan sonuçlar alınmıştır (47).

Dopamin transporter genlerde (DAT-1) uzun tandem tekrarları, daha az sinaptik dopamin aktivitesine yol açarak ejakülasyon süresini kısaltabilmektedir (48). Serotonin, oksitosin ve vazopressin reseptör polimorfizmi ile ilgili çalışmalarda erken ejakülasyon ile genetik polimorfizm arasında ilişki saptanamamıştır.

Sonuç olarak, bireysel genetik polimorfizm, ejakülasyon süresini minimal düzeyde etkilemektedir ve birçok genetik değişikliğe sahip erkeklerde PE sık görülse de aradaki ilişkiyi gösteren veriler tartışmalıdır.

Psikolojik ve İlişki Sorunları

Erken cinsel deneyim, cinsel kondisyon, anksiyete, cinsel teknikler, cinsel aktivite sıklığı ve psikodinamik faktörler, kazanılmış PE nedeni olabilmektedir. Anksiyete, sempatik sistemi aktive ederek ejakülator eşiği düşürmekte ve erken emisyonu yol açmaktadır. Hipoaktif cinsel istek, bilinçsizce istenmeyen penetrasyonu kısaltmak isteğine yol açtığı için kazanılmış PE nedeni olabilmektedir. Azalmış cinsel istek ise kronik PE nedeni olabilir. Anorgazmi, hipoaktif cinsel istek, cinsel tiksinti, uyarılma bozukluğu, vajinismus ve cinsel ağrı bozuklukları gibi kadın cinsel işlev bozuklukları da kazanılmış PE nedeni olabilmektedir.

Eretil Disfonksiyon

Eretil disfonksiyonu (ED) olan erkeklerin yarısında PE bulunmaktadır. ED'li erkekler, ereksiyonlarını sağlamak için daha fazla uyarıya ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca, ereksiyonlarının hemen kaybolmaması için hızlı koitus yapma eğilimindedirler. Dolayısı ile şiddetli performans anksiyetesi yaşayarak hem ED hem de PE yaşayabilmektedirler.

Prostat Hastalıkları

Akut ve kronik alt üriner sistem enfeksiyonları, kronik pelvik ağrı sendromu ve prostatodini; ED, PE ve ağrılı ejakülasyona yol açabilmektedir. Kronik prostatit ve kronik pelvik ağrı sendromlu erkeklerde en sık görülen cinsel sorun PE'dir ve %26-77 oranında görülmektedir. Kronik prostatit ile PE ve ED arasındaki patofizyolojik ilişki açık değildir. Ancak, prostatik enflamasyonun ejakülator refleksin duyu ve düzenini değiştirdiğine inanılmaktadır. PE'li bakteriyel prostatitli erkeklerin antibiyotikler ile tedavisi sonucunda İVEZ'de 2.6 kat artış ile ejakülasyon kontrolü %83.9 oranında düzeltilmektedir (30).

Endokrin Nedenler

Endokrin sistem, beyin ve periferde ejakülasyon işlevinin kontrolüne katılmaktadır. Erkek üreme sisteminin hormonal kontrolü hemen her yönüyle anlaşılmişken, ejakülator refleksin endokrin kontrolü henüz ayrıntıları ile anlaşılammıştır. Testosteron, prolaktin ve tiroid hormonlarının ejakülasyonun düzenlenmesinde bağımsız rollerinin olduğu gösterilmiştir (49). Hormonal ortam ve ejakülasyon bozuklukları şekil 4'de gösterilmiştir.

Androjenler

Ejakülasyon refleksini beyin, perifer sinir sistemi ve erkek üreme sisteminin son organları üzerinden derin şekilde etkilemektedir. Epididim, seminal kese ve prostat tümüyle androjen bağımlı organlardır. Testosteron, emisyon fazını pozitif yönde etkilemektedir. Testosteron seviyesi çok düşük erkeklerde oldukça düşük ejakülat volümü veya anejakülasyon ortaya çıkmaktadır. Ejakülasyonun supraspinal kontrol merkezleri olan MPOA, BNST, mediyam amigdale ve arka talamusda da androjen reseptörleri ekspres edilmektedir (50). İnsanlarda gösterilmemesine rağmen, deney hayvanlarında hipotalamik

DE risk artar	Testosteron	PE risk artar
DE risk artar	Tiroid hormonlar	PE risk artar
PE risk artar	Prolaktin	DE risk artar
DE risk artar	Oksitosin	PE risk artar
DE risk artar	Leptin	PE risk artar

PE= Prematür ejakülasyon

DE= Gecikmiş ejakülasyon

Şekil 4. Serum hormon düzeyleri ile PE ve DE ilişkisi.

seviyede yüksek düzeylerdeki testosteron serotonini baskılayarak PE'ye yol açmaktadır (43). Hipogonadal semptomlarla birlikte düşük serum testosteron seviyesi, daha az sıklıkta ejakülasyon yapma ve ejakülat miktarında azalma ile birliktedir. Orşiektomize maymunlara testosteron veya dihidrotestosteron verilmesi ejakülasyon refleksini ve ejakülat miktarını düzeltmektedir. Spinal kord seviyesinde bulbokavernöz refleks gibi ejakülasyon refleksini kontrol eden spinal nükleuslar androjen bağımlıdır. Ejakülasyonda görev alan bulbokavernöz, iskiyokavernöz ve levator ani gibi pelvik taban kaslarının da androjen bağımlı olduğu gösterilmiştir (49). Klinik çalışmalar, insanlarda yüksek testosteron seviyelerinde PE, düşük testosteron seviyelerinde gecikmiş ejakülasyonun daha sık görüldüğünü göstermektedir.

Oksitosin

Oligopeptit yapısında, hipotalamusun paraventiküler ve supraoptik nükleuslarından sentezlenerek arka hipofizden salgılanmaktadır. Kadınlarda laktasyonda önemli görevi bulunmasına karşılıkerkeklerdeki görevi açık değildir. Oksitosin, rodentlerde penil ereksiyonu indüklerken, insanlarda orgazm sırasında serum seviyesi artmaktadır. Ratlarda İVEZ'i ve postkoital refraktör süreyi azaltarak ejakülasyonu kolaylaştırırken, rodentlerde düşük oksitosin seviyeleri ejakülasyon süresini uzatmaktadır. Sağlıklı insanlarda eksojen oksitosinin intranasal verilmesi cinsel davranış üzerinde önemli bir değişiklik yaratmamıştır (51). Buna karşın, oksitosin reseptörlerinin selektif antagonistlerle blokajının PE tedavisinde umut verici olduğu bildirilmektedir (52).

Prolaktin

Hipofiz ön lobundan salgılanmaktadır. Erkeklerde prolaktin (PRL) yüksekliği negatif geri besleme ile gonadotropin salgılatıcı hormonun

pulsatil sekresyonunu inhibe ederek sekonder hipogonadizme yol açmaktadır. Yüksek PRL seviyeleri, sağlıklı erkeklerde cinsel işlevi bozabilmektedir. Serum PRL seviyesinin 20 ng/mL'den fazla olması nadiren cinsel soruna yol açarken, 35 ng/mL üzerinde olması cinsel sorunları görünür kılmaktadır. Yüksek PRL seviyeleri; gecikmiş ejakülasyon, düşük PRL seviyeleri PE ile birliktelik göstermektedir. Bu bulgular; yaş, beden kitle indeksi, medikasyon ve sigara alışkanlığından bağımsızdır. Anksiyete ve mastürbasyonun günah olduğuna inanma gibi durumlarda düşük PRL seviyelerinin saptanması, nörolojik yollarla serotonin ve reseptörlerinin etkilendiğini göstermektedir. Cinsel işlev bozukluğu nedeniyle incelenen 2531 olguda metabolik sendrom ile birlikte ED'si olanlar ile PE ile birlikte anksiyetesi olanlarda düşük PRL seviyeleri saptanmıştır (53). Buna karşın, PE ile PRL seviyeleri arasında ilişkinin bulunmadığını gösteren çalışmalar da vardır.

Tiroid Hormonu

Tiroid hormon (TH) bozuklukları olan hastaların çoğunda cinsel işlev bozukluğu bulunmaktadır. Hipertiroidizm, ejakülasyonun hem emisyon hem de ekspulsiyon fazını etkilemektedir. Bu etkilemeyi, T8 üzerindeki supraspinal merkezler üzerinde yapmaktadır. Erkek ratlarda artmış TH seviyeleri ejakülasyon süresini kısaltırken, spinal tam kesi yapıldığında tiroid hormonunun ejakülasyon üzerine etkisi kaybolmaktadır (54). Çok merkezli prospektif bir çalışmada, hipertiroidili erkeklerin %50'sinde bulunan PE'nin TH tedavisi ile %15'lere indiği rapor edilmiştir (55). Erkek genital sisteminde tiroid reseptör izoformlarının bulunması, TH ve ejakülasyon ilişkisinde yeni bir araştırma alanıdır. Rat ve insan korpus kavernozumunda, tiroid reseptör alfa 1 ve alfa 2 ile (TR α 1, TR α 2) tiroid reseptör beta (TR β) varlığı gösterilmiştir (56). Erişkin dönemde ontogenezis sırasında

penis ve düz kas hücrelerinde TR β değişiminden bağımsız olarak TR α 1 ve TR α 2 ekspresyonu yüksektir ve bu ekspresyon büyüme ile regüle edilmektedir. TH, ayrıca östrojen metabolizması üzerinden de ejakülasyonu etkilemektedir. Hipertiroidizmde seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) oranı artmakta ve östrojenlere göre androjenlere daha yüksek afinite ile bağlanarak hiperöstrojenizme yol açmaktadır (55). Hipertiroidizme bağlı anksiyete de PE nedeni olabilmektedir. Anksiyete ve hipertiroidili hastalarda düşük tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH) düzeyinin PE'nin bağımsız bir belirteci olduğu bulunmuştur(55). Öte yandan, hipotiroidili hastalarda TH replasman tedavisi ile ejakülasyon geciktirme süresi kısalmaktadır (55).

Leptin

Hipotalamik-hipofizer-gonadal aksta birçok elementin düzenlenmesinde rol oynamakta ve insan spermatozoasında otonom olarak üretilmektedir. Vücut yağlarının hipotalamusa bilgiyi taşıyarak beslenme ve enerji dengesinin kontrolünde rol oynamaktadır. Yüksek serum leptin seviyeleri PE ile önemli oranda birliktelik göstermektedir. PE'li olgularda, sağlıklılara göre serum leptin seviyesi önemli oranda yüksek bulunurken; İVEZ ile negatif, PE süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (57). Leptin'in PE'deki rolünün aydınlatılmasında, daha fazla olgu sayılarında başka parametrelere de bakılmasına gereksinim bulunmaktadır.

TANI VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Öykü

Tanı için tıbbi ve cinsel öykü yeterlidir. İyi bir cinsel öykü ile yaşam boyu ve kazanılmış PE tanısı konulabilmekte ve diğer PE tiplerinin ayrıcı tanısı yapılabilmektedir. Klinik öykü alınırken

diyabet, nöropati, travma, ürogenital enfeksiyonlar, geçirilmiş cerrahi operasyonlar ve kullanılan ilaçların sorgulanması gereklidir. İşeme ve ejakülasyon (gece emisyonları) özellikleri ile eğitim durumu, geçirdiği psikolojik travmalar, cinsel korku ve inanışlar sorgulanmalıdır. PE'nin yaşam boyu ve sonradan kazanıldığı, partner veya özel durumlarda ortaya çıkıp çıkmadığı ve sürekliliği sorgulanır. Özellikle ejakülasyon zamanının öğrenilmesi gereklidir. "Cinsel ilişki sırasında giriş ile boşalma arasındaki süre ne kadardır?" sorusu klinikte İVEZ'i belirlemede kullanılabilir.

PE öyküsünde cinsel uyarıların derecesi, cinsel aktivitenin etkisi ve yaşam kalitesi, PE tedavisi için kullanılan ilaçlar, madde ve ilaç bağımlılıkları öğrenilmelidir.

PE'nin ED'den ayırt edilmesi oldukça önemlidir. Birçok PE'li olguda, PE'nin yol açtığı sıkıntıya ikincil ereksiyonun sağlanması ve sürdürülmesinde güçlükler olabilmektedir. PE, rijid ereksiyon olmadan ilişkinin başlatılmasına neden olabilir. Gerçek sorunları PE olduğu halde bazı olgular, ejakülasyondan sonra ereksiyon kaybının normal olduğunun farkında olmadan ED'den yakınabilir. PE'nin birçok tanımı yapılmış olmasına rağmen çok yönlü tanı yapabilmek için dört faktörün bilinmesi gerekmektedir:

- Ejakülasyon zamanı (İVEZ ile ölçülebilir)
- Ejakülasyonun kontrolü
- Sıkıntı-üzüntü oluşturma
- Ejakülasyon bozukluğuna bağlı kişiler arası sorun

PE tanısı için öyküde öğrenilmesi gereken durumlar tablo 2'de gösterilmiştir.

İntravajinal Ejakülasyon Zamanı (İVEZ)

PE ve PE'si olmayan erkekler arasında önemli benzerlikleri olduğu için tek başına İVEZ'in kul-

TABLO 3. Prematür ejakülasyon (PE) subtipleri ve İVEZ değerleri

PE Subtipleri	İVEZ
Yaşam boyu PE	Şiddetli: 0-15 saniye Orta: 15-30 saniye Hafif: 30-60 saniye
Kazanılmış PE	Üç dakikanın altında (1-2 dakika)
Değişken PE	Duruma göre değişken, normal
Subjektif PE	Genellikle normal veya uzun 5-20 dakika

lanılması PE tanısı için yetersizdir. Kronometre ile İVEZ ölçümü klinik ve gözlemsel araştırmalarda yaygın şekilde kullanılırken, PE'nin rutin klinik tanısı ve tedavinin yönlendirilmesinde önerilmemektedir. Kronometre ile İVEZ ölçümünün objektif ölçüm avantajına rağmen, cinsel ilişkinin spontanlığını ve hoşnutluğunu bozma dezavantajı vardır. Günlük klinik uygulamalarda hastaların veya partnerlerinin kronometre ile ölçüm yapmadan rapor ettikleri İVEZ, kronometre ile belirlenen İVEZ'e benzerlik göstermektedir. Dolayısı ile günlük pratikte kronometre ile İVEZ ölçümü önerilmemektedir. Kendi kendine veya kadın partner tarafından kronometre ile İVEZ ölçümü değişiklik gösterebilmektedir ve PE'yi %80 duyarlılık ve %80 özgüllükle doğru olarak saptayabilmektedir.

PE subtipleri ve İVEZ değerleri tablo 3'de gösterilmiştir.

İlaç ve diğer araştırmalarda, vajinal giriş anından başlayarak ejakülasyonun başlamasına kadar geçen sürenin kronometre ile ölçümünün (İVEZ) partner tarafından yapılması önerilmektedir.

PE Değerlendirme Anketleri

PE'nin standart tanısı, İVEZ'in kronometre ile ölçümü ve valide edilmiş sorgulama anketlerinin doldurulmasını kapsamaktadır (47). Yaşam boyu ve kazanılmış PE'yi tanımlayan pek çok

sorgulama formu geliştirmiştir. Bu zamana kadar geliştirilmiş ve valide edilmiş beş adet sorgulama formundan üçü yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar; Prematür Ejakülasyon Profili (PEP), Prematür Ejakülasyon İndeksi (IPE) ve Prematür Ejakülasyon Tanı Aracı (PEDT)'dir. Türk Androloji Derneği tarafından Türkçe validasyonu yapılmış olan PEDT, en geniş veri tabanına sahip sorgulama formudur (Ek 1).

Bu sorgulama formları; ejakülasyonun kontrolü, uyarının şiddeti, sıkıntı ve partner ile sorunları ve yaşam kalitesini belirlemektedir. Diğer iki sorgulama formu olan Prematür Ejakülasyon Arabik ve Çin indekslerinin validasyonları sınırlı ve veritabanları geniş olmadığı için yaygın olarak kullanılmamaktadır. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve cinsel işlev bozukluğu olan erkeklerde Erkek Cinsel Sağlığı Anketi-Ejakülasyon Bozukluğu (MSHQ-EJD) gibi tedavi etkinliğini belirleyen anketler de bazı kliniklerde kullanılmaktadır.

Spesifik ihtiyaçlara göre, PEP ve IPE, yaşam boyu ve kazanılmış PE tanısında ve tedavi yanıtının izlenmesinde önerilen sorgulama formlarıdır.

Fizik Bakı ve Laboratuvar

Öykü ile yaşam boyu PE tanısı konulan erkekler için fizik bakıya gerek yoktur. Kazanılmış PE'si olan erkeklerde etiyolojik hedefe yönelik fizik bakı yapılmalıdır. ED gibi komorbid durumların varlığında fizik bakı yapılmalıdır.

PE'li erkeklerin değerlendirilmesinde; vas-küler, endokrin ve sinir sistemi muayenesi yapılarak kronik hastalıklar, endokrinopati, otonomik nöropati, Peyroni hastalığı, uretrit veya prostatit gibi PE veya cinsel işlev bozukluğuna yol açan durumlar saptanabilmektedir.

PE'li bir erkeğin değerlendirilmesinde laboratuvar ve fizyolojik testler, öykü ve fizik bakı bulgularına göre yapılmalıdır, rutin olarak önerilmemektedir. Serum TSH düzeyinin 0.2 µU/mL'den düşük olması hipertiroidi varlığını gös-

EK 1. ERKEN BOŞALMAYI DEĞERLENDİRME ANKETİ (PEDT)

Bu soru formu, cinsel aktivite sırasında boşalma kontrolünüzün değerlendirilmesi için yardımcı araçtır.

- Lütfen aşağıdaki her bir soru için size en uygun olan yanıtı X işareti koyunuz.
- Lütfen her soru için yalnızca bir kutucuğu işaretleyiniz.
- Bu soruların doğru ya da yanlış cevapları olmadığını unutmayınız.
- Yaşadıklarınız zaman zaman değişiyor olabilir, çoğunlukla yaşadığınız durumu dikkate alınız.
- Toplam puanınızı doktorunuza ile paylaşınız.

Tanımlama:

Boşalma, penisin vajina içine girişinden sonra boşalmak (meninin akması) anlamına gelmektedir.

	Hiç zor değil	Biraz zor	Orta derecede zor	Çok zor	Aşırı derecede zor
1. Boşalmayı geciktirmek sizin için ne ölçüde zordur?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. İsteddiğinizden önce mi boşalıyorsunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Çok az bir uyarana ile hemen boşalabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. İsteddiğinizden önce boşalmanız nedeniyle kendinizi engellenmiş hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Boşalmanız kadar geçen sürenin, eşinizin cinsel açıdan tatmin olamamasına yol açmasından ne ölçüde endişe duyuyorsunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Toplam Puan:

(≤ 8 = PE yok, $9-10$ = Muhtemelen PE, ≥ 11 = PE)

terir. Prostatit düşünülen erkeklerde iki veya dört kap testi yapılabilir.

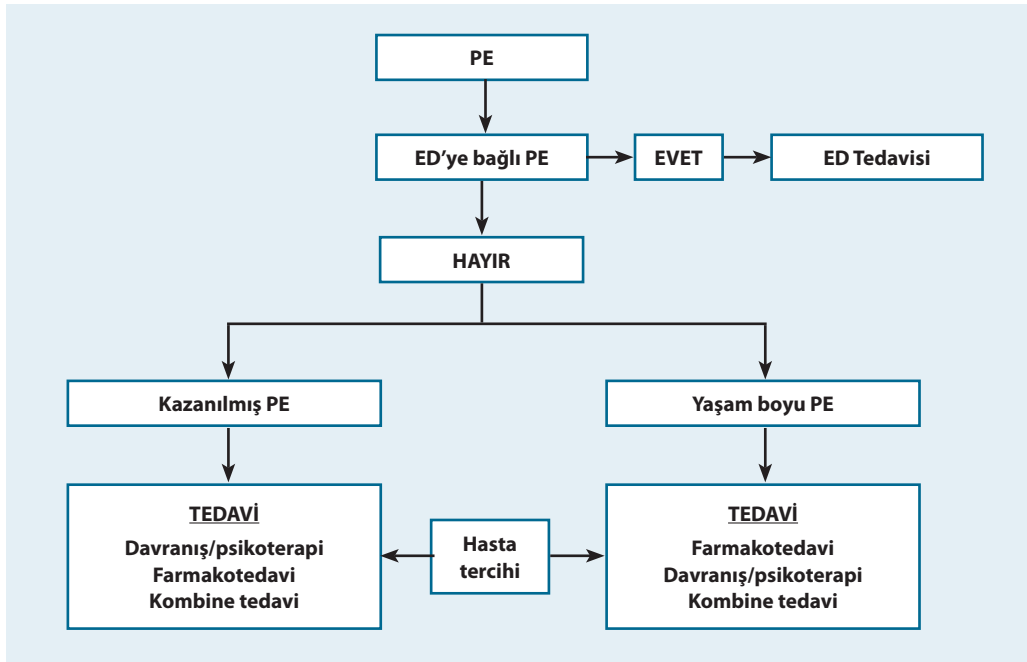
TEDAVİ

Tedaviye başlamadan önce, yakınma ve öykü ile hasta ve olanaklı ise partnerin beklentileri ortaya konulmalıdır. Yakınmadan sonra İVEZ, ejakülasyonu kontrol etme becerisi, hasta ve partner sıkıntısı, PE'nin ne zaman başladığı ve süresi, psikososyal durum, kullandığı ilaçlar öğrenilmelidir. Değişken ve subjektif PE varlığında ise olgu bilgilendirilmeli, psikoterapi ve davranış tedavilerine yönlendirilmelidir. PE, ED gibi diğer cinsel işlev bozukluklarına ikincil gelişmiş olabilir. ED'ye sekonder PE var ise öncelikle ED tedavi edilmelidir. Sadece PE var ise, kazanılmış ve yaşam boyu PE ayırımı yapılmalıdır. Her iki durumda da hastaların tercihine göre tedavi planlanmalıdır. Kazanılmış PE var ise, alta ya-

tan tiroid ve prostat patolojilerine yönelik tedaviler PE'yi düzeltebilmektedir. PE'nin tedavi algoritması şekil 5'de gösterilmiştir.

İlaç almak istemeyen veya ilacın yarasız olduğu olgular, davranış teknikleri ile tedavi edilebilirken, yaşam boyu PE için ilk seçenek davranış tedavisi olmamalıdır. Davranış tedavileri eş katkısı ve uzun zaman gerektirmektedir ve yapılması zordur.

Farmakoterapi, yaşam boyu PE için ilk seçenek tedavi yöntemidir. PE tedavisinde dapoksetin, ABD dışında çoğu ülkede gerektiğinde kullanımı uygun bulunan tek oral ilaçtır. PE tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ise endikasyon dışı kullanım olarak kabul edilmektedir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve trisiklik antidepresan olan klomipraminin kronik kullanımları ile gerektiğinde kullanılan topikal anestetikler de PE tedavisinde etkili olan tedavilerdir.



Şekil 5. Prematür ejakülasyonun tedavi algoritması

Psikolojik/Davranış Tedavileri

Bilişsel davranış tedavisi ile; anksiyete, depresyon ve emosyonel sorunlar gibi psikoseksüel beceri eksikliğine bağlı gelişmiş PE'nin kontrol edilebileceği gösterilmiştir. Davranış tedavilerine temel olarak "durdur-başlat" programı ile başlanmakta ve "sıkma" tekniğinin eklenmesi ile devam edilmektedir.

Durdur-başlat Programı: Partner, penisi hasta ejakülasyona sıklığına kadar uyarır ve ejakülasyon olmadan uyarıyı durdurur. Ejakülasyon duyusu geçtikten sonra yeniden uyarır ve ejakülasyon olmadan durdurarak programı sürdürür. Bu süreç, ejakülasyon sınırsız bir şekilde geciktirilene kadar sürdürülür.

Sıkma Tekniği: Partner penisi uyarır ve hasta ejakülasyon için sıkıştığında, partner penisin frenilumunu birkaç saniye sıkarak ejakülasyon hissini kaybolmasını sağlar. Bu işlem, hastanın ejakülasyonu 15-20 dakika uzatana kadar sürdürülür.

Dur-başla ve sıkma tekniği ile ejakülasyonun kontrolü sağlanıp süresi uzatıldığında vajinal ilişkiye izin verilir. Çift, durdur-başlat tekniğini vajinal ilişkide penis ve vajina ile denir. Sırasıyla durdur-başlat ve sıkma işlemi orgazmdan önce üç kez tekrarlanır. Böylelikle ejakülasyon için uyarı durdurularak ve yeniden başlatılarak ejakülasyonun kontrolünün öğrenilebileceği düşünülür.

Cinsel ilişkiden önce yapılan mastürbasyonun penisi desensitize ederek cinsel ilişki ejakülasyon süresini uzattığı bilinmektedir ve genç erkekler bu yöntemi sıkça kullanmaktadır. İlişkiden önce yapılan mastürbasyon, durdur-başlat ve sıkma tekniklerinin kombinasyonu ile uzun bir ejakülasyon zamanı elde edilebilmektedir.

Psikoterapi/davranış tedavilerinin kısa dönem toplam başarısı yaklaşık %50-60 kadardır. Davranışsal tedavilerin etkinliğini gösteren

kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Klinik gözlemler, uzun dönem etkinliğinin olmadığını göstermektedir. SSRI tedavisi, davranış yöntemlerine göre daha uzun ejakülasyon zamanı sağlamaktadır. Davranış tedavisi, medikal tedaviye ek olarak kullanıldığında çok daha etkili olabilmektedir.

Farmakoterapi

A. Topikal Anestetikler: Glans penisin duyarlılığını azaltarak ejakülasyon duyusunu azaltmadan ejakülasyon zamanını geciktirdikleri birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir.

1. Lidokain-prilokain Krem: Cinsel ilişkiden 20-30 dakika önce %5'lik lidokain-prilokain krem penise uygulanır, prezervatif takılır ve ilişkiden önce krem temizlenir. Uygulama süresi 30 dakikayı geçmemelidir. Uzun süre uygulanması ED'ye yol açabilmektedir. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ejakülasyon süresi plasebo grubunda 1 dakika artarken, tedavi grubunda 6,7 dakikaya çıkmıştır. Kronometre ile yapılan bir başka çalışmada ise, ejakülasyon zamanı plasebo grubunda 1,67 dakikadan 1,95 dakikaya, tedavi grubunda 1,49 dakikadan 8,45 dakikaya uzamıştır (58). Prezervatif kullanılmadığında vajinal uyuşukluk en sık görülen yan etkidir.

2. Lidokain-prilokain Sprey: Prematür ejakülasyon için topikal, suda erir karışımda (TEMPE = Topikal Eutectic Mixture for Premature Ejaculation) 7,5 mg lidokain ve 2,5 mg prilokain bulunmakta ve cinsel ilişkiden 10 dakika önce glans penise sprej olarak uygulanmaktadır. Keratinize glans derisinden daha az emildiğinden penil uyuşukluk ve ED daha az görülmektedir. Bir çalışmada ejakülasyon zamanını 1 dakikadan 4,9 dakikaya uzattığı, randomize kontrollü başka bir çalışmada ise; sildenafil, TEMPE ve sildenafil+TEMPE verilen olgularda TEMPE ile sildenafil+TEMPE verilenlerde eşit etkinlik sap-

tanırken, plasebo ile sildenafil grubunda en düşük etkinlik saptanmıştır (58).

3. SS Krem (Severance Secret Cream): Dokuz adet bitkisel ekstreden elde edilen anestetik bir karışım olan krem, cinsel ilişkiden bir saat önce glans penisine sürülmektedir. İlişkiden hemen önce kremi yıkamak gereklidir. Doza bağlı olarak, ejakülasyon süresini, glans penisin somatosensöriyal uyarı eşliğini ve amplitüdünü arttırmaktadır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 200 mg SS krem, İVEZ'i 1,37 den 10,92 dakikaya çıkartırken, plasebo grubunda sadece 2,45 dakikalık artış saptanmıştır. Olguların %18,5'inde orta derecede yanma ve ağrı, yan etkiler olarak saptanmıştır (58).

B. Sistemik Etkili İlaçlar

Uzun Etkili Selektif Serotonin Geri Alımını İnhibe Eden İlaçlar (SSRI)

Daha önceki sayfalarda anlatıldığı gibi, santral ejakülasyon merkezlerinde 5-HT_{1B} ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin uyarımı ile ejakülasyon zamanı uzarken, 5-HT_{1A} reseptör uyarımı ejakülasyonu kolaylaştırmaktadır. SSRI ilaçlar, duygudurum bozukluğu hastalıklarının tedavisinde kullanılırken ejakülasyonu geciktirdiği anlaşılmış, dolayısı ile ruhsatsız olarak PE tedavisinde kullanılmıştır. Depresyon tedavisinde olduğu gibi, SSRI'ların 1-2 hafta süreyle kullanılması PE'de de etkilidir. Kronik kullanımlarında, sinaptik aralıkta serotoninin birikmesine bağlı olarak 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerin desensitize olmasına yol açmaktadırlar.

Uzun etkili SSRI'ların ejakülasyonu geciktirmedeki etkinlikleri ve güvenilirlikleri, birçok iyi kontrollü, kanıta dayalı meta analizler ile gösterilmiş, yaşam boyu ve kazanılmış PE'nin ilk basamak tedavisindeki rolleri kanıtlanmıştır. Tüm SSRI'lar ejakülasyonu geciktirmemektedir ve ejakülasyonu geciktirme etkileri 5-HT reseptör üzerine olan etkilerine bağlıdır.

Klomipramin ve paroksetin, PE tedavisinde ilk kullanılan SSRI ilaçlardır. Benzer farmakolojik etkileri olan sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin de PE tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır.

Randomize, kontrollü çalışmaların meta-analizi sonucunda, SSRI ilaçlar, İVEZ'i 2,6-13,2 kat arttırmaktadır. Paroksetin'in İVEZ'i uzatma etkinliği fluoksetin, klomipramin ve sertraline göre daha fazla bulunurken, sertralin fluoksetin'den daha etkili, klomipramin'in etkinliği fluoksetin ve sertralin ile benzer bulunmuştur (23). En sık reçete edilen SSRI'lardan **paroksetin** 20-40 mg, **sertralin** 25-200 mg, **fluoksetin** 10-60 mg, **sitalopram** 20-40 mg ve **klomipramin** 25-50 mg dozlarda kullanılmaktadır. İlaçlar arasında doz ile yanıt arasında farklılık saptanmamıştır. PE tedavisinde sitalopram bu dört ilaçtan daha az etkili, fluvoksamin ise etkisiz bulunmuştur.

SSRI'ların PE tedavisindeki etkinliği birkaç gün içinde başlayabilmektedir, ancak reseptör duyarsızlığı 1-2 hafta sonra oluşmaktadır. Bu nedenle, uzun etkili SSRI'lar günlük kullanılmaktadır. Etkileri yıllarca sürebilmekte ve doz arttırmayı gerektiren taşiflaksi 6-12 ay sonra meydana gelebilmektedir. SSRI'ların ilişkiden önce gereksinim duyulduğunda alınması ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bir trisiklik antidepresan olan, norepinefrin ve serotonin geri emilim inhibitörü klomipramin'in ilişkiden 3-5 saat önce alındığında, günlük kullanıma göre düşük kalmasına rağmen İVEZ'i uzattığı gösterilmiştir (23).

Uzun etkili SSRI ilaçlar, PE'li erkeklerin yaklaşık %20'sinde etkisiz kalmaktadır (23). Bu erkeklerde serotonerjik sistem ejakülasyon refleksi düzenleyememektedir. SSRI ilaç değişimi de işe yaramayabilir. Preklinik çalışmalar, 5-HT_{1A} reseptör antagonistlerinin bir SSRI ile birlikte kullanıldığında veya SSRI'ya eklendiğinde ejakülasyonu geciktirdiği, ancak tek başlarına geciktirmediklerini göstermiştir (23). Bu kom-

binasyon tedavisi umut vericidir, ancak daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Uzun etkili SSRI'ların farmokokinetik olarak uzun t_{max} 'lerinin olması, etkinin geç başlamasına neden olurken, yarı ömürlerinin (1-4 gün) uzun olması da vücutta birikmelerine yol açarak yan etki olasılıklarını arttırmaktadır.

En sık görülen yan etkileri; halsizlik, uyuşukluk, esneme, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, ishal ve terleme genellikle hafif derecededir ve 2-3 hafta sonra kaybolmaktadır. Ayrıca, azalmış libido, anorgazmi, anejakülasyon ve ED gibi cinsel işlev bozukluklarına da yol açtıkları rapor edilmiştir(23).

Teorik olarak, uzun etkili SSRI'lar intihar riskini arttırmaktadır. Bu nedenle, 18 yaşından küçüklerde ve depresif hastalığı olan PE'li olgularda dikkatli olunmalıdır. Uzun etkili SSRI ilaçların kesilmesi sırasında ortaya çıkan yoksunluk sendromu, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Doz azaltılarak haftalar içinde kesilmelidir.

Ülkemizde ve dünyada uzun etkili SSRI'ların PE tedavisinde kullanımı ruhsatsızdır. İlaça bağlı yan etki ve kesilme sorunlarında sorumluluk hekimlere güçlük yaratmaktadır.

Kısa Etkili Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü: Dapoksetin

Dapoksetin; yeni, iyi tolere edilen, etkin, kısa etkili bir SSRI'dır ve PE'nin tedavisinde ihtiyaç halinde (on-demand) kullanılması uygundur (23). Dapoksetin de diğer SSRI'lar gibi, serotonin geri emilim taşıyıcılarını bloke ederek etkisini göstermektedir (59). Yarı ömrü 1.3-1.4 saat olan dapoksetin, hızla elimine olmakta ve 24 saat sonra ancak %5'i vücutta kalmaktadır (60). Birçok plasebo kontrollü klinik çalışma, dapoksetinin İVEZ'i uzattığını, ilişkiden 1-3 saat önce ilk doz olarak alındığında da etkili olduğunu göstermiştir (61). İlacın farmakokinetik yapısı multiple dozlama yapma olanağı verirken, taşıflaksi bildirilmemiştir. PE ve ED'si olan erkek-

lerde ihtiyaç halinde alınan dapoksetin 30 ve 60 mg'ın etkinliği endüstri desteği ile yapılan beş adet randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada 18 yaşından büyük 6081 erkekte denenmiş ve İVEZ'i arttırdığı gösterilmiştir (61). Bu çalışmaların meta analizinde, dapoksetin 30 ve 60 mg'ın İVEZ'i sırasıyla 2,5 ve 3 kat arttırdığı rapor edilmiştir. İVEZ'i 30 saniyenin altında olan olgularda İVEZ'deki artış oranı sırasıyla 3.5 ve 4 kat olmuştur. Beş çalışmanın meta analizinde, ilişkiden 1-2 saat önce alınan 30 ve 60 mg dapoksetinin ilk dozda İVEZ'i arttırarak ejakülasyonun kontrol edilmesini sağladığı, stresi azalttığı ve tatmini arttırdığı bulunmuştur. Dapoksetin, yaşamboyu ve kazanılmış PE'de benzer etkinliğe sahiptir (62).

Cinsel ilişkiden 1-3 saat önce alınan yüksek (60 mg) doz dapoksetin, 30 mg dapoksetin ($p<0.05$) ve paroksetin'e ($p<0.01$) göre İVEZ'i daha fazla uzatmaktadır ve şiddetli PE'si olan erkeklerde (İVEZ'i 30 saniyenin altında olan) ilk doz olarak kullanılabilir (63). Düşük doz dapoksetin, PDE5 inhibitörü olan mirondenafil 50 mg ile kombine edildiğinde, sadece dapoksetine göre İVEZ'de, tüm cinsel ilişki süresinde, PEP (prematür ejakülasyon profili) skorunda önemli düzelmeler yapmaktadır (64). Dapoksetin, komorbid ED'si olan ve PDE5 inhibitörü kullanan PE'li hastalarda da etkili bulunmuştur, ancak hipotansif ataklar açısından hastalar uyarılmalıdır (65).

Dapoksetin tedavisine bağlı yan etkiler doza bağlıdır ve bulantı, ishal, baş ağrısı ve halsizlik en sık rapor edilen yan etkilerdir. Yan etkiye bağlı olarak ilaç bırakma oranları dapoksetin 30 mg'da %4, 60 mg'da %10'dur. Dapoksetin ile intihar düşüncesi veya intihar girişimi bildirilmemiş, ilacın ani kesilmesi ile ortaya çıkan kesilme semptomları nadiren rapor edilmiştir (61). Fosfodiesteraz enzim 5 inhibitörleri (PDE5i) ile dapoksetin'in birlikte kullanılması veya PDE5i tedavisine dapoksetin eklenmesi tek başına dapoksetin veya PDE5i tedavisine göre senkopa yol açan prodromal semptomların daha

fazla ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Genel olarak, PDE5İ kullanan hastalara dapoksetinin eklenmesi iyi tolere edilmektedir ve daha önceki faz 3 çalışmalarında tespit edilen ve sadece dapoksetine bağlı yan etki oranları ile benzerdir (65). İlaç başlanmadan önce hastaların kan basıncı ve kalp hızları ölçülmelidir. Satış sonrası gözlemsel araştırmalarda senkop geçiren hasta rapor edilmemiştir. Ancak, tıbbi öyküsünde veya testlerinde ortostatik reaksiyonları olanlar ilaç kullanırken dikkatli olmalıdır.

PE'de kısa etkili SSRI'ların etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Dapoksetinin antidepresan SSRI ilaçlarla benzer etki ettiği düşünülmektedir. Dapoksetin, subnanomolar seviyede 5-HT geri alım taşıyıcısına spesifik olarak bağlanırken, 5-HT reseptörlerine ise sadece sınırlı afinite göstermektedir. Alfa1A-adrenoseptör, dopamin D1 ve 5-HT2B reseptörüne zayıf antagonizma göstermektedir. Dapoksetinin hızla emilmesi, ekstrasellüler 5HT'nin ani yükselmesini sağlayarak kompanzatriş otoregülasyon işlemini baskılamaktadır. Dapoksetinin, uzun etkili SSRI'ların etki mekanizmasından farkı otoreseptör aktivasyonu yapmamasıdır.

ABD dışında, Avrupa ve diğer birçok ülkede ihtiyaç anında kullanılan kısa etkili bir SSRI olan dopoksetin, PE tedavisinde ruhsatlandırılan ilk ilaçtır.

PE tedavisinde yaygın olarak kullanılmış olan uzun etkili SSRI ilaçlar ile dapoksetinin karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Dapoksetinin faz 3 çalışmalarından elde edilen verileri ile diğer uzun etkili SSRI ilaçların katılımcı sayısı düşük çalışmalardan elde edilen verileri tablo 4'de karşılaştırıldı.

PE Tedavisinde Fosfodiesteraz Enzim 5 (PDE5) İnhibitörleri

NO/cGMP-PDE5 sistemi, erkek genital sistem kontraktilesini düzenleyen en önemli yollardan biridir ve androjen kontrolü altındadır. Düz kas relaksasyonundaki merkezi rolünden dolayı ve ED tedavisindeki başarısı nedeniyle PDE5 inhibitörleri, PE tedavisinde ilaç geliştirme çalışmalarının da dikkatini çekmiştir. PE tedavisinde PDE5 inhibitörlerini kullanma mantığı insan vaz deferensi, seminal kese, prostat, mesane boynu ve uretrada NO/cGMP yolağının varlığı ve PDE5İ'lerinin bu yolağın etkinliğini

TABLO 4. PE tedavisinde kullanılan SSRI ilaçlar

İlaç	Doz	Alınma şekli	Endikasyon	Açıklama	İVEZ artışı (kat)	Kanıt
Paroksetin	10-40 mg	Günlük	Yaşam boyu PE Kazanılmış PE	Ruhsatsız	8.8	Yüksek
Sertralin	50-200 mg	Günlük	Yaşam boyu PE Kazanılmış PE	Ruhsatsız	4.1	Yüksek
Sitalopram	20-40 mg	Günlük	Yaşam boyu PE Kazanılmış PE	Ruhsatsız	8.1	Yüksek
Fluoksetin	20-40 mg	Günlük	Yaşam boyu PE Kazanılmış PE	Ruhsatsız	3.9	Yüksek
Klomipramin	12.5-50 mg	Günlük Gerektiğinde (ilişkidenden 3-5 saat önce)	Yaşam boyu PE Kazanılmış PE	Ruhsatsız	4.6	Yüksek
Dapoksetin	30-60 mg	İlişkidenden 1-3 saat önce	Yaşam boyu PE Kazanılmış PE	Ruhsatlı	2.5-3	Yüksek

arttırarak adrenerjik tonusu azaltmasıdır. PE'li erkeklerde PDE5'leri yararlı olabilir, ancak spekülasyona açıktır (66).

Birçok PE'li erkekte aynı zamanda ED de bulunmaktadır. ED, performans anksiyetesi nedeniyle PE'ye ikincil olarak veya ED'ye bağlı olarak erken ejakülasyon yapma zorunluluğundan dolayı PE gelişmiş olabilir. Her iki durumda da tedavide PDE5'lerinin yeri vardır.

Sildenafil: PE tedavisinde PDE5'lerinin etkinliği, sadece bir adet iyi planlanmış, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada araştırılmıştır (67).

Sildenafil, İVEZ'i uzatmamasına rağmen özgüveni, ejakülasyon kontrolünü ve cinsel tatmini arttırırken; anksiyete ve ejakülasyon sonrası ikinci ereksiyon için de refraktör periyodu azaltmaktadır. Sildenafil, paroksetin ve sertralin ile kombine edildiğinde tek başına SSRI'e göre İVEZ'i daha fazla uzatmaktadır. Ayrıca sildenafil, SSRI ve davranış tedavisi ile ve sadece davranış tedavisi ile kombine edildiğinde de İVEZ'i önemli oranda uzatmaktadır.

Vardenafil: Yaşam boyu PE'li erkeklerde denenmiş ve bir başka çalışmada da sertralin ile karşılaştırılmıştır (68,69). Vardenafilin İVEZ'de uzama ve sonuçlarda düzelme oluşturduğu rapor edilmiştir. Yaşam boyu PE'li erkeklerde, laboratuvar ortamında vibroejakülasyon ile ejakülasyona ulaşma zamanı sildenafil, tadalafil ve vardenafil için araştırılmış ve sadece vardenafilin vibro-uyarıma bağlı ejakülasyon zamanını uzattığı bulunmuştur (70).

Tadalafil: Kontrollü bir çalışmada, haftada bir gün 20 mg tadalafil, tadalafil ve fluoksetin 90 mg ve plasebo ile karşılaştırılmış. Tadalafil ve fluoksetin kombinasyonunun İVEZ'i tadalafil, fluoksetin ve plaseboya göre önemli oranda uzattığı gösterilmiştir (71).

PDE5'lerinin ED'si olmayan PE'li erkeklerin tedavisindeki rolleri geniş serilerde iyi plan-

lanmış, çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda araştırılmasına gereksinim vardır (66). Şu andaki verilerle, PDE5'leri, ED'siz PE tedavisinde önerilmemektedir.

Cerrahi Tedavi

Penis hipersensitivitesi nedeniyle hızlı ejakülasyonu olan erkeklerde, dorsal penil sinirlerin selektif olarak kesilmesi veya hiyalüronik asit jel enjeksiyonu ile taktik uyarı alan sinir reseptörlerinin bloke edilmesi sonucu uzun İVEZ sağlanabilmektedir.

Sünnet: Prepisyumun çıkarılması ile glans penis duyarlılığının değişeceği ve ejakülasyonu uzatabileceği öne sürülmüş, ancak çalışmalarda farklı ve tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (72). Türkiyeden sünnetli erkekleri de kapsayan bir çalışmada sünnet olmuş ve sünnetsiz erkeklerin İVEZ'leri arasında fark bulunmamıştır (38).

Frenulektomi: Kısa frenulum varlığının yaşam boyu PE ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ve frenulektominin ejakülasyon süresini uzatabileceği ileri sürülmüştür (73). Kısa frenulum, hafif bir bası uygulandığında frenulum boyunun sünnet derisinin hareketlerini kısıtlayarak tam retraksiyonu sırasında glansda 20 derecelik ventral eğriliğe yol açması olarak tanımlanmaktadır. Kısa frenulum ve PE'li olgularda frenulum eksizyonu ile İVEZ, yedi ay sonra aritmetik ortalama olarak 1.6 dakikadan 4.1 dakikaya çıkmıştır (73). Ancak sürenin kısıtlı, geometrik ortalamasının alınmamış ve kontrol grubunun seçilmemiş olması bu çalışmanın önemli kısıtlamalarıdır.

Glans Enjeksiyonları: Topikal anestetiklerin etki prensibine dayanarak, glans uyarı eşliğinin yükseltilmesini sağlamak için glansa gelen sinir inervasyonlarına yanıtın ve yoğunluğun kalıcı olarak azaltılması amacıyla glansa enjeksiyonları geliştirilmiştir. Bu maddelerden en çok bilineni hiyalüronik asittir. Normalde hücre dışı matrikste yaygın olarak bulunan bir polisakka-

rid olan hiyalüronanın koronal sulkus düzeyinde sulkusu düzleştirecek kadar 2 ml kadar enjekte edilmesi, dorsal sinir nörotomisi ve bu iki tedavinin kombinasyonu karşılaştırılmıştır (74). Altı aylık tedavi ile grupların tümünde İVEZ'de önemli oranda artış bulunmuştur. Ancak, glans uyuşukluğu ve parestezisi önemli yan etki olarak saptanmıştır. Aynı grup araştırmacılar, hiyalüronan enjeksiyonunun beşinci yılında da İVEZ'deki uzamanın sürdüğünü rapor etmişlerdir (75). PE tanımının açık olmaması, çalışmaya alınma kriterleri ve grupların oluşturulmasında açıklığın olmaması bu çalışmayı kısıtlamaktadır.

Dorsal Penil Sinir Radyofrekans Ablasyonu: Tedaviye dirençli yaşam boyu PE'li olgularda, radyofrekans ile bilateral dorsal penil sinir nöromodülasyonu, sinir hasarı olmadan üç hafta içinde PE'yi düzeltilebilmiştir. Ancak, sekiz ay gibi uzun dönemde de etkili olduğu bildirildiği halde İVEZ ölçümü yapılmamıştır (76).

Sonuç olarak, PE'nin cerrahi tedavisinde uygulanan yöntemler deneyseldir ve günlük uygulamalarda kullanılmamalıdır.

Psikoterapi

PE fizyolojik, psikodavranışsal, kültürel ve ilişki boyutlarının eşgüdümünü kapsamaktadır. PE tedavisinde bu unsurlar da dikkate alınmalıdır. PE, hem erkeği hem de partneri olumsuz etkileyen bir cinsel işlev bozukluğudur. Ayrıca, psikososyal faktörler de PE gelişimine yol açabilmektedir. Anksiyete, erken cinsel deneyim, düşük cinsel ilişki sıklığı ve ilişki sorunları PE'ye neden olabilmektedir. PE'li erkeklerde hüsrana, hayal kırıklığı, başarısızlık, güvensizlik, yetersizlik, suçluluk, küçük düşme, utanç, korku ve inkar gibi olumsuz duygular yüksek oranda bulunmaktadır (77).

PE için psikoterapi, yöntem ve davranışları içeren kısa süreli psikoterapiler yanında bilişsel terapileri de içermektedir. Tedavide, semptomatoloji ve hangi şartlarda ortaya çıktığının

anlamını kavramak yanında ejakülasyon kontrolünün de öğrenilmesi amaçlanır. Psikoterapi; erkekler ve partnerlerine yardım ederek ejakülasyon kontrolünü geliştirme, iletişimi artırma, yaklaşmayı engelleyen durumları aşma, duygularıyla ve cinsel işleve engel olan düşüncelerle yüzleşme, ejakülasyonu erteleme veya kontrol etmede stratejiler öğrenme, performans anksiyetesini azaltma, cinsel performanslarında güven kazanma, işlev bozukluğunu kalıcılaştıran ve tetikleyen kişiler arası sorunları çözme ve cinsel repertuarı değiştirme gibi amaçlar içermektedir.

Bekar erkekler için de bireysel psikoterapi yapılabilmektedir. Ancak, kişiler arası dinamikler ile öğrenme ve çalışma olmadan erkekte psikoterapi uygulaması güçtür.

Psikolojik olarak sağlıklı ve motive çiftler için, birleştirilmiş psikoterapiden, kazanılmış veya yaşam boyu PE tedavisinde yararlanılabılır.

Kazanılmış ve yaşama boyu PE'si olan erkeklerde farmakolojik tedaviye psikoterapinin eklenmesi en iyi sonuçların alınmasını sağlayabilmektedir (77).

Diğer İlaçlar:

Alfa blokerler, sempatik tonusu düşürerek ejakülasyonu geciktirebilmektedir. Terazosin ve alfuzosin ile yapılmış bir çalışmada, ejakülasyon süresinin uzadığı saptanmıştır (23). Ek olarak, selektif alfa 1A adrenerjik reseptör antagonisti olan silodosin, emisyonu azaltarak ejakülasyonunda azalma veya anejakülasyona yol açabilmektedir (23,24).

Kombine opiyoid reseptör aktivasyonu ile serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu yapan santral etkili bir analjezik olan **tramadol** da ejakülasyonu geciktirebilmektedir. Tramadol, santral sinir sisteminde μ opiyod reseptör uyarımını ve 5-HT artımı sağlayarak ejakülasyonu uzatmaktadır. Tramadol, oral alındıktan sonra hızla emilir ve yarı ömrü 5-7 saattir. Analjezik

olarak 50-100 mg dozda günde 3-4 kez alınır. Analjezik amaçlı kullanıldığında (400 mg/gün doza kadar) konstipasyon, sedasyon ve ağız kuruluğu gibi yan etkileri vardır. Ayrıca, nefes alma sorunları yaratabilmektedir. Tramadol'un PE tedavisindeki 62 ve 89 mg dozlardaki etkinliği, ağızda dağılan tablet formülasyonunda plasebo kontrollü 12 haftalık bir çalışmada araştırılmıştır (78). İVEZ'i 2 dakikanın altında olan yaşam boyu PE'li olgularda, plasebo İVEZ'i 0.6 dakika (1.6 kat), tramadol 62 mg 1.2 dakika (2.4 kat) ve tramadol 89 mg 1.5 dakika (2.5 kat) uzatmıştır. Tramadol'un doz- yanıt etkisi bulunmamaktadır. Yan etkileri kabul edilebilir oralarda bulunmuştur. PE tedavisinde dapoksetine benzer orta düzeyde etkili bulunmuştur (78). Etkinliği ve tolerebilitesi daha geniş serilerde ve uzun süreli kullanımlarda araştırılmalıdır.

Yeni Tedavi Hedefleri

Dopamin Reseptör Antagonistleri: Özellikle genç Parkinson hastalarının %51.4'ünde PE bulunmaktadır (79). Dopamin agonistleri, hiperseksüaliteye yatkınlık oluşturmaları nedeniyle PE'ye yol açmaktadır. Selektif dopamin D3 reseptör antagonisti SB-277011, ratlarda emisyon ve ereksiyonu bozmadan ekspulsiyonu inhibe etmektedir (80). Dopaminin, cinsel uyarıyı arttırarak ejakülasyon zamanını kısaltması, PE tedavisinde dopamin antagonistlerinin yerini olabileceğini göstermektedir.

Rho-kinaz: Kalsiyum duyarlılığını arttırarak epididim, vaz deferens, prostat ve mesane boynu düz kaslarının kasılma gücünü arttırmaktadır. Rho-kinaz inhibitörü olan Y-27632, epididim ve vaz deferens kontraktilitesini azaltarak ejakülasyonu etkileyebilmektedir.

Pürinerjik Sistem: Vaz deferens ve prostat düz kas uyarılabilirliğini kontrol etmede görevleri olan pürinerjik reseptörler, PE tedavisinde yeni bir hedef olabilir. Sempatik sinir uyarımına vaz

deferensin verdiği kontraksiyon yanıtı, pürinerjik reseptör P2X agonistleri tarafından %60 oranında azaltılabilmektedir (81). P2X1-pürinerjik reseptörler, güvenli ve etkin bir tedavi hedefi olabilir. PE'li hastalarda, P2Y agonistlerinin de yararlı bir araç olabileceği öne sürülmüştür (81).

Relaksin: İnsüline benzer yapıda geniş bir etki spektrumuna sahip bir peptid olan relaksinin varlığı, seminal keseler ve vaz deferensin ampullasında gösterilmiştir (24). Vaz deferens ve testiste lokal olarak üretilen relaksin, otokrin ve parakrin bir ajan olarak etki etmektedir. Dolayısı ile, PE tedavisinde yeni bir tedavi hedefi olabilir.

Beta 3 Reseptör: Beta 3 reseptör agonisti olan mirabegron, aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılmaktadır. PE tedavisinde yeni bir hedef olma olasılığı test edilmelidir.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri: İmatinib, NO/cGMP yoluğu üzerinden korpus kavernozum düz kaslarını gevşetmektedir. Ratlarda ise, NO salgılanmasına bağlı olmadan erektil ve sistemik vazodilatör etki göstermektedir (24). Prostat düz kaslarını gevşeten imatinib, PE tedavisinde etkili olabilir.

B. GECİKMİŞ EJAKÜLASYON/ ANEJAKÜLASYON

Gecikmiş (inhibe veya retarde) ejakülasyon (GE) ve anejakülasyon, PE ye göre daha az sıklıkla görülmektedir ve bu alanda fazla çalışma bulunmamaktadır. Ancak erkek ve partneri için önemli sorunlar oluşturabilmektedir.

Tanım

GE için, açık ve kesin bir kriter tanımlanmamıştır. Ortalama İVEZ, 5.4 dakika olarak tanımlanırken; ereksiyon kaybı, yorulma, irritasyon ve partner rahatsızlığı gibi sorunlara yol açan 25-30 dakikanın üzerindeki bir süre, GE olarak

tanımlanabilmektedir (82-84). Ejakülasyon yetersizliği, olguların %25'inde yaşam boyu bir sorun iken, %75'inde ise sonradan kazanılmıştır. Her cinsel aktivitede veya bazen, durumsal olarak ortaya çıkabilmektedir. Kazanılmış GE'si olan erkeklerin çoğu masturbasyon ile orgazm olabilirken, diğerleri birçok nedenden dolayı bunu sağlayamamaktadır. Olguların %75'i, tek bir masturbasyon ile orgazm sağlarken diğerleri bunu başaramamaktadır.

Patofizyoloji

Ejakülasyonun santral kontrolünü veya vaz deferens ve mesane boynunun periferik sempatik desteğini, pelvik organların somatik efferent veya penisin somatik afferent sinir desteğini bozan; psikolojik, medikal veya cerrahi işlemler gecikmiş ejakülasyon, anejakülasyon veya anorgazmi nedeni olabilmektedir. Tablo 5'de, GE ve anejakülasyon yapan nedenler gösterilmiştir. GE, yaşlı erkeklerde psikojenik faktörler ile penisin afferent sinirlerinde ve Pacini korpusküllerinde dejenerasyon nedeniyle ortaya çıkarken, klinik pratikte en sık diyabetik otonomik nöropati, SSRI antidepressanlar ve major tranquilizanlar, radikal prostatektomi ve diğer pelvik cerrahiler ile spinal kord yaralanması sonucu oluşmaktadır(84). Spinal kord hasarında, ejakülasyon yeteneği ciddi şekilde bozulabilmektedir ve bu bozulma yaralanmanın seviyesi ve şiddetine bağlıdır. Ereksiyon kapasitesine benzemeyen şekli de, spinal kordun daha aşağı seviyelerindeki hasarlarda ejakülasyon yeteneği artmaktadır. Komplet üst motor nöron lezyonlu olguların %5'inden azında ejakülasyon korunmaktadır. Alt motor nöron lezyonlu ve torakolomber sempatik çıkışı normal olan erkeklerde, ejakülasyon oranı (%15) daha yüksektir. İnkomplet üst motor nöron lezyonlu olguların yaklaşık %22'sinde ve inkomplet alt motor nöron lezyonlu hastaların hemen tamamında ejakülasyon yeteneği korunmaktadır. Başarılı

TABLO 5. Gecikmiş ejakülasyon, anejakülasyon ve anorgazmi nedenleri

Konjenital	<ul style="list-style-type: none"> • Distal ejakülator kanal tıkanıklığı (Müller ve Wolf kanal kistleri) • Prune belly sendromu
Anatomik-cerrahi	<ul style="list-style-type: none"> • TURP ve TUİP • Radikal prostatektomi • Şiddetli arka uretra travması
Nörojenik	<ul style="list-style-type: none"> • Diyabetik nöropati • Multiple skleroz • Spinal kord yaralanması • Proktokolektomi • Bilateral sempatektomi • Abdominal aort anevrizma cerrahisi • Retroperitoneal lenf nod diseksiyonu
Enfeksiyon	<ul style="list-style-type: none"> • Cinsel yolla bulaşan uretritler • Genitoüriner tüberküloz • Şistozomiyazis
Endokrin	<ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadizm (primer veya sekonder) • Hipotiroidi
İlaçlar	<ul style="list-style-type: none"> • Alfa metil DOPA • Tiyazid diüretikler • Antidepressanlar (SSRI ve Trisklik) • Fenotiyazin • Yaygın alkol kullanımı • Selektif alfa 1A blokerleri (tamsulosin, silodosin)
Yaşlı erkek, psikojenik	<ul style="list-style-type: none"> • Penil afferent sinir dejenerasyonu

ejakülasyon yapma kapasitesindeki bu hastaların orgazm hisleri olmayabilir veya sıklıkla retrograd ejakülasyon ortaya çıkabilmektedir (84).

Değerlendirme-Tanı

GE ve anejakülasyonlu erkeklerin değerlendirilmesinde tam bir medikal, cerrahi ve cinsel öykü alınmalıdır. Kullandığı ilaçlar ve tedaviler sorgulanmalıdır. Fizik bakıda, genital organların (testis, epididim, vaz deferens) normal olup olmadığına, parmakla rektal muayenede orta hat kitle veya seminal kese dolgunluklarının

varlığı ile bulbokavernöz reflekse bakılmalıdır. Hastaların nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Bu olguların androjenik durumları tespit edilmeli, serum testosteron seviyesi ölçülmelidir. Öykü ve fizik bakı bulgularına göre ek laboratuvar testleri istenebilir. Ayrıca, orgazm sonrası idrar tetkiki ile retrograd ejakülasyon varlığının test edilmesi de önemlidir.

Tedavi

Tedavi, etiyolojiye göre yapılmalıdır. Üreme çağındaki erkeklerin tedavisinde partnerin de tedaviye eşlik etmesi gerekli olabilir. Tedavide; psikolojik eğitim, psikoterapi, farmakoterapi veya kombine tedaviler uygulanır. Üreme çağındaki erkeklerde üremeye yardımcı tedavi yöntemleri için sperm elde etme gerekliliği olabilir. Özellikle spinal kord yaralanmalı erkeklerde, lezyonun yerine göre penil vibrasyon veya elektroejakülasyon ile sperm elde etmek olanaklıdır.

Psikoterapi

Organik ve farmakolojik nedenler dışlanmış olgularda, psikolojik ve davranış eğitimi için psikoseksüel terapistler görev alabilir. Psikoterapi sonuçları, gecikmiş ejakülasyonun şiddetine ve hasta tarafından kabul edilebilirliğine bağlıdır. Cinsel eğitim, anksiyetenin azaltılması, genital uyarının arttırılması, rol yapma, masturbasyon, cinsel fantezi ve uyarılmanın yeniden düzenlenmesi gibi psikoterapi işlemleri uygulanır. Kanıt seviyesi düşük olgu serilerinde kullanıldıklarından bu tedavilerin başarısını değerlendirmek güçtür.

Farmakoterapi

Gecikmiş veya inhibe olmuş ejakülasyonun iyileştirilmesinde farmakoterapinin yeri sınırlıdır. Santral dopaminerjik, anti-serotonerjik veya oksitosinerjik etki ve periferik adrenerjik düzeneklerle ejakülasyonu kolaylaştıran ilaçlar kullanılabilmektedir (tablo 6). Ciddi yan etkileri

TABLO 6. GE/Anejakülasyonda kullanılan farmakolojik ajanlar

İlaç	Etki düzeneği	Doz	
		Günlük	Gerektiğinde
Kabergolin (Dostinex, Caberlin)	Dopamin reseptör agonisti (D2-reseptör)	0.25–2 mg günde iki kez	-
Amantadin (PK-Merz)	Zayıf non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti, antiviral	100–200 mg günde iki kez	100–400 mg (koitusdan önce 2 gün)
Psödoefedrin (Eksofed, Sudafed)	Sempatomimetik	-	60-120 mg (koitusdan 1-2 saat önce)
Midodrin	Alfa1 adrenerjik agonist	7.5-15 mg/gün	-
Reboksetin (Edronax)	Norepinefrin gerialım inhibitörü	4-8 mg	-
Bupropion (Wellbutrin, Zyban)	Norepinefrin-dopamin gerialım inhibitörü, anti-depresan	150 mg/gün veya günde iki kez	-
Buspiron (Buspon)	Parsiyel 5HT1A agonisti D2 antogonisti	5-15 mg/gün veya günde iki kez	-
Siproheptadin (Prakten, Sipraktin)	Antihistaminik, antikolinerjik, antiserotonerjik	-	4-12 mg (koitustan 3-4 saat önce)
Oksitosin	Oksitosinerjik	-	24 IU intranazal spray, koitus sırasında

ve etki profillerinin düşük olması nedeniyle, bu ilaçlardan hiçbirisi GE/anejakülasyon için ruhsatlı değildir. Psikojenik ve nöropatik GE tedavisinde ise sonuçlar daha kötüdür (84).

C. ORGAZM BOZUKLUKLARI

DSM V'de erkek orgazm bozukluğu, "normal bir cinsel uyarılma sonrası geçici veya kalıcı şekilde orgazmın gecikmesi veya olmaması" şeklinde tanımlanmıştır (31). Tanım için klinisyenin; hastanın yaşını, yeterli ve yoğun bir şekilde cinsel olarak uyarılmış olup olmadığını ve uyarım süresini bilmesi gerekmektedir.

Ejakülasyon ve orgazm iki ayrı olay olmasına rağmen, genellikle aynı anda ortaya çıkmaktadır. Ejakülasyon genital organlarda olurken, orgazm serebral bir olaydır. Kadında orgazm, subjektif bir duyum olarak algılanırken, erkekte genital belirtileri (ejakülasyon) olabilen bir duyum olarak tanımlanmaktadır.

Erkek orgazm bozukluklarıyla ilgili tanı, organik etiyoloji, psikolojik durum, kazanılmış veya yaşam boyu olup olmaması gibi konular halen tartışmalıdır.

Organik Nedenler

Ejakülasyonu geciktiren veya yok eden tüm nedenler, orgazmı da geciktirebilmekte veya anorgazmi yaratabilmektedir. Orgazm dorsal penil sinirlerle taşınan duyunun beyinde oluşturduğu duyumlama ve spinal kord refleksi şeklinde kendini gösterdiği için, "nörojenik kaynaklı ejakülasyon gecikmesi" veya "anejakülasyonda orgazmik bozukluklar" olarak da tanımlanabilmektedir. Ejakülasyon bozukluğuna yol açan spinal kord yaralanması, en sık görülen nörojenik nedendir. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, aort anevrizması cerrahisi gibi periaortik cerrahiler ve radikal prostatektomi gibi pelvik cerrahiler sonucu da ejakülasyon bozulabilmektedir. Diyabet, alkol ve multiple skleroza bağlı periferik nöropatiler

de ejakülasyon bozukluklarına yol açmaktadır. Ejakülasyonu geciktirerek orgazm ile ilgili sorunlara yol açan birçok ilaç vardır. Bunlar; antihipertansif ve antiadrenerjikler, trisiklik antidepressanlar, monoamino oksidaz inhibitörleri, SSRI ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri gibi ilaçları kapsamaktadır. Anti depresanlardan bupropion, mirtazapin ve nefazodon, ejakülasyonu çok az geciktirmektedir. Haloperidol, olanzapin, quetiapin ve risperidon gibi antipsikotik ilaçlar da ejakülasyonu geciktirmektedir.

Yaşlanma ile, erkek orgazmik bozukluklarının görülme sıklığının arttığı ile ilgili çelişkili veriler vardır. Yaşlanma ile artan orgazm sorunları, penil sensivitesindeki azalmaya, dolayısı ile gecikmiş ejakülasyona bağlı olabilmektedir.

Psikojenik Nedenler

Psikotrop ajanlar dışında, psikiyatrik hastalıklara bağlı orgazm bozuklukları çok nadir görülmektedir. Cinsel uyarımın erotik materyal veya vibrasyon ile arttırılmaya çalışıldığı bazı erkeklerde ejakülasyon-orgazm sorunu olabilmektedir. Penil duyu kaybı ve sinir iletiminde sorun olmayan bazı erkeklerde idiyosenkrotik masturbasyon tekniklerinin, orgazm bozukluğu veya anorgazmi yaptığı öne sürülmüştür (82). Kendi kendine cinsel uyarımı partner uyarımından daha yoğun olan erkeklerde de partner ilişkisinde orgazm gecikebilmekte veya olmayabilmektedir. Psikofizyoloji laboratuvarında test edilen 1400 erkeğin 25'inde, idiyopatik gecikmiş ejakülasyon saptanmıştır (83). Normal gruba göre ejakülasyon yapamayan bu erkeklerin görsel cinsel uyarım (VSS) ile kombine edilmiş vibrotaktik uyarıma penil erektil yanıtları azalmış olarak bulunmuştur. Ayrıca bu erkekler, subjektif olarak daha az cinsel uyarılma bildirmelerine rağmen, ilişki memnuniyetleri normal erkeklerden farklı değildir. Bazı yazarlar ise, ejakülasyon bozuklukları ile orgazm ile ilgili hastalıkların nörobiyolojik kaynaklarının ben-

zer olduğunu öne sürmüştür (84). Bu yazarlar, PE ile erkek orgazm bozukluklarının, ejakülasyon eşliğinin nörobiyolojik varyantları olduğunu ve oluşmasında psikolojik faktörlerin çok az öneminin olduğunu savunmuşlardır. Genel popülasyonda ejakülasyon gecikmesi normal olarak dağılırken, PE ve erkek orgazm bozuklukları ise bunların çok uç bir varyantıdır. Sonuç olarak, erkek orgazm bozukluklarının etiyolojisi (psikojenik veya nörobiyolojik) hakkında sınırlı bilgi vardır.

Ayrırcı Tanı (Biyolojik vs Psikolojik)

Erkek orgazm bozukluğunun anektodal özellikleri; masturbasyon ile ejakülasyon olurken koitus ile olmaması, ejakülasyonsuz uzun süreli ereksiyon, intravajinal ejakülasyon olmaz iken gece boşalmalarının olmasıdır (85). Erkek orgazm bozukluklarının gecikmiş ejakülasyondan psikojenik ayrırcı tanısı ile ilgili bilgi yoktur. Pratikte, organik etiyolojilerin elenmesi ile psikojenik erkek orgazm bozukluğu tanısı konulmaktadır. Ayrıca, gecikmiş ejakülasyon için de organik etiyolojiler ile ilgili katı kriterlerin olmaması da ayrırcı tanıda sorun yaratmaktadır. Dolayısıyla, orgazm bozukluğu olan bir erkeğin psikojenik-psikoterapötik tedavisi de kanıta dayalı olmayacaktır. Ejakülasyonun masturbasyon ile olurken, koitus ile olmaması olayın büyük olasılıkla psikolojik olduğunu göstermektedir. Multiple skleroz, genital sinir lezyonları gibi bilinen hastalıklarda ise etiyoloji organik kökenli olacaktır.

Anorgazmi ve Gecikmiş Ejakülasyon için Kriterler

Göreceli olarak daha az görülen anorgazmi veya gecikmiş ejakülasyon için gerçek tanı kriterleri yoktur. Gecikmiş ejakülasyonlu erkeklerde ortalama ejakülasyon geciktirme süresini (İVEZ) bilmiyoruz. Cinsel Tutumlar ve Davranışların Global Araştırılması (GSSAB) ça-

lışmasında, batı Avrupa'da 12 ay içinde 40-80 yaş grubu erkeklerin %9'unda orgazma ulaşmama yakınması saptanmıştır (34). Ejakülasyon gecikmesi veya anorgazmi, erkekler için nadir görülen dönemsel bir sorun olabilir ve hekim yardımına gerek duyulmayabilir. Cinsel ilişkilerinde %75 ve daha fazla sayıda ortaya çıkmayan bir olayı kimse sıklıkla rapor etmeyebilir. Ejakülasyon gecikmesi veya orgazm olamama prevalansı; Kuzey Avrupa ve Güney Avrupa'da %1.6, Avrupa dışı batıda %2.7, Güney Amerika'da %1.9, Ortadoğu'da %1.1, Doğu ve Güney Doğu Asya'da sırasıyla %2.8 ve %2.1 oranında bulunmuştur (34). Bir başka epidemiyolojik araştırmada, İngiltere'de erkeklerin %5.3'ü, önceki yıl bir ay süreyle orgazma ulaşamadıklarını rapor ederken, bunların sadece %0.7'si son altı ayda sorunlarının sürdüğünü belirtmiştir (86). Dolayısıyla, orgazm bozuklukları dönemsel olabilmektedir.

Türkiye'nin de içinde olduğu beş ülkede yapılan çalışmada, İVEZ, 55 saniye ile 44.1 dakika arasında, ortalama 5.4 dakika olarak bulunmuştur (38). Bu çalışmada, erkek orgazm bozukluğu için eşik değer 22.36 ±2 dakika olarak saptanabilmiştir. Ancak, erkeklerin bazıları ejakülasyonunu 22 dakika geciktirebilirken, bazıları da 10 dakika içinde boşalamaz ise sıkıntı duyabilmektedir. Dolayısıyla, bu eşik değer sorunlu olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca, cinsel ilişki biçimi de ejakülasyon süresini etkileyebilmektedir.

Süre, çıkış zamanı, ejakülasyonla ilişkisi, cinsel ilişki biçimi (oral, vajinal, anal, vs.) değişiklikleri nedeniyle, erkek orgazm bozukluklarının kesin tanı kriterleri geliştirilememiştir. Bunun birçok nedeni vardır (85):

1. Preadölesanlarda ejakülasyonsuz orgazm olabilmektedir,
2. Bazı erişkin erkeklerde, ejakülasyondan birkaç saniye sonrasına kadar orgazm olmaya bilmektedir,
3. Ejakülasyon yapamayan birçok erkek orgazm olabilmektedir,

4. Prostatektomili erkeklerde, ejakülasyon olmadığı halde orgazm olabilmektedir,
5. Hipogonadik erkekler, ejakülasyon sorunu çekerken, orgazm olabilmektedir,
6. Paraplejikler, ejakülasyonsuz "fantom orgazm" olabilmektedir,
7. Bazı erkekler, ejakülasyondan önce birçok kez orgazm olabilmektedir,
8. "Anestetik ejakülasyon" durumunda, erkekler ejakülasyon olabilir ancak orgazm hissi duymayabilir.

D. EJAKÜLASYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA CİNSEL İŞLEVLER

Bu bölümde, en sık görülen ejakülasyon bozukluğu olan PE'li erkeklerde cinsel işlevler tartışılacaktır.

Uyarılma

Önceki dönemlerde PE'li erkeklerde aşırı cinsel uyarılabilirlik olduğu öne sürülürken, PE'li erkekler ile kontrolleri arasında görsel cinsel uyarılmaya (VSS) erektil yanıtın farklı olmadığı gösterilmiştir. PE'li erkeklerde, VSS sırasında daha erken ve daha güçlü ereksiyonlar ile büyük olasılıkla daha erken boşalma olmaktadır. Ancak PE'li erkeklerde, VSS ile birlikte penil vibrotaktil uyarımın daha hızlı ejakülasyona yol açtığı anlaşılmıştır (87). Ancak, PE'li erkeklerde penil duyu hipersensitivitesi kavramı, normallere göre penis yüzeysel dokunsal reseptörlerin sayı ve duyarlılıklarında farklılık olmaması ile geçersizleştirilmiştir. Gerçekten de, PE ve ED'si olan erkekler normal erkeklerle göre daha düşük penil duyarlılığa sahip olmalarına karşın erken boşalabilmektedir. PE'li erkekler ve kontrollerin psikoseksüel uyarım ve penil vibrotaktil uyarıma verdikleri yanıtlar farklı olsa da işlevsel niteliği ayırt edilememektedir. Dolayısıyla, PE'li erkeklerde cinsel uyarıma verilen erektil yanıt, normal kişilerinkinden farklı değildir.

PE'li Erkeklerde Ereksiyon

PE'li erkekler, normallere göre daha kısa boşalmayı geciktirme sürelerine sahip olmalarına rağmen, daha güçlü ve daha hızlı penil tümesans göstermemektedir. Aksine, cinsel uyarıma daha zayıf erektil yanıtlar verebilmektedirler. Normalde, tam ereksiyon ile vajinal giriş ve koitus veya masturbasyonun başlamasını takiben belirli bir süre (İVEZ) sonra boşalmanın olmasına rağmen, PE'li erkekler daha hızlı boşalacağından, normallere göre vajinal giriş için yeterli sertleşme ve sertleşmeyi sürdürmede güçlük çekebilmektedirler.

Çok sayıdaki çalışma, ED ve PE'nin sıklıkla birlikte görüldüğünü göstermektedir (34-39). Bu iki durum sadece anksiyete gibi ortak etiyoloji ile ortaya çıkmamaktadır, ayrıca biri diğeri ne neden olan bir kısır döngü de yaratabilmektedirler. Artmış sempatik aktivite, PE ve ED ile sonuçlanmaktadır. PE'si olan ve olmayan erkeklerde ED sıklığı sırasıyla %31.9 ve %11.8 olarak rapor edilmiştir (35). Başka bir çalışmada ise, PE'li erkeklerde ED görülme oranınının 3.7-11.9 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (34). İki plasebo kontrollü, çift kör dapoksetin çalışmasında (İVEZ, 2 dakikanın altında), yaşam boyu ve kazanılmış PE'si olan erkeklerde sırasıyla %15 ve %24 oranında ED saptanmıştır (62). Hafif ED'li erkekler, ED'si olmayan ve yaşam boyu PE'si olan erkeklerle göre, ejakülasyonun kontrolünde daha çok zorlanmaktadır(88). ED'si olan erkeklerde, PE semptomları daha şiddetlidir. Yaşam boyu PE ve ED'si olan erkeklerde ED şiddeti (SHIM skoru) ile PE şiddeti (İVEZ) arasında önemli korelasyon bulunmuştur. SHIM skoru normal ve düşük olanlarda geometrik ortalama İVEZ, sırasıyla 18 ve 11 saniye olarak bulunmuştur (88). ED, yaşam boyu PE için komorbideite veya etiyolojik faktör olarak düşünülmezken, kazanılmış ED için bir etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. ED'li erkekler, performans anksiyetesine bağlı olarak erken boşalmakta

veya tümesans kaybolmadan, kısa sürede ejakülasyonu tamamlamak istemektedir. Buna karşın, PE'li erkeklerde boşalmayı geciktirmek için uyarılma düzeylerini düşürme çabası erek-siyon kaybına neden olabilmektedir.

Komorbid ED ve PE'li erkeklerde her iki antitenin şiddeti daha yüksek olacağından bu erkeklerde cinsel tatmin ve tedaviye yanıt daha düşük olacaktır.

Kaynaklar

1. Master VA, Turek PJ. Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28(2):363-75.
2. Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu Rev Sex Res* 2005; 16:190-216.
3. Nguyen HT, Etzell J, Turek PJ. Normal human ejaculatory duct anatomy: a study of cadaveric and surgical specimens. *J Urol* 1996; 155(5):1639-42.
4. Eisenberg ML, Walsh TJ, Garcia MM, Shinohara K, Turek PJ. Ejaculatory duct manometry in normal men and in patients with ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 2008; 180(1):255-60.
5. McNeal JE. Prostate. In: Sternberg SS, ed. *Histology for pathologists*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;997-1017.
6. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; 2:35-49.
7. Netter FH. *Atlas of human anatomy*. Summit, New Jersey: CIBA-GEIGY Corporation; Sect. 5, Plate 361, 1989.
8. Asci R. Prostat anatomisi. Prostatın Benign Hastalıkları Editörler: Kadioğlu A, Asci R, Semerci B, Orhan İ, Çayan S, Yaman Ö, Usta MF. *Türk Androloji Derneği Yayını*, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2009; 7-10.
9. Karam I, Moudouni S, Droupy S, Abd-alsamad I, Uhl JF, Delmas V. The structure and innervation of the male urethra: histological and immunohistochemical studies with three-dimensional reconstruction. *J Anat* 2005; 206(4):395-403.
10. Yuçel S, Baskin LS. An anatomical description of the male and female urethral sphincter complex. *J Urol* 2004; 171(5):1890-7.
11. Karam I, Droupy S, Abd-alsamad I, Korbage A, Uhl JF, Benoit G, Delmas V. The precise location and nature of the nerves to the male human urethra: histological and immunohistochemical studies with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol* 2005; 48(5):858-64.
12. Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. *J Sex Med* 2011; 8(Suppl 4):310-5.
13. Peeters M, Giuliano F. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. *Neurosci Bio-behav Rev* 2008; 32(3):438-53.
14. Nagai A, Watanabe M, Nasu Y, Iguchi H, Kusumi N, Kumon H. Analysis of human ejaculation using color Doppler ultrasonography: a comparison between antegrade and retrograde ejaculation. *Urology* 2005; 65(2):365-8.
15. Shafik A, Shafik AA, El Sibai O, Shafik IA. Electromyographic study of ejaculatory mechanism. *Int J Androl* 2009; 32(3):212-7.
16. Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. The spinal pattern generator for ejaculation. *Brain Res Rev* 2008; 58(1):106-20.
17. Putnam SK, Du J, Sato S, Hull EM. Testosterone restoration of copulatory behavior correlates with medial preoptic dopamine release in castrated male rats. *Hormones and Behavior* 2001; 39:216-224.
18. Putnam SK, Sato S, Hull EM. Effects of testosterone metabolites on copulation and medial preoptic dopamine release in castrated male rats. *Hormones and Behavior* 2003; 44:419-426.
19. Arletti R, Bazzani C, Castelli M & Bertolini A. Oxytocin improves male copulatory performance in rats. *Hormones and Behavior* 1985; 19:14-20.
20. Jern P, Westberg L, Johansson A et al. Are single nucleotide polymorphisms in the oxytocin and vasopressin 1A/1B receptor genes likely candidates for variation in ejaculatory function? *BJU Int* 2012; 110(11): 1173-1180.
21. Clement P, Bernabe J, Compagnie S et al. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: a multi-level site of action. *Br J Pharmacol* 2013; 169:1477-1485.
22. Shinghal R, Barnes A, Mahar KM et al. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, fixed-dose study. *J Sex Med* 2013; 10:2506-2517
23. Giuliano F and Clement P. Pharmacology for the Treatment of Premature Ejaculation. *Pharmacol Rev* 2012; 64:621-644
24. Gur S and Sikka SC. The characterization, current medications, and promising therapeutics targets for premature ejaculation. *Andrology* 2015; 3:1-16.
25. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(9):1377-9.
26. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: Clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989;15:130-4.
27. Waldinger MD, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. *J Sex Med* 2009;6:2888-95.
28. Waldinger M, Hengeveld M, Zwinderman A, Olivier B. An empirical operationalization of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998;2:287-93.

29. Althof S, Abdo C, Dean J, et al. International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:2947-69.
30. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *J Sex Med* 2014; 11(6):1423-41.
31. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Fifth Edition, Washington DC, 2013.
32. Waldinger MD. History of premature ejaculation. In: Jannini EA, McMahon CG, Waldinger MD, eds. Premature ejaculation: From etiology to diagnosis and treatment. New York: Springer; 2013:5-24.
33. Laumann E, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *J Am Med Assoc* 1999;281:537-44.
34. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;17:39-57.
35. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: Prevalence, comorbidities and Professional help-seeking. *Eur Urol* 2007;51:816-24.
36. Shaeer O, Shaeer K. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): Ejaculatory function, penile anatomy, and contraceptive usage among Arabic-speaking Internet users in the Middle East. *J Sex Med* 2012;9:425-33.
37. Shaeer O. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): The United States of America in 2011 chapter III-premature ejaculation among English-speaking male internet users. *J Sex Med* 2013;10:1882-8.
38. Waldinger M, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer D, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005; 2:292-7.
39. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, et al. The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *J Sex Med* 2011;8:1177-85.
40. Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, et al. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: A large observational study in china. *J Sex Med* 2013;10:1874-81.
41. Zhang X, Gao J, Liu J, Yip PS. Distribution and factors associated with four premature ejaculation syndromes in outpatients complaining of ejaculating prematurely. *J Sex Med* 2013;10:1603-11.
42. Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF, Balbay MD. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. *J Sex Med* 2010;7:810-5.
43. Waldinger M. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 1998; 168:2359-67.
44. Waldinger M, Rietschel M, Nothen N, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet* 1998;8:37-40.
45. Janssen P, Bakker S, Rethelyi J, et al. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009;6:276-84.
46. Ozbek E, Otunctemur A, Simsek A, et al. Genetic polymorphism in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region and response to serotonin reuptake inhibitors in patients with premature ejaculation. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69(11):710-3.
47. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med* 2014; 2(2):60-90.
48. Santtila P, Jern P, Westberg L, et al. The dopamine transporter gene (DAT1) polymorphism is associated with premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:1538-46.
49. Corona G, Jannini EA, Lotti F et al. Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. *Int J Androl* 2011; 34:41-48.
50. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:431-444.
51. Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, Kruger THC. The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33:591-600
52. Clement P, Bernabe J, Compagnie S et al. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: a multi-level site of action. *Br J Pharmacol* 2013; 169:1477-1485
53. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6:1457-1466
54. Cahangirov A, Cihan A, Murat N, Demir O et al. Investigation of the neural target level of hyperthyroidism in premature ejaculation in a rat model of pharmacologically induced ejaculation. *J Sex Med* 2011; 8:90-96
55. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E et al. Multi-center study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6472-6479.

56. Carosa E, Di Sante S, Rossi S, Castri A et al. Ontogenetic profile of the expression of thyroid hormone receptors in rat and human corpora cavernosa of the penis. *J Sex Med* 2010; 7(4 Pt 1):1381-1390.
57. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A, Ustundag B, Ayar A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation. *Arch Androl* 2002;48:345-50.
58. Pu C, Yang L, Liu L, Yuan H, et al. Topical anesthetic agents for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2013; 81:799-804.
59. Modi NB, Nath R, Staehr P, Gupta SK et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and electrocardiographic effects of dapoxetine and moxifloxacin compared with placebo in healthy adult male subjects. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:634-642
60. Modi NB, Dresser MJ, Simon M et al. Single and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:301-309.
61. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011; 8:524-539.
62. Porst H, McMahon CG, Althof SE, Sharlip I et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *J Sex Med* 2010; 7:2231-42.
63. Simsek A, Kirecci SL, Kucuktopcu O, Ozgor F et al. Comparison of paroxetine and dapoxetine, a novel selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl* 2014; 16:725-727.
64. Lee WK, Lee SH, Cho ST, Lee YS et al. Comparison between on-demand dosing of dapoxetine alone and dapoxetine plus miodenafil in patients with lifelong premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Sex Med* 2013; 10:2832-41
65. McMahon CG, Giuliano F, Dean J, Hellstrom WJ et al. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med* 2013; 10:2312-2325
66. Jannini EA, McMahon C, Chen J, Aversa A, Perelman M. The controversial role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2011; 8:2135-43.
67. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005; 2:368-75
68. Aversa A, Pili M, Francomano D, Bruzziches R et al. Effects of vardenafil administration on intravaginal ejaculatory latency time in men with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2009; 21:221-7.
69. Mathers MJ, Klotz T, Roth S, Lümnen G, Sommer F. Safety and efficacy of vardenafil versus sertraline in the treatment of premature ejaculation: a randomized, prospective and crossover study. *Andrologia* 2009; 41:169-75.
70. Gokce A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lifelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study. *BJU Int* 2011; 107:1274-7.
71. Mattos RM, Marmo Lucon A, Srougi M. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urol Int* 2008; 80:162-5.
72. Aydur E, Gungor S, Ceyhan ST, Tahmaz L, Baser I. Effects of childhood circumcision age on adult male sexual functions. *Int J Impot Res* 2007; 19(4):424-31
73. Gallo L, Perdonà S, Gallo A. The role of short frenulum and the effects of frenulectomy on premature ejaculation. *J Sex Med* 2010; 7(3):1269-76.
74. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2004; 16(6):547-51.
75. Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, Moon DG. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2008; 20(4):425-8
76. Basal S, Goktas S, Ergin A, Yildirim I, Atim A, Tahmaz L, Dayanc M. A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency. *J Androl* 2010; 31(2):126-30.
77. Abdo CHN. The psychodynamic approach to premature ejaculation. *Premature Ejaculation*. First Edition. Editors: Jannini EA, McMahon CG, Waldinger MD. Milan, Springer-Verlag Italia. 2013; 221-227.
78. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV; Tramadol ODT Study Group. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol* 2012; 61(4):736-43.
79. Jitkriksadukul O, Jagota P, Bhidayasiri R. Postural instability, the absence of sexual intercourse in the past month, and loss of libido are predictors of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21:61-7.
80. Clement P, Pozzato C, Heidbreder C, Alexandre L, Giuliano F & Melotto S. Delay of ejaculation induced by SB-277011, a selective dopamine D3 receptor antagonist, in the rat. *J Sex Med* 2009; 6:980-988.
81. Mulryan K, Gitterman DP, Lewis CJ, Vial C et al. Reduced vas deferens contraction and male infertility in mice lacking P2X1 receptors. *Nature* 2000; 403(6765):86-9.

82. Perelman M, Rowland D. Retarded ejaculation. *World J Urol* 2006; 6:645–52.
83. Rowland D, Keeney C, Slob A. Sexual response in men with inhibited or retarded ejaculation. *Int J Impot Res* 2004;16:270–4.
84. Waldinger D, Schweitzer D. Retarded ejaculation in men: An overview of psychological and neurobiological insights. *World J Urol* 2005;23:76–81.
85. Segraves RT. Considerations for a better definition of male orgasmic disorder in DSM V. *J Sex Med* 2010;7:690-9.
86. Mercer C, Fentonm K, Johnson A, et al. Sexual function problems and help seeking behavior in Britain: National probability survey. *Br Med J* 2003; 327:426-7
87. Rowland DL, Cooper SE, Slob AK, Houtsmuller EJ. The study of ejaculatory response in the psychophysiological laboratory. *J Sex Res* 1997; 34:161-166.
88. McMahon CG. Screening for erectile dysfunction in men with lifelong premature ejaculation-Is the Sexual Health Inventory for Men (SHIM) reliable? *J Sex Med* 2009; 6:567-73.

Erkek Yaşamının Belli Dönemlerinde Cinsel Yaşam

13

Özer Güzel • Hüseyin Cihan Demirel • Yılmaz Aslan

İçindekiler

A. Yaşlı Erkeklerde Cinsel Yaşam	251	2. Cinsel İstekte Azalmaya Bağlı Olarak	
Cinsellik Nedir?	251	Gelişen Cinsel Aktivitelerde Azalma	260
Yaşlanma ve Cinsellik.	252	3. Eretil Fonksiyonlardaki Bozukluklar	261
Tedavi	253	4. Ejakülasyon Bozuklukları	261
B. Adolesan Erkeklerde Cinsel Yaşam	255	Prematür Ejakülasyon.	262
Preadolesan Dönem	256	Gecikmiş Ejakülasyon.	262
Orta Adolesan Dönem.	257	Anejakülasyon	262
Geç Adolesan Dönem	257	Retrograd Ejakülasyon	263
C. İnfertil Erkeklerde Cinsel Yaşam	259	Kaynaklar	263
1. İnfertilitenin Psiko-cinsel Etkileri	259		

A. YAŞLI ERKEKLERDE CİNSEL YAŞAM

Cinsellik nedir?

Cinsellik; kişiler arasında iletişimle başlayıp, isteği, duyguları, uyarılmayı, davranışları, birleşmeyi ve karşılıklı zevk almayı kapsayan oldukça geniş bir kavramdır. Maslow'un ihtiyaçlar hiyerarşisinde cinsellik, piramidin en temelinde yer alan en ilkel fizyolojik gereksinimlerden biri olarak tanımlanmaktadır (1). Fakat cinsellik, sa-

dece kişinin cinsel arzusu ve davranışı şeklinde tarif edilmemelidir. Cinsellik; kişilerin cinsel bilgilerini, inanışlarını, tutumlarını ve toplumların değer yargılarını da içeren geniş bir kavramdır. Bazı toplumlarda cinsellik ile ilgili konular her yaş grubunda rahatça konuşulabilirken, özellikle kapalı toplumlarda bir çok konu hala tabu olarak görülmektedir. Bu durum, özellikle genç yaş grubunda yanlış öğretilere ve davranışlara neden olmakla birlikte, yaşlı nüfusta ise cinsel

sorunların yaşlanmanın doğal süreci olarak kabulü, utanma, korku ve tedavi için hekime başvurmama gibi yanlış tutumları beraberinde getirebilmektedir (2-4).

Yaşlanma ve Cinsellik

Yaşlanmak, asıl olarak doğumdan önce başlayan ve belli bir süre sonra hızlanarak, organ ve sistem işlevlerinin bozulması sonucunda ölümün meydana gelmesi ile sonlanan bir süreç olarak tarif edilebilmektedir. Yaşlanmanın belirleyicileri; genetik ve hüresel düzeydeki belirleyiciler, yani kişinin doğuştan sahip olduğu yapısal özellikleridir. Ancak, çeşitli önlemler ile bu sürecin uzunluğu ve nasıl olacağı yönetilebilmektedir. Bu önlemler; güvenli, sağlıklı bir çevrede yaşamak, uygun beslenmek, egzersiz yapmak, sağlıklı zihinsel yapı için gerekli sağlıklı sosyal ilişkiler kurmak, sigara ve alkolden uzak kalmak, düzenli sağlık kontrollerinden geçmek, kronik hastalıklardan korunmayı sağlamak ve kronik hastalıklar için gerekli medikal tedavileri uygun şekilde kullanmak şeklinde özetlenebilmektedir. Günümüzde, tanı ve tedavi yöntemlerinin giderek gelişmesine bağlı olarak insan hayatı gittikçe uzamakta ve ölüm oranları azalmaktadır. Bununla birlikte, doğurganlığın da azalmasıyla yaşlı nüfus artmakta ve çağımız "yaşlanma çağı" olarak nitelendirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılı verilerine göre; 2000 yılında, 65 yaş üstü erkek nüfusu 35 milyon iken, 2020' de 54.6 milyon, 2050' de ise 86.7 milyon olacağı öngörülmektedir (2,5). Gelecek 25 yıl, Avrupa'da yaşlı nüfusta % 80, doğurganlıkta ise %3 artış olacağı tahmin edilmektedir. Avrupa'da 2050 yılında 65 yaş üstü nüfusun, toplam nüfusun % 25'ine ulaşacağı öngörülmektedir. Türkiye'de 1965'de 54 yıl olan ortalama insan ömrünün, Birleşmiş Milletlerin 2003 yılı raporunda erkeklerde 67, kadınlarda ise 72 yıla çıktığı bildirilmiştir (6).

Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte, uzayan yaşam süresine bağlı olarak çeşitli organ ve sis-

temlerde kaçınılmaz sorunlar görülmeye başlanmaktadır (görme, işitme gibi bedensel duyu ve hafıza ve psikosomatik işlevlerde değişen düzeyde kayıplar, obezite, inkontinans, osteoporoz, solunum ve kardiyak sistem bozuklukları, böbrek yetmezliği gibi). Bütün bu değişimlere bağlı olarak, doğrudan ya da dolaylı şekilde cinsel işlevlerde de bozulmalar olabilmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada 9. dekad ve üzeri erkeklerin yarısından çoğunda cinsel isteğin, %15'inde ise cinsel aktivitenin devam ettiği gösterilmiştir (7). Başka bir çalışmada ise, erkeklerin %63'ünün 80 yaş ve hatta sonrasında bile cinsel bakımdan aktif kalabileceği, üstelik cinsel faaliyetin sürdürülmesinin insanın fiziksel ve ruhsal sağlığı üzerinde de bir çok olumlu etkisinin olabileceği gösterilmiştir (8).

Cinsel işlevlerdeki değişiklikler kadında ve erkekte birbirine çok benzemektedir. Kadınlarda, genellikle orta yaş ve üzerinde görülen menopoz ile birlikte üremenin ani kaybı ile cinsel istek ve işlevlerde aniden azalma şeklinde ortaya çıkarken, erkeklerde azalmış fertilitate rağmen hormonal bir problem olmaması halinde istek ve işlevler devam etmektedir (9).

Yaşlanan erkekte cinsel işlevlerde azalmanın birçok sebebi vardır. Bunların en başında, hormonal sebepler gelmektedir (androjen yetmezliği veya testosteronun salınımındaki diurnal ritmin bozulması vb.) (10,11). Ayrıca, tüm sistemleri etkileyen kronik hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği vb.), nörolojik hastalıklar (serebrovasküler hastalıklar, demiyelinizan hastalıklar, parkinson, alzheimer vb.), psikiyatrik hastalıklar, kullanılan ilaçlar (antihipertansifler, bazı diüretikler, statinler, beta blokerler, H₂ reseptör blokerleri, antipsikotikler, antikonvülzanlar vb.), geçirilmiş cerrahiler, beslenme ve uyku düzensizlikleri, psikolojik problemler (sosyal hayatta başarısızlık, partner memnuniyetsizliği, partner kaybı, kendinde veya partnerde organ kayıpları veya fiziksel

değişiklikler vb.) de yaşlanan erkekteki cinsel işlevlerde azalmaya yol açabilmektedir (12,13).

Sağlıklı erkekte cinsel yanıt döngüsü; uyarılma evresi, plato evresi, orgazm evresi, çözülme evresi şeklinde olmalıdır. Fakat vücut yaşlandıkça, yukarıda saydığımız bir çok sebebe bağlı olarak libido kaybı, ereksiyonda azalma ve ejakülasyon bozuklukları meydana gelmektedir (7). Libidodaki azalma, organik veya psikolojik sebeplere bağlı olabilmektedir. Organik sebepler genel olarak testosteron düzeyindeki değişikliklere (14) veya androjen reseptörlerinin androjen duyarlılığının azalmasına ve periferik nörotransmitter düzeyindeki değişimlere bağlıdır (2). Psikolojik ve davranışlar sebepler ise, performans kaybı korkusuna bağlı olabileceği gibi kişinin içinde yaşadığı toplumun kültürel, dini, etnik temellerine ve kişinin kendi sosyo-ekonomik ve psiko-sosyal şartlarına veya partnerine bağlı olabilir (15,16). Örneğin, her konuda çok iyi anlaşılan bir partnerin kaybı (boşanma, ölüm) veya yeni partnere alışamama veya aradaki yaş farkının fazla olması (2,5), libidoda azalmaya sebep olabileceği gibi emeklilik sonrası maddi kaygılar veya artık işe yaramama ve ölüme yaklaşma duygusu da diğer bir sebep olabilir (17,18).

Yaşlanmayla birlikte azalan diğer bir değişim de ereksiyon kalitesinde meydana gelmektedir. Androjen yetmezliğinin yanı sıra, yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen miyelinli sinir liflerinin dansitesinde azalma, korpus kavernozumlardaki düz kas liflerinin oranında azalma (düz kas oranı 40 yaş altında %46 iken, 60 yaş üzerinde %35'e kadar düşmekte) ve bağ dokusunda kollajen birikimi, bunlara bağlı olarak penis elastisitesinde azalma ve tam gevşeyememe meydana gelmektedir. Elastisite kaybı penil hemodinamiyi bozar ve veno-oklüziv mekanizma düzenli çalışmaz. Koitusa engel olmasa bile penil rijidite azalabilir. Yine, hormonal sebeplerden nitrik oksit sentaz enziminde azalma meydana gelir (19). Ayrıca, psikolojik

ve sosyal faktörler libido azalmasına sebep olduğu gibi birbiri ile oldukça sıkı ilişkili olan bu mekanizmada benzer şekilde ereksiyonu kötü yönde etkilemektedir. Penil duyarlılıkta da azalma olur, bu nedenle uyarılma ile ereksiyona geçiş süresi uzar. Daha önceleri görsel ve işitsel uyarılar ereksiyonu başlatmada yeterli olabiliyor iken artık doğrudan fiziksel uyarılma gerekli hale gelir. Erken detümesans meydana gelebilir, hatta koitus sırasında bile daha ejakülasyon olmadan detümesans meydana gelebilir. Spontan ereksiyonlar ve nokturnal ereksiyonlar azalabilir (20). Diğer bir doğal gerileme de ejakülasyonda meydana gelebilmektedir. Ejakülasyona kadar geçen süre uzayabileceği gibi prematür ejakülasyon da görülebilir. Orgazmın şiddeti ve sıklığı azalır, bu da ejakülasyon projeksiyonunda azalmaya sebep olur. Normal siklusta olması gereken çözülme evresi uzayabilir ve ikinci ereksiyon için gerekli süre uzayabilir veya ikinci ereksiyon olmayabilir. Testis parankiminde azalma, seminifer tübüllerde fibrozis ve skleroz gelişmesine bağlı olarak Sertoli hücre sayısı ve sperm üretimi azalır ve dolayısıyla ejakülat miktarı, sperm motilitesi, normal canlı sperm oranı azalır, fakat bölümün başında da belirtildiği gibi fertilitate devam eder (21,22).

Tedavi

Tedavi verebilmek için öncelikle bireylerin, organik bir sebebe bağlı olsun ya da olmasın cinsel yaşamları ile ilgili problemleri göz ardı etmeden, toplum baskısından korkmadan, kader olarak görmeden ve utanmadan, bir uzmana danışmaları ve tedavi talep etmeleri gerekmektedir. Bunu sağlamak için; toplum bilinçlendirilmeli, bunun doğal bir süreç olmadığı doğru bir şekilde anlatılmalı ve uygun merkezlere başvurmaları yönünde cesaretlendirilmelidir. Hasta başvurduğunda ise laboratuvar analizleri ve görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanıya gidilmeli ve eğer sebep organik temelli ise uygun tedavi verilmelidir. Eğer patolojik bir sebep

yoksa asıl olarak bireyin kendini rahat hissetmesi sağlanıp ayrıntılı bir şekilde konuşulmalı ve ne istediği ve cinsellikten ne beklediği anlaşılmalıdır. Yani asıl sebep psikojenik ED ise, buna yönelik psikolojik destek tedavilerin yanı sıra, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil), vakum cihazları, intrakavernözal enjeksiyonlar, intrauretral ilaçlar vasküler cerrahiler veya penil protez implantasyonu gibi seçenekler de ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır (23).

Aslına bakılırsa, sağlıklı yaşlı bir erkeğin cinsel davranışlarının kişinin gençliğindeki davranışları ile örtüştüğü gözlenmiştir. Gençliğinde aktif olan bireyler yaşlılığında da bu aktiviteyi devam ettirmeye çalışırlar. Tedavi talebi ile başvuran hastalara; sanılanın aksine kendindeki veya partnerindeki fiziksel değişmelere bağlı olarak çekiciliğin azaldığında cinsel yaşamın bitmeyeceği, sağlıklı ve güvenli bir ilişki için mutlaka cinsel birleşmenin olmasının gerektiği, performans anksiyetesinin ortadan kaldırılması için eşlerin koitus öncesi geçirdikleri vakti daha kaliteli hale getirmeleri gerektiği, ortaya çıkabilecek sorunların çiftin birbirini iyi tanınması, karşılıklı anlayış, yumuşak davranma, sevecenlik, karşılıklı güven sayesinde kolayca aşılabileceği anlatılmalıdır. Ayrıca, kişinin fiziksel bir problem yaşamaması için yaşla azalan ya da yavaşlayan cinsel kapasitesini zorlamaması gerektiği de anlatılmalıdır. Yaşlandıkları için cinsel ilgileri nedeniyle sıkıntı çekmemeleri, utançlık hissetmemeleri ve suçluluk duymamaları, yaşlanınca cinselliğin bitmediği ve toplumda bilinenin aksine cinsellikten uzak durmamaları gerektiği anlatılmalıdır (24).

Hastalara yaşam tarzı değişiklikleri konusunda da önerilerde bulunulmalıdır. Örneğin; düzenli ve dengeli beslenmeleri, aşırı şeker, tuz ve yağ tüketmekten kaçınmaları gerektiği, tüm sistemler gibi gastrointestinal sistem de etkilendiğinden gastrik intolerans gelişmemesi için artık daha az porsiyonlarda ve sık yemeleri

gerektiği, kırmızı eti aşırı tüketmemelerini fakat diyetlerinden de tamamen çıkarmamalarını, balık tüketimini arttırmalarını, sebze- meyve tüketmelerini, düşük kalorili fakat yüksek değerlikli besin tüketmelerini ve bu sayede kilolarını da kontrol altında tutabileceklerini, yaşlanma ile birlikte vücut su oranı azalacağından bol su içmeleri gerektiği hastalara anlatılacakları şekilde anlatılması gerekmektedir (25). Aşırıya kaçmadan doktor önerisi ile veya bir uzman kontrolünde yapılacak olan özellikle aerobik egzersizlerin kalp sağlığı, kemiklerin korunması, kolesterol düzeyinin dengelenmesinin kolaylaşması üzerinde faydası olacağı gibi, depresyonun önlenmesine, sinirlilik halinin azalmasına, yaşam kalitesinin artmasına da olumlu katkı sağlayacağı da hastalara anlatılmalıdır. Sigaranın bırakılması gerektiği, alkol kullananların ise aşırıya kaçmamaları gerektiği de söylenmesi gereken diğer konulardır. Düzenli sağlık kontrollerinin yaptırılması, rastgele ilaç kullanılmaması ve doktorlar tarafından tavsiye edilen ilaçların düzenli kullanılması gerektiği önemle vurgulanmalıdır. Bilişsel işlevleri güçlendirmek adına düzenli kitap, gazete okumaları, müzik dinlemeleri, bulmaca çözmeleri ve hatta kendilerine bir hobi edinmelerinin gerektiği, bir çok hastalığı tetikleyerek kişinin çöküşünü hızlandıran stresten uzak durmaları gerektiği de şiddetle tavsiye edilmelidir (26).

Kısacası, yaşlanmaya bağlı sorunları bilen fakat bunu kader olarak görüp bir kenara çekilerek ölümü bekleyen, sedanter yaşayan insanlar yerine hayata bağlı, yaşamayı ve zevk almayı seven bireyler haline gelmelerini sağlamak gerekmektedir.

Sonuç

Nefes almak ve su içmek gibi temel ihtiyaçlardan birisi olan cinsel yaşam, ölüme kadar devam etmektedir. Cinsel hayatı başarılı olan bireyin özgüveni yüksek olmaktadır. Böylece,

iş hayatında ve sosyal hayatında da başarılı olunur. İlerleyen yaşla birlikte oluşan fizyolojik değişiklikleri ve cinsel aktiviteyi etkileyen hastalıklar ve bu hastalıkların tedavileri, hastalarla ayrıntılı olarak tartışılmalı, isteksizliğin veya cinsel güç azalmasının ilerleyen yaş ile birlikte olabileceği, fakat bunun bir son olmadığı aksine hayatın farklı bir boyutuna geçildiği, hastalara uygun bir dille anlatılmalı ve hatta gerekirse hastaların psikiyatrik destek almaları sağlanmalıdır.

B. ADOLESAN ERKEKLERDE CİNSEL YAŞAM

Ergenlik dönemi; "birincil (gonad ve genital yapılar), ikincil (meme gelişimi ve pubik kıllanma, erkeklerde ses değişikliği) cinsiyet karakterlerinin geliştiği ve belirginleştiği, üreme yeteneğinin kazanıldığı, bireyin fiziksel, cinsel, bilişsel ve psikososyal olarak çocukluk döneminden erişkinliğe geçiş süreci" olarak tanımlanabilmektedir. Bu dönemde, cinsel özelliklerin olgunlaşması yanında vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet gelişimi ve boy uzaması gibi temel fiziksel değişiklikler ortaya çıkmaktadır (27,28).

Adolesanların cinsel ve üreme sağlığı ile ilgili bilgi ve çalışmalar kısıtlıdır. Adolesanlara yönelik cinsel sağlık çalışmaları, üzerinde önemle durulması gereken özel bir konudur. Bu dönem, sadece cinsellik ve üreme sağlığı açısından değil aynı zamanda kontrasepsiyon ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi konuşulması tabu olarak görülen konular açısından son derece hassas bir dönemdir.

Adolesan dönem için kabul edilen yaş aralığı, 10 ila 19 yaş olarak bildirilmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık beşte birini 10-19 yaş grubu oluşturmakta olup, bu yaş grubunun oranı giderek artmaktadır (29). Erkek gelişiminin özellikleri 9-13 yaşları arasında, kadın gelişiminin özellikleri ise 8-13 yaşları arasında başlamaktadır. Kızlarda meme gelişiminin başlaması, er-

keklerde testis hacmindeki artış, pubertenin en erken bulguları olarak kabul edilmektedir. Tanner, cinsiyet gelişimini, preadolesan dönemden erişkinliğe kadar beş gelişimsel evreye ayırmıştır (tablo 1). Cinsiyet ve üreme ile ilgili gelişimsel sorunlara çözüm aşamasında Tanner evrelemesinin kullanılması önem arz etmektedir.

Kızlarda adolesan dönem; meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanma ve ilk menstrüasyon sırasıyla devam etmektedir. Türk kızlarında meme gelişiminin başlangıç yaşı, 10.35-10.99, pubik kıllanmanın başlangıç yaşı, 10.35-10.99 yaş olarak belirlenmiştir. İlk menstrüasyon yaşı, 12.5 yaş olarak bulunmuştur. Meme gelişimi ve pubik kıllamanın erişkin evreye ulaşma yaşı ise, 15-15.5 ve 13.1-13.9 olarak bulunmuştur. Genellikle meme gelişiminden sonraki 6 ay içinde pubik kıllanma, yaklaşık 2-2,5 yıl sonra ilk menstrüasyon başlamaktadır. Apokrin bezlerin (koku bezlerinin) gelişmesi, aksiller kıllanma ve akne oluşumu da aynı dönemlerde gerçekleşmektedir. Kızlarda pubertede izlenen diğer değişiklikler; vulva, vajen ve himen mukozasında kalınlaşma, vajinal sekresyonun asidik özellik kazanması, mons pubiste yağlanma ve klitoris-te hafif büyümedir (31).

Erkeklerde ikincil cinsel gelişim; skrotum ve testislerin büyümesi ile başlamakta, penis boyunun uzaması ve kalınlaşması ile devam etmektedir. Daha sonra, prostat ve seminal keselerin gelişimi ve pubik ve aksiller kıllanma ile gelişim tamamlanmaktadır. Adolesanlarda pubertal gelişim sırasında, testis, epididim ve prostat yaklaşık olarak ≥ 7 kat büyümektedir. Pubertenin ilk belirtileri; testis hacminin 4 ml ya da uzunlaşmasına çapının 2.5 cm olması, skrotal kıvrımların ve pigmentasyonun artışı, şeklidir. Türk çocuklarında testis boyutunun 4 ml'den büyük olarak saptanma yaşının 11.1 ± 2.1 yaş olduğu belirtilmiştir. Erkeklerde erken puberte döneminden itibaren büyüme hızında artış görülür ve 14-15 yaşlarında maksimum büyümeye ulaşılır. FSH'nın etkisi ile pu-

TABLO 1. Tanner evreleri (30)

Evre	Kızlar		Erkekler	
	Meme gelişimi	Pubik kıllanma	Genital gelişim	Pubik kıllanma
1 Preadolesan	İnfantil, gelişme yok	Kaba pubik kıllanma yok, ince tüysü kıllar var	İnfantil	Kaba pubik kıllanma yok, ince tüysü kıllar var
2 Erken adolesan	Meme ve papillanın tek bir tepecik halinde kabarması, areola çapının genişlemesi	Labia majörün medialinde seyrek, hafif kıvrıkcık tüyler	Peniste ve testislerde hafif büyüme, skrotum derisinde pigmentasyon	Penis kökünde seyrek hafif pigmente, düz veya kıvrıkcık uzunca tüyler
3 Orta adolesan	Meme ve areola belirgin olarak büyümüş, areola ve papilla sınırı belirgin değil	Koyu renkte, kaba, kıvrıkcık kıllanma, seyrek olarak mons pubise yayılmış	Penis boyunda uzama, testisler ve skrotumda büyüme	Kıllanma daha belirgin ve yaygın, kıllar koyu renkte ve kıvrıkcık
4 Geç adolesan	Areola ve papillanın kabarak ayrı bir kontur oluşturacak şekilde ikinci bir tepecik yapması	Kaba, kıvrıkcık, miktar olarak erişkinden daha az kıllanma	Peniste enine büyüme, testis ve skrotumda büyüme, skrotum derisinde koyulaşma	Kıllanmanın dağılımı erişkine benzer, miktar olarak erişkinden daha az
5 Erişkin	Sadece meme ucunun ileri doğru uzaması ile oluşan olgun erişkin form	Erişkin kadın tipi üçgen şeklinde bacakların medialine de yayılmış kıllanma	Penis, testis ve skrotumun erişkindeki şekil ve ölçüye ulaşması	Erişkin erkek tipi bacakların medial kısmına da yayılmış kıllanma

berte öncesi ve puberte süresince testislerde büyümesi olmaktadır. Testislerde büyüme ve Leydig hücrelerinin gelişmesi ile testosteron salınımı artmaktadır. Puberte ilerledikçe, spermatogenezis başlamakta; FSH ve LH kontrolünde Leydig hücrelerinden testosteron salınmaktadır. Serum testosteronu düzeyi, Tanner 3.-4. evreler arasında en üst seviyeye ulaşmaktadır. Testosteronun etkisi ile, pubertenin sonlarına doğru pubik bölgede kıllanma başlamaktadır. Koltuk altında kıllanma ile yüzde bıyık ve sakal çıkması, pubik bölgedeki kıllanmadan yaklaşık iki yıl sonra görülmektedir. Boyda uzama atağı, testislerin büyümeye başlamasından yaklaşık bir yıl sonra başlamaktadır. Ortalama ilk ejakülasyon yaşı ise, 12.5-14 yaşları arasında olmakla beraber; psikolojik, kültürel ve biyolojik faktörlerden etkilenmektedir. İlk ejakülasyon, penisin

büyümeye başlamasından yaklaşık bir yıl sonradır (28,31,32). Tanner, cinsiyet gelişimini beş gelişimsel evreye ayırmıştır ve her dönemin kendine özgü fiziksel ve psikososyal etkileri mevcuttur.

Preadolesan dönemde, cinsel kimlik, erkeklik ve kadınlık algısı gelişmiştir. Cinsellik hakkında okul, aile, arkadaş ve elektronik medya ortamından alınan doğru ve yanlış bilgiler vardır.

Erken adolesan dönemde (10-13 yaş), pubertenin başlaması ile fiziksel değişimler de başlamaktadır. Bu dönemde, hızlı büyüme ve fiziksel değişimler nedeniyle dış görünüş algısı artmaktadır. Birey, dış görünüşü ile daha fazla ilgilenir ve kendi yaş grubu ile karşılaştırmaya başlar. Ejakülasyon, mastürbasyon ve penis boyutları hakkında endişenin duyul-

maya başlandığı hassas bir dönemdir. Bu dönemde, kendisinin ve akranlarının vücutlarına merak, cinsel fanteziler ve masturbasyon başlamaktadır. Fiziksel olmayan cinsel aktiviteler görülebilir.

Orta adolesan dönemde (14-16 yaş), kendi yaş grubunun etkisi daha fazla belirginleşmektedir. Birçok pubertal değişim bu dönemde sonuçlanmaktadır. Duygusal beraberliklerin artması, cinsel deneyim yaşama isteği, daha fazla olarak belirginleşmektedir. Bu dönemde, flört etme yaygındır. Koitusun eşlik ettiği veya etmediği ilişkiler yaşanabilir.

Geç adolesan dönem (17-19 yaş); fiziksel, sosyal ve yasal olgunlaşma, büyüme ve gelişmenin tamamlandığı dönem olup, cinsel kimliğin belirginleştiği dönemdir. Cinsel davranışlar, bireysel olmaktan çıkıp daha anlamlı ve paylaşılan ilişkiler haline dönüşebilmektedir (33).

Nörofizyolojik olarak, davranışlar ve bunların sonuçları hakkında adolesanların algıları daha zayıftır ve kendilerini kurşun geçirmez olarak görürler. Genel olarak, risk alma davranışları daha yaygındır. Ne yazık ki ilgili konularda eksik ya da yanlış bilgileri mevcuttur Sigara, alkol, narkotik maddeler ve seks deneyimi için erken yaşlarda baskı ile karşılaşabilirler. Bu durum karşımıza, erken yaşta cinsel ilişki, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, çok eşlilik, çocuk yaşta evlilik, istenmeyen gebelikler, isteyerek düşüklükler, düşük doğum ağırlığı, genç kız ölümü gibi mortalite ve morbiditeler olarak çıkmaktadır (34).

Cinsel etkinlik, içgüdüsel bir durum olarak düşünülmesine karşın; eğitim, psikososyal ve kültürel faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörlerin etkisi ile, ilk cinsel deneyim yaşı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997'de 15-17 yaş arası lise öğrencilerinde yapılan bir araştırmada, erkeklerin yaklaşık %55'inde, kızların %50'sinde cinsel deneyimlerinin bulunduğu belirlenmiştir (35). Amerika'da ilk cinsel deneyimin erkekler arasında

da 15.8, Almanya'da 16.2 ve Fransa'da 16.8 yaşında olduğu bildirilmiştir (36,37). İngiltere'de yapılan 16-74 yaşları arasındaki 15000 katılımcının cinsel davranışlarının incelendiği NATSAL çalışmasında, 16-24 yaş aralığındaki katılımcıların %29'u, 16 yaşından önce cinsel ilişki deneyimi olduğunu bildirmiştir (38). Ülkemizde bu konuda sınırlı sayıda yapılmış çalışma vardır ve yapılan çalışmalar sosyal yapı ile birlikte ilk cinsel deneyim yaşının değiştiğini göstermektedir. İzmir bölgesinde yaş ortalamaları 17.5 olan 861 lise öğrencisi üzerinde yapılan bir çalışmada %33'ünün (erkeklerin %56,6'sı, kızların %5,1'i) koitusta bulunduğu, ilk koitusta bulunma yaşının kızlarda 16.5±0.8, erkeklerde 15.7 ±1.5 olduğu saptanmıştır (39). Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği'nin 2006 yılındaki araştırmasına göre, erkeklerde ilk cinsel deneyim yaşı 19 olarak bulunmuştur. Üniversitelerde değişik sınıflarda yapılan çalışmalarda ise, genç erkeklerin %65-80'inin cinsel deneyiminin olduğu, ortalama ilk cinsel deneyim yaşlarının ise 17.0-17.8 arasında olduğu saptanmıştır (40,41). Balcı ve arkadaşlarının 1412 sağlıklı genç erkeği içeren anket çalışmasında ise, ilk masturbasyon yaşı 14.2 ve ilk cinsel deneyim yaşı 17 olarak belirlenmiştir (42). Görüldüğü üzere, ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bu yaş grubunda; bilgi eksikliği, eğitim durumu ve sosyokültürel nedenlerle erektil disfonksiyon (ED), prematür ejakülasyon gibi cinsel sağlık sorunları da görülebilmektedir. Balcı ve ark.larının genç erişkinleri içeren anket çalışmasında, katılımcıların %46.6'sında hafif, %22'sinde hafif-orta, %2.5'inde orta ve %0.7'sinde şiddetli ED saptanmıştır. Aynı çalışmada, katılımcıların tek soruluk "Erken boşalma sorunuz var mı?" sorusuna %25.7'sinde evet yanıtı verilmiştir (42).

Adolesan dönemde, cinsel gelişim, sağlık ve eğitim kadar, istenmeyen gebelikler ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar da üzerinde önem-

le durulması gereken konulardır. Çalışmalar, adolesanlarda cinsel yolla bulaşan enfeksiyon oranlarında artış olduğunu belirtmektedir. Erken yaşta başlanan cinsel ilişki genellikle korunmasız olmaktadır ve özellikle 15-24 yaş grubu, cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından en riskli grubu oluşturmaktadır. Son 10 yılda, ortalama cinsel partner sayısında değişiklik olmamasına rağmen tanı alan cinsel yolla bulaşan hastalık sayısında artış saptanmıştır. İngiltere Ulusal Klamidya Tarama Programında, 15-24 yaş grubunda cinsel yolla bulaşan hastalık oranı %8 olarak bildirilmiştir (34). Almanya'da yapılan bir çalışmada ise, erkeklerin 9/1000'de ve kızların 13/1000'ünde cinsel yolla bulaşan hastalık saptanmıştır. 15-17 yaş grubundaki kızların <%2 sinde, istenmeyen gebelik saptanmış ve bunların ancak %1'inde gebelik sonlandırılmıştır. Bu oran, Amerikaya göre 4-10 kat daha fazla bulunmuştur (43). Belçika'da ortalama yaşı 15.4 (12-18) yıl olan 1163 adolesanı içeren bir web tabanlı bir anket çalışmasında; online iletişimin (mesaj odaları, arkadaşlık siteleri ve erotik iletişim siteleri), cinsel ilişkiyi başlatma üzerine etkileri incelenmiştir. Daha önce cinsel ilişki deneyimi olmayanlar arasında online iletişim sitelerini sık kullanan adolesanların, online iletişimi kullanmayanlara göre cinsel ilişki deneyimi ihtimalinin 2-5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (44).

Elektronik medya ve online iletişimin, sağlıklı, romantik ve cinsel yaşam için bir araç olabileceği ancak sınırsız ve kontrolsüz gelişim içerisinde olan internet ve zararlı sonuçları açısından sağlık planlayıcılarının, halk sağlığı uygulayıcılarının, eğitimci ve ailelerin iletişiminin artırılması gerektiği vurgulanmaktadır (45).

Kore'de adolesanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, ilk cinsel ilişki ile akıl sağlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Erken yaşta cinsel aktiviteye başlamanın her iki adolesan cinsten artmış problematik saldırgan davranışlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, kızlarda cinsel

aktiviteye başlama sonrasında depresif semptomlarda artış olduğu gözlenmiştir (46).

Sağlıklı cinsellik, cinsel yaşam ve üreme sağlığı, adolesan gelişiminin doğal bir parçasıdır. Adolesanlar, cinsellik hakkında ebeveynlerinden ve toplumdan farklı düşünce ve davranışlara sahip olabilirler. Adolesanların büyük bir çoğunluğu, hayatlarının bu döneminde riskli davranışlarının yaratacağı tehlikelerle karşı karşıya kalmaktadır. Elektronik medya ve sosyal paylaşım siteleri, cinsel davranışlarla ilgili gerçeklerden uzak olabilmektedir. Bu durum, adolesanların cinsellik konusundaki tereddütlerini arttırmaktadır. Bu dönemde, arkadaş grupları ve sosyal çevre baskısı önemli bir hal almaktadır. Cinsellikle ilgili eğitimlerin yetersizliği ve kendi kişisel değerleri arasında sıkışan adolesan, sıklıkla ruhsal ve mental olarak hazır olmadan ve korunmasız şekilde cinsel ilişkiye girebilmektedir (28). Gelişmiş toplumlarda erken fiziksel olgunlaşma, ekonomik özerklik ve evlilik yaşının artması, adolesan cinsellik süresinin uzamasına neden olmuştur. Toplumlarda en önemli sorunlardan biri, adolesanlar ile ebeveynlerin cinselliği rahat konuşmalarını ve iletişim eksikliğinin olmasıdır. Gelişmiş toplumlarda aile hekimlerince etkin iletişim yöntemleri ile uygun danışmanlıklar sağlanabilmekte ve riskler önlebilmektedir. Ancak, ülkemizde erken yaşta yapılan evliliklerin sayısı yüksektir, buna karşın doğurganlık yaşı düşüktür. Adolesan yaşta yapılan evliliklerin, gebeliklerinin sakıncaları hakkında bilgilendirme ve danışmanlık hizmetlerinin ülkemizde yeterince yapıldığını söylemek zordur. Burada ebeveyn etkisi devreye girmektedir. Ebeveynlere verilecek bilgilendirme broşürleri ile onların evde cinsellik konusunu açmaları sağlanabilir. Eğer konu evde konuşulmuyorsa, tercihen bir aile hekimi bu görevi yerine getirmelidir. Hekim, cinsellik konusunun açılabilmesi ve konuşulması için uygun ortamı hazırlamalı, hem adolesana hem de anne-babaya yol gösterici

olmalı ve gerektiğinde danışmanlık hizmeti vermelidir. Almanya'da ortalama yaşı 13.8 yıl olan daha önce cinsel deneyimi olmayan 900 adolesan üzerinde yapılan internet tabanlı longitudinal bir çalışmada, cinsellik konusunda ebeveynleri ile daha sıkı iletişim içinde olan adolesanların, cinsel aktif arkadaşlarından daha az etkilendikleri ve cinsel ilişkiye başlama konusundaki maruz kaldıkları baskının daha az olduğu gösterilmiştir (47).

Gençlerin cinsel ve üreme hakları, uluslararası belgelerde on iki başlık altında belirtilmektedir. Bunlar; yaşama hakkı, özgürlük ve güvenlik hakkı, eşitlik hakkı, mahremiyet hakkı, düşünce özgürlüğü hakkı, bilgilendirme ve eğitim hakkı, evlenme ve aile kurma konularında seçim yapma hakkı, işkence ve kötü muameleden özgür olma hakkı, toplantı özgürlüğü ve siyasete katılma hakkı, bilimsel gelişmelerden yararlanma hakkı, sağlık bakımı alma ve sağlığın korunması hakkı, çocuk sahibi olup olmamaya karar verme hakkı, olarak sayılabilmektedir. Bütün bu hakların kullanılmasının sağlanması devletlerin yerine getirmek zorunda oldukları anayasal bir görevdir.

Ülkemizde tartışılması tabu olan cinsel gelişim ve cinsel sağlık konularında, Üroloji ve Halk Sağlığı bölümlerine büyük görevler düşmektedir. Daha doğru ve sağlam zeminlerde eğitimsel faaliyetlerde bulunulmalı ve gençlerin cinsellik konusunda doğru bilgilendirilmeleri ve yönlendirilmeleri sağlanmalıdır. Elektronik medya kullanımının yaygınlaştığı bu dönemde, ebeveyn ve eğitimcilerin katkısı tartışılmazdır. Gençlerin ihtiyacı olan bilgiler mutlaka cinsel sağlık ve üreme sağlığını da içermelidir. Böylece, gençlerin sağlıklı cinsel yaşama ve üreme yeteneklerine sahip olmaları, bu yeteneği kullanıp kullanmayacakları, ne zaman, ne sıklıkta ve nasıl kullanacakları konusunda karar verebilmeye özgürlükleri sağlanmış olur.

Temel amaçlar; cinsel aktivitenin erken yaşta başlamasını engellemek, cinsel aktivite

başladıktan sonra sağlıklı cinsellik kavramını yerleştirmek, cinsel üreme sağlığı ile ilgili mortalite/ morbiditeleri azaltmak ve sonuçta sağlıklı, kendine güvenen, bilgili gençler yetiştirmek olmalıdır.

C. İNFERTİL ERKEKLERDE CİNSEL YAŞAM

İnfertilite, herhangi bir korunma yöntemi kullanmaksızın bir yıllık süre içerisinde düzenli cinsel ilişkiye rağmen kadının gebe kalamaması şeklinde tanımlanmaktadır (48). Evli çiftlerin neredeyse tamamı en az bir çocuk sahibi olmayı planlamakta, çiftlerin yaklaşık %10-15'i 1 yıl içinde gebelik gerçekleştirememekte ve bu nedenle tedavi arayışına girmektedir. İnfertil çiftlerin %5'den daha azı, çocuk istediği halde çocuk sahibi olamamaktadır (49).

İnfertilite, yarattığı bireysel psikolojik baskı ile yetersizlik, başarısızlık gibi duyguların belirginleşmesine ve yaşamın neredeyse tüm alanlarına yayılan birçok sorunu beraberinde getirmektedir (50). İnfertilite sürecinde, erkek partnerin cinsel hayatında meydana gelen etkiler 4 başlık altında toplanabilmektedir:

1. İnfertilitenin Psiko-cinsel Etkileri

Cinsel işlev bozukluğu, kadın ve erkekleri ilgilendiren bir problemdir. Her ne kadar infertilite, çiftlerin çocuk sahibi olamaması olarak tanımlanan klinik bir problem olsa da, aynı zamanda yaşam kalitesini bozan, eşler arasında cinsel uyumsuzluğa ve sorunlara yol açabilen önemli bir risk faktörüdür. Çiftler, çocuk sahibi olamamaları nedeni ile cinsel açıdan kendilerini yetersiz hissedebilmekte, evlilik ve cinsel ilişkiden duydukları haz ve ilginin kaybolması sonucunda öfke, panik, çaresizlik ve depresyon gibi duygudurum sergileyebilmektedir (51). Ayrıca postkoital testler, tekrarlayan semen analiz örneği verme gerekliliği de bu yaşanan stresi daha da arttırarak sonuçta erektil ve eja-

külatuvar yeteneklerin bozulması gibi kısır bir döngüye yol açabilmektedir (52).

İnfertil çiftlerde cinsel işlevler üzerindeki bu tür baskılar, benlik saygısında azalma, suçluluk gibi duyguların yaşanmasına, yaşamın bir çok alanına yayılan bir takım sorunların oluşmasına neden olmaktadır (53). İnfertilite sürecinde gelişen cinsel işlev bozuklukları, zamanla cinsel tatminde bozulmalara yol açarak evlilik ilişkisini etkilemektedir. Bu durum, boşanmalara kadar giden daha büyük problemlere de neden olabilmektedir (54).

İnfertilite, aslında evli çiftin bir problemi olmasına rağmen, birey olarak kadın ve erkek farklı duygusal tepkiler gösterebilmektedir. Yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda, erkeklerde kadınlara oranla daha az sıklıkta klinik depresyon ve anksiyete olduğu görülmüştür. İnfertilitenin kaynağı kim olursa olsun kadınlar daha çok suçluluk duygusu hissetmekte ve daha çok sorumluluk almakta ve daha fazla tıbbi testlere maruz kalmaktadır. Bu durum, kadınlarda daha fazla psikojenik sorunların ortaya çıkmasını açıklamaktadır (55). İnfertil erkeklerde depresyon sıklığının yaygın olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur (56-58). Tao ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede, infertil erkeklerin tedavi sebebiyle stres seviyesindeki değişikliklerle ilgili olarak daha düşük benlik saygısına sahip oldukları belirtilmiştir (59). Yapılan bir diğer çalışmada ise, infertil çiftler içerisinde erkek partnerler "ideal erkeklik tutumu", "mental sağlık", "ilişkinin tatmin ediciliği" ve "benlik saygısı" açılarından değerlendirilmiş. Belirtilen tüm bu faktörler açısından, erkek partnerin olumsuz yönde etkilendiği ve infertilite kliniklerinde bu faktörler açısından infertil bireyin ve çiftin mental açıdan desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (60).

Kadın ve erkeklerde sorunlar ile başa çıkma mekanizmaları arasında da farklılıklar mevcuttur. Kadınlar, sosyalleştikleri ortamlarda sorunlarını daha fazla dile getirmekte, konuyla ilgili

araştırmaları daha fazla yapmakta, daha fazla okuma eğiliminde iken, erkekler sorunları hakkında konuşmamayı ve sıkıntılarını kendilerine saklamayı tercih etmektedir (61).

İnfertilite değerlendirmesi, duygusal açıdan olduğu kadar cinsel açıdan da rahatsızlık verici bir durumdur. Tedavi sürecinde cinsellik, sadece çocuk sahibi olmak için belli gün ve zaman dilimlerinde yapılması gereken zorunlu bir eyleme dönüşebilmektedir. Özellikle belli zamanlarda kurulması önerilen ilişkiler, kişiler tarafından ödev gibi algılanmaya başlanmaktadır. Bu nedenle erkek kendini cinsel olarak yetersiz hissedebilmekte, ilişkiden duyduğu haz kaybolabilmektedir. Kendine karşı öfke, hayal kırıklığı, "neden ben" duyguları ön plana çıkabilmektedir. İnfertilite nedeni ile takip edilen bireyler, kendilerini sıklıkla yetersiz bir erkek veya kadın gibi hissettiklerini belirtmektedir (62,63). Özellikle henüz anamnez aşamasında dahi bu huzursuzluk belirtileri belirginleşmeye başlamaktadır. Örneğin, çiftlere birleşme teknikleri, cinsel istek ve cevaplar, var ise kürtajlarının tarihi, birleşme sırasında oluşan fiziksel rahatsızlıklar, cinsellik ve üreme konusundaki bilgileri gibi cinsel performansları ile ilgili sorular sorulmaktadır. Bu tür sorular, çiftler tarafından tehdit edici, rahatsızlık verici olarak algılanmaktadır. Bazı vakalarda cinsel yeterlilik üzerine odaklanan sorular, zamanla cinsel ilişkiden bilinçli kaçınma ve ilişki sırasında başarısızlık gibi cinsel sorunlara veya cinsel davranış değişikliklerine neden olabilmektedir (64).

2. Cinsel istekte azalmaya bağlı gelişen cinsel aktivitelerde azalma

İnfertilite sürecinin yaratmış olduğu psikolojik travma, zamanla cinsel isteğin azalmasına ve cinsel aktivitelerden eskisi kadar tatmin olamamayı da beraberinde getirebilmektedir (65). Lenzi ve ark.ları, uzun bir tanı ve tedavi döne-

minden geçen infertil çiftlerde cinsel yaşamlarında negatif yönde etkilenmeler olabileceğini vurguladıkları çalışmalarında, gerçekten de erektil disfonksiyon, ejakülatuvar fonksiyon bozuklukları, libido kaybı ve cinsel ilişki sıklığında azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, erektil fonksiyonlarda yaşanan sorunların üstesinden gelebilmek için 50 mg sildenafil sitrat başlanan grupta hastaların semen toplamasının ve postkoital testler için biriktirilen semen miktarının da daha iyi olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, sildenafil sitrat kullanımının infertil çiftlerde erkek partnerin tedaviye uyumunu arttırdığı, semen parametrelerine ve servikal mukusa sperm penetrasyonunda artış sağladığı belirtilmiştir (66). Benzer olarak, sildenafil sitratın infertil çiftlerde erkeğin uygulanan tedavilere uyum sağlamasına yardımcı olduğu, erektil disfonksiyonun eşlik ettiği hastalarda ise IIEF skorlarında belirgin düzelmeye yol açtığı ve hastanın benlik değeri ve benlik saygısına da olumlu katkıları olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (67,68).

3. Eretil fonksiyonlardaki bozukluklar

Erkeğin erektil fonksiyonu, çiftin cinsel işlevin önemli bir göstergesidir. İlişkinin süresi ve kadın partnerin ilişki sağlığına yönelik değerlendirmesi, erkeğin ilişki durumuna bakışını şekillendiren başlıca faktörlerdir. Güney Amerika 512 infertil çiftte yapılmış bir çalışmada, erkeklerin %11'inde, kadınların da %13'ünde psikocinsel problemler saptanmıştır (53). Burns ve ark.larının infertil çiftler üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada; infertil erkeklerin %27'sinin düşük libido, prematüre ejakülasyon ve impotansı da içeren cinsel işlevlerde bozukluklara sahip oldukları tespit edilmiştir (52). Hintli infertil çiftlerde yapılmış diğer bir çalışmada ise, erkeklerde %11, kadınlarda %28 oranında libido azalması saptanmıştır (69).

İnfertil çiftlerde cinsel ilişkinin sıklığı, erkek partnerin cinsel tatmininin bir göstergesidir (70). Tayvan'da yapılan bir çalışmada, infertil çiftlerde azospermi tanısı almış erkeklerin yarısından fazlasının impotans periyoduna girdiği ve aynı zamanda infertil erkek partnerlerin damgalanma, düşük benlik saygısı gibi olumsuz duygulara kapıldığı vurgulanmıştır (71). Erkeklerde cinsel işlev bozukluğu olarak prematur ejakülasyon ve erektil disfonksiyon daha sıklıkla gözlenmekte iken, kadınlarda ise cinsel uyarılma sorunları ön plandadır. Erkekten kaynaklanan infertiliteyle karşı karşıya olan çiftlerde, erkeğin yaşam ve cinsel kalitesi daha düşük olarak saptanmaktadır (72). İnfertil çiftlerde erkekler kadınlarla karşılaştırıldığında, erkekler daha az cinsel tatmin yaşamaktadır. Bu durumun, cinsel ilişki zamanlamasının kadının ovulasyon siklusuna bağlı kılınmasının neden olduğu psikolojik baskı ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (73). Diğer taraftan, erkek faktörlü çiftlerde 3-6 yıllık infertilite süresince her iki partnerde de cinsel tatminin daha değişken ve düşük olduğu da belirtilmektedir (74). Örneğin, kadınlar, invitro fertilizasyon uygulamasının başarısızlığında, evlilik hayatlarında hiç yaşamadıkları kadar cinsel tatminsizlik yaşamaktadır (75).

4. Ejakülasyon bozuklukları

Ejakülasyon, santral ve periferik sinir sistemleri tarafından koordine edilen nörolojik ve musküler fonksiyonların uyumlu çalışması ile gerçekleşen kompleks bir fonksiyondur (76). Ejakülasyon bozuklukları; prematür, gecikmiş, retrograd veya anejakülasyon şeklinde görülebilmektedir. Retrograd ejakülasyon ve anejakülasyon, semen emisyonu aşamasında veya mesane boynu disfonksiyonu gibi organik nörolojik veya anatomik temelli disfonksiyonlara sekonder gelişmektedir. Prematür ve gecikmiş ejakülasyon ise daha çok psikojenik ve fizyolojik

lojik temelli bozukluklara bağlı gelişmektedir (77). Ancak psikojenik etiyoloji, tüm ejakülasyon bozuklukları için ortak bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, bazı davranışsal tedaviler prematür ve gecikmiş ejakülasyon bozukluğuna sahip hasta grubu için yeterli olabilmektedir.

Prematür ejakülasyon, infertil erkeklerde en sık görülen ejakülasyon bozukluklarından birisidir. Aslında prematür ejakülasyon infertiliteye neden olan bir sorun olmasa da hastanın tedaviye uyumunu bozan, partner memnuniyetini azaltan önemli bir problemdir. Hintli 175 infertil çift üzerinde yapılan bir çalışmada; erkeklerin %66'sı prematür ejakülasyon, %15'i erektil disfonksiyon, %11'i libido azalması, %8'i de orgazm bozukluğu; kadınların %58'i dispareni, %28'i libido azalması ve %14'ü de orgazm bozukluğu bildirmiştir (69). Bu hasta grubunda sıklıkla kullanılan serotonin geri alım inhibitörleri, hem infertilitenin birey üzerinde yaratmış olduğu stres ile baş etmesine hem de prematür ejakülasyonun tedavisine yardımcı olabilmektedir (78).

Gecikmiş ejakülasyon, diğer bir ejakülasyon bozukluğudur. Gecikmiş ejakülasyonun tanımında zaman konusunda net bir fikirbirliği yoktur. Gecikmiş ejakülasyon, bazen bozulmuş ejakülasyon olarak ta tanımlanabilmektedir. Cinsel stimülasyondan sonra orgazm ve semenin uretradan dışarı doğru atılım periyodunun uzaması olarak tanımlanmaktadır (79). Gecikmiş ejakülasyon geçici veya yaşam boyu devam eden tiplerde olabilmektedir. Olası nedenleri; kronik hastalıklar (diabetes mellitus, multiple skleroz gibi), psikolojik nedenler (depresyon, anksiyete gibi), uzun süreli alkol kullanımı, geçirilmiş cerrahiler (uretral, prostat veya pelvik cerrahiler gibi) veya farklı nedenlerle hastanın kullanmakta olduğu ilaçlardır (antihipertansifler, diüretikler gibi). Tedavi, altta yatan nedene bağlı olarak değişmektedir. Genelde, erkekler tarafından normal olarak kabul edilen bu du-

rum, partnerde stres veya rahatsızlık yaratmadığı sürece tedavi gerektirmemektedir (80). Ancak infertil çiftlerde durum biraz daha farklıdır. Amaç, çocuk sahibi olmak olduğundan gecikmiş ejakülasyon zaman zaman çiftlerde ayrı bir stres ve huzursuzluk yaratabilmektedir. Hatta, anejakülasyona kadar devam edebilen durumlarda infertilitenin tek nedeni dahi olabilmektedir. Altta yatan nedenler varsa bu nedenlere yönelik olarak alınan önlemler, genellikle yeterli olmakla birlikte zaman zaman psikoterapi gibi destek tedavileri de gerekli olabilmektedir (81).

Anejakülasyon ise, cinsel stimülasyona rağmen cinsel ilişki veya masturbasyon ile semenin uretradan dışarı atılamaması durumudur. Organik, ilaçlara bağlı ve psikojenik formu mevcuttur (82). Psikojenik formunda temel neden, stres olarak kabul edilmekte iken, organik formda spinal kord hasarı, geçirilmiş retroperitoneal cerrahi, diabetes mellitus gibi periferik nöropatiye yol açan kronik hastalıklar veya multiple skleroz gibi nörolojik hadiseler ön plandadır. İnfertilite, başlı başına önemli bir stres faktörü olduğundan infertil erkeklerde genellikle psikojenik tipte bir anejakülasyon ile karşılaşmaktadır. Ancak nörolojik hastalıklara veya travmalara bağlı olarak gelişen anejakülasyon, tek başına infertilite nedeni olabilmektedir (83). Bunun dışında, alfa bloker ve serotonin geri alım inhibitörleri gibi medikal tedavi alan hastalarda da anejakülasyon, sık karşılaşılan bir durumdur. Genel olarak, tedavide psikojenik neden düşünülüyor ise öncelikle davranışsal tedavi yöntemleri etkili iken, organik veya ilaçlara bağlı gelişen anejakülasyon durumlarında, nedene yönelik düzenleyici yaklaşımlar etkili olmaktadır. Anejakülasyon tedavisinde en uç tedavi yöntemleri; penil vibratör stimülasyon veya rektal prob ile elektroejakülasyon'dur. Başarısız ve yetersiz kaldığı durumlarda ise gebelik için testiküler veya epididimal sperm elde etme teknikleri kullanılabilir. Ancak, bu tedavi

yöntemleri de infertil erkeğin cinsel yaşamını daha da olumsuz yönde etkileyen ek stres faktörleri olarak kabul edilebilmektedir (84).

Retrograd ejakülasyon ise, yaygın görülen bir ejakülasyon bozukluğudur ancak erkek infertilisinde sadece %0.3-2 oranlarında görülmektedir (85,86). Altta yatan nedenler; anejakülasyon ile benzer olarak farmakolojik, nörolojik ya da anatomik faktörlerdir (84). Farmakolojik tedavi ile ilişkili retrograd ejakülasyonun en yaygın nedeni, psikotropik ilaçlar ve alfa bloker kullanımı'dır. Tedavide, ilk aşamada ilgili ilaçların kesilmesi önerilmelidir. Ayrıca, alfa adrenerjik agonistler, antimuskarinikler ve antihistaminiklerin kullanımı ile retrograd ejakülasyonun tedavisinde yaklaşık olarak % 50 oranında fayda sağlanabilmektedir (87).

Sonuç

İnfertil çiftlerin yaşamları, cinsel işlevler de dahil olmak üzere bir çok açıdan dolayı veya doğrudan etkilenmektedir. İnfertilite söz konusu olduğunda hayatın önemli bileşenlerinden biri olan cinsel yaşam, üzerinde hassasiyetle durulması gereken son derece önemli bir konudur. Cinsel işlevin sürdürülmesi; kadın ve erkek sağlığının korunmasında, infertil çiftlerde temel hedef olan çocuk sahibi olabilmek için son derece hayati bir unsurdur. İnfertilitede cinsel işlevler, hem bireysel hem de çift açısından değerlendirilmelidir. Çiftin bu zorlu süreç ile daha etkin olarak baş edebilmesi için başta infertilite merkezleri olmak üzere, konu ile ilgili klinisyenlerin medikal veya psikolojik olarak gerekli desteği vermesi son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Maslow AH. A Theory of Human Motivation. *Psychological Review* 1943;50:370-96.
2. Ali Atan. Yaşlanmaya bağlı cinsel fonksiyonlarda değişiklikler. *Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları. Türk Androloji Derneği Yayınları.* 2010;40:337-44.

3. Eker E. Yaşlıda normal cinsellik ve cinsel işlev bozuklukları. *T Klin Psikiyatri* 2004;5:26-34.
4. Gott M, Hinchliff S. Barriers to seeking treatment for sexual problems in primary care: a qualitative study with older people. *Fam Pract.* 2003;20:690-5.
5. He W, Sengupta M, Vellkoff VA, DeBarros KA. 65+ in the United States: 2005. Washington DC: US National Institute on Aging and US Census Bureau.
6. Thomas F, Renaud F, Benefice E, de Meeus T, Guegan JF. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. *Hum Biol.* 2001;73:271-90.
7. Schiavi RC, Rehman J. Sexuality and aging. *Urol Clin North Am.* 1995 ;22:711-26.
8. Bretschneider JG, McCoy NL. Sexual interest and behavior in healthy 80- to 102-year-olds. *Arch Sex Behav.* 1988;17:109-29.
9. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol.* 2000;38:655-62.
10. Gooren LJ, Bunck MC. Androgen replacement therapy: present and future. *Drugs.* 2004;64:1861-91.
11. Harman SM, Tsitouras PD, Costa PT, Blackman MR. Reproductive hormones in aging men. II. Basal pituitary gonadotropins and gonadotropin responses to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:547-51.
12. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1016-25.
13. Kalra G, Subramanyam A, Pinto C. Sexuality: desire, activity and intimacy in the elderly. *Indian J Psychiatry.* 2011;53:300-6.
14. Meston CM. Aging and sexuality. *West J Med.* 1997;167:285-90.
15. Ginsberg TB, Pomerantz SC, Kramer-Feeley V. Sexuality in older adults: behaviours and preferences. *Age Ageing.* 2005;34:475-80.
16. Kaiser FE. Sexuality in the elderly. *Urol Clin North Am.* 1996;23:99-109.
17. Holzapfel S. Aging and sexuality. *Can Fam Physician.* 1994;40:748-50.
18. Degauquier C, Absil AS, Psalti I, Meuris S, Jurysta F. Impact of aging on sexuality. *Rev Med Brux.* 2012 May-Jun;33(3):153-63.
19. Wespes E. The ageing penis. *World J Urol.* 2002;20:36-9.
20. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151:54-61.
21. MacNaughton JA, Bangah ML, McCloud PI, Burger HG. Inhibin and age in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:341-6.
22. Meacham RB, Murray MJ. Reproductive function in the aging male. *Urol Clin North Am.* 1994;21:549-56.

23. Montorsi F, Salonia A, Deho F, Briganti A, Rigatti P. The ageing male and erectile dysfunction. *World J Urol.* 2002;20:28-35.
24. Bartlik B, Goldstein MZ. Men's sexual health after midlife. *Psychiatr Serv.* 2001;52:291-3.
25. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171:1797-803.
26. Bartlik B, Kocsis JH, Legere R, Villaluz J, Kossoy A, Gelenberg AJ. Sexual dysfunction secondary to depressive disorders. *J Gend Specif Med.* 1999;2:52-60.
27. Neinstein L, Anderson MM. Adolescent sexuality. In: *Adolescent Health Care A Practical Guide Third Edition.* Ed. Neinstein LS. pp.627-639. Williams&Wilkins, Port City Press, Baltimore, 1996.
28. Nusbaum MRH. (Çev: Dağdeviren N.) Ergen cinselliği, In: *Current Aile Hekimliği Tanı ve Tedavi.* Ed. South-Paul JE, Matheny SC, Lewis EL. (Çev. Ed. Kut A, Tokalak İ, Eminsoy MG.). sayfa 160-69. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2007.
29. UNFPA. *Generation of Change: Young People and Culture, Youth Supplement: State of World Population 2008, UNFPA, New York 2008.*
30. Reprinted with permission from Feingold, David. "Pediatric Endocrinology" In *Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, Second Edition, Philadelphia.* 9.pp.16-19. W.B. Saunders, 1992.
31. Ercan G. Puberte fizyolojisi. In: *Adolesan sağlığı.* Ed. Ercan O, Alikashiçoğlu M, Ercan G. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:43; 9-16. İstanbul, Kaya Basım, 2005.
32. Radzik M, Sherer S and Neinshein LS. Psychosocial Development and Normal Adolescents. *Adolescent Health Care A Practical Guide (ed. LS Neinstein).* pp. 52-59. Lippincott Williams&Wilkins, USA, 2002.
33. Forsyth S, Rogstad K; BASHH Adolescent Special Interest Group. Sexual health issues in adolescents and young adults. *Clin Med.* 2015;15:447-51.
34. Santelli JS, Lindberg LD, Abma J, McNeely CS, Resnick M. Adolescent sexual behavior: estimates and trends from four nationally representative surveys. *Family Planning Perspectives.* 2000;32:156-65.
35. Montessoro AC, Blixen CE. Public policy and adolescent pregnancy: a reexamination of the issues. *Nurs Outlook.* 1996;44:31-36.
36. Rademakers J. *Sex Education Research in the Netherlands. Paper presented to the European Study Tour. Leiden, Netherlands: NISSO, 1998.*
37. Baams L, Dubas JS, Overbeek G, van Aken MA. Transitions in body and behavior: a meta-analytic study on the relationship between pubertal development and adolescent sexual behavior. *J Adolesc Health.* 2015;56:586-98.
38. Mercer CH, Stanton C, Prah P et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles) (Natsal). *Lancet* 2013;382:1781-94.
39. Aras S, Semin S, Gunay T, Orcin E, Ozan S. Sexual attitudes and risk taking behaviors of high school students in Turkey. *Journal of School Health,* 2007;77: 359-66.
40. Sahin D, Simsek F, Seyisoğlu H. CETAD Cinsel yaşam ve sorunları bilgilendirme dosyası. [serial online]. 2006. www.cetad.org.tr/doc/abilgilendirme_dosyasi_1.pdf.
41. Ağaçfıdan A, Akın L. Türkiye Üreme Sağlığı Programı. Türkiye'de Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar (CYBE) ve HIV/AIDS'in Sürveyans Sistemine İlişkin Durum Analizi. T.C.Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ed. Peyman ALTAN, Ankara, 2007.
42. Balci M, Aslan Y, Aydın AÖ, Kayalı M, Tuncel A, Atan A. "Türk Erkeklerinde Cinsel Fonksiyon Taraması: Anket Çalışması", *Ortadoğu Tıp Dergisi.* 2012;4; 108-13.
43. De Graaf H, Vanwesenbeeck I, Woertman L, Keijsers L, Meijer S, Meeuw W. Parental support and knowledge and adolescents' sexual health: testing two mediational models in a national Dutch sample. *J Youth Adolesc.* 2010;39:189-98.
44. Vandenbosch L, Beyens I, Vangeel L, Eggermont S. Online communication predicts Belgian adolescents' initiation of romantic and sexual activity. *Eur J Pediatr.* 2015 Nov 12. [Epub ahead of print].
45. Nikken P, de Graaf H. Reciprocal relationships between friends' and parental mediation of adolescents' media use and their sexual attitudes and behavior. *J Youth Adolesc* 2013; 42: 1696-707.
46. Kim HS. Sexual Debut and Mental Health Among South Korean Adolescents. *J Sex Res.* 2015;12:1-8.
47. Van de Bongardt D, de Graaf H, Reitz E, Deković M. Parents as moderators of longitudinal associations between sexual peer norms and Dutch adolescents' sexual initiation and intention. *J Adolesc Health.* 2014;55:388-93.
48. World Health Organization. *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple.* Cambridge University Press: Cambridge 2000.
49. Green JA, Robins JC, Scheiber M, Awadalla S, Thomas MA. Racial and economic demographics of couples seeking infertility treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1080-82.
50. Taşçı E, Bolsoy N, Kavlak O, Yücesoy F. Marital adjustment in infertile women. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2008;5:105-110.
51. Boivin J. A review of psychosocial interventions in infertility. *Soc Sci Med.* 2003; 57: 2325-41.
52. Adler N. Foreword. In: Stanton AL, Dunken-Schetter C, eds. *Infertility. Perspectives from stress and coping research.* New York: Plenum Publishing 1991.
53. Burns LH. Sexual counseling and infertility. In: Covington SN., Burns LH. *Infertility counseling a comp-*

- prehensive handbook for clinicians 2nd ed. p. 149-526. Washington: Cambridge University Press 2006.
54. Shindel AW, Nelson CJ, Naughton CK, Ohebshalom M, Mulhall JP. Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction. *J Urol.* 2008;179:1056-9.
 55. Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, Buchanan H, Gordon U, Vedhara K. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients. *Hum Reprod Update.* 2014;20:594-613.
 56. Ahmadi H, Montaser-Kouhsari L, Nowroozi MR, Bazargan-Hejazi S. Male infertility and depression: a neglected problem in the Middle East. *J Sex Med.* 2011;8:824-30.
 57. Drosdzol A, Skrzypulec V. Depression and anxiety among Polish infertile couples-an evaluative prevalence study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2009;30:11-20.
 58. Rouchou B. Consequences of infertility in developing countries. *Perspect Public Health* 2013; 133:174-9.
 59. Tao P, Coates R, Maycock B. The impact of infertility on sexuality: A literature review. *Australas Med J.* 2011;4:620-7.
 60. Dooley M, Dineen T, Sarma K, Nolan A. The psychological impact of fertility treatment on the male partner. *Hum Fertil (Camb).* 2014;17:203-9.
 61. Verma P, Rastogi R, Sachdeva S, Gandhi R, Kapoor R, Sachdeva S. Psychiatric Morbidity in Infertility Patients in a Tertiary Care Setup. *J Clin Diagn Res.* 2015 ;9:VC01-VC06.
 62. Najmi B, Ahmadi SS, Ghasemi Gh. Psychological characteristics of infertile couples referring to Isfahan Infertility center. *Med Quart J Fertile Infertile.* 2001;2:8.
 63. Guerra D, Llobera A, Veiga A, Barri PN. Psychiatric morbidity in couples attending a fertility service. *Hum Reprod.* 1998;13:1733-36.
 64. Greil AL. Infertility and psychological distress: a critical review of the literature. *Soc Sci Med.* 1997;45:1679-704.
 65. Saleh RA, Ranga GM, Raina R, Nelson DR, Agarwal A. Sexual dysfunction in men undergoing infertility evaluation: a cohort observational study. *Fertil Steril.* 2003;79:909-12.
 66. Lenzi A, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Jannini EA. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(3 Suppl):72-6.
 67. Jannini EA, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Lenzi A. Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. *Fertil Steril.* 2004;81:705-7.
 68. Boorjian S, Hopps CV, Ghaly SW, Parker M, Mulhall JP. The utility of sildenafil citrate for infertile men with sexual dysfunction: a pilot study. *BJU Int.* 2007;100:603-6.
 69. Jain K, Radhakrishnan G, Agrawal P. Infertility and psychosexual disorders: relationship in infertile couples. *Indian J Med Sci.* 2000;54:1-7.
 70. Ramezanzadeh F, Aghssa MM, Jafarabadi M, Zayeri F. Alterations of sexual desire and satisfaction in male partners of infertile couples. *Fertil Steril.* 2006;85:139-43.
 71. Lee TY, Sun GH, Chao SC. The effect of an infertility diagnosis on the distress, marital and sexual satisfaction between husbands and wives in Taiwan. *Hum Reprod.* 2001;16:1762-7.
 72. Smith JF, Walsh TJ, Shindel AW et al. Sexual, marital, and social impact of a man's perceived infertility diagnosis. *Journal of Sexual Medicine.* 2009;6:2505-15.
 73. Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology.* 2004;63:126-30.
 74. Drosdzol A, Skrzypulec V. Evaluation of marital and sexual interactions of Polish infertile couples. *Journal of Sexual Medicine.* 2009;6:3335-46.
 75. Bryson CA, Sykes DH, Traub AI. In vitro fertilization: a long-term followup after treatment failure. *Hum Fertil (Camb).* 2000;3:214-20.
 76. Bettocchi C, Verze P, Palumbo F, Arcaniolo D, Mirone V. Ejaculatory disorders: pathophysiology and management. *Nat Clin Pract Urol.* 2008;5:93-103.
 77. Rowland D, McMahon CG, Abdo Cet al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med.* 2010;7:1668-86.
 78. Corona G, Jannini EA, Lotti Fet al. Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. *Int J Androl.* 2011;34:41-8.
 79. Bhasin S, Basson R. Sexual dysfunction in men and women. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed.: chap 20 Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2011.
 80. Burnett AL. Evaluation and management of erectile dysfunction. In: Wein AJ, ed. *Campbell-Walsh Urology.* 10th ed.:chap 24. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2011.
 81. Heidebaugh JJ. Management of erectile dysfunction. *Am Fam Physician.* 2010;81:305-12.
 82. Ohl DA, Quallich SA, Sønksen J, Brackett NL, Lynne CM. Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am.* 2008;35:211-20.
 83. Safarinejad MR. Midodrine for the treatment of organic anejaculation but not spinal cord injury: a prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical study. *Int J Impot Res.* 2009;21:213-20.
 84. Kamischke A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl.* 2002;25:333-44.

85. Yavetz H, Yogev L, Hauser R, Lessing JB, Paz G, Homonnai ZT. Retrograde ejaculation. Hum Reprod.1994;9:381-6.
86. Vernon M, Wilson E, Muse K, Estes S, Curry T. Successful pregnancies from men with retrograde ejaculation with the use of washed sperm and gamete intrafallopian tube transfer (GIFT) Fertil Steril.1988;50:822-4.
87. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, et al. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. Eur Urol. 2004;46:555-8.

Prostat Kanseri ve Cinsel İşlev Bozuklukları

14

Mazhar Ortaç • Ateş Kadioğlu

İçindekiler

Giriş	268
Radikal Prostatektomi Sonrası Cinsel İşlev Bozuklukları	269
Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyon	269
Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyonun Fiziopatolojisi	269
Radikal Prostatektomi Sonrası ED için Risk Faktörleri	270
Radikal Prostatektomi Sonrası Penil Rehabilitasyon	272
PDE5 İnhibitörleri	274
Intrakavernozal Enjeksiyon (ICI)	275
Intra-Uretral Alprostadil (IUA)	276
Vakum Ereksiyon Cihazları (VED)	276
Penil Protez İmplantasyonu (PPI)	277
Radikal Prostatektomi sonrası Peyronie Hastalığı ve Penis Kısılması	277
Radikal Radyoterapi/Brakiterapi Sonrası Cinsel İşlev Bozuklukları	278
Radyoterapi (RT)	278
Brakiterapi (BT)	279
Radyoterapi & Brakiterapi Sonrası Penil Rehabilitasyon	279
Total Androjen Blokajı (TAB) ve Cinsel İşlev Bozukluğu	280
Diğer Cinsel Bozukluklar	280
Orgazm Bozukluğu- Anejakülasyon	280
Libido Kaybı-Hipogonadizm	281
Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyon Tedavisinin Geleceği	281
Kaynaklar	282

GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa), Amerika'da erkeklerde en sık görülen, kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer alan kanser türüdür. PCa tanısı konan hastaların %90'ında hastalık lokal yada lokal ileri evrede ve bu hastalarda ortalama 5 yıllık survi %100 civarındadır. Bu hastaların uzun yaşam süreleri düşünüldüğünde, özellikle erektil disfonksiyon (ED) ve inkontinans, PCa tedavisi sonrası hayat kalitesini hastalıktan bağımsız olarak en fazla olumsuz etkileyen komplikasyonlardır (1).

PCa ile ilgili farkındalığın artması, tarama testlerinin yaygın ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle tanı konulan hasta sayısı artarken, tanı yaşı düşmektedir. Bu nedenle, küratif tedavi alacak hastaların çoğu cinsel olarak aktif grupta yer almaktadır. Bu komplikasyonların hayat kalitesine etkisi belirgin olarak ortaya çıkarak hastaların mental, sosyal ve psikolojik durumunda önemli bozukluklara yol açmaktadır (2,3). PCa nedeniyle opere olan hastaların %14 ila 84'nün hayat kalitesi belli bir oranda bozulurken, cerrahi sonrası hastaların yaklaşık %60'ında komplikasyonlara bağlı olarak psikolojik problemlerin yaşandığı ve uzun dönemde hastanın kendi sosyal yaşamında ve partnerinin hayatında olumsuzluklara neden olduğu gösterilmiştir (4).

Bu komplikasyonların görülme oranı, uygulanan tedaviye göre değişmekle beraber, PCa için uygulanan tüm tedavi yöntemlerinden sonra belli bir oranda görülmektedir (5).

Prostat kanseri tedavisinden sonra görülen komplikasyonlardan olan erektil disfonksiyon, literatürde en çok işlenen konu iken, diğer gözlenebilen komplikasyonlardan olan penil deformiteler, ejakülasyon bozuklukları, hipogonadizm ve orgazm bozukluğu da sıkça önemli komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (6).

Prostat kanseri tanısı alan hastalar hastalığın evresine göre lokal, lokal ileri ve metastatik hastalık olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Her evre-

ye özgü tedavi seçenekleri farklı olduğundan bu gruplamayı yapmak önemlidir. Lokal hastalık durumunda küratif tedavi seçeneklerinden olan radikal prostatektomi ve radyoterapi benzer etkinlik göstererek hastalarda nerdeyse %100 lük 5 yıllık sağ kalım sağlamaktadır. Ayrıca bu hastalarda aktif izlem yöntemi ile hastaların küratif tedavi alacak zamanı geçiktirerek tedavilerin yan etkilerinden uzun bir süre korunabileceği gösterilmiştir. Lokal ileri evre hastalığın tedavisi, radyoterapi, radikal prostatektomi, hormonal tedavi ve de hastanın genel durumuna ve tümörün lokal yayılımına göre multimodalite tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Mevcut bilimsel verilere göre, hastaların büyük çoğunluğunda multimodalite tedavi gereklidir. İleri evre yada metastatik hastalarda ise küratif tedavi seçeneklerinden ziyade palyatif tedaviler ön plandadır. Birinci basamak tedavi seçeneği hormonal tedavi yapılırken, hormonal direnç gelişen hastalarda kemoterapi yada komplikasyonlara bağlı olarak lokal radyoterapi tedavi seçenekleri arasındadır.

Prostat kanserinin kendisi ile cinsel işlev bozuklukları arasında net bir sebep sonuç ilişkisi yoktur. Yapılan çalışmalarda, prostat kanseri nedeniyle takip edilen hastalarda organik kaynaklı cinsel işlev bozukluklarının normal popülasyondan farklı olmadığını gösterilmiştir. Sadece bu hastalarda kanser anksiyetesine bağlı psikojenik kaynaklı cinsel işlev bozukluğu olabilmektedir.

Prostat kanseri hastalarında görülen cinsel işlev bozukluğu, kanser için verilen tedavilerin komplikasyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, cinsel işlev bozukluğunun tanı ve tedavisinde hastalığın evresinden bağımsız olarak hastanın aldığı tedavi yöntemlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu bölümde özellikle prostat kanseri için yapılan tedavi yöntemlerinin sonucunda gelişen cinsel işlev bozuklukları ve tedavisi güncel literature bilgisi eşliğinde tartışıldı.

Radikal Prostatektomi Sonrası Cinsel İşlev Bozuklukları

Radikal prostatektomi (RP), lokalize prostat kanseri teşhisi konulan ve 10 yıl üzerinde yaşam beklentisi olan hastalarda kansere spesifik sağkalımı arttıran cerrahi tedavi şeklidir. Cerrahinin amacı kanseri eradike ederken kontinans ve mümkün oldukça erektil fonksiyonu korumaktır (7). Son yıllarda RP cerrahisinde komplikasyonları önleme amacıyla bir çok teknik geliştirilmiştir. Sinir koruyucu cerrahi tekniklerinin yanında özellikle teknolojik gelişmelere paralel olarak robotik prostatektomi sayısı hızla artmaktadır. Bu gelişmelere bağlı olarak postoperatif komplikasyonlar nispeten tedavi edilebilir hale gelmiştir. Radikal prostatektomi uygulanan hastaların %60'ının, 65 yaş altında ve cinsel yönden aktif grupta olduğu düşünüldüğünde, RP sonrası cinsel işlev bozukluğunun önemi daha da artmaktadır (8).

Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyon

Prostat nöroanatominin daha iyi anlaşılması, özellikle prostat ile nörovasküler demet arasında ki anatominin net olarak oraya konmasından sonra sinir koruyucu cerrahi ile birlikte RP sonrası ereksiyon korunmaya başlanmıştır. Teknolojinin ürolojik cerrahide uygulanabilir hale gelmesi ve prostatektomi cerrahisinde ki gelişmelere rağmen post-prostatektomi erektil disfonksiyon oranları hala makul seviyelere inmemiştir (9). RP sonrası ED prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte literatürde sinir koruyucu cerrahi yapılan vakalarda bile %20-90 oranında ED görüldüğü bildirilmektedir (10). Gritsch ve ark.larının çalışmasında, sinir koruyucu RP yapılan ve cerrahi öncesi ED oranı %33 olan hastaların 12 aylık takip süreleri sonunda, ED oranının %76 olarak bildirildiği, bu hastaların %34'ünde ise şiddetli derece ED olduğu gösterilmiştir (11). ED aralığının bu kadar geniş

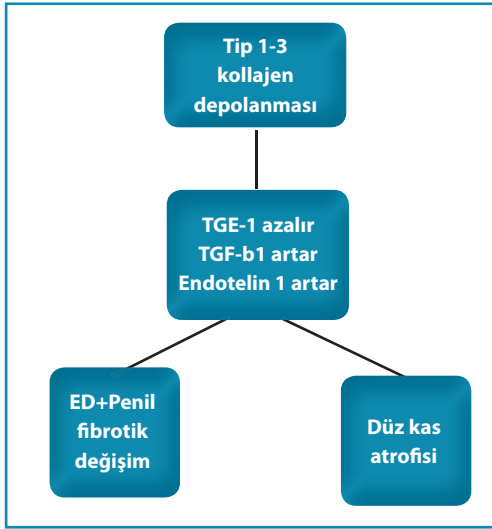
olmasının nedenleri cerrahi teknik, yöntem, hastanın preoperatif erektil durumu ve eşlik eden hastalıklardır. Ayrıca çalışmalarda selektif hasta seçimi ve çalışma dizaynı da bu oranların farklı olmasına neden olmaktadır (12).

Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyonun Fizyopatolojisi

Eretil disfonksiyon (ED), tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli olan ereksiyonun başlatılmaması ya da devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır (9). Ereksiyonun oluşması için temel olarak penis düz kas yapısının uygun ve düzenli relaksasyonu gereklidir. Bu relaksasyon için gerekli temel mediyatörler olan nöronal nitrik oksit (nNO) ve endotelial nitrik oksit (eNO) ortamda yeterince bulunması gereklidir. Nitrik Oksit (NO) kavernoza sinirlerin aksonal uç noktalarından salgılanarak penis düz kas yapısının relaksasyonunu sağlayarak ereksiyon için gerekli hemodinamik değişimleri sağlamaktadır (13).

RP sonrası ED etiyolojisine eşlik eden bir çok faktör bulunmaktadır. Etiyoloji genel olarak nörojenik, vaskulojenik ve penis anatomik yapının bozulması olarak kategorize edilmektedir. Bunlardan en önemlisi cerrahi sırasında nörovasküler demette oluşan travmaya bağlı olarak korpus kavernoza nörojenik ve/veya vaskulojenik hasar oluşmasıdır (14). Operasyon sırasındaki travma, traksiyon, sinirin direk kesilmesi ve elektrokoter uygulanması ile birlikte NO azalır ve normal erektil fonksiyonda bozulma meydana gelmektedir. Bu hasar sonucunda; nöropraksi, iskemi ve inflamasyonun neden olduğu spontan ereksiyonlarda kayıp yaşanırken, ereksiyon hale geçemeyen korpus kavernoza hipoksi, apoptozis ve son olarak fibrozis meydana gelmektedir (15).

Cerrahi travma sonrası şiddetli nöropraksi ve/veya geri dönüşümsüz aksonal hasar meydana gelmektedir. Bu hasar sonucu düz kas



Şekil 1. RP sonrası ED fizyopatolojisi

hücrelerinde ve endoteliumda apoptozis, Nitrik Oksit Sentaz (NOS) salgılayan sinir sayısında azalma ve endotelin-1 (ET-1) miktarında artma meydana gelerek vazokonstriksiyon gelişmektedir (16). Uzun süre ereksiyon hale geçemeyen ve vazokonstriksiyon gelişen kavernoal düz kas hücrelerinde hipoksi meydana gelmektedir. Uzun süren hipoksi ile birlikte prostaglandin E-1 (PGE1) miktarında azalma olurken ve proliferatif sitokinler olarak bilinen TGF-1b (transforming growth factor) ve ET-1 seviyelerinde artış olmaktadır (17,18). Bu mediyatörlerin artması ile birlikte kollajen miktarı artar, düz kas atrofisi gelişir son olarakta fibrozis ve doku kaybı oluşurken bu süreç sonunda veno-oklüziv mekanizma bozulurak ED meydana gelmektedir. Hayvan deneylerinde düz kaslarda apoptozis sinir hasarından sonraki 2. ve 7. günlerde maksimum düzeye ulaştığı gösterilmiştir (19) (Şekil 1).

Cerrahi sırasında ki vasküler yaralanmaların da post-prostatektomi ED gelişiminde rol aldığı ileri sürülmüştür. Mulhall J ve ark.ları, bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi (BnSRP) yapılan hastaların %59'unda arteriyel ve %26'sında kavernoal yetersizlik olduğu, kaver-

nosol yetersizlik saptanan hastaların hepsinde bir miktar arteriyel yetersizliğinde eşlik ettiğini göstermişlerdir (20).

Özellikle aksesuar pudental arterin (APA) travması sonucu arteriyel yetersizlik ve sonuç olarak ED meydana gelebilir (20). APA korpus kavernozumunu unilateral yada bilateral besler, RP sırasında yaralanması sık görülen bir durumdur. Kadavra çalışmalarında %4 ile %75 vakada APA olduğu saptanmıştır (21). Matin'in yaptığı çalışmada, laparoskopik RP (LRP) sırasında %25.7 oranında APA tespit edilirken bu vakaların %78.3 'ünde APA'nın korunabileceği gösterilmiştir. Bazı hastalarda APA, korpus kavernozumunu besleyen ana damar olabirirken bu hastalarda korunan APA hastayı arteriyojenik ED'den koruyabilmektedir (22). Rogers ve ark.larının 2399 hastaya RP yaptığı çalışmalarında, 84 (%4) hastada APA saptanırken bu hastaların 52 sine BnSRP yapmışlardır. Post-operatif ED açısından APA korunan grupta APA saptanmayan hastalara göre normal ereksiyon görülme oranı iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (23). Box ve ark.ları, robotik RP (RALP) yaptıkları 200 hastanın %40'ında APA olduğunu göstermişlerdir. Preoperatif IIEF > 22-25 olan 58 hastanın postoperatif takiplerinde 19 hastada APA saptanıp sakrifiye edildiği, 39 hastada ise APA saptanmadığı görülmüştür. APA saptanıp sacriyeye edilen grup ile saptanmayan grup arasında postoperatif potens ve normal ereksiyona ulaşma süresi arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir (24).

APA'nın postoperatif erektil fonksiyona etkisi henüz net olarak ortaya konmamışken, genellikle APA'nın korunması yönünde tavsiyeler bulunmaktadır. Fakat APA'nın korunacağı veya sakrifiye edileceği kararı intraoperatif fonksiyonel durumu göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Radikal Prostatektomi Sonrası ED için Risk Faktörleri

RP sonrası erektil fonksiyonu (EF) durumunu önceden tahmin etmek için bir takım preo-

peratif verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi sonrası ED için en önemli prediktif faktörler preoperatif ereksiyon durumu, yaş ve operasyon tekniği ile beraber yöntemidir. Preoperatif eşlik eden komorbiditelerin varlığı özellikle diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalıkları postoperatif gelişebilecek ED oranları ve şiddetini arttırmaktadır (25).

Hastanın operasyon sırasındaki yaşı, ereksiyon skorunu belirleyen en önemli parametrelere sahiptir. Prostat Kanseri Sonuçları Çalışma (PCOS) grubunun yaptığı ve 1288 hastayı içeren çalışmada BnSRP yapılan ve 5 yıl takip edilen hasta grubunda yaşa bağlı EF oranlarını, <55 yaş için %61, 55-60 için %49, 60-65 için %44 ve >65 hastalarda ise %18 olarak göstermişlerdir (26).

Briganti ve ark.ları ise, preoperatif risk oluşturarak BnSRP yapılan hastaları yaş, IIEF-EF ve CCI(Charlson comorbidity Index)'e göre düşük (<65 yaş, IIEF>26, CCI<1), orta (66-69 yaş, IIEF:11-25 arası, CCI<1) ve yüksek risk (>70 yaş, IIEF<10, CCI>2) olarak 3 gruba ayırmışlardır. Kümülatif olarak EF oranları 3. yılın sonunda %58 iken, düşük risk grubunda %85, orta risk grubunda %59, yüksek risk grubunda ise %37 olarak bildirmişlerdir (27).

Mandel ve ark.ları, 8,295 hastaya RP yapmışlar ve operasyonun 1.yılında yaşa göre IIEF skorlarını karşılaştırmışlar. Bu hastaların yaşa göre potens oranları sırasıyla <65 yaş için %59.3, 65-70 yaş arası %46.9, 70-75 yaş arası %44.4, ≥75 yaş hastalarda ise %31.3 olarak gösterilmiştir (28).

Geniş hasta grubunda yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi hastanın operasyon sırasında ki yaşı önemli bir prediktif faktördür. Özellikle operasyon sırasında 65 yaşından büyük hastalarda bu konu hakkında ayrıntılı bilgi verilip beklentilerin karşılanması açısından uyarıcı olmalıdır.

RP sırasında sinir koruyucu cerrahi postoperatif ED oranına etki eden diğer önemli fak-

törlerdendir. Tarama testlerinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte lokalize hastalık teşhisi konan ve sinir koruyucu cerrahi aday hasta sayısı da artmaktadır.

Sinir koruyucu cerrahinin potens oranlarını önemli derecede arttırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Tal. ve ark.larının yaptığı meta-analiz de, kümülatif olarak BnSRP yapılan hastalarda EF oranı %60 iken, UnSRP yapılan hastalarda %47, sinir korunmayan hastalarda ise %0-25 olarak bildirmiştir. Bu hastalarda preoperatif eşlik eden ek hastalıklar özellikle diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar postoperatif ED için önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (10). Krishnan ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, RP sonrası 24. ayda hastaların erektil fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre, BnSRP yapılan grupta %50, UnSRP yapılan grupta %33, sinir korunmayan grupta ise %13 oranında erektil fonksiyonun korunduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada sinir koruyucu cerrahi yapılmayan grupta hem yaş hemde preoperatif ED oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksektir (29).

Cerrahi sonrası ED oranlarını etkileyen önemli faktörlerden biri de operasyon yöntemidir. Özellikle robotik cerrahinin yaygın kullanılmasıyla beraber bu konuda hızla artan sayılarda çalışmalar yayınlanmıştır. Yapılan meta-analiz çalışmasında postoperatif EF oranı açık, laparoskopik ve robotik RP'de sırasıyla %57, %58 ve %73 olarak bildirilmiştir (10). Başka bir meta-analizde, kümülatif olarak postoperatif 48.ayda potens oranları açık RP %49-74, laparoskopik RP %58-74, robotik RP 60-100 olarak gösterilmiştir (30). Yakın zamanda robotik ve açık RP sonrası 12.ay EF skorlarının karşılaştırıldığı çok merkezli prospektif non-randomize bir çalışmada toplam 778 hastaya açık RP, 1847 hastaya ise robotik RP yapılmıştır. Robotik RP yapılan grupta hastaların %70.4 ED tariflerken, Açık RP yapılan grupta ise %74.4 oranında ED bildirmişlerdir. Her iki grup arasında EF skorları

açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Fakat bu çalışmada randomizasyon olmaması çalışmanın limitasyonu olarak göze çarpmaktadır (31).

Asimakopoulos ve ark.larının yaptığı robotik ve laparoskopik RP'nin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada ise, toplam 128 hasta iki eşit gruba ayrılarak intrafasyal sinir koruyucu RP yapıp ortalama 12 ay süre ile takip edilmişlerdir. Çalışma sonucunda robotik grupta hastaların %72'si, laparoskopik grupta ise %32'si ilişki için yeterli ereksiyona sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada robotik grupta hastaların %58'i, laparoskopik grupta ise %25'i başlangıç IIEF seviyelerine ulaşabildiği gösterilmiştir. Ayrıca robotik prostatektominin yapılan grupta cerrahi sonrası normal ereksiyona dönme süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (32).

RP sırasında kullanılan cerrahi tekniğinde post-operatif EF üzerinde etkili olabileceği son zamanlarda ortaya konmuştur. Prostat nöro-anatomisinin tam olarak anlaşılması ve cerrahi tekniğin ilerlemesiyle birlikte uygulanacak sinir koruma teknikleri konusunda gelişmeler olmaktadır. Özellikle intrafasyal ve interfasyal tekniklerin karşılaştırılması cerrahi sonrası ED oranlarını etkilediği gösterilmiştir. Hasta popülasyonu az olan bir çok çalışmada intrafasyal tekniğin potens açısından daha üstün olduğu gösterilmesine rağmen cerrahi sınır pozitifliği açısından oldukça dikkat edilmesi gerektiği gösterilmiştir. Potvedin ve ark.ları, robotik intrafasyal ve interfasyal teknikleri karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, 9. ay potens oranlarının intrafasyal teknikle %91, interfasyal teknikle %67 olduğunu bildirmişlerdir. Fakat özellikle T3 hastalarda pozitif cerrahi sinir oranının intrafasyal teknikle daha yüksek olduğu görülmüştür (33).

Operasyon öncesi erektil işlev sorgulama formlarının tam anlaşılmasında, uygun zamanda doldurulmaması yada hastaların kanser

anksiyetesine bağlı olarak yanlış veya eksik form doldurması preoperatif EF skorunu ölçmede bir takım sorunlar yaratmaktadır. Operasyon öncesi geçerliliği gösterilmiş ereksiyon işlev değerlendirme kılavuzlarının kullanılması ve ereksiyon problemi olan olgularda sinir koruma işleminin öncelikli olmaması önemlidir (34). Salonia ve ark.ları, sözel olarak %100 ereksiyonu olduğunu belirten ve bu nedenle sinir koruyucu radikal prostatektomi planlanan 234 olgu geçerliliği gösterilmiş skorlama sistemi ile yeniden değerlendirildiğinde hastaların %28'inde ileri derecede ED olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu skorlama formlarının uygulama zamanlaması da önem teşkil etmektedir. Bunların ameliyat için hastanede yatma veya biyopsi sonucu bekleme sırasında doldurulması yanlış sonuçlar vermektedir. En uygun zaman biyopsi öncesi dönemde bu sorgulamanın yapılmasıdır (35).

Literatür çalışmaları kapsamlı olarak incelendiğinde robotik prostatektominin diğer yöntemlere göre %5-10 kadar daha avantajlı olduğu göze çarpmaktadır. Fakat robotik prostatektominin diğer yöntemlerden net olarak daha üstün olduğunu söylemek için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak; yaş, cerrahi öncesi erektil durum ve eşlik eden hastalık varlığı post-operatif ED oranlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Cerrahi yöntem ve tekniğin etkisi ise hala net ortaya konmamakla beraber robotik intrafasyal cerrahinin yüksek olmayan oranlarda avantaj sağladığı görülmektedir (6).

RP Sonrası Penil Rehabilitasyon

Penil rehabilitasyon (PR), ilk olarak Montorsi ve ark.ları tarafından RP sonrası ED için intrakorporal alprostadil enjeksiyonu kullanmasından sonra yaygın olarak kullanılmaya başlandı (36). Günümüzde bu konuda bir çok tedavi modalitesi mevcuttur. Daha önceleri PR uygulanması tartışmalı iken günümüzde radikal prostatek-

TABLO 1. Penil Rehabilitasyon Programı

Cerrahi Öncesi	Hasta eğitimi ve bilgilendirme	<ul style="list-style-type: none"> Operasyon sonrası ED ve PR programının anlatılması PR'nin amacının, düz kas yapısını korumak olduğunun anlatılması Operasyon kararı ve sinir koruyucu cerrahi potansiyelinin değerlendirilmesi Ereksiyonun geri dönme potansiyelinin belirlenmesi
1. basamak tedavi	PDE5 inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"> Gerektiğinde yada günlük kullanım Erken penil rehabilitasyon Başarı oranı:%15-80 (hasta ve cerrahi faktörlere bağlı) Dezavantaj:Maliyet, uzun süren tedavi, yan etki
2. basamak tedavi	<ol style="list-style-type: none"> ICIs (intrakorporal enjeksiyonlar) VED (Vakum ereksiyon cihazı) IUA (intrauretral alprostadil) 	<ul style="list-style-type: none"> Birinci basamak tedaviden fayda görmeyen hastalarda 3. ayda başlanır PDE5 kontrendike yada cevapsız olgularda Yüksek tedaviyi bırakma oranları ICI invaziv VED penis boyunun korunmasını sağlar
3. basamak tedavi	Penil protez implantasyonu	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek hasta ve partner memnuniyeti Yüksek maliyet İnvaziv tedavi

tomu yapılan tüm hastaların PR programına alınması gerektiği konusunda net olarak fikir birliği sağlanmıştır. Özellikle sinir korunamayan yada parsiyel korunan hastalarda geri dönüşümsüz hasarı önlemek için PR uygulanmalıdır (37). Natali ve ark.larının yaptığı çalışmada, tek taraflı sinir koruyucu RP yapılan hastaların 24. ay takiplerinde değişik tedavi protokolleri uygulanarak PR yapılan grupta hastaların %51'inde potens korunurken, PR yapılmayan grupta ise bu oranın %29 olduğu gösterilmiştir (38).

Fakat uygulanacak en iyi tedavi yönteminin hangisi olduğu ve optimum tedavi protokolü henüz net olarak ortaya konmamıştır (tablo 1).

Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM) tarafından yapılan çalışmada, ürologların %87'si RP sonrası penil rehabilitasyon programı uygulamaktadır. Bu ürologların %95'i, PDE5 inhibitörlerini; %75'i, intrakavernozal enjeksiyonu; %30'u, vakum cihazını; %9.9'unun ise intrauretral ajanları kullandığı gösterilmiştir (39). Ayrıca son zamanlarda yayınlanan kılavuzlarda, tedaviye PDE5 inhibitörleri ile başlanması konusun-

da fikir birliğinin sağlandığı da görülmektedir (9). Penil rehabilitasyonda amaç, erken dönem penil düz kas hücrelerinin oksijenasyonunu sağlayıp ereksiyonu sağlamaktır. Bu nedenle operasyon sonrası en kısa zamanda tedaviye başlanıp, geri dönüşümsüz hasar, özellikle de penil fibrozis engellenmelidir. Sinir koruyucu cerrahi ve ED tedavisinde ki gelişmelere bağlı olarak cerrahi sonrası ED tedavisinin 24 ay kadar devam ettirilmesi gerekmektedir (40). Bu amaçla kullanılan ajanlar aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2).

TABLO 2. Erkeklerde spesifik cinsel güçlükler/işlev bozukluklarının prevalansı

1. basamak tedavi	PDE5 inhibitörleri
2. basamak Tedavi	<ol style="list-style-type: none"> ICIs (intrakorporal enjeksiyonlar) VED (Vakum ereksiyon cihazı) IUA (intrauretral alprostadil)
3. basamak Tedavi	Penil protez implantasyonu

Penil rehabilitasyonda kullanılan tedavilerle ilgili yapılan bir çalışmada toplamda 25,390 lokalize prostat kanseri tanısı alan hasta ve 126,944 normal erkek ortalama iki yıl süre ile takip edilip ED için alınan tedaviler incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre RP yapılan grupta hastaların %74'ü ED tedavisi için cerrahi sonrası iki yıl içinde en az bir ilaç kullanmıştır. Bu oran radyoterapi grubunda %33, aktif izlem yapılan grupta %20 iken kontrol grubunda ise %8 olarak bildirilmiştir. RP için alınan tedavilerin %91'i PDE5 inhibitörü iken, hastaların %43'ü de ICI ve IUA kullanmıştır. Tüm hasta gruplarında erken yaş, yüksek ekonomik gelir, eğitim düzeyi ve düşük-orta risk hastalık ilaç kullanma için pozitif prediktif faktörler olarak gösterilmiştir (41).

PDE5 inhibitörleri

Radikal prostatektomi sonrası ED tedavisinde en yaygın kullanılan oral ilaç grubudur (42). Nitrik oksitin (NO) penis düz kas relaksasyonunu sağlamadaki etkinliği gösterildikten sonra ED tedavisinde kullanımı hızla artarak birinci basamak tedavi seçeneği olmuştur. Bu ilaçlar korpus kavernoza da yoğun olarak bulunan fosfodiesteraz tip 5 enzimini inhibe ederek cGMP miktarını ve sonuç olarak NO miktarını arttırmaktadır (43). Günümüzde etkinliği klinik çalışmalarda gösterilen sildenafil, vardenafil ve tadalafilin yanısıra avanafil ve udenafil gibi yeni PDE5 inhibitörleri de kullanılmaya başlanmıştır.

PDE5 inhibitörleri ile yapılan prelinik çalışmalarda, kavernöz sinir hasarı sonrası meydana gelebilecek ED tedavisinde başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Sıçanlarda bilateral kavernöz sinir hasarı yapılan bir çalışmada, sildenafil başlanan grupta 28 gün sonra elde edilen intrakavernöz basınç/ortalama arteriyel basınç (ICP/MAP) oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%48&30). Kavernöz dokular incelendiğinde ise, tedavi grubunda düz kas içeriğinin ve endotelial faktörlerin korunduğu

ve apoptozisin azaldığı gözlenmiştir (44). Buna benzer sonuçlar, diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile de elde edilmiş ve tedavi grubunda korporal fibrozisin önlenemediği, kolajen üretiminin azaldığı ve düz kas içeriğinin korunduğu gözlemlenmiştir (45, 46).

PDE5 inhibitörlerinin etkinliği, RP sonrası geçen süreye bağlı olmakla beraber ortalama %15-80 oranında başarı sağladığı bildirilmiştir (47). Başarı aralığının bu kadar geniş olmasının nedeni çalışma kriterleri ve hasta seçiminden kaynaklanmaktadır. PDE5 inhibitörlerinin başarısı cerrahi öncesi erektil fonksiyona ve sinir koruyucu cerrahinin kalitesine bağlıdır. Özellikle sinir koruyucu RP sonrası erektil fonksiyonu korumadaki etkileri belirgindir (48).

PDE5 inhibitörleri ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışma Padma-Nahtan ve ark.ları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, sinir koruyucu RP yapılan 76 hasta sildenafil günlük kullanım (50 mg yada 100 mg) ve plasebo grubu olarak toplam 9 ay boyunca tedavi edilmiştir. Sildenafil alan grupta hastaların %27'si, plasebo grubunda ise ancak %4'ü normal spontan ereksiyona ulaşmıştır (49).

Diğer bir randomize kontrollü çalışmada Montorsi ve ark.ları, vardenafil günlük ve gerektiğinde kullanımının plaseboya göre etkinliğini değerlendirmişlerdir. Operasyon sonrası 2. haftada başlanan tedavi protokolü toplam 9 ay devam etmiştir. Çalışma sonunda plasebo grubunda hastaların %24.8'i, günlük kullanımında %32'si gerektiğinde kullanan grupta ise %48.2'si hedef IIEF>22 ulaştığı görülmüştür. Bu çalışmada vardenafilin gerektiğinde kullanımı günlük kullanımından daha etkin olduğu görülmüştür (50).

Pavlovich ve ark.larının yaptığı çalışmada ise, günlük ve gerektiğinde sildenafil kullanımının randomize plasebo kontrollü çalışmasında toplam 12 ay süren tedavi periyodu sonunda günlük kullanım ile gerektiğinde kullanım arasında fark olmadığı gösterilmiştir (51).

PDE5 inhibitörlerinin kullanım şekli ile ilgili hala net bir fikir birliği sağlanmamıştır. Daha önce yüksek doz gerektiğinde kullanım olarak önerilen tedavi protokolü, özellikle hayvan deneylerinde kronik kullanımının korpus kavernozum üzerindeki koruyucu etkisi gösterildikten sonra düşük doz-günlük kullanım protokolü gündeme gelmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda günlük kullanım ile gerektiğinde kullanım arasından belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir. Fakat yakın zamanda tadalafil 5mg ile yapılan yeni çalışmalarda günlük kullanımın özellikle penis boyunun korunması açısından daha etkin olabileceği gösterilmiştir. Montorsi ve ark.larının yaptığı randomize çok merkezli bir çalışmada, toplam 423 hastaya sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılmış ve bu hastalar iki haftalık tedavisiz dönemden sonra tadalafil 5 mg(n: 139), tadalafil 20(n:143) mg ve plasebo(n:141) ile toplam 9 ay tedavi edilirken, çalışma sonunda tüm hastalar tadalafil 5mg ile tedaviye devam edilmiştir. kullanımının etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada tadalafil 5 mg ve tadalafil 20 mg kullanan grupta hedef IIEF>22 ulaşan hasta sayısı plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmışken, günlük kullanım ile gerektiğinde kullanım arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışma sonunda tadalafil 5mg kullanan grupta penis boyu plaseboya göre anlamlı olarak korunurken, tadalafil 20mg ile plasebo arasında fark saptanmamıştır (52). Brock ve ark.larının yaptığı ve REACT çalışmasının datalarının kullanıldığı benzer çalışmada ise, tadalafil 5 mg kullanan grupta, penis boyu daha iyi korunurken, tedavinin 9. ayında tadalafil 5mg kullanan grupta hastaların ancak %34.2'si sabah ereksiyonlarına sahip değilken, tadalafil 20 mg grubunda bu oran %50, plasebo grupta ise %56 olarak gösterilmiştir (53). Ayrıca günlük tadalafil kullanımının cerrahi sonrası kritik erken dönemde penil düz kas yapısını koruyarak uzun dönemde PDE5 inhibitör cevabını arttırdığı gösterilmiştir (54).

Operasyon sonrasında penil rehabilitasyonun ne zaman başlanması gerektiği konusu hala tartışmalıdır. Bir çok hayvan deneyinde erken dönem tedavinin endotelial ve düz kas yapısını koruduğu ve fibrozisi engellediği açıkça gösterilmiştir. Yakın zaman da yapılan klinik çalışmalarda da PR programının olabildiğince erken dönemde başlanması gerektiği gösterilmiştir. Hatta bazı araştırmacılara göre cerrahi sonrası birinci günde rehabilitasyonun başlanması önerilmektedir. Ancak erken dönem penil rehabilitasyonun geri dönüşsüz hasar oluşmadan ereksiyonu koruyabileceği belirtilmektedir (55).

Yeni PDE5 inhibitörü olan avanafilde RP sonrası ED tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Mulhall ve ark.ları, sinir koruyucu RP sonrası 100 mg ve 200 mg avanafil etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada, 100 mg, 200 mg ve plasebo kullanan gruplarda IIEF skorunda artış sırasıyla 3.6, 5.2 ve 0.1 puan olduğu gösterilmiştir (56).

Intrakavernozal Enjeksiyon (ICI)

RP sonrası ED tedavisinde ilk kullanılan ilaçlar olarak bilinen intrakavernozal ajanlar özellikle PDE5 inhibitörlerinin yaygın kullanımından sonra ikinci tedavi seçeneği olarak PDE5 inhibitörüne cevapsız yada kullanımı kontrendike olan hastalarda uygulanacak tedavi yöntemi olmuştur (57). RP sonrası kavernoza sinirlerin durumuna bakılmaksızın korpus kavernozumların içine direk enjekte edilerek kullanılmaktadır. Bu ajanlar penil düz kasta relaksasyon yaparak vazodilatasyon ile beraber penil ereksiyonu sağlarken, penil rehabilitasyonda hem oral ilaçlar ile kombine edilerek hemde tek başına kullanılabilir (58). ICI'de en yaygın kullanılan ilaçlar alprostadil, papaverin, ve/veya fentolamin'dir. Fentolamin direk bir adrenoreseptör blokeridir, alprostadil ve papaverin hücrelerde 3'-5'-adenozin monofosfat düzeylerini değiştirerek düz kasları gevşetir ve penil kan akımını artırır. Alprostadil tek başına yada

fentolamin ve papaverin kombinasyonu şeklinde korpus kavernozumda oksijenizasyonu sağlayarak ereksiyonu ve penis boyunun korunmasını sağlamaktadır (59). ICI ilk defa Montorsi ve ark.ları tarafından RP sonrası randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, ortalama 3 ay boyunca haftada 3 kez PGE1 ile tedavi edilen grup ile plasebo grubu karşılaştırılmıştır. PGE1 verilen grupta hastaların %67'sinde spontan ereksiyon sağlanırken plasebo grubta ancak %20 hastada spontan ereksiyon olduğu gösterilmiştir (36). ICI uzun dönem etkinliğinin yapıldığı başka bir çalışmada RP sonrası ICI tedavisi verilen 102 hasta 5.6 yıl takip sonrasında hastaların %68'inde cinsel birleşme için yeterli ereksiyon sağladığı gösterilmiştir (60). Prabhu ve ark.ları, RP sonrası ICI etkinliği araştırdığı 135 hastada 8 yıl sonunda hastaların sadece %44'ü herhangi bir tedaviden bir derecede memnun kaldığını bildirmiştir. ICI başarısı için tedavi öncesi erektil kapasite en önemli pozitif prediktif faktördür (61).

Bu ilaçlarda tedaviye yanıt durumuna göre doz ayarlaması yapılabilir. Alprostadil dozu gerektiğinde 2.5 microgramdan 20 micrograma kadar arttırılabilir. ICI tedavisinin en sık görülen yan etkisi enjeksiyon ve ereksiyon sırasında penil ağrı ve priapizm'dir. Tedavinin 6. ayından sonra ağrı azalmakla birlikte, düşük akımlı priapizm olgularının %25'inin etiyolojisinde ICI tedavisi bulunmaktadır.

Hasta memnuniyet oranları uzun dönemde bile yüksek olmasına rağmen (%68) kullanım zorluğu ve yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranları oldukça yüksektir(%50) (62, 63).

Intra-Uretral Alprostadil (IUA)

Intrauretral tedavi, PGE1'in uretra içine yerleştirilerek uretradan korpus kavernozumla difüzyon ile geçerek, düz kas relaksasyonunu sağlaması ve ereksiyon oluşturması mekanizmasını dayanmaktadır. Bir çok çalışmada MUSE (Medi-

ated Urethral System), plaseboya oranla anlamlı olarak ereksiyonu düzelttiği görülmüştür (64). Yapılan plasebo kontrollü çalışmada RP sonrası 56 hasta haftada 3 kez MUSE ile 6 ay boyunca tedavi edilmiş, tedavi grubunda %75 hastada spontan ereksiyon sağlarken, kontrol grubunda sadece %11 hastada spontan ereksiyon olduğu görülmüştür (65). IUA tedavisi ile erken dönemde ereksiyon sağlanırken yan etkiler nedeniyle hasta uyumu çok iyi değildir. Hastaların %52'si yan etki, etkinlik kaybı ve uygulama zorluğu nedeniyle tedaviyi yarım bırakmaktadır. Tedavinin en sık görülen yan etkisi, penil ve uretral ağrı ile birlikte uretral irritasyonun olmasıdır (66).

Vakum Ereksiyon Cihazları (VED)

Farmakoterapi olmayan, non-invaziv, ucuz ve ereksiyon ile birlikte penis boyu ve kalınlığını koruyan tedavi seçeneğidir. Vakum araçları özellikle oral tedavi alamayan, yan etkiler nedeniyle tedaviyi yarım bırakan yada etkinlik sağlayamayan grupta kullanılan tedavi yöntemidir. VED, negatif basınç ile korpus kavernozumlarda kan akımını arttırarak, penis köküne konulan band sayesinde venöz geri dönüşümü azaltarak ereksiyon sağlamaktadır (67). Vakum cihazlarının ortalama olarak %52-94 etkinlik sağladığı gösterilmiştir (68). Lin ve ark.larının yaptığı hayvan çalışmasında, vakum cihazından hemen sonra korpus kavernozumda ki kanın oksijen seviyesinin %88.25 olduğu, korpus kavernozumda ki bu kanın %62'sinin arteriyel %38'inin ise venöz orjinli olduğu gösterilmiştir (69). Welliver ve ark.larının yaptığı pilot çalışmada ise, 20 erkek hastada vakum cihazı kullanımının korpus kavernozumda ki penil oksijen konsantrasyonuna etkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda vakum kullanımından sonra glanular oksijen miktarının %20, korporal kandaki oksijenin ise %55 oranında arttığı gösterilmiştir (70). Zippe ve ark.larının çalışmasında, sinir koruyucu RP sonrası

9 ay boyunca günlük VED tedavisi verilen 109 hastanın %80'inde başarılı cinsel birleşme için yeterli ereksiyon sağladığı gösterilmiştir (71). Köhler ve ark.ları, vakum cihazının erken (1.ay) ve geç dönem (6.ay) kullanımının ereksiyon üzerindeki etkisini inceledikleri randomize çalışmalarında, erken dönem kullanan grupta IIEF te anlamlı artış (EF score: 12.4 vs. 3.0) ve penis boyunun erken kullanan grupta anlamlı olarak korunduğu gösterilmiştir. Fakat çalışma sonunda her iki grupta da ereksiyon için yeterli ereksiyon sağlanamamıştır (72). Raina ve ark.ları ise, vakum cihazlarının 9 ay kullanımından sonra kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında vakum cihazı ile tedavi edilen grupta hastaların %23'ü, kontrol grubunda %63'ü penis boyu kısalığı bildirmişlerdir. Fakat her iki grup arasında cinsel birliktelik için yeterli ereksiyona ulaşan hasta sayısı arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (%17-29) (73). Bir çok çalışmada, VED ile yeterli ereksiyon sağlanan hastalarda bile tedaviyi bırakma oranları %20 civarındadır. Kullanım zorluğu, peniste ağrı hissi, penis kökünde sıkıştırıcı bandın yarattığı rahatsızlık tedaviyi terk etme nedenlerinin başında gelmektedir (74).

Penil Protez İmplantasyonu (PPI)

RP sonrası medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda son tedavi seçeneğidir. Tal ve ark.larının çalışmasına göre, RP uygulanan hastaların %2.3'ünde penis protez implantasyonu gerekli olmaktadır (75). Penil protezler genel olarak ikiye ayrılmaktadır. Malleable (bükülebilir) PP, cerrahi açıdan takılması kolay, ucuz ve malfonksiyon ihtimali daha az olan protezdir. İnflatable (şişirilebilir) protezler ise daha komplike, pahalı ve cerrahi açıdan takılması daha zor olan protez türüdür. İnflatable protezler, fizyolojik ereksiyon ile yüksek hasta ve partner memnuniyeti sağlamaktadır. Menard ve ark.ları, RP sonrası ve vasküler kaynaklı ED için penil protez uygu-

lanan iki grup hasta memnuniyeti ve komplikasyon açısından karşılaştırılmıştır. RP sonrası protez uygulanan grupta hasta memnuniyetinin %86.1, diğer grupta ise %90 ve istatistiksel bir fark olmadığı, komplikasyon oranları her iki grupta %5'in altında olduğu gösterilmiştir (76). RP ve pelvik cerrahiler sonrası uygulanan penil protezlerde görülen nadir fakat hayati olabilecek komplikasyonları önlemek amacıyla yakın zaman da alternatif rezervuar yerleştirme teknikleri gündeme gelmiştir. Geleneksel olarak rezervuar posterior transvers fasyaya konulmaktadır. Rezervuarın bu şekilde büyük damar ve mesane yaralanmalarına neden olabileceği bilinmektedir. Stember ve ark.ları, rezervuarın anterior transvers fasyaya veya posterior transvers fasyaya konulduğu iki grup arasında komplikasyon açısından bir fark olmadığı ve her iki grupta da büyük organ ve damar yaralanmasının olmadığını göstermişlerdir (77). Benzer prospektif, çok merkezli bir çalışmada Karpman ve ark.ları, 747 hastaya AMS 700 cancellal yada sferik rezervuar kullanarak hastaları iki gruba ayırarak, komplikasyon ve memnuniyet açısından karşılaştırmıştır. Birinci grup (n:177) hastada rezervuar anterior transvers fasya, ikinci grupta (n:572) ise posterior transvers fasyaya konulurken, her iki grup arasında komplikasyon ve memnuniyet açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir. Anterior transvers fasyanın oldukça güvenli ve cerrahi sırasında nadir de olsa oluşabilecek komplikasyonları önlemek amacıyla uygulanabilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir (78).

RP sonrası Peyronie Hastalığı ve Penis Kısalması

RP sonrası peniste gelişen morfolojik değişikliklere bağlı olarak penis kısalması ve Peyronie hastalığı gelişebilmektedir. RP sonrası penil kısalmanın prevalansı değişik çalışmalara bağlı olarak %0-55 olarak bildirilmiştir (79, 80,81,82).

Penil kılalmanın etiyojisi net olarak bilinmemekle beraber kavernoal hipoksi sonucu artan profibrotik ajanlar ile birlikte kollajen yapının arttığı ve penis yapısında değişikliklere neden olduğu düşünölmektedir. Patofizyoloji olarak anatomik yapının bozulması, kavernoal sinir hasarı, sempatik hiperinnervasyon ve histolojik değişimlerin sorumlu olabileceği gösterilmiştir (83).

Penil kılalma erken ve geç dönem olarak iki fazdan oluşmaktadır. Erken dönem, cerrahiden hemen sonra olan sinir hasarı ve sempatik hiperinnervasyona bağlı gelişen kılalma, geç dönem kılalma ise histolojik değişimler sonucu fibrozis ve geri dönüşümsüz hasar sonucu ortaya çıkmaktadır (84). Penil kılalması ile ilgili ilk uzun dönem, prospektif çalışmada Gontero ve ark.ları, penil kılalmanın RP sonrası kateter alınıp 1.yıla kadar geçen sürede en fazla olduğu, operasyon öncesi penis boyu, sinir koruyucu cerrahi, ve postoperatif EF penis boyunun korunması için pozitif prediktif faktörler olduğunu göstermişlerdir (85). Başka bir çalışmada Frey ve ark.ları, operasyon sonrası subjektif olarak hastaların %47sinde >1cm penis kılalması göröldüğünü, 1-3 cm, 3-5 cm ve > 5 cm kılalma bildiren hasta oranları sırasıyla %33, %11 ve %1 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, BMI penis kılalması ile orantılı olduğu, bu hastalarda prepubik yağ dokusunun proksimal penisi kapatıp kısalmış gibi görünmesine neden olabileceği bildirilmiştir (86). Briganti ve ark.ları, operasyon öncesi ED olmayan, <65 yaş, 33 hastaya BnSRP, cerrahi öncesi ve sonrasında 6. ayda penis boyları flask ve erekte halde Doppler US ile objektif bir şekilde ölçölmüş, hiç bir hastada penis boyunda kılalma olmadığının ve tüm hastaların potent olduğunu göstermişlerdir. Fakat hastaların %14'ü penis boylarının kılalmasıyla ilgili soruya evet yanıtını vermiştir (79).

Normal populyasyonda Peyronie hastalığı (penil kurvatür) prevalansı net olarak bilinmemekle beraber %3.7-7.1 arasında olduğu tah-

min edilmektedir (87). RP sonrası ise prevalans daha yüksektir. Tal ve ark.larının toplam 1161 hastayı kapsayan çalışmalarında, RP sonrası kurvatür prevalansının %16.7 olduğu görölmüştür (88). RP sonrası Peyronie etiyojisinde, profibrotik faktörlerin rol aldığı ve RP sonrası peniste %41 oranında fibrotik değişiklikler olmaktadır. Fibrotik değişiklik saptanan hastaların %93'ünde penil kurvatür, %24 hastada kum saati deformitesi olduğu bildirilmiştir (89). RP sonrası Peyronie etiyojisi net değilken bazı araştırmacılara göre flask haldeki penis ile cinsel ilişki sırasında tekrarlayan mikro-travmaların kurvatüre neden olabileceği bildirilmiştir (90).

Radikal Radyoterapi/Brakiterapi Sonrası Cinsel İşlev Bozuklukları

Radyoterapi (RT)

Prostat kanserinin tüm evrelerinde uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir (7). Uzun yıllardan beri kullanılmasına rağmen, son yıllarda bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler sayesinde daha yüksek dozlarda ve daha güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir. Güncel RT teknikleri ile prostat kanserlerinin tedavisinde hem kür şansı artmış hem de yan etkiler belirgin olarak azalmıştır. Fakat tüm gelişmelere rağmen RT sonrası ED oranları hala yüksek oranlarda olduğu görölmektedir (91). Yakın zamanda yayınlanan iki prospektif çalışmaya göre, RT sonrası ED oranlarının %30-40 civarında olduğu, RT sonrası erektil disfoksiyonun ilk 2 yılda progresyon gösterdiği 3.yıldan itibaren ise ED oranlarının değişmediği gösterilmiştir (92)(93). Silgin ve ark.ları ise, tedavi öncesi cinsel işlevleri bilinen ortalama yaşı 69 olan, medyan 73,8 Gy RT uygulanan 143 hastanın 4,3 yıllık takipleri sonucunda, tüm hastalarda cinsel işlevlerin ilk 24 ayda maksimum azaldığı, takip eden sürelerde ise azalma olmadığının bildirmişlerdir (94). Radikal prostatektomi ve RT sonrası ED oranlarının değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında ise

RP ve RT sonrası 15. yılda ED oranlarının benzer olduğu, cerrahi grubunda %87 hastada, RT grubunda ise %93.9 hasta cinsel birleşme için yeterli ereksiyona ulaşamadığını bildirmiştir (95, 96). Başka bir çalışmada ise ortalama 10 yıllık takip edilen RT öncesi potent olan 105 hastanın değerlendirmesinde ED oranı %44, RT +hormonoterapi (HT) alan hastalarda ise bu oranın %54 olarak bildirilmiştir (97). Çalışmalarda prevalansın oldukça geniş olması RT ile birlikte anti-androjen alan grupların olması yada bazı çalışmalarda sadece brakiterapi uygulanan hastaların çalışmaya dahil edilmesi sonucu olmaktadır.

RT den sonra gelişen erektil disfonksiyonun etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, radyasyonun nöronal ve vasküler etkileri endotelial hücre ve mikrodamar hasarı yaparak lümen stenozu ve sonuçta arteriyel yetmezlikle sonuçlanan uzun dönemde ED'ye neden olan bir patolojik durum ortaya çıkmaktadır (98). Penil arter ve kruslar prostat dokusuna yakınlığı nedeniyle RT'den etkilenirler. Penis bulbuna verilen radyoterapi miktarı ve yakınlığı ED etiyolojisinde önemli yer tutmaktadır (99). Zelefsky ve ark.ları, EBRT sonrası ED gelişen hastalarda %63 arteriyojenik disfonksiyon ve %32 oranında kavernoza disfonksiyon olduğunu göstermişlerdir başka bir çalışmada ise Mulhall ve ark.ları, EBRT sonrası ED gelişen 16 hastada kombine arterio-venöz disfonksiyon olduğunu ve venöz yetersizliğin çoğu hastada kruslardan kaynaklandığı bildirmişlerdir (100,101). Radikal prostatektomi sonrası ED etiyolojisinde nöronal hasar ön plandayken, RT sonrası ise vasküler hasar ana patoloji olarak görülmektedir.

Brakiterapi (BT)

Lokalize prostat kanseri tedavisinde önerilen, RT ve RP gibi tedavi etkinliği oldukça yüksek olan bir yöntemdir. Brakiterapi ile 5 yıllık hastalıklı sağkalım %95-97 civarındadır (7). Braki-

terapi uygulandığı bölgede prostat ve prostat etrafında yaklaşık 5 mm lik bir alanda etkinlik göstermektedir. Bu nedenle yan etkiler RT'ye göre daha azdır. BT sonrası ED oranları oldukça değişken olarak bildirilmiştir. Yakın zamanda Ong ve ark.ları, tedavi öncesi hafif ED yada ED olmayan ve sadece BT alan toplam 366 hastanın 5.yıl takiplerinde %59 unda ereksiyonun korunduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, ereksiyonun korunması açısından tedavi öncesi komorbidite, yaş, ereksiyon durumu ve tedavi dozu (>150 Gy) ve gleason skoru ereksiyonu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkileyen faktörlerdir (102).

Başka bir çalışmada BT uygulanan 60 yaşından küçük hastaların sadece %11'inde 2 yıl sonunda erektil kapasitesinde azalma olduğu görülmüştür. DM olmayan ve tedavi öncesi IIEF >21 olan hastaların 2 yıl sonunda %94 tam potent olduğu gösterilmiştir (103). Brakiterapi sonrası erektil fonksiyonu ve yaşa bağlı EF skorlarını değerlendiren Keyes ve ark.ları, toplam 2929 hastanın brakiterapi sonrası 5.yılda yaşa göre EF oranlarını, <55, 56-59, 60-64, 65-69, 70-74 ve >75 olan hastalar için sırasıyla %80, %76, %53, %41, %22 ve %13 olarak bildirmiştir (104).

Radyoterapi & Brakiterapi Sonrası Penil Rehabilitasyon

RT sonrası gelişen ED, aylardan yıllara kadar devam eden bir süreçte ortaya çıkarken RP sonrası ED ise cerrahi takip eden ilk günde oluşmaktadır. RT sonrası ED tedavisinde de birinci basamak tedavi PDE5 inhibitörleridir. Cerrahide olduğu gibi RT sonrasında da erken dönem başlanan rehabilitasyonun etkinliğinin geç döneme göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir (105). RT sonrası ED tedavisinde PDE5 inhibitörü etkinliğini ölçen iyi dizayn edilmiş bir çok randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda PDE5 inhibitörü, RT yada Brakiterapi sonrası

ED olan hastaların yaklaşık %50'sinde etkinlik sağladığı gösterilmiştir (106, 107). Tadalafil 20 mg ile yapılan prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada, tedavi sonrası EF oranları tadalafil grupta %67, plasebo kullanan grupta ise %20 olarak bildirilmiştir (107). Sildenafil 50 mg ile yapılan plasebo kontrollü çalışmada 24 ayda sildenafil kullanan grupta %86.1, plasebo grupta ise %56 hasta ilişki için yeterli ereksiyon sahip olduğu bildirilmiştir (108).

Brakiterapi sonrası ED tedavisi de normal penil rehabilitasyonda olduğu gibi tedaviye 1.seçenek olarak PDE5 inhibitörü ile başlanmalıdır. Pugh ve ark.larının çalışmasında, BT öncesi 2 hafta ve sonrası 6 ay günlük tadalafil kullanan hastalarda 12. ve 24. ayda potens oranlarının %48 ve 56 olduğu gösterilmiştir (109).

Total Androjen Blokajı (TAB) ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Hem küratif tedavi alacak hastalarda neoadjuvan olarak hemde, nüks ve progresyon gösteren hastalarda, androjenlerin prostat üzerindeki etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla uygulanan tedavi yöntemidir. Bu hastalarda testosteron eksikliğine bağlı libido kaybı ve ED sık görülen semptomlardır. TAB alan hastaların yaklaşık %85'inde EF etkilenmektedir.

Uzun süre (>3 yıl) TAB alan hastalarda gece ereksiyonlarında azalma meydana gelerek penil oksijenizasyonun azalmasına neden olur. Gelişen penil hipoksi sonucu düz kas yapısında bozulma, korporal fibrozis, penil kısalma ve ED meydana gelmektedir (110, 111,112).

TAB alan hastalarda penil sensitivitede azalma sonucu geç orgazm yada orgazm olamama sorunu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu hastalarda cinsel isteksizlik ve uyarılma bozukluğuna bağlı olarak partner ilişkilerinde bozulmaya neden olarak cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Genellikle TAB alan hastaların <%20 'si herhangi bir cinsel aktivitede bulunmaktadır (113).

Diğer Cinsel Bozukluklar

Libido kaybı ve orgazm bozukluğu, anejakülasyon ve hipogonadizm, ED'ye göre daha az incelenen konular olmuştur. Prostat kanserinin tanısı sırasındaki ve tedavi sonrasındaki komplikasyonlara ve psikolojik faktörlere bağlı olarak cinsel işlevler oldukça fazla olarak etkilenmektedir.

Orgazm Bozukluğu- Anejakülasyon

RP sonrası orgazm bozukluğu sık görülen fakat az sorgulanan bir cinsel işlev bozukluğudur. Orgazm, tamamen subjektif duygu durumu olduğundan tanımlanması daha zordur. Özellikle RP sonrası ejakülatuar organların tamamen çıkartılması ve kanser psikiyatrisi de orgazm bozukluğuna neden olmaktadır. RP sonrası orgazm bozukluğunun etiyojisi hala net olarak bilinmemektedir (114).

Lee ve ark.larının toplam 620 hastayı inceleyen prospektif çalışmasında, cerrahi öncesi hastaların %65'i orgazm kalitesini 'iyi' ve 'çok iyi'olarak ifade ederken, bu oranın operasyon sonrası %25-30 arasında kaldığı gösterilmiştir (115).

Barnas ve ark.ları, RP sonrası 239 hastanın %37'inde orgazmın hiç olmadığını, %37'inde ise orgazm yoğunluğunun azaldığını göstermiştir (116). Tawari ve ark.larının çalışmasında ise, RP sonrası hastaların %80'inde orgazmın korunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, yüksek oranda sinir koruyucu cerrahi, post-operatif EF skoru ve <65 yaşın iyi orgazm için prediktif faktörler olduğu gösterilmiştir (117). Yakın zamanda Frey ve ark.larının yayınladığı çalışmada ise, RP sonrası %5 orgazm görülmediği, %60 orgazm yoğunluğunun azaldığı, %29 hastada orgazm yoğunluğunun değişmediğini ve ilginç olarak bilinmeyen bir sebeple %6 hastada ise, orgazm yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir (86). Erektile disfonksiyonda olduğu gibi orgazm kalitesini de en fazla etkileyen hastanın cerrahi ön-

cesi erektil kapasitesidir. Ayrıca, cerrahi sonrası kontinan olan hastalarda orgazm kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Orgazm bozukluğu RP sonrası 24. aya kadar düzelme gösterebilmektedir. Özellikle penis rehabilitasyon programında, PDE5 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bu süre kısalabilmekte ve orgazm yoğunluğu artabilmektedir (118).

Anejakülasyon, RT sonrası nadir görülen bir şikayet olup genellikle hastalar tarafından bildirilmemektedir. Yapılan çalışmalarda, RT sonrası anejakülasyon oranları 1., 3. ve 5. yılda sırasıyla %16, %69 ve %89 olarak bildirilmiştir. Yaş (>65), anti-androjen tedavi ve prostat hacminin <40 gr olması, RT sonrası geçen süre ve RT dozu (>100 Gy) anejakülasyon için risk faktörleridir (119).

Libido Kaybı-Hipogonadizm

Cinsel isteksizlik prevalansı 50-59 yaş arası normal erkeklerde ortalama olarak %17 civarında iken 66-74 yaş arasında ise %41 olarak bulunmuştur. Yaş ve psikolojik faktörlere bağlı olarak bu oranlar daha da artmaktadır. RP ve RT sonrası libido kaybı, alınan anti-androjen tedaviye bağlı olarak %60-80'lere kadar çıkmaktadır (120).

RP sonrası %20 hastada hipogonadizm gelişmektedir. Bu hastalarda libido eksikliği sık görülmektedir. Prostat kanseri sonrası hipogonadizm gelişen olgularda testosteron replasmanı yapılması konusunda hala fikir birliği sağlanmamıştır. Landau ve ark.larının yaptığı çalışmada, hipogonadizm nedeniyle testosteron replasmanı yapılan hastalarda kanser nüksünün artmadığını bildirilmiştir (121). Pastuszak ve ark.ları, RP sonrası hipogonadizm gelişen 103 hastada testosteron replasmanı sonrası ortalama 27 ay takip süresinde hafif PSA yüksekliği saptarken, kanser nüks oranlarında bir artış olmadığını bildirmiştir (122). Sonuç olarak, RP sonrası hipogonadizm tedavisinde

testosteronun güvenle kullanılması konusunda henüz yeterli veri oluşmamıştır.

Radikal Prostatektomi Sonrası Eretil Disfonksiyon Tedavisinin Geleceği

RP sonrası ED tedavisinde kullanılan mevcut tedavi yöntemleri ile kür sağlanamaması alternatif tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. Bu tedavilerin amacı, maksimum sinir koruma ve olası sinir hasarının en hızlı şekilde iyileşmesini sağlamaktır. Son zamanlarda çalışmalar, nöromodulasyon üzerinde yoğunlaşarak minimal sinir hasarı, sinir rejenerasyonu, kavernoza doku ve endoteli korumayı hedeflemektedir. Bu alanda yapılan bir çok hayvan deneyinde, anti inflamatuvar ajanlar, serbest radikaller, lipid peroksidasyonu, apoptozis ve iskemik değişimler incelenmiştir. Bu amaçla, immunofilin, eritropoetin ve statinler kullanılmıştır. Lagoda ve ark.ları, kavernoza sinir hasarı yapılan hayvan modeline sildenafil ile birlikte immunofilin ligand FK506 uygulanmasının erektil fonksiyonları koruduğunu, oksidatif strese bağlı doku hasarını azalttığını göstermişlerdir (123). Bir başka nöromodulasyon olarak eritropoetin antiapoptozis ve nörogenesis özelliğinden faydalanarak ED tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Burnett ve ark.ları, sinir koruyucu RP sonrası 15 hastaya eritropoetin enjeksiyonundan sonra ereksiyonun bir miktar korunduğunu göstermişlerdir (124).

RP sonrası ED tedavisinde VEGF'nin (Vasküler endotelial büyüme faktörü) hayvan deneylerinde kullanımının arteriyojenik kaynaklı ED'de ereksiyonun korunmasını sağlayabileceği gösterilmiştir. Lee ve ark.ları, bilateral iliak arter ligasyonu yaptıkları sıçanlarda, intrakavernoza VEGF enjeksiyonunun sonuçlarını inceledikleri çalışmada, VEGF sonrası endotelial hücrelerde hipertofi, hiperplazi ve ereksiyonun geri dönüşümünün olduğunu saptamışlardır (125).

Ayrıca yakın zamanda genitofemoral yada sural sinir rekonstrüksiyonu ile cerrahi sonrası sinir hasarı gelişen hastalarda onarım yapılabileceği düşünülmüştür. Fakat bu konu ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Son olarak, mezenkimal ana hücrelerin korpus kavernozauma enjeksiyonunun erektil disfonksiyonda faydalı olabileceği deneysel olarak gösterilmiştir. Nöromodulasyon, sinir rekonstrüksiyonu yada stem cell implantasyonunun deneysel olarak sinir hasarını engelleyebileceği, kavernoza doku ve endoteli koruyabileceği gösterilmiştir. Fakat bu tedavilerin pratik hayata geçmesi için daha ileri düzeylerde çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte bu tedavi yöntemlerinin RP sonrası penil rehabilitasyon programının bir parçası olabileceği öngörülmektedir (126).

Kaynaklar

- Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 National Cancer Institute. Cancer [Internet]. 2011;2006:1992-2008.
- Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Burnett AL. Current and Future Strategies for Preventing and Managing Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy. *European Urology*. 2004. p. 123-33.
- Penson DF, Litwin MS, Aaronson NK. Health related quality of life in men with prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:1653-61.
- Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, Montie JE, Sanda MG. Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *J Urol*. 2003;169:1453-7.
- Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology*. 2000;55:58-61.
- Ortaç M, Brock G. Pharmacologic and surgical therapies for sexual dysfunction in male cancer survivors. 2015;1-12.
- Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Bergh RCN Van Den, Bolla M, Casteren NJ Van, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2014;
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. American Cancer Society. 2013.
- Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, Vardi Y, Westphal E. Guidelines on Male Sexual Dysfunction : 2014.
- Tal R, Alphas HH, Krebs P, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile Function Recovery Rate after Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2009;
- Geiger-Gritsch S, Oberaigner W, Mhlberger N, et al. Patient-Reported Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: Results from the European Prostate Centre Innsbruck. *Urol Int* [Internet]. 2015;
- Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, et al. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol*. 2007;178:597-601.
- Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science*. 1992;257:401-3.
- Mulhall JP, Bivalacqua TJ, Becher EF. Standard Operating Procedure for the Preservation of Erectile Function Outcomes after Radical Prostatectomy. *J Sex Med*. 2013;10:195-203.
- Pace G, Del Rosso A, Vicentini C. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy. *Disabil Rehabil*. 2010;32:1204-8.
- Burnett AL. Erectile dysfunction following radical prostatectomy. *JAMA* [Internet]. 2005;293:2648-53. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928287
- Filippi S, Marini M, Vannelli GB, et al. Effects of hypoxia on endothelin-1 sensitivity in the corpus cavernosum. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(12):765-74.
- Hu W-L, Hu L-Q, Song J, et al. Fibrosis of corpus cavernosum in animals following cavernous nerve ablation. *Asian J Androl*. 2004;6:111-6.
- Klein LT, Miller MI, Buttyan R, et al. Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol*. 1997;158:626-30.
- Mulhall JP, Secin FP, Guillonneau B. Artery Sparing Radical Prostatectomy-Myth or Reality? *Journal of Urology*. 2008. p. 827-31.
- Breza J, Abouseif SR, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol*. 1989;141:437-43.
- Matin SF. Recognition and preservation of accessory pudendal arteries during laparoscopic radical prostatectomy. *Urology*. 2006;67:1012-5.
- Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: Surgical technique and results. *Urology*. 2004;64:148-51.
- Box GN, Kaplan AG, Rodriguez E, et al. Sacrifice of accessory pudendal arteries in normally potent men during robot-assisted radical prostatectomy does not impact potency. *J Sex Med*. 2010;7:298-303.
- Gallina A, Salonia A, Briganti A, et al. Prevention and Management of Postprostatectomy Erectile Dysfunction. *European Urology, Supplements*. 2009. p. 80-7.
- Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-Year Urinary and Sexual Outcomes After Radical Prostatectomy: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol*. 2008;179.

27. Briganti A, Gallina A, Suardi N, et al. Predicting Erectile Function Recovery after Bilateral Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Proposal of a Novel Preoperative Risk Stratification. *J Sex Med*. 2010;7(7):2521–31.
28. Mandel P, Graefen M, Michl U et al. The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. Elsevier; 2015;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.01.015>
29. Krishnan R, Katz D, Nelson CJ, Mulhall JP. Erectile function recovery in patients after non-nerve sparing radical prostatectomy. *Andrology* [Internet]. 2014;2:951–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/andr.282>
30. Kilminster S, Müller S, Menon M, Joseph J.V., Ralph DJ, Patel HRH. Predicting erectile function outcome in men after radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110:422–6.
31. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* [Internet]. 2015 Mar 11 [cited 2015 Mar 18];1–10.
32. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2011; 8(5):1503–12.
33. Potdevin L, Ercolani M, Jeong J, Kim IY. Functional and oncologic outcomes comparing interfascial and intrafascial nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies. *J Endourol*. 2009; 23:1479–84.
34. Salonia A, Zanni G, Gallina A, et al. Baseline Potency in Candidates for Bilateral Nerve-Sparing Radical Retropubic Prostatectomy. *Eur Urol*. 2006;50(2):360–5.
35. Salonia A, Castagna G, Saccà A, et al. Is Erectile Dysfunction a Reliable Proxy of General Male Health Status? The Case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function Domain. *J Sex Med*. 2012;9:2708–15.
36. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nervesparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: Results of a prospective, randomized trial. *J Urol*. 1997;158:1408–10.
37. Segal RL, Bivalacqua TJ, Burnett AL. Current penile-rehabilitation strategies: Clinical evidence. *Arab Journal of Urology*. 2013. p. 230–6.
38. Natali a, Masieri L, Lanciotti M, et al. A comparison of different oral therapies versus no treatment for erectile dysfunction in 196 radical nerve-sparing radical prostatectomy patients. *Int J Impot Res* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;27(1):1–5.
39. Teloken PE, Mesquita G, Montorsi F, Mulhall J. Post-radical prostatectomy pharmacological penile rehabilitation: Practice patterns among the international society for sexual medicine practitioners. *J Sex Med*. 2009;6:2032–8.
40. Chung E, Brock G. Sexual rehabilitation and cancer survivorship: a state of art review of current literature and management strategies in male sexual dysfunction among prostate cancer survivors. *J Sex Med* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Sep 24];10 Suppl 1(suppl 1):102–11.
41. Plym A, Folkvaljon Y, Garmo H, et al. Drug Prescription for Erectile Dysfunction Before and After Diagnosis of Localized Prostate Cancer. *J Sex Med* [Internet]. 2014;n/a – n/a.
42. Wang X, Wang X, Liu T, He Q, Wang Y, Zhang X. Systematic review and meta-analysis of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *PLoS One*. 2014;9.
43. Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, Lue TF. Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol*. 1995;153:1722–7.
44. Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini M, et al. Long-term continuous sildenafil treatment ameliorates corporal veno-occlusive dysfunction (CVO) induced by cavernosal nerve resection in rats. *Int J Impot Res*. 2008;20(2):202–12.
45. Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int*. 2008;101:203–10.
46. Lysiak JJ, Yang S-K, Klausner AP, Son H, Tuttle JB, Steers WD. Tadalafil increases Akt and extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, and prevents apoptotic cell death in the penis following denervation. *J Urol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 Nov 28];179(2):779–85.
47. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: unmet needs. *Curr.Pharm. Des*. 2009. p. 3476–85.
48. Kaiho Y, Yamashita S, Arai Y. Optimization of sexual function outcome after radical prostatectomy using phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Int J Urol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Sep 27];20(3):285–9.
49. Padma-Nathan H, McCullough AR, Giuliano F, Toller SM, Wohlhunter C, Shpilsky AB. Postoperative nightly administration of sildenafil citrate significantly improves the return of normal spontaneous erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy [abstract 1402]. *J Urol*. 2003;169.
50. Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. Effect of Nightly versus On-Demand Vardenafil on Recovery of Erectile Function in Men Following Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;54:924–31.

51. Pavlovich CP, Levinson AW, Su LM, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: Results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int.* 2013;112:844–51.
52. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg J-U, et al. Effects of Tadalafil Treatment on Erectile Function Recovery Following Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy: A Randomised Placebo-controlled Study (REACTT). *Eur Urol [Internet]*. 2014;65(3):587–96.
53. Brock G, Montorsi F, Costa P, et al. Effect of Tadalafil Once Daily on Penile Length Loss and Morning Erections in Patients After Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy: Results From a Randomized Controlled Trial. *Urology [Internet]*. 2015;
54. Kadioglu a., Ortac M, Dincer M, Brock G. Tadalafil therapy for erectile dysfunction following prostatectomy. *Ther Adv Urol [Internet]*. 2015;7(3):146–51.
55. Garcia FJ, Brock G. Current state of penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Curr Opin Urol.* 2010;20:234–40.
56. Mulhall JP, Burnett AL, Wang R, et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol [Internet]*. 2013;189:2229–36.
57. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010;7:3572–88.
58. Montorsi F, Salonia A, Deho F, et al. Pharmacological management of erectile dysfunction. *BJU International.* 2003. p. 446–54.
59. Cawello W, Schweer H, Müller R, Bonn R, Seyberth HW. Metabolism and pharmacokinetics of prostaglandin E1 administered by intravenous infusion in human subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:275–7.
60. Raina R, Lakin MM, Thukral M, et al. Long-term efficacy and compliance of intracorporeal (IC) injection for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impot Res.* 2003;15:318–22.
61. Prabhu V, Alukal JP, Laze J, Makarov D V., Lepor H. Long-term satisfaction and predictors of use of intracorporeal injections for post-prostatectomy erectile dysfunction. *J Urol.* 2013;189:238–42.
62. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU International.* 2012. p. 1787–91.
63. You R, Cunin P, De La Taille A, et al. Sexual Rehabilitation and Penile Pain Associated with Intracavernous Alprostadil after Radical Prostatectomy. *J Sex Med.* 2011;8:575–82.
64. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int.* 2007;100:1317–21.
65. Raina R, Nandipati KC, Agarwal A, Mansour D, Kaelber DC, Zippe CD. Combination therapy: medicated urethral system for erection enhances sexual satisfaction in sildenafil citrate failure following nerve-sparing radical prostatectomy. *J Androl.* 2005;26(6):757–60.
66. Briganti A, Salonia A, Zanni G, et al. Erectile dysfunction and radical prostatectomy: An update. *EAU Updat Ser.* 2004;2:84–92.
67. Hoyland K, Vasdev N, Adshead J. [a64] The Use of Vacuum Erection Devices in Erectile Dysfunction After Radical Prostatectomy. *Rev Urol [Internet]*. 2013;15:67–71.
68. Pahlajani G, Raina R, Jones S, Ali M, Zippe C. Vacuum Erection Devices Revisited: Its Emerging Role in the Treatment of Erectile Dysfunction and Early Penile Rehabilitation Following Prostate Cancer Therapy. *J Sex Med.* 2012;9:1182–9.
69. Lin H-C, Yang W-L, Zhang J-L, Dai Y-T, Wang R. Penile rehabilitation with a vacuum erectile device in an animal model is related to an antihypoxic mechanism: blood gas evidence. *Asian J Androl [Internet]*. 2013 May [cited 2014 Oct 29];15(3):387–90.
70. Welliver RC, Mechlin C, Goodwin B, Alukal JP, McCullough AR. A Pilot Study to Determine Penile Oxygen Saturation Before and After Vacuum Therapy in Patients with Erectile Dysfunction After Radical Prostatectomy. *J Sex Med [Internet]*. 2014;
71. Zippe CD, Pahlajani G. Vacuum erection devices to treat erectile dysfunction and early penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Current Urology Reports.* 2008. p. 506–13.
72. Köhler TS, Pedro R, Hendlin K, et al. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2007;100:858–62.
73. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Jones S, Zippe C. Long-term potency after early use of a vacuum erection device following radical prostatectomy. *BJU Int.* 2010;106:1719–22.
74. Turner LA, Althof SE, Levine SB, Bodner DR, Kursh ED, Resnick MI. External vacuum devices in the treatment of erectile dysfunction: a one-year study of sexual and psychosocial impact. *J Sex Marital Ther.* 1991;17:81–93.
75. Tal R, Jacks LM, Elkin E, Mulhall JP. Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: Analysis of the seer-medicare database. *J Sex Med.* 2011;8:1797–804.
76. Menard J, Tremieux J-C, Faix A, Pierrelcin J, Starman F. Erectile function and sexual satisfaction before and after penile prosthesis implantation in radical prostatectomy patients: a comparison with patients with vasculogenic erectile dysfunction. *J Sex Med [Internet]*. 2011 Dec [cited 2014 Oct 29];8(12):3479–86.

77. Stember DS, Garber BB, Perito PE. Outcomes of abdominal wall reservoir placement in inflatable penile prosthesis implantation: a safe and efficacious alternative to the space of Retzius. *J Sex Med* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Oct 30];11(2):605–12.
78. Karpman E, Brant WO, Kansas B, et al. Reservoir Alternate Surgical Implantation Technique: Preliminary Outcomes of Initial PROPPER Study Patients Consecutively Implanted with Low Profile or Spherical Reservoir in Submuscular Location or Traditional Prevesical Space. *J Urol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jul 24 [cited 2014 Oct 30];
79. Briganti A, Fabbri F, Salonia A, et al. Preserved Postoperative Penile Size Correlates Well with Maintained Erectile Function after Bilateral Nerve-Sparing Radical Retropubic Prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;52:702–7.
80. Munding MD, Wessells HB, Dalkin BL. Pilot study of changes in stretched penile length 3 months after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2001;58:567–9.
81. Engel JD, Sutherland DE, Williams SB, Wagner KR. Changes in penile length after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol*. 2011;25:65–9.
82. Carlsson S, Nilsson AE, Johansson E, Nyberg T, Akre O, Steineck G. Self-perceived penile shortening after radical prostatectomy. *International Journal of Impotence Research*. 2012. p. 179–84.
83. Martínez-Salamanca JI, Martínez-Ballesteros C, Portillo L, Moncada I, Carballido J. [Penile morphometric changes after radical prostatectomy: Evidence-based]. *Actas Urol Esp*. 2010;34:579–85.
84. Benson CR, Serefoglu EC, Hellstrom WJG. Sexual dysfunction following radical prostatectomy. *J Androl* [Internet]. 2012;33:1143–54.
85. Gontero P, Galzerano M, Bartoletti R, et al. New Insights Into the Pathogenesis of Penile Shortening After Radical Prostatectomy and the Role of Postoperative Sexual Function. *J Urol*. 2007;178:602–7.
86. Frey A, Sønksen J, Jakobsen H, Fode M. Prevalence and predicting factors for commonly neglected sexual side effects to radical prostatectomies: results from a cross-sectional questionnaire-based study. *J Sex Med* [Internet]. 2014 Sep [cited 2014 Oct 29];11(9):2318–26.
87. Kadioglu A, Küçükdurmaz F, Sanli O. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. *Nat Rev Urol*. 2011;8:95–106.
88. Tal R, Heck M, Teloken P, Siegrist T, Nelson CJ, Mulhall JP. Peyronie's disease following radical prostatectomy: incidence and predictors. *J Sex Med*. 2010;7:1254–61.
89. Ciancio SJ, Kim ED. Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*. 2000;85:101–6.
90. Levine LA, Benson JS, Abern MR. Penile shortening after radical prostatectomy and Peyronie's surgery. *Current Urology Reports*. 2009. p. 468–74.
91. Miles CL, Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
92. Van der Wielen GJ, van Putten WL, Incrocci L. Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2007;68:479–84.
93. Pinkawa M, Gagel B, Piroth MD, et al. Erectile Dysfunction After External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2009;55:227–36.
94. Siglin J, Kubicek GJ, Leiby B, Valicenti RK. Time of Decline in Sexual Function After External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(1):31–5.
95. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1358–67.
96. Resnick MJ, Koyama T, Fan K-H, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368:436–45.
97. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(7):1429–37.
98. Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: A critical analysis of the literature. *European Urology*. 2012. p. 112–27.
99. Sherer B, Levine L. Current management of erectile dysfunction in prostate cancer survivors. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Sep 27];24(4):401–6.
100. Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(1):129–33.
101. Mulhall J, Ahmed A, Parker M, Mohideen N. [a81] The hemodynamics of erectile dysfunction following external beam radiation for prostate cancer. *J Sex Med* [Internet]. 2005;2(3):432–7.
102. Ong WL, Hindson BR, Beaufort C, Pharoah P, Millar JL. Long-term erectile function following permanent seed brachytherapy treatment for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;112(1):72–6.
103. Hoppe BS, Nichols RC, Henderson RH, et al. Erectile function, incontinence, and other quality of life outcomes following proton therapy for prostate cancer in men 60 years old and younger. *Cancer*. 2012;118(18):4619–26.
104. Keyes M, Pickles T, Crook J, et al. Effect of aging and long-term erectile function after iodine-125 prostate brachytherapy. *Brachytherapy* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;1–8.

105. Schiff JD, Bar-Chama N, Cesaretti J, Stock R. Early use of a phosphodiesterase inhibitor after brachytherapy restores and preserves erectile function. *BJU Int.* 2006;98(6):1255–8.
106. Incrocci L, Koper PC, Hop WC, Slob AK. Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2001;51:1190–5.
107. Incrocci L, Slagter C, Slob AK, Hop WCJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2006;66:439–44.
108. Zelefsky MJ, Shasha D, Branco RD, et al. Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. *J Urol [Internet]*. Elsevier Ltd; 2014 Sep [cited 2014 Oct 29];192(3):868–74.
109. Pugh TJ, Mahmood U, Swanson D, et al. Sexual potency preservation and quality of life after prostate brachytherapy and low-dose tadalafil. *Brachytherapy [Internet]*. Elsevier Inc; 2015;14(2):160–5.
110. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: Monitoring and minimizing toxicity. *Urology*. 2003. p. 32–8.
111. Marumo K, Baba S, Murai M. Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *Int J Urol*. 1999;6(1):19–23.
112. Elliott S, Latini DM, Walker LM, Wassersug R, Robinson JW. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. *The journal of sexual medicine*. 2010. p. 2996–3010.
113. White ID, Wilson J, Aslet P, et al. Development of UK guidance on the management of erectile dysfunction resulting from radical radiotherapy and androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Clin Pract [Internet]*. 2015;69(1):106–23.
114. Frey AU, Sønksen J, Fode M. Neglected Side Effects After Radical Prostatectomy: A Systematic Review. *Journal of Sexual Medicine*. 2013;
115. Le JD, Cooperberg MR, Sadetsky N, et al. Changes in specific domains of sexual function and sexual bother after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2010;106:1022–9.
116. Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P, et al. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2004;94(4):603–5.
117. Tewari A, Grover S, Sooriakumaran P, et al. Nerve sparing can preserve orgasmic function in most men after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2012;109:596–602.
118. Salonia A, Gallina A, Briganti A, et al. Postoperative orgasmic function increases over time in patients undergoing nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2010;7(1 PART 1):149–55.
119. Sullivan JF, Stember DS, Devעי S, Akin-Olugbade Y, Mulhall JP. Ejaculation profiles of men following radiation therapy for prostate cancer. *J Sex Med [Internet]*. 2013;10:1410–6.
120. Kyrdaalen AE, Dahl AA, Hernes E, Småstuen MC, Fosså SD. A national study of adverse effects and global quality of life among candidates for curative treatment for prostate cancer. *BJU Int*. 2013;111(2):221–32.
121. Landau D, Tsakok T, Aylwin S, Hughes S. Should testosterone replacement be offered to hypogonadal men treated previously for prostatic carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:179–81.
122. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol [Internet]*. 2013;190:639–44.
123. Lagoda G, Jin L, Lehrfeld TJ, Liu T, Burnett AL. FK506 and sildenafil promote erectile function recovery after cavernous nerve injury through antioxidative mechanisms. *J Sex Med*. 2007;4(4 1):908–16.
124. Facio F, Burnett AL. Penile rehabilitation and neuromodulation. *ScientificWorldJournal*. 2009;9:652–64.
125. Lee M-C, El-Sakka AI, Graziottin TM, Ho H-C, Lin C-S, Lue TF. The effect of vascular endothelial growth factor on a rat model of traumatic arteriogenic erectile dysfunction. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1):761–7.
126. Aoun F, Peltier A, Velthoven R Van. Penile Rehabilitation after Pelvic Cancer Surgery. Hindawi Publishing Corporation; 2015;2015.

Pelvik Tedaviler (Radyoterapi, Cerrahi) Sonrası Cinsel İşlev Bozuklukları (ED, Ejakülasyon ve Orgazm Bozuklukları)

15

Emir Akıncioğlu • Barış Altay

İçindekiler

Giriş	287
Rektum ve Kolon Cerrahisi Sonrası Cinsel Yaşam	289
Radikal Sistektomi – Prostatektomi Sonrası Cinsel Yaşam	290
Pelvik Lenfadenektomi Sonrası Cinsel Yaşam	291
Rektum ve Kolona Yönelik Radyoterapi Sonrası Cinsel Yaşam	291
Mesane Kanserine Yönelik Radyoterapi Sonrası Cinsel Yaşam	292
Kaynaklar	292

GİRİŞ

Cinsellik; hormonal, nöronal ve psikososyal mekanizmalar ile kontrol edilen karmaşık bir temel fonksiyondur. Dolayısıyla, bu etmenlerden herhangi birisinin etkilenmesi kişide cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Cinsel işlev bozukluğu; isteksizlikten, ağrılı ilişkiye; orgazm bo-

zukluklarından, prematür ejakülasyona kadar geniş bir yelpazede meydana gelebilmektedir.

Rektum ve kolon cerrahisi-radyoterapisi, radikal sistektomi, radikal prostatektomi, mesane ve prostatın radyoterapisi, pelvik lenfadenektomi gibi pelvik tedavilerin ise yan etkileri sebebiyle farklı mekanizmalarla, farklı cinsel

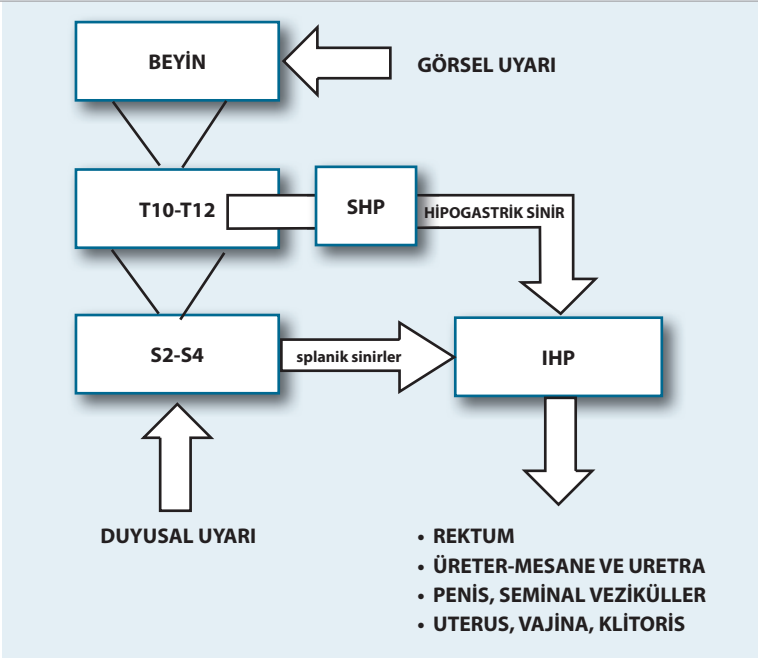
işlev bozuklukları meydana getirebildikleri bilinmektedir. Pelvik tedavi sonrasında, primer hastalığın kontrolü kadar hastaların hayat kalitesinin de korunmasının önemi düşünüldüğünde, pelvik tedaviler sonrasında meydana gelebilecek sorunların iyi bilinmesi ve yönetilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Pelvik tedavilerin cinsel yaşam üzerine etkilerini anlamak için öncelikle nöro-vasküler anatomiye anlamak gerekmektedir. Cerrahi veya diğer tedavi yöntemleri sonrasında parasempatik ve sempatik sinirlerin hasarı fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Erkeklerde ereksiyon ve ejakülasyon, her iki sistemden de etkilenmektedir (sempatik ve parasempatik). Sempatik lifler içeren superior hipogastrik pleksus (SHP), aort bifurkasyonunun hemen altında yer almaktadır ve üreter mediallyerinde, endopelvik fasya ve pelvik periton arasında seyreden iki adet hipogastik siniri barındırmaktadır. Bu sinirlerin hasarı ejakülasyon işlevinde bozul-

maya yol açabilmektedir. Ayrıca, hipogastrik sinirler, superior hipogastrik pleksus ve inferior hipogastrik pleksus (IHP) arasında bağlantı sağlamaktadır. Bu sinirlere parasempatik özellikle sakral ikinci, üçüncü, dördüncü spinal sinirler ve pelvik splanik sinirlerin katılımı ile inferior hipogastrik pleksus oluşmaktadır (tablo 1). Burada meydana gelen hasar ile erektil disfonksiyon meydana gelebilmektedir.

Kadınlarda ise otonomik nöro-vasküler yapının çalışma şekli daha az anlaşılabilmiştir. Uterin sinirlerin sempatik uyarımı hipogastrik pleksusla (T10-11), parasempatik uyarısı splanik demetlerle (S2-S4) ilişkilidir. Hipogastik pleksus 3 kısımdan oluşmaktadır: Vezikal pleksus, rektal pleksus ve utero-vajinal pleksus (Frankenhauser ganglionu). Yerleşim olarak broad ligamanın altında, uterin damarların dorsalinde, uterosakral ve kardinal ligamanların lateralinde yer almaktadır. Bu ligamanların aracılığıyla da serviks, üst vajen, uretra, vestibuler bezler ve

TABLO 1. Parasempatik ve Sempatik Sinir Yolakları



klitoris inervasyonunda rol oynamaktadır. Servikte sempatik ve parasempatik sinirler birleşerek paraservikal ganglionları oluşturmaktadır. İçlerinde en büyük ganglion, uterin servikal ganglion, histerektomi başta olmak üzere pelvik cerrahilerde hasar görebilmektedir.

Rektum ve Kolon Cerrahisi Sonrası Cinsel Yaşam

Kolo-rektal kanser (KRK), sık görülen malignitelerden biridir. Tün dünya genelinde kanser vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. KRK'e yönelik cerrahi ve adjuvan tedavilerdeki gelişmeler sonucu sağ kalım oranları her geçen gün artmaktadır. Özellikle erken dönemde yakalanan hastalarda 5 yıllık sağ kalım beklentisi %90'lara ulaşmaktadır. Artan yaşam süreleriyle beraber hastaların cinsel yaşam kalitesinin önemi de giderek artmaktadır. KRK'e yönelik cerrahi tedavi alan hastaların en sık yakınmalarının başında cinsel yaşamlarındaki değişiklikler gelmektedir. Erkek hastalarda ejakülasyon ve ereksiyon etkilenirken, kadın hastalarda vajinal kuruluk ve dispareni sık görülmektedir. Total mezo-rektal cerrahi sonrası erektil disfonksiyon (ED) ve ejakülatuar disfonksiyon (EJD) oranları sırası ile %11-%25 ve %19-%54 aralığında bildirilmiştir (1,2) (tablo 2). Geçirilen cerrahiye bağlı

olarak oluşan komplikasyonlarla birlikte anksiyete ve depresyon başta olmak üzere çeşitli psikojenik faktörlerde bu durumdan sorumlu tutulmaktadır.

Cerrahi tekniğin cinsel işlev bozukluğu üzerine olan etkileri incelendiğinde, laparoskopik ve açık tekniğin cinsel sonuçları arasında anlamlı fark görülmemektedir (3). 2004 - 2010 yılları arasında 617 hasta ile yapılan uluslararası randomize COLORII çalışmasında ve sonuçları 2005 yılında yayınlanan, 274 hastanın katıldığı CLASICC çalışmasında laparoskopik tekniğin cinsel yaşam açısından açık tekniğe göre herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir (4). Abdomino-perineal rezeksiyonda ise düşük anterior rezeksiyona göre cinsel işlevlerin daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (5). Özellikle perineal fazda presakral peritoneal fasyanın sıyırılması, pelvik splanik sinir hasarı açısından kritik bir aşamadır. Ancak çok merkezli olarak yapılan bir çalışma göstermiştir ki, dikkatli şekilde sinir koruyucu teknikler uygulansa dahi hipogastik plexus hasarı meydana gelebileceğinden hastalar erektil disfonksiyon veya ejakülasyon kaybı yaşayabilmektedir (6).

Hastaların cinsel işlev bozukluğu açısından risk faktörleri incelendiğinde ise kadın hastalarda işlev bozukluğunun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir, ancak literatürde %8 ile %58 ara-

TABLO 2. Total Kolo-rekal Rezeksiyon sonrası Cinsel Disfonksiyon

Sayı	Sene	Hasta Sayısı	Ereksiyon Kusuru	Ejakülasyon Kusuru
Enker	1992	42	1	24
Leveckis et al.	1995	20	19	N/A
Havenga et al.	1996	136	17	42
Maas et al.	1998	47	11	42
Saito et al.	1998	91	24	45
Nagawa et al.	2001	22	45	45
Quah et al.	2002	37	24	19
Pocard et al.	2002	9	44	11
Kim et al.	2002	68	25	38

sında değişen oranlardan söz edilmektedir (7). Bunun sebebi olarak, kadınlara yönelik valide edilmiş skorlama sistemlerinin yetersiz oluşu ve kadınlardaki değişikliklerin kanıta dayalı olarak ölçülebilmesinin zorluğu gösterilebilmektedir. Günümüzde kadın hastalarda SQOL-F (The Sexual Quality of Life-Female / Kadınlarda Cinsel Yaşam Kalitesi) denen form ile hastaların cinsel olarak yaşam kaliteleri sorgulanmaktadır. Yine oldukça sık kullanılan FSFI (Female Sexual Function Index/ Kadın Cinsel İşlev İndeksi) 19 sorudan oluşan ve Türkçe'ye çevrilmiş olan bir sorgulama formudur. Soruların hepsi, yanıtlayan hastanın son 4 haftalık cinsel hayatına yöneliktir. İstek (2 soru), cinsel olarak uyarılma (4 soru), ıslanma (4 soru), orgazm (3 soru), cinsel ilişki esnasında ağrı (3 soru) ile ilgili sorgulamalarla birlikte 3 soru ile kişinin genel olarak cinsel yaşamından memnuniyet ve partneri ile olan ilişkisi skorlanmaktadır. Ayrıca her hastalık için ayrı olarak oluşturulan özel cinsel yaşam kalitesi skorlamaları da bulunmaktadır, kolorektal kanser için olan QLQ-CR38(Cancer Specific Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer / Kanser Spesifik Hayat Kalitesi Anketi – Kolorektal Kanseler) bunlardan birisidir. Erkek hastalarda ise cerrahi sonrası ED'ye yönelik risk faktörleri; yaş, tümör lokalizasyonu, operasyon tipi, stoma varlığı ve RT öyküsü olarak görülmüştür (8).

Radikal Sistektomi - Prostatektomi Sonrası Cinsel Yaşam

Radikal sistektomi, çoğunlukla onkolojik nedenle yapılan, nadiren de mesanenin alınmasını gerektiren diğer tıbbi durumlarda da (özellikle kronik intersitisyel sistit gibi) uygulanabilen pelvik majör ürolojik cerrahilerdendir. Cinsel işlev bozukluğu bu cerrahinin en önemli komplikasyonlarından. 1982 yılında sinir koruyucu tekniğin tanımlanmasından önce komplet ED neredeyse tüm erkek hastalar için beklenen bir sonuç iken, gelişen teknik ve teknolojik im-

kanlarla hastaların operasyon sonrası cinsel yaşantılarına dair beklenti ve sonuçlarda iyileşme sağlanmıştır. Walsh'ın tanımladığı bu teknikle, öncelikle derin dorsal ven bağlanmaktadır. Ardından, nöro-vasküler demet uretra üzerinden prostatın lateraline itilmekte ve dorsal ven kesilmektedir. Prostata postero-lateralden giren nöro-vasküler demet dalları diseke edilir. Nöro-vasküler demet seminal vezikül distalinde olduğundan bölgenin diseksiyonunda dikkatli olunmalıdır.

Radikal sistektomide sinir koruyucu cerrahi hala tartışmalı bir konudur ve günümüzde her klinikte rutin olarak uygulanmamaktadır. Özellikle kadınlarda cinsel işleve dair sonuçlar daha sınırlıdır. Kadınlarda sinir hasarından kaçınmak için vajenin lateral duvarından geçen sinirleri korumak daha önemli iken, erkeklerde prostatın lateralinden geçen nörovasküler demetin prostatektomiye göre daha da kranialden korunması önerilmektedir (9).

Ereksiyon ve ejakülasyonun korunması için modifiye edilmiş radikal sistektomi gündeme gelmiştir. Bu metotta önce prostatın transuretral rezeksiyonu yapıldıktan sonra sistektomi yapılır ve prostat kapsülü ve seminal veziküller bırakılır. Onkolojik sonuçlarla ilgili kaygılar mevcut olsa da potensin korunmasına dair daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (10). Kadınlarda ise cerrahi tekniklerin cinsel yaşam üzerine etkileri incelenmiş ancak Indiana pouch ve Studer pouch gibi yöntemler arasında anlamlı fark görülmemiştir (11). Son yıllarda giderek daha fazla kullanılan robotik cerrahi ile radikal sistektomi uygulandığında da cinsel işlevin açık tekniğe üstünlüğü saptanmamıştır (12). Sistektomi yaparken esas amaç lokal olarak kanseri kontrol etmek olsa da hastanın beklentileri ve hayat kalitesi de önemlidir. Bu nedenle hem erkeklerde hem de kadınlarda ortotopik mesane yapılmasının hastada daha iyi bir vücut algısı oluşturarak cinsel yaşamı olumlu etkilediği görülmüştür (13).

Pelvik Lenfadenektomi Sonrası Cinsel Yaşam

Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND), ürolojik cerrahide prostat kanserli hastalar başta olmak üzere bir çok onkolojik olguda uygulanan prosedürlerden birisidir. Özellikle mesane kanserinde terapötik ve küratif yararı olduğuna dair çalışmalar ve kanıtlar prostat kanserine oranla daha fazladır (14). Prostat kanserinde ise PLND'nin yararına ve gereklilik kriterlerine dair farklı görüş, sonuç ve uygulamalar mevcuttur.

Radikal prostatektomi'de potensin ve kontinansın korunması ciddi bir sorundur ve operasyonun bu iki fonksiyonel sonucu çok sık çalışma konusu olmuştur. Ancak çok az çalışma PLND'nin fonksiyonel sonuçlarını incelemiştir. Rektal kanser cerrahisinde PLND'nin erektil disfonksiyon sıklığını arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (15,16). Sinirlerin anatomik yerleşiminden dolayı ejakülatuar fonksiyonun daha az etkilendiği düşünülmüştür. Diseksiyon şablonlarının benzerliğinden yola çıkarak yüksek risk grubundaki prostat kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada 20'den fazla lenf nodu diseke edildiğinde erektil disfonksiyon riskini anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (17).

Rektum ve Kolona Yönelik Radyoterapi Sonrası Cinsel Yaşam

Radyoterapi (RT), lokal ileri kolo-rektal tümörlerin multimodal tedavisinin önemli bir parçasıdır. Preoperatif radyasyonun hem erkeklerde hem de kadınlarda cinsel işlev bozukluğu görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Bu sonuç, direk RT'ye bağlı olabileceği gibi RT sonrası cerrahi işleminin zorlaşması ve komplikasyon oranının artmasından da kaynaklanabilmektedir.

Erkek hastalarda RT sonrası cinsel işlev bozukluğu gelişiminden sorumlu tutulan çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlar arasında fibrozis oluşumu, vasküler hasar, nöronal hasar ve psikolojik faktörler sayılabilmektedir (18).

Bilhassa, RT sonrasında ED'nin gelişiminde penil yapıdaki küçük çaplı damarlarda obliteratif endarteritis yapabildiğinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Azalan kan akımı sonucunda erektil disfonksiyon gelişebilmektedir. Dupleks ultrason ile kavernoöz yapıdaki radyoterapi ilişkili ED'deki değişikliklerin arteriyel yapılarla daha çok ilişkide olduğu gösterilmiştir. Genel anlamda da RT, diğer damar ve sinir yapıları üzerinde de fibrozise neden olarak zaman içinde giderek artan yakınmaları ortaya çıkarmaktadır.

RT'nin erkeklerde cinsel işlev bozukluğu üzerine dolaylı etkileri de bulunmaktadır. Uzun süreli radyoterapi, testiküler disfonksiyona neden olarak serum testosteron seviyelerini tedavi öncesine göre düşürebilmektedir (19).

RT sonrası cinsel bozukluklarda ön planda erektil disfonksiyon olsa da hastalarda anorgazmi ve anejakülasyon gibi problemler de görülebilmektedir. Anejakülasyon, ejakülasyonun tamamen olmaması durumudur. Normalde, ejakülasyon için yeterli uyarı olduğunda stimülasyon başlamakta ve ritmik kasılmalar ile uretradan semen dışarı atılmaktadır. Bu atılım, erkek orgazminin da bir parçasıdır ve S2-S4 tarafından spinal uyarı ile kontrol edilen bulbospongios kas yardımıyla meydana gelmektedir. Ancak, RT'nin yol açtığı hasara bağlı hastalarda anejakülasyon gelişebilmektedir. Stres ve tatmin olamamanın da anejakülasyona yol açabileceği belirtilmiştir (20). RT sonrasında zaman ilerledikçe anejakülasyon görülme sıklığı da artmaktadır (21).

Kadın hastalarda ise RT; vajinal stenoz ve fibrozis, lubrikasyonda azalma ve vulvar fibrozis ile cinsel yaşamı etkilemektedir (22). Lange ve ark.larının çalışmasında, kadın hastalarda kolo-rektal tedavi sonrası yeni gelişen veya alevlenen cinsel işlev bozukluğunda preoperatif RT'nin tek risk faktörü olduğu gösterilmiştir (23).

Preoperatif RT'nin, farklı cerrahi tekniklerin sonuçları üzerine etkileri ise benzer bulunmuştur (24).

Mesane Kanserine Yönelik Radyoterapi Sonrası Cinsel Yaşam

İnvaziv mesane kanseri olan hastalarda optimal tedavi cerrahidir. Kadın hastalarda genellikle mesane, uretra, uterus ve ön vajen duvarını içeren anterior eksentasyon uygulanırken; erkek hastalarda sisto-prostatektomi uygulanmaktadır. Küçük ve lokal tümörler ise seçilmiş hastalarda RT ile tedavi edilebilmektedir. Bu hastalarda transuretral rezeksiyonu takiben kemoterapi (KT) ve RT uygulanması önerilmektedir (25, 26). RT, mesanenin çıkarılmamasını sağlasa da mesane fonksiyonu ve cinsel işlev, hem erkeklerde hem kadınlarda vasküler ve nöronal hasar sebebiyle bozulabilmektedir (27). Erkeklerde hem sistektomi sonrasında hem de RT sonrasında cinsel işlev bozukluğuna dair veriler giderek artmasına rağmen, literatürde kadın cinsel işlev bozukluğuna dair veriler daha azdır. Günümüzde, mesane kanseri için RT alan kadın hastadaki cinsel işlev bozukluğuna dair prospektif veya randomize bir çalışma bulunmamaktadır (28). Kontrollü retrospektif bir çalışmada, mesane kanseri için RT alan 62 erkek hastada anlamlı şekilde daha fazla ED görüldüğü rapor edilmiştir. Radyoterapi alan hasta grubunda ED görülme sıklığı %87 iken, kontrol grubunda ED sıklığı %52 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada sadece 7 kadın hasta bulunmaktadır. Henningson ve ark. ları, daha geniş sayıda hasta grubu ile yaptıkları kesitsel çalışmada, sistektomi yapılan 45 kadın hasta, RT alan 13 kadın hasta bildirmişlerdir. RT alan 10 hastada çok az cinsel arzu veya tamamen istek kaybı bildirilmiştir.

Mesaneyeye yönelik RT sonrası cinsel işlev bozukluğu için yapılan çalışmaların sayısı son derece kısıtlı olsa da serviks kanserli kadınlarda benzer bölgeye yönelik RT sonrasında cinsel işlev bozukluğu gelişimi ile ilgili daha fazla çalışma mevcuttur. Serviks kanseri nedeniyle uygulanan RT sonrasında 2 yıllık süreçte kadın hastalarda %55'e varan dispareni, %35'e varan

yetersiz lubrikasyon bildirilmiştir (29). Başka bir çalışma da ise, RT'ye bağlı olarak gelişen dispareni, kuruluk ve libido kaybının RT'den sonraki 3 senelik süreçte giderek azaldığı ortaya konulmuştur (30).

Kaynaklar

1. Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow-Choen F. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 2002;89:1551-6.
2. Maas CP, Moriya Y, Steup WH, Kiebart GM, Krannenbarg WM, van de Velde CJ. Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in The Netherlands: A prospective study on morbidity functional outcome. *Br J Surg* 1998;85:92-7.
3. Andersson J, Abis G, Gellerstedt M, Angenete E, Angeras U, Cuesta MA, Jess P, Rosenberg J, Bonjer HJ, Hagling E. Patient-reported genitourinary dysfunction after laparoscopic and open rectal surgery in a randomized trial *Br J Surg* 2014;101(10):1272-9.
4. Jayne DG, Brown JM, Thorpe H, Walker J, Quirke P, Guillou PJ. Bladder and sexual dysfunction following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique *Br J Surg* 2005;92:1124-32.
5. Breukink SO, Donovan KA. Physical and Psychological effects of treatment on Sexual functioning in colorectal cancer survivors. *J Sex Med* 2013;10 Suppl 1:74-83.
6. Maas CP, Moriya Y, Steup WH, Kiebart GM, Krannenbarg WM, van de Velde CJ. Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in The Netherlands: A prospective study on morbidity and functional outcome. *Br J Surg* 1998;85:92-7.
7. Attaallah W, Ertekin C, Tinay I, Yegen C. High rate of sexual dysfunction following surgery for rectal cancer. *Annals of Coloproctology* 2014; 30(5):210-5.
8. Sendur MA, Aksoy S, Ozdemir NY, et al. Evaluation of erectile dysfunction risk factors in young male survivors of colorectal cancer. *K. J BUON*. 2014; 19(1):115-23.
9. Gontaro P, Fontana F, Kocjancic E, Frea B, Tizzani A. Male and female sexual dysfunction after radical pelvic urological surgery; *Scientific World Journal* 2006; 6:2302-14.
10. Colombo R, Bertini R, Salonia A, et al. Overall clinical outcomes after nerve and seminal sparing radical cystectomy for the treatment of organ confined bladder cancer. *J Urol* 2004;171(5):1819-22.
11. Zippe CD, Rupesh R, Shah AD, et al. Female sexual dysfunction after radical cystectomy: a new outcome measure. *Urology* 2004; 63(6):1153-7.
12. Aboumohamed AA, Raza SJ, Al-Daghmin A, et al. Health-related quality of life outcomes after

- robot-assisted and open radical cystectomy using a validated bladder-specific instrument: a multi-institutional study. *Urology* 2014; 83(6):1300-8.
13. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: A systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005;173:1318-22.
 14. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002; 167:1295-8.
 15. Nishizawa Y, Ito M, Saito N, Suzuki T, Sugito M, Tanaka T. Male sexual dysfunction after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1541-8.
 16. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y. Male urinary and sexual functions after mesorectal excision alone or in combination with extended lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2779-86.
 17. Sagalovich D, Calaway A, Srivastava A, Sooriakumaran P, Tewari AK. Assessment of required nodal yield in a high risk cohort undergoing extended pelvic lymphadenectomy in robotic-assisted radical prostatectomy and its impact on functional outcomes. *BJU Int* 2013; 111(1): 85-94.
 18. Parc Y, Zutshi M, Zalinski S, Ruppert R, Fürst A, Fazio VW. Preoperative radiotherapy is associated with worse functional results after coloanal anastomosis for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(12): 2004-14.
 19. Morgentaler A. Male impotence. *Lancet* 1999; 354:1713-8.
 20. Budaus L, Bolla M, Bossi A, et.al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 61:112-27.
 21. Sullivan JF, Stember DS, Deveci S, Akin-Olugbade Y, Mulhall JP. Ejaculation profiles of men following radiation therapy for prostate cancer. *J Sex Med* 2013; 10(5):1410-6.
 22. Bregndahl S, Emmertsen KJ, Lindegaard JC, Laurberg S. Urinary and sexual dysfunction in women after resection with and without preoperative radiotherapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis* 2015; 17(1):26-37.
 23. Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, et.al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009; 45:1578-88.
 24. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et.al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(9):1847-58.
 25. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009; 374: 239-49.
 26. Merseburger AS, Matuschek I, Kuczyk MA. Bladder preserving strategies for muscle-invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18:513-8.
 27. Little FA, Howard GC. Sexual function following radical radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1998; 49: 157-61.
 28. Incrocci L, Jensen PT, Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med.* 2013;10 Suppl 1:53-64.
 29. Stinesen Kollberg K, Waldenström AC, Bergmark K, et.al. Reduced vaginal elasticity, reduced lubrication, and deep and superficial dyspareunia in irradiated gynecological cancer survivors. *Acta Oncol* 2015; 11:1-8.
 30. Vaz AF, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Esteves SB, Pinto-Neto AM. Quality of life and adverse events after radiotherapy in gynecologic cancer survivors: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(6):1523-31.

Hormonal Hastalıklar ve Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları

16

Yılmaz Aslan • Ali Atan

İçindekiler

Giriş	295
Testosteron	296
A. Yaş ve Testosteron	296
B. Hipogonadizm	297
a. Hipogonadotropik Hipogonadizm	297
b. Hipergonadotropik Hipogonadizm	297
c. Androjen Reseptör Defektine Bağlı Erkek Hipogonadizmi	298
d. Geç Başlayan Hipogonadizm	298
C. Erektile Disfonksiyon ve Testosteron	301
D. Testosteron Tedavisi ve Prostat	304
E. Testosteron ve Kardiyovasküler Sistem	311
F. Testosteron, Bilişsel Fonksiyonlar ve Ruhsal Durum	312
Prolaktin	314
Hiperprolaktinemi	314
Tiroid Bozuklukları	315
A. Hipertiroidizm	315
B. Hipotiroidizm	316
Diğer Hormonlar (DHEA, Büyüme Hormonu, Melatonin)	316

GİRİŞ

Testis ve adrenal bezden salgılanan androjenler, erkeklerdeki üreme ve cinsel işlevlerin gelişimi ve sürdürülebilmesi için hayati önem taşımaktadır. İntrauterin yaşamın erken dön-

minde androjen seviyelerindeki azalmalar erkek üreme sisteminde konjenital anomalilere ve cinsel gelişim bozukluklarına yol açmaktadır. Androjenler; epididim, vaz deferens, seminal vezikül, prostat ve penis gibi üreme sisteminde ait organların gelişimi yanında puberte

başlangıcı, fertilité, cinsel işlevler, kas oluşumu, vücut kompozisyonu, kemik mineralizasyonu, yağ metabolizması ve bilişsel fonksiyonların sağlığı için de gereklidir (1,2).

Erkek genital organlarının gelişimi gebeliğin 7-12. haftalarında başlamaktadır. Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki SRY ve SOX gen kompleksinin etkisiyle undiferansiye gonad, testise farklılaşmaktadır. Fetal testis, testosteron ve antimülleryan hormon (AMH) salgılamaktadır. Testosteron, genital organların gelişimi için gerekli iken, AMH etkisi ile mülleryan yapıların gelişimi kaybolmaktadır. Doğumdan sonraki birkaç ay içinde testosteron miktarı erişkin düzeye ulaşmakta ve bu dönemden sonra ise testosteron, virilizasyondan korunmak için puberteye kadar düşük düzeylerde kalmaktadır. Puberte döneminde, hipotalamustan sentezlenen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sayesinde testosteronun tekrar yükselmesiyle erkek cinsel gelişimi ve spermatogenezis başlamaktadır (3). Bu bölümde, erkek sağlığında testosteron'un yeri ve testosteron eksikliği ile ilişkili klinik durumlar anlatılmaktadır.

TESTOSTERON

Yeterli serum testosteron düzeyi için hipotalamus, hipofiz ve testis aksının normal çalışıyor olması gerekmektedir. Hipotalamustan yaklaşık her saatte bir defa olacak şekilde pulsatil olarak salınan GnRH etkisiyle, ön hipofizden Luteinizan Hormon'un (LH) üretimi ve dolaşıma salınımı sağlanmaktadır. Testosteron'un %95'lik kısmı, LH'nın etkisi ile testislerdeki Leydig hücrelerinde kolesterolden sentezlenir. Kalan %5'lik kısım ise adrenal bezde üretilir. Yeterli serum testosteron düzeyi oluşuktan sonra testosteron sentezi, hipotalamus ve hipofiz düzeyinde testosteron ve östradiol ile inhibe edilir (4). Dolaşımdaki testosteronun %98'i proteine bağlıdır, sadece %2'lik kısmı serbest halde dir. Proteine bağlı olan kısmın yaklaşık %44'ü

sıkı şekilde Seks Hormon Bağlayan Globulin'e (SHBG) bağlıdır. Bu kısım, testosteronun transferinde veya depolanmasında rol oynamaktadır. Kalan %54'lük kısım ise gevşek olarak albümine bağlanır. Testosteronun albümine bağlı olan formu ile serbest olan formu biyolojik olarak aktif testosteronu oluşturur. Serum testosteron düzeyinin diurnal bir ritmi vardır. Sabah en yüksek düzeylerde iken akşam saatlerinde en düşük düzeylerde saptanır. Günlük testosteron salımı 5-10 mg arasındadır. Sağlıklı genç bir erkekte serum testosteron düzeyi 300-1000 ng/dl arasında değişmektedir (5-7).

Testosteronun erkeklerde anabolik ve androjenik pek çok etkileri bulunmaktadır (8). Testosteron, aromataz enzimi aracılığıyla östradiole dönüşerek kemik kitlesi, epifiz kapanması, psikotropik etki, hipofiz bezi salgılarının kontrolü, prostat boyutu ve fonksiyonları üzerinde, 5-alfa redüktaz inhibitörü enzimi ile de dihidrotestosterona (DHT) dönüşerek cinsel farklılaşma, vücut kıllanması, yağ oluşumu, prostat boyutu ve fonksiyonları üzerinde; direk testosteron olarak da cinsel farklılaşma, kas kitlesi, kemik kitlesi, kemik iliği, eritropoetin üretimi, psikotropik etki ve ereksiyon üzerine etkili olduğu bilinmektedir (9).

A. YAŞ VE TESTOSTERON

Dünya nüfusu giderek yaşanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2000 yılında 400 milyon olan 65 yaş ve üzeri populasyonun 2025 yılında 800 milyon ve 2050 yılında ise 2 milyar olacağı öngörülmektedir (10). Erkeklerde yaşlanmanın beklenen sonuçlarından bir tanesi de testosteron azalmasıdır. Hem kesitsel hem de longitudinal çalışmalarda, erkeklerde yaşlanma ile testosteron düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (11-14). Bu azalmanın 3. ve 4. dekatın sonra olduğu belirtilmektedir (7,15). Massachusetts Erkek Yaşlanma çalışmasında, 39-70 yaşları arasında yıllık olarak sabit oranda bir

azalmanın olduğu gösterilmiştir (11). Yapılan çalışmalarda serbest testosteronun %1.2/yıl, albumine bağlı testosteronun %1/yıl azaldığı, ancak testosteronun serumdaki temel taşıyıcısı olan SHBG'in yılda %1.2'lik bir artış gösterdiği ve bunun sonucu olarak total testosteron düzeyindeki net azalmanın yıllık %0.4 civarında olduğu bildirilmiştir (14,16).

Baltimore Longitudinal Yaşlanma çalışmasında; 60, 70 ve 80 yaşındaki erkeklerde testosteron azlığının sırasıyla %19, %28 ve %49 olduğu bulunmuştur (12). Genel anlamda, erkeklerde 50 yaş sonrası serum testosteron düzeyinin yılda %1 civarında azalmaya başladığı ve 60 yaşından sonra 5 erkeğin 1 tanesinde, genç erişkin erkeklerdeki normal düzeyin altında serum testosteron değerlerine rastlanacağı belirtilmektedir (10). Bu oranlar; yaşlı, obez, komorbiditeleri olan ve kötü yaşam kalitesine sahip hastalarda daha yüksektir. Yaşlanan erkekte testosteron azalmasının nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber, Leydig hücrelerinden testosteron üretim azlığının, Leydig hücre sayısında azalmanın, hipotalamus-hipofiz-testis aksındaki bozulmaya bağlı LH salınım azlığının, ileri yaşta SHBG düzeyindeki artmaya bağlı fonksiyonel testosteronda azalmanın ve androjen reseptör sayısı ile duyarlılığındaki bozulmanın etkili olduğu düşünülmektedir (17,18).

B. HIPOGONADİZM

a. Primer Hipogonadizm (Hipergonadotropik hipogonadizm):

Bu klinik tablo, serum testosteronunda düşüklük ile beraber yüksek serum gonadotropin düzeyi ve bozulmuş spermatogenez ile karakterizedir. En önemli klinik formu Klinefelter sendromudur ve bu hastalardaki en fazla görülen kromozomal anomali 47, XXY'dir. Yine, testis tümörü nedeniyle tedavi uygulanan olguların dörtte biri tedavi sonrası hipogonadizm tablosuyla karşı karşıya kalmaktadır. Bilateral

konjenital anorşi, ektopik testis veya testis iniş problemleri, testis kanseri, viral veya spesifik olmayan ajanlara bağlı orşitler, ilaç, toksin, sistemik hastalıklar sonucu testis fonksiyon bozukluğu, cinsel gelişim bozukluğu ve gonadal disgenezis gibi bazı genetik hastalıklar hipergonadotropik hipogonadizm etiolojisinde rol alan faktörlerdir (19-21).

b. Sekonder Hipogonadizm (Hipogonadotropik hipogonadizm=hipotalamik-pitüiter kaynaklı hipogonadizm):

Hipotalamus veya hipofiz bezindeki santral defekte bağlı gelişen hipogonadizm'dir. Sekonder hipogonadizm'in en sık sebebi, hipofizer prolaktinomalar'dır. Bunun dışında; fenotiazin, imipramin, metaklopramid gibi ilaçlar ve kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidizm gibi sistemik hastalıklar da sekonder hipogonadizme yol açabilmektedir (22,23).

Kallmann Sendromu, izole hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi ile kendini gösteren genetik tabanlı bir klinik tablodur. Prevalansı 1/10000'dir ve sekonder hipogonadizm başlığı altında değerlendirilmektedir. Tüm bu bozuklukların temel nedeni, hipotalamik GnRH salınım bozukluğuna bağlı olarak hipofizden FSH ve LH salınımının bozulmasıdır. Kallmann sendromunda, GnRH iletiminde bir bozukluk söz konusudur. En önemli semptomu pubertenin gecikmesidir (24). Hipofizer adenom veya ilaca bağlı hiperprolaktinemi, GnRH yetersizliği yada sekresyon bozukluğu, radyoterapi, travma, infeksiyon gibi nedenlerle gelişen hipopituitarizm, primer veya metastatik hipofiz adenomları, en sık görülen hipogonadotropik hipogonadizm etiyojik faktörleri'dir.

Bu hastalarda, hipogonadizm tablosunun oluş zamanı ve şiddeti ile ilişkili olarak net bir klinik tablodan söz etmek güçtür. Gestasyonun ilk 14 haftasında erkek cinsiyet için testosteron

hayati önem taşır. Bu nedenle, hipogonadizm prenatal dönemde oluşursa (androjen yetersizliği veya androjen reseptör fonksiyonundaki bozukluk sonucu) hipospadiastan dışı eksternal genitalyaya kadar değişen oldukça geniş yelpazede bir anormal genital gelişim görülür. Bazen puberteye kadar bu bozukluk anlaşılabilir. Prepubertal dönemde oluşan androjen yetersizliğinde ise; testis boyutlarında küçülme, inmemiş testis, jinekomasti, ince ses, epifizlerin geç kapanması, önikoid görünüm, seyrek kıllanma, infertilite, düşük kemik yoğunluğu, sarkopeni, cinsel aktivite ve istekte azalma gibi semptomlar ile karşılaşılır (25). Bu hastalara, fertilizasyona yardımcı olmak amacı ile HCG tedavisi 1500-5000 IU intramüsküler veya subkutan haftada 2 defa önerilebilir. Testosteron normal düzeye geldiğinde 150 IU intramüsküler veya subkutan haftada 3 defa FSH ile kombine kullanımı önerilir.

c. Androjen Reseptör Defektine Bağlı Erkek Hipogonadizmi:

Androjen reseptöründe komplet veya parsiyel defekte bağlı gelişen bir klinik durumdur. Reifenstein sendromu (perineoskrotal hipospadias, labioskrotal füzyon, azoospermi jinekomasti), Lubs sendromu (parsiyel gelişmiş Wolf kanalı kadın fenotipi, parsiyel labioskrotal füzyon, erkek kemik gelişimi), Gilbert Dreyfus sendromu (hipospadias, küçük fallus, Wolf kanal türevleri, jinekomasti), Rosewater sendromu (jinekomastili infertil bir erkek, azoospermi ya da oligospermi), Kennedy Hastalığı (Bulbospinal müsküler atrofi), 5-alfa redüktaz eksikliği gibi klinik tablolar ile karşılaşılabilir (26).

d. Geç Başlangıçlı Hipogonadizm yada Miks Erkek Hipogonadizmi (hipotalamik hipofizer yetmezlik):

Pubertede normal olan, sekonder seks karakterleri gelişmiş erkeklerde erişkin dönemde başlayan hipogonadizm olarak tanımlanır. Bu

durum, yaşam kalitesinde kötüleşmeye ve çeşitli organ ve sistemlerde bozulmalara yol açar (13,19,27). Bu klinik tabloya Androjen yetmezlik sendromu (Androgen Deficiency Syndrome), yaşlanan erkekte androjen yetmezliği (Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM)), andropoz (Andropause), erkek menopozu (Male Menopause), yaşlanan erkekte kısmi androjen yetmezliği (Partial Androgen Decline in the Aging Male (PADAM)), testosteron yetmezliği sendromu (Testosterone Deficiency Syndrome) gibi isimler verilmiştir. Ancak günümüzde Geç Başlayan Hipogonadizm terimi (Late-Onset Hypogonadism) kullanılmaktadır (28-30). Yaşlanan erkeklerde saptanan geç başlangıçlı hipogonadizm (GBH), klinik tablo ile beraber serum total testosteron düzeyinde azalma ile karakterize olan sessiz başlayan ve yavaş ilerleyen klinik ve biyokimyasal bir sendrom olarak kabul edilmektedir (19,31). GBH'nin geniş yelpazeli bir klinik tablosu vardır (32):

- Cinsel yakınmalar: Libido azlığı, erektil disfonksiyon (ED), orgazma ulaşma zorluğu, spontan ereksiyonlarda azalma, genital cinsel duyuda azalma
- Psikolojik yakınmalar: Enerji azlığı, iyilik hissi veya canlılık azlığı, halsizlik, depresif ruh hali, huzursuzluk, bilişsel bozulma, motivasyon azlığı
- Fiziksel-Metabolik yakınmalar: Kemik mineral dansitesinde azalma, kas kitlesinde ve gücünde azalma, yağ kitlesinde artma, jinekomasti, testis boyutlarında küçülme ve kıvamında yumuşama, anemi, insülin direnci

Klinik tablonun değerlendirilmesi için geliştirilen bazı sorgulama formları (AMS-Aging Male's Symptoms Scale; ADAM-Androgen Deficiency in Aging Male; Smith sorgulama formu- Massachusetts Erkek Yaşlanma çalışması sorgulama formu) özgüllükleri düşük olduğundan kesin tanı koydurulamakta sadece tanıya yönlendirmektedir, tanıda önerilmemektedir.

ADAM sorgulaması 10 sorudan oluşmaktadır. 1. ve 7. soru veya herhangi 3 sorunun yanıtı "EVET" ise sonuç pozitifdir. AMS skalası, 17 soru içermektedir ve yakınmalar "yok", "hafif", "orta", "ciddi", "çok ciddi" olarak değerlendirilmektedir (17-26 puan: Yakınma yok, 27-36 puan: Hafif, 37-49 puan: Orta, 50 puan üzeri: Ciddi) (19,31,33,34). Smith sorgulama formunun ise, semptomların sorgulanmasından çok GBH riskini ortaya koymak için faydalı olduğu belirtilmektedir.

GBH için klinik tablosu bulunan yaşlanan erkeklerde, ilk olarak serum total testosteron düzeyinin ölçümü yapılmalıdır. Ölçüm için kan örneği sabah 07.00-11.00 arasında alınmalıdır (35). Total testosteron 350 ng/dl üzerinde (12 nmol/l) ise testosteron replasman tedavisi (TRT) gerekli değildir, total testosteron düzeyi <230 ng/dl (8 nmol/l) ise TRT uygundur. Total testosteron düzeyi 230-350 ng/dl arasında ise total testosteron ve SHBG düzeyleri yoluyla serbest testosteron düzeyinin hesaplanması gereklidir (hesaplanan serbest testosteron düzeyi adı verilmektedir ve www.issam.ch sayfasında bulunan formül ile kolayca hesaplanabilmektedir). Serbest testosteron düzeyi için alt sınır 65 pg/ml (225 pmol/l) kabul edilmektedir. Biyoaktif testosteron için ise önerilen bir sınır değer bulunmamaktadır. Testosteron değeri düşük olan kişilerde 2. bir testosteron ölçümü ile beraber LH, FSH ve prolaktin düzeyi ölçümü de yapılmalıdır (19). İnvaziv olmayan kolay bir ölçüm yöntemi de tükürük testosteronunun ölçümüdür. Tükürükte testosteron varlığı ilk olarak 1976 yılında gösterilmiştir. Tükürük testosteronunun total, serbest ve biyoaktif testosteron düzeyi ile korele olduğu saptanmıştır. Ayrıca, tükürük testosteronunun serum testosteron düzeyi gibi bir sirkadiyen ritme sahip olduğu da bulunmuştur. Tükürük testosteronun ölçümünün serbest testosteron ölçümü yerine güvenilir bir seçenek olduğu gösterilmesine karşın, ölçüm yönteminin standardize edilememiş

olması ve yetişkinler için referans değerlerinin olmamasından dolayı henüz yaygın kullanım için önerilmemektedir (31).

Klinik tablo ile beraber serum testosteron düzeyinde düşüklük saptanan kişilerde TRT gereklidir. Hipogonadizmin tedavisinde amaç; fizyolojik testosteron düzeylerini sağlamak (300-1000 ng/ml), sirkadiyan ritim oluşturmak, DHT/T (1/10) ve E2/T (1/200) oranlarını normal sınırlarda tutmak olmalıdır. Ayrıca kullanılacak ilacın dozunun ayarlanabilmesi ve gerektiğinde tedavinin hemen kesilmesi, lokal veya sistemik (prostat, serum lipit düzeyi ve KC üzerinde) olumsuz etkisinin olmaması, hem androjenik hem de anabolik özelliklerinin bulunması, kullanım kolaylığı sağlanması, maliyetinin makul olması ve kolay ulaşılabilecek bir ilaç olması gerekmektedir. Günümüzde bu koşulların çoğunu sağlayabilen TRT yöntemleri bulunmaktadır (28,32,36-38).

Tedavi seçimi

Değişik farmakokinetik etkilere sahip olan ilaçlar, hasta ve klinisyenin ortak kararı ile kullanılabilir. Bu amaçla kullanılabilen oral, intramusküler (IM) ve transdermal jel veya yama formları mevcuttur (39).

IM enjeksiyon: IM enjeksiyon uzun yıllar hipogonadizmin tedavisinde temel yöntem olarak uygulanmıştır. Enjeksiyon yapılan testosteron formları kısa ve uzun etkili yağlı formülasyonlardır.

a. Kısa etkili formlar: Testosteron enanthate ve cypionate kısa etkili formlardır. Bunlar 1-2 hafta arayla IM olarak kullanılırlar. Testosteron enanthate içinde 75-100 mg, testosteron spionat içinde 150-200 mg testosteron bulunur. Avantajları ucuz olmalarıdır. Enjeksiyon sonrası 2-5 gün içerisinde testosteron suprafizyolojik düzeylere çıkar, ardından 10-14 gün içerisinde hızla normalin altındaki düzeylere azalmaya

başlar. Testosteron düzeyindeki bu hızlı artış ve azalmalar hastaların ruh hali, cinsel isteği ve aktivitesi, enerji düzeyleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır.

b. Uzun etkili formlar: Testosteron undekanoat uzun etkili formdur. Yaklaşık 12 hafta süre ile normal düzeylerde serum testosteron düzeyi sağlama avantajına sahiptirler. Her enjeksiyonda 1000 mg testosteron verilir ve yılda 4-5 enjeksiyon ile normal serum düzeyi sağlanır. Bu formülasyon ile serum düzeylerindeki dalgalanmalara bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler görülmemektedir. Bu form ile ilgili en önemli endişe prostat ile ilgili komplikasyonlar çıktığında tedaviyi hemen sonlandıramamaktır.

Transdermal yamalar: Serumda testosteronun sirkadiyen ritmine yakın düzeylerde hormon konsantrasyonları sağlar. Gece yatarken uygulandıklarından sabah erken saatlerde testosteron pik yapar, günün ilerleyen saatlerinde kan testosteron düzeyi azalır. İçerdikleri testosteronun ancak %20'si absorbe olur, geri kalan %80'i yama ile birlikte atılarak çevresel kirlenmeye sebep olmaktadır. Piyasada skrotal ve non-skrotal olmak üzere iki tipte bulunmaktadır. Skrotal yama kullanımı için yeterli skrotal yüzey ve skrotumun düzenli traş edilmesi gerekmektedir. Ayrıca, skrotumdaki 5-alfa redüktaz aktivitesi nedeniyle DHT düzeylerini de arttırmaktadır. Non skrotal olanlarda cildin traşlanması gerekmemektedir. Sırta, karına, uyluğa veya kolun üst kısmına yapıştırılabilirler. Skrotal olanlara göre DHT/T oranını çok daha az oranda etkilerler. Yamalar ile ilgili en önemli sıkıntı ciltte iritasyon yapmalarıdır. Ayrıca, maliyetlerinin yüksek olması bir diğer dezavantajlarıdır. Non-skrotal yamaların 2.5 ve 5 mg'lık, skrotal yamaların 5 mg'lık formları var. Serum düzeyine göre yapıştırılan yama sayısı belirlenir. Non-skrotal yamalar ile 8 saat sonra, skrotal yamalar ile 2 saat sonra pik serum testosteron düzeylerine ulaşılır.

Transdermal jel: En yaygın ve popüler kullanım olan formdur. Her seferde %1-2'lik testosteron jel dış ortam ile temasın olmadığı karın, omuz ve üst kol gibi alanlara uygulanır. Bunun amacı temas ile ilacın başkalarına aktarılmasını engellemektir. Cilde uygulandıktan sonra beş dakika içinde kurur. Jel formu ile günde 5-10 gr cilde uygulanan testosteron ile yaklaşık 30 dakika sonra serum testosteron düzeyi normal düzeylere yükselir ve 24 saat süreyle sabit kalır. DHT düzeyi üzerinde de etkisi anlamlı değildir. Basit ve girişim gerektirmemesi avantajlarıdır. İyi tolere edilmesine rağmen az da olsa cilt iritasyonu yapabilmektedir (40). Yama formuna göre hastaların jele uyumu daha fazladır. Uygulamadan sonraki ilk birkaç saat içerisinde duş yapma veya yüzme, emilimi azaltacağı için etkinliği düşürebilmektedir. Birkaç gün jelin kullanılmaması hemen serum testosteron düzeyinde düşüklüğe neden olmaz. Çünkü günlük kullanım ile deri bir miktar testosteron için depo görevi görür ve bu dönemde seruma deriden testosteron salınımı devam eder.

Topikal solüsyon: Son dönemde FDA onayı sonrası kullanıma girmiş ve Amerika Birleşik Devletlerinde en fazla reçete edilen bir formdur. %2'lik topikal solüsyon, günde bir defa koltuk altına uygulanmakta ve 60-120 mg/gün testosteron verilmesini sağlamaktadır. Testosteron düzeyini normal aralık içerisinde tutmaktadır. Ancak, diğer kişilere testosteronun aktarılması riski bulunmaktadır.

Oral Formülasyonlar: Testosteron replasmanı için en kolay yollardan birisidir. Ancak karaciğerden ilk geçiş etkisinden dolayı biyoyararlanımları kötüdür. Yeterli serum düzeyini elde etmek kolay değildir. Ayrıca biyolojik aktiviteleri de zayıftır. Bu nedenle sık kullanım gerekliliği vardır. Daha aktif olan formları 17a-alkillenmiş deriveleridir. Ama bunların da hepatotoksik etkileri vardır (40). Bu nedenle klinik kullanımları yoktur. Ağızdan kullanım için hem aktif hem de

güvenli olan form testosteron undekanoat'tır. Ancak emilimi değişkendir, emilimi yemeklerdeki yağ içeriğine bağımlıdır, günde 2-3 defa 40-80 mg kullanılmalıdır. Bu nedenlerle hasta uyumu iyi değildir.

Transbukkal form: Kesici dişlerin üzerindeki diş etine yerleştirilen 30 mg'lık bir biyopellettir. Uygulamadan 30 dakika sonra pik serum testosteron düzeyleri elde edilir. Bu form ağız mukozasından direk olarak testosteronun emilimini sağlar. Böylece, karaciğerde inaktivasyonu engellenmiş olur. Transbukkal formun farmakokinetiği jel forma benzer ve aynı düzeyde serum testosteron düzeyi elde edilir. Ancak günde 2 defa uygulanması gereklidir. Tadının acılığı ve diş etlerinde irritasyon yapması istenmeyen yan etkileridir.

Cilt Altına Pellet İmplantasyonu: Testosteron pelletleri 3-6 ay gibi uzun süreler etki göstermektedir. Ancak, yerleştirilmeleri için bir zaman gereklidir ve %1-2 civarında işleme bağlı olarak enfeksiyon, pelletin dışarı çıkması gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca, ilacın kesilmesinin gerekli olduğu durumlarda bu hemen mümkün olamayabilmektedir.

Testosteron Replasmanı Önerileri

Hastalar, TRT seçenekleri açısından detaylı olarak bilgilendirilmeli ve tedavi kararları hasta ile birlikte alınmalıdır. Başlangıçta, kısa etkili preparatlar olası yan etki çıktığında ilacı kesmenin kolaylığı açısından tercih edilmelidir. Sonrasında, genç hastalarda uzun etki süreli formlarla ve yaşlı hastalarda kısa etki süreli ilaçlar ile devam etmek daha kabul edilebilir bir seçenektir. Spermatojenезisi baskılayabileceği için erkek infertilitesi durumunda testosteron tedavisi kontrendikedir.

TRT Tedavisi Alan Erkeğin Takibi

TRT tedavisi alan erkeğin tedavi dozunun düzenlenmesi, yan etkileri ve olası komplikasyonları açısından düzenli takibi gerekmektedir. TRT

öncesi erkeklerde parmakla prostat muayenesi ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinin ölçülmesi sonrası lipid paneline, hematokrit düzeyine bakılmalıdır. Kullanılan preparata göre değişmekle birlikte tedaviye cevap; 3. 6. ve 12. aylarda serum testosteron düzeyi ile değerlendirilmelidir. Hematokrit değerleri de 3. 6. ve 12. aylarda incelenmeli ve %54'ü geçmesi durumunda tedavi derhal kesilmelidir (41). 3. 6. ve 12. aylarda ve sonrasında yılda bir dijital rektal muayene ve PSA ile prostat değerlendirmesi yapılmalıdır (42). Kemik mineral dansitesi anormal olan erkeklerin 6. ve 12. aylarda tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar açısından TRT öncesi hasta değerlendirilmeli ve tedavi süresince yakın takip edilmelidir (31,43).

TRT Tedavisinin Kontrendikasyonları

A. Kesin kontrendikasyonlar: Hiçbir şekilde TRT'nin yapılamayacağı durumlardır. Bu grupta; prostat kanseri, meme kanseri, hematokritin %54'ün üzerine çıkması, kontrolsüz konjestif kalp yetmezliği, tedavi edilmemiş tıkayıcı uyku apnesi, son 6 ay içerisinde miyokard enfarktüsü, akut koroner olay, unstable anjina ve koroner revaskülarizasyon yapılmış olma öyküsü bulunmaktadır.

B. Rölatif kontrendikasyonlar: Mutlak yasağın olmadığı ancak TRT'nin riskli olabileceği durumlardır. PSA düzeyinin 4 ng/ml üzerinde olması, ırk ve aile öyküsü gibi nedenlere bağlı olarak prostat kanseri için yüksek riskli kişilerde PSA düzeyinin 3 ng/ml üzerinde olması, ciddi alt üriner sistem yakınmalarının olması (IPSS skoru 19'dan fazla) ve hematokritin %50'den fazla olması (44).

C. EREKTİL DİSFONKSİYON VE TESTOSTERON

Androjenler, erkek cinsel işlevlerinin devamı için çok önemlidir. Önceleri, testosteronun sadece cinsel ilgi veya cinsel motivasyon üzerinde etkili olduğu kabul edilmesine karşın (45)

günümüzde testosteronun ejakülasyon ve ereksiyon üzerinde de önemli roller oynadığını bilmekteyiz (46-49). Güncel bir meta-analiz çalışmasında, ED'li erkeklerin yaklaşık 1/3'ünde testosteron azlığı gösterilmiştir (50). Bu nedenle, günümüzde hem kılavuzlar hem de bu konunun uzmanı olan yazarların kişisel görüşleriyle ED ile başvuran her hastada testosteron düzeyi ölçümünün ilk inceleme parametreleri içerisinde alınması önerilmektedir (51-55).

Normal bir ereksiyon, sağlıklı penil vasküler yapılar ve proksimal penisi destekleyen perineal ve ischio-kavernöz kas fonksiyonuna bağlıdır. Yeterli arteriyel akım ve kavernoza yapılar içerisinde kanın tutulması (veno-okluziv mekanizma), penis içindeki hacim ve basınç artışında kritik olan noktalar. Arteriyel kan akımına ek olarak, perineal ve ischio-kavernöz kasların kasılması da penil rijiditeyi arttırmaktadır. Ereksiyon hala daha tam olarak anlayamadığımız psikojenik ve organik pek çok faktörün rol oynadığı komplike bir süreçtir. Ereksiyonun meydana gelmesinde ilk adım cinsel (direk genital veya duyuşsal) stimülasyondur. Buna bağlı olarak, penil arteriollerin endotelinden ve kavernoza dokudaki sinir uçlarından nitrik oksid (NO) salınımı meydana gelmektedir. NO, guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) salınımını sağlamaktadır. Bilinen en güçlü vazodilatör ajanlardan birisi olan cGMP yoluyla kavernoza arterlerde dilatasyon ve kavernoza trabeküller düz kaslarda relaksasyon meydana gelmektedir. Korpuslara gelen kan akımının ve korporal basıncın artması ile korporaları drene eden venüller tunikanın altında komprese olmaktadır. Sonuçta, venöz çıkımın durması ile penil ereksiyon oluşmaktadır. cGMP, fosfodiesteraz tip-5 (PDE-5) enzimi ile yıkılarak vazodilatasyon azalmakta ve penil detümesans meydana gelmektedir. Bu sürecin oluşmasında sağlıklı bir penil vasküler yapı ve sağlam bir nöral innervasyon ile beraber mutlaka yeterli bir hormonal ortam gereklidir (53,56). Testosteronun hücresel, mole-

küler ve fizyolojik mekanizmalar yoluyla santral ve periferik olarak ereksiyon üzerindeki etkileri değişik çalışmalarda gösterilmiştir (49,57,58).

A. Testosteronun Santral Etkisi

Testosteron düzeyi ile cinsel uyarana beyindeki cevaplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Testosteron azlığında beyin cinsel uyarana cevabı anlamlı olarak azalmaktadır (59,60). Medial preoptik alan (MPOA), erkek cinsel davranışlarının düzenlenmesinde rol oynayan kritik beyin bölgelerinden birisidir. Bu alanda androjen ve östrojen reseptörleri çok yoğun olarak bulunmaktadır. Testosteronun santral ereksiyon mekanizmaları üzerindeki etkisi NO yoluyla meydana gelmektedir. Rat çalışmalarında intratekal NO donörlerinin verilmesi sonrasında MPOA uyarılmasına ve intrakavernöz basınçta artış oluşmasına karşın NOS inhibitörlerinin verilmesi sonrasında intrakavernöz basınçta bir artış görülmemektedir (61). Bu durum, kastrasyon sonrasında NOS içeren nöronlardaki azalma ile ilişkilidir. Kastre edilmiş ratlara testosteron replasmanı yapıldığında, MPOA'da NOS aktivitesi artmaktadır (62). Yeni bir çalışmada da, ratlarda MPOA'nın elektriksel olarak uyarılması ile MPOA, spinal kord, preganglionik ve postganglionik nöronlar yoluyla intrakavernöz basıncın arttığı ve ereksiyonun oluştuğu gösterilmiştir. Ancak bu ratlara kastrasyon yapıldığında elektriksel uyarana ereksiyon cevabı oluşmamaktadır (63). Tüm bu bulgular, ereksiyon oluşumu için santral sinir sisteminde NO düzeyinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

B. Testosteronun Periferik Etkisi

1. Androjenler kavernoza sinirler ve dorsal sinirlerin yapı ve fonksiyonlarında önemlidir:

Androjenler, hem pelvik ganglionlardaki nöronların yapısını ve fonksiyonlarını düzenleye-

rek (64) hem de postganglionik parasempatik lifleri etkileyerek erektil fonksiyon üzerinde rol oynamaktadır (65). Baba ve arkadaşları'nın çalışmalarında, rat korpus kavernozumlarındaki sinir liflerinin ve dorsal sinirin bütünlüğünün testosterona bağlı olduğu gösterilmiştir. Testosteron azlığında bozulan bütünlük, testosteron verildiğinde düzeltilmektedir (66,67). Başka bir çalışma da, ratlarda kastrasyon sonrası dorsal sinirlerde atrofinin olduğu ve buna bağlı olarak veno-oklüziv mekanizmanın bozulduğu saptanmıştır. Bu ratlara testosteron verildiğinde ise tablo düzeltilmektedir (68). Kastrasyon sonrası, penil dorsal sinirde anlamlı ultrastrüktürel değişiklikler de olmaktadır. Miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin çaplarında azalma ve aksonlarında küçülme meydana gelmektedir. Bu değişiklikler, testosteron tedavisi ile düzeltilmektedir (69). Ülkemizden bir çalışmada da (70), kastrasyon sonrası dorsal sinir yapısının bozulduğu gösterilmiştir. Orşiektomi sonrasında pelvik sinirin elektriksel uyarıcıyla elde edilen intrakavernöz basınç artışı olmamaktadır, ancak testosteron replasmanı ile bu artış tekrar normale gelmektedir. Bu bulgu, penil ereksiyonun oluşumunda etkili olan periferik sinir ağı üzerinde testosteronun etkisini göstermektedir (71-74).

2. Androjenler penil trabeküler düz kas yapı ve fonksiyonları için önemlidir:

Trabeküler düz kaslar penil ereksiyonun temelini oluşturmaktadır (75). Korporaların düz kas yapısının devamında testosteron çok önemlidir. Testosteron varlığında korporalardaki çeşitli hücrelerde DNA sentezi artmaktadır (76). Rat ve tavşan modellerinde, androjen deprivasyonu ile penil trabeküler düz kaslarda apoptoza bağlı azalma ve ekstraselüler kollajen dokuda artış gösterilmiştir. Ayrıca, kastrasyon sonrası kavernoza düz kas hücrelerinde dezorganizasyon, sitoplazmik miyofilamanlarda azalma

ve büyük sitoplazmik vakuoller oluşmaktadır. Bunun sonucu olarak düz kas ve bağ doku arasındaki denge bozulmaktadır (68,73,77). Veno-oklüziv mekanizma, korpus kavernozumlardaki düz kas ile bağ doku düzeyi arasındaki dengeye bağlıdır (78). Androjen deprivasyonuna bağlı olarak trabeküler düz kasların azalması ve kollajen miktarının artışı penisin fibroelastik özelliğini bozmakta, kompliyansı azaltmakta ve sonuç olarak da penil kan akımını azaltarak ED'e yol açmaktadır. Androjen deprivasyonuna bağlı meydana gelen düz kas kaybının, programlı hücre ölümündeki artışa, bağ doku depozisyonuna ve öncü hücrelerin adiposit yönünde farklılaşma göstermelerine bağlı olduğu bildirilmektedir (79). Doku yapısındaki bu değişime bağlı olarak pelvik sinir uyarılması ile intrakavernöz basınçta elde edilmesi gereken basınç artışı elde edilememiştir (71-74).

3. Androjenler, çok yönlü kök hücrelerinin düz kas yönünde farklılaşmasında önemlidir:

Deneyisel çalışmalarda, androjen deprivasyonu sonrasında peniste adipoz doku artışı olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni, çok yönlü kök hücrelerin androjen varlığında adipoz doku yerine düz kasa doğru farklılaşma göstermeleri, androjen yokluğunda ise bunun tam tersine olarak yağ dokusuna dönüşümü artmaktadır. Androjen deprivasyonu sonrası peniste artan adipoz doku özellikle subtunikal alanda birikmektedir (79). Veno-oklüzyon, subtunikal venlerin kompresyonuna bağlı olduğu için bu alanda yağ depozisyonu veno-oklüzif disfonksiyona neden olmaktadır.

4. Androjenler vasküler endotelin yapısı ve fonksiyonu için önemlidirler:

Testosteron, penil vasküler yatakta vazodilatör olarak rol oynamaktadır. Deneyisel ça-

İşmalarda, androjenlerin penis üzerindeki bu etkilerinin NO üzerinden olduğu gösterilmiştir (80-82). Kastrasyon ile endotel yapısı bozulmaktadır (83). Bozulmuş olan endotelden yeterli düzeyde NOS salınımı olamamaktadır (84). Kastrasyon ayrıca, nöral NOS salınımını da azaltmaktadır. Eğer testosteron düzeyi normale getirilirse hem endoteldeki bozulma büyük oranda düzelmekte hem de NOS düzeyi dolayısı ile NO düzeyi artmaktadır (67,85,86). Pelvik sinir uyarılmasıyla olması gereken erektil cevabın kastrasyon sonrasında ortaya çıkmasının nedeni kavernoöz dokuda yeterli NO oluşmamasıdır (87). Klinik bir çalışmada da, akımla aktarılan vazodilatasyon yüzdesinin total ve serbest testosteron düzeyi ile anlamlı derecede korele olduğu gösterilmiştir (88). Bu korelasyonun; yaş, vücut-kitle indeksi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımından bağımsız olduğu saptanmıştır. Yazarlar, bu bulgulara dayanarak endojen testosteronun vasküler endotel üzerindeki koruyucu etkisini bildirmişlerdir. Kastrasyon sonrası kavernoöz dokularda aktif olan RhoA/Rho kinaz sinyal yolağı da testosteron replasmanı ile normal hale gelmektedir (60).

5. Androjenler fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) ekspresyonunda ve aktivitesinde önemlidir:

NO, PDE5 ekspresyonu ile kontrol edilmektedir. Kastrasyona bağlı olarak azalan NO, PDE5 ekspresyonunda da azalmaya yol açmaktadır. Hayvan ve insan çalışmalarında, kastrasyon sonrası PDE5 protein ekspresyonunda ve aktivitesinde azalma olduğu ortaya konulmuştur. Androjen verildiğinde ise upregülasyon meydana gelmektedir (73,89,90). Bu nedenle, hipogonadizm varlığında PDE5i'lerinin etkinliği yeterince oluşmamaktadır.

6. Androjenler tunika albugineanın yapı ve fonksiyonu için önemlidir:

Testosteron, tunika albugineanın yapısında da etkilidir. Ratlarda kastrasyondan 4 hafta sonra tunika albuginea elastik liflerinin azaldığı ve tunikanın incelendiği gösterilmiştir (69).

Bu veriler ışığında, testosteronun ereksiyon fizyolojisinde hem santral hem de periferik mekanizmalar yoluyla çok önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bu nedenle, ED ile hekime başvuran kişiler hormonal yönden incelenmelidirler.

D. TESTOSTERON TEDAVİSİ VE PROSTAT

Yaşlanmanın doğal sonucu olarak serum testosteron düzeyinde bir azalma olmaktadır. Azalan testosteron düzeyine bağlı ortaya çıkan klinik tabloyu düzeltmek için testosteron replasmanı gerekmektedir. Ancak testosteron azalmasının olduğu dönem, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri (PCa) gibi prostat hastalıklarının da sık olarak görüldüğü dönem olduğu için testosteron replasman tedavisi hep ciddi bir endişe nedeni olmuştur. Son yıllara kadar yaygın bir şekilde testosteron ile prostat hastalıkları arasında anlamlı bir bağlantı olduğu düşüncesi mevcuttu. Testosteron tedavisinin özellikle prostat kanseri açısından yangına benzin dökmek veya aç bir tümörü beslemek gibi bir etkisinin olduğu kabul edilmekteydi (91). Bu nedenle, testosteron tedavisinin prostat kanserine neden olabileceğinden veya testosteron tedavisinin mevcut gizli bir prostat kanserini alevlendirebileceğinden endişe duyulmakta idi. Bu endişenin dayanağı Huggins ve Hodge'un 1941 yılında yaptıkları çalışmalarıdır (92,93). Huggins ve Hodge bu çalışmalarında serum testosteron düzeyi azaldığında prostat kanserinin gerilediğini ve dışarıdan testosteron verildiğinde ise prostat kanserinin ilerlediğini belirtmektedirler. Ancak

o dönemden günümüze testosteron eksikliği nedeniyle replasman yapılan erkeklerde daha fazla prostat kanseri görülmesi veya endojen serum T düzeyi yüksek olan kişilerde diğerlerine göre daha fazla oranda prostat kanseri gelişmesi ile ilgili net kanıtlar ortaya konulamamıştır (91,94). Bunun aksine, pek çok çalışmada düşük serum testosteron düzeyinin gizli prostat kanseri için bir belirteç olabileceği, testosteron azlığının prostat kanseri gelişimi ile daha fazla ilişkili olduğu, testosteron azlığı olan kişilerdeki prostat kanserinin evreden bağımsız olarak daha agresif seyirli olduğu, düşük testosteron düzeyinin sıklıkla ileri evre patolojik durum ile ilişkili bulunduğu, testosteron azlığı olan kişilerdeki prostat kanserlerinin tümör derecesinden bağımsız olarak tedaviye daha kötü cevap verdikleri ve metastatik hastalıkta yaşam süresinde kısalma olduğu yönünde veriler elde edilmiştir (95-103). Bu verilere göre, düşük testosteron düzeyinin prostat kanseri gelişimi, tanısı ve tedavi sonuçları açısından bir risk faktörü gibi olduğu gözükmemektedir.

Fizyopatolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, testosteron ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin androjen reseptörlerinin gen farklılıkları, yapı ve fonksiyonundan kaynaklanabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Bilindiği üzere, seks hormonlarının periferik dokulardaki etkisi androjen reseptörlerine bağlanarak gerçekleşmektedir. AR geni, X kromozomu üzerindedir ve herhangi bir defekte etkilenme derecesine göre, testiküler feminizasyondan orta düzeyde infertiliteye kadar değişen problemler ortaya çıkabilmektedir. Exon-1 geni, bir trinükleotid zincirinden (CAG:Cytosin-Adenin-Guanin) oluşmaktadır. Bu genin tekrar sayısı ile serum TT ve bioavailable T arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Kısa tekrarlar, prostat hastalığı ile ilişkili iken; uzun tekrarlar çeşitli organlarda androjen direnci ile ilişkilidir (104,105).

Prostat dokusu için testosteronun saturasyon düzeyi oldukça düşük olarak saptanmıştır.

İnsan, rat ve köpek prostatlarında yapılmış çalışmalarda, androjen reseptörlerinin maksimum bağlandığı serum testosteron düzeyi 2-4 nM'dür (60-120 ng/dl) (106,107). Bu düzeyin, GBH için kabul edilen sınır değerinin yaklaşık yarısı olduğu görülmektedir (19). Yani, prostat dokusu çok düşük serum testosteron konsantrasyonlarında bile testostereona doygunluk göstermektedir. Bu durum, "saturasyon teorisi" ile açıklanmaktadır. Bu teoriye göre, bu düzeyin üzerindeki serum testosteron değerlerinin prostat dokusu üzerine fazladan bir etkisi söz konusu değildir (91). Bu bilgi randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışma ile de desteklenmektedir. Ekzojen testosteron tedavisi verilen kişilerde plasebo grubuna göre serum testosteron düzeyi artmasına karşın intraprostatik testosteron ve dihidrotestosteron konsantrasyonlarında, prostat histolojisinde ve hücre proliferasyon belirteçlerinde bir değişim gözlenmemiştir. Bu veriler serum hormon düzeyi ile prostat içerisindeki hormonal ortamın birbiri ile direkt bağlantılı olmadığını göstermektedir (108).

Bazı çalışmalarda, PCa gelişimi ile yüksek serum testosteron düzeyi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (39,109). Ancak, bu sonuç serum testosteron düzeyi ve PCa gelişiminin araştırıldığı çalışmaların tamamında ortaya konamamıştır. Çünkü, prostat hastalığı gelişimi serum testosteron düzeyinden bağımsız bir durumdur. Serum testosteron düzeyi normal sağlıklı kişilerde ve hipogonadizmlilerde benzer oranlarda PCa bulunduğu saptanmıştır. Parmakla rektal muayenesi normal ve serum PSA düzeyi 4 ng/ml altında olan 77 hipogonadizmlilerde PCa bulunmuştur (95). Aynı yazarın başka bir çalışmasında, serum PSA düzeyi 4 ng/ml altında olan 345 hipogonadizmlilerde PCa saptanmıştır (97). Bu sonuçlar, Prostat kanseri korunma çalışmasının (PCPT) plasebo kolunda

saptanmış olan %15.2'lik PCa saptanma oranı ile benzerdir (110). Roddam ve arkadaşları da seks hormonları ile PCa ilişkisinin araştırıldığı 19 çalışmanın analizini yapmışlardır (111). Bu analizde; 3886 PCa, 6438 kontrol hastası değerlendirilmiştir. Analizin sonucuna göre, serum seks hormonu düzeyleri ile PCa oluşumu arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, takip esnasında PCa gelişmiş olan kişilerin başlangıç testosteron düzeylerinin yüksek olmadığını ve başlangıçta yüksek serum testosteron düzeyi olan kişilerde ise düşük serum testosteron düzeyi olanlara göre daha fazla PCa gelişme riskinin bulunmadığını göstermiştir. Ayrıca, PCa gelişme yaşı ile erkeklerdeki serum testosteron düzeyi arasında ters bir korelasyon vardır. Yani serum testosteron düzeyinin en fazla olduğu 2-3. dekatlarda PCa en az düzeyde saptanır iken serum testosteron düzeyinin azaldığı 6. dekattan sonra PCa görülme oranında ciddi bir artış söz konusudur (91). Bu veriler, PCa gelişmesinde serum testosteron düzeyinin bir önemi olmadığını göstermektedir.

Ancak TRT ile ilgili en korkulan etki, tedavi esnasında PCa gelişme riskidir. Bu korkunun desteklendiği, TRT sonrası PCa geliştiğini bildirilen anekdotal raporlar vardır (112,113). Ancak, bu raporlarda prostat kanserinin mutlaka TRT nedeniyle meydana geldiğini gösterecek kanıtlar yoktur. Bunun aksini söyleyen çalışmalar çoğunluktadır. Eski bir çalışmada, 10 yıla kadar TRT almış kişilerde hiç PCa gelişmediği saptanmıştır (114). Semptomatik hipogonadizm nedeniyle ortalama 30 ay TRT verilmiş 54 erkeğin takibinde sadece 1 hastada (%1.9) PCa geliştiği bildirilmektedir (115). Rhoden ve Morgantaler'in derlemesinde, 6 ile 36 ay arasında değişen sürelerde TRT verilmiş 461 hastanın dahil olduğu 7 çalışmada sadece %1.1 oranında PCa geliştiğini belirtilmektedir (116). Testosteron tedavisi ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde, testosteron tedar-

visinin plasebo ile aynı oranlarda prostat üzerinde olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir (117). McLaren ve arkadaşlarının çalışmasında da, 2 yıldan fazla TRT sonrasında %4 civarında PCa geliştiği gösterilmiştir (118). Shabsigh ve arkadaşları 44 çalışmanın incelendiği bir derleme yazmışlardır. Plasebo kontrollü çalışmalarda TRT verilen 542 erkeğin 7 tanesinde (%1.3), plasebo alan 333 erkeğin 5 tanesinde (%1.5) PCa oluştuğu görülmüştür. Plasebo kontrolsüz çalışmaların bir tanesi dışındakilerde TRT sonrası PCa görülme oranı %1.2-4.5 arasında değişmekteydi (119). Plasebo kontrolsüz retrospektif çalışmaların birinde 20 erkekte TRT sonrası PCa geliştiği vurgulanmaktadır. PCa'nin bu erkeklerde görülme süresi genelde tedaviden sonraki ilk 2 yıl içindeydi (113). TRT alır iken ortalama 5 yıl süreyle takip edilmiş 1023 hipogonadal erkeğin dahil edildiği çok bir yeni bir araştırmada testosteron tedavisinin prostat kanseri riskini arttırmadığı gösterilmiştir (120). Mevcut veriler, TRT'nin PCa gelişme riskini arttırmadığı düşüncesini destekler yönündedir.

PCa için yüksek risk grubunda olan kişilere TRT verilmesi henüz açıklığa kavuşturulmamış bir konudur. Serum PSA düzeyinin çok fazla kullanılmaya başlamasından sonra transrektal prostat iğne yapılmasında da anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Bunun doğal sonucu olarak biyopsilerde PCa dışında yüksek dereceli prostatik intraepitelial hiperplazi (PIN) ve atipik küçük asiner hiperplazi (ASAP) gibi lezyonlar saptanmaktadır. Bu lezyonların PCa'ne eşlik ettiği iyi bilinmektedir. Bu nedenle prostat biyopsilerinde bu lezyonların saptandığı kişilerin PCa için yüksek risk grubunda olduğu düşünülmektedir. Uluslararası literatürde ilk prostat biyopsilerinde yüksek dereceli PIN saptanan erkeklerde TRT ile PCa oluşumunda bir artış olup olmadığının araştırıldığı sadece bir çalışma vardır. Rhoden ve Morgantaler 2003 yılında, ilk biyopsilerinde BPH saptanan 55 erkeğe ve yüksek dereceli prostatik intraepitelial neoplazisi

(PIN) olan 20 erkeğe 1 yıl süreyle testosteron tedavisi verdiler. Her 2 grupta tedavi sonrasında serum PSA düzeyinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Yüksek dereceli PIN grubunda sadece 1 kişide tedavi sonrası PCa saptanmıştır. Araştırmacılar, yüksek dereceli PIN varlığının testosteron tedavisi için bir engel oluşturmadığı sonucuna varmıştır (121). Son yıllarda tanımlanan ASAP ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Henüz yüksek dereceli PIN veya ASAP gibi bir histopatolojik bulgunun saptandığı kişilerde TRT verilmesi yönünde çok yeterli verilere sahip değiliz. Bir diğer konu, TRT tedavisi altında olan ve takibinde PSA yüksekliği saptanan hastalarda daha fazla biopsiye ihtiyaç duyulmakta ve bu durum göreceli olarak daha fazla prostat kanseri saptanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, bu konuda hala dikkatli olmaya devam edilmesinde fayda olacağı düşüncesindeyiz.

PCa tanısı alan ve sonra GBH gelişen kişilerde TRT uygulamaları yoğun bir araştırma konusudur. PCa tanısı almış ve aktif izlem altındaki hipogonadizimli erkeklere TRT yapılması konusunda henüz çok tatminkar verilere sahip değiliz. Bu grup hastalara TRT uygulaması ile ilgili kısıtlı düzeyde klinik veri vardır. Bu konu ilk olarak bir olgu sunumunda ele alınmıştır. Bu olgu sunumunda, 84 yaşında Gleason skoru 3+3 ve serum PSA düzeyi 8.1 ng/ml olan tedavi edilmemiş PCa'li semptomatik hipogonadizimli bir erkeğe 2 yıl süreyle verilmiş olan TRT'nin etkisi anlatılmaktadır. Bu hastada TRT sonrasında hipogonadizm semptomlarında düzelme olmasına karşın serum PSA düzeyinin 5.1 ng/ml'e azaldığı ve PCa'de klinik olarak bir progresyonun gözlenmediği bildirilmektedir. Yazar, tek bir olgudan net bir sonuç çıkarılmasının doğru olmadığını vurgulamakla beraber PCa tedavi edilmese bile TRT verildiğinde PCa'de bir ilerleme olmadığının görülmesi TRT ve PCa ilişkisi ile ilgili klasik bilgilerimizin sorgulanması açısından önemli ipuçları verdiğini belirtmektedir

(122). Aynı yazarın başka bir araştırmasında, PCa tanısı almış ve aktif izlemi seçmiş semptomatik hipogonadizmi olan 13 hastada TRT'nin etkisi incelenmiştir (123). Tüm hastalar serum PSA düzeyi ve takip biyopsileri ile değerlendirilmiş. PCa tanısı sonrası ortalama TRT süresi 2.5 yıl imiş ve sadece 1 hastada TRT esnasında PCa progresyonu gözlenmiştir. Yazarlar, bu progresyon oranının aktif izlem altında olan ancak TRT verilmeyen kişilerde görülen progresyon oranından daha yüksek olmadığını belirtmektedirler. Bu çalışma, aktif tedavi yapılmamış PCa olan kişilere TRT'nin verildiği ilk araştırma olması nedeniyle önem taşımaktadır. Daha sonra Morales, aktif izlem altındaki prostat kanserli olan 7 hastaya TRT vermiştir. Araştırmacı, tedavi edilmemiş prostat kanseri olgularında testosteron tedavisine cevabın çok değişken olabileceğini ve sonucun ön görülemeyeceğini belirtmektedir. Bu nedenle, halen kılavuzlarda belirtildiği şekilde tedavi edilmemiş prostat kanseri olgularına testosteron verilmemesi gerektiğini savunmaktadır (124). Mevcut kısıtlı sayıdaki çalışma, PCa tanısı konulmuş ancak herhangi bir tedavi uygulanmamış kişilere semptomatik hipogonadizm nedeniyle TRT verilmesi ile ilgili klasik bilgilerimizin aksine cesaret artırıcı veriler sunmaktadır. Ancak bunlara dayalı olarak, bu hastalara TRT verilmesi konusunda genel bir öneride bulunmak henüz mümkün değildir. Dikkate aldığımız güncel kılavuzlarda da PCa nedeniyle herhangi bir tedavi almamış kişilere TRT verilmesi yönünde öneride bulunulmaktadır (19,125).

Daha sık karşılaşılan durum PCa nedeniyle tedavi almış hipogonadal erkeklere TRT verilip verilemeyeceği konusudur. Bu konu bizler için daha önemlidir. Çünkü, artan biyopsiler nedeniyle daha fazla PCa tanısı konmakta ve bunun doğal bir sonucu olarak daha fazla erkek PCa nedeniyle tedavi almaktadır. Lokalize PCa'nin tedavisi oldukça başarılı olarak yapılabildiği için böyle bir tedavi uygulanmış kişilerde uzun

yaşam süreleri sağlanabilmektedir. Bu yaş grubunda ortaya çıkan diğer bir sorun hipogonadizmdir. Güncel araştırmalar PCa tedavisi sonrası semptomatik hipogonadizm varlığında TRT verilir verilmeyeceği sorusunu açıklığa kavuşturmaya çalışmaktadır. Bu konunun incelendiği yeni çalışmalarda TRT'nin eskiden sanıldığı kadar tehlikeli ve verilmemesi gereken bir tedavi şekli olmadığı yönünde kanıtlar sunulmaktadır. PCa nedeniyle küratif tedavi almış semptomatik hipogonadizmi olan kişilere testosteron tedavisi verilmesi ile ilgili ilk çalışmalar, 2004 yılında uluslararası literatürde görülmüştür. Radikal prostatektomi (RP) yapılmış 7 kişiye testosteron tedavisi verilmiş ve ortalama 24 aylık takip sonrasında hiçbir hastada klinik ve biyokimyasal nüks saptanmamıştır (42). Aynı yıl yayınlanan bir olgu sunumunda da bu konu incelenmiştir. Prostat kanseri tanısı konan ve radikal prostatektomi yapılan 52 yaşındaki bir erkek hastaya 35. ayda görülen PSA relapsı nedeniyle LHRH agonisti ile beraber radyoterapi uygulanmıştır. Prostat kanseri açısından durum stabil olmasına karşın hastada ciddi ateş basmaları, libido kaybı, depresyon ve intihar düşünceleri gibi testosteron azlığı yakınmaları ortaya çıkması sonrasında hasta ile tartışılarak ve onayı alınarak testosteron tedavisi başlanmıştır. Bu tedavi sonrası, hem hastanın tüm yakınmaları düzelmiştir hem de PSA nüksü görülmemiştir (126). Bir yıl sonra yine RP sonrası semptomatik hipogonadizmi ve ortalama yaşı 64 yıl olan 10 erkeğe testosteron tedavisinin verildiği diğer bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada tedavi sonrası ortalama takip süresi 19 ay ve hiçbir hastada PSA nüksü görülmemiştir (127). Nabulsi ve arkadaşları da PCa nedeniyle RP yapılmış 22 semptomatik hipogonadizmi hastaya TRT vermişlerdir. TRT sonrası ortalama takip süresi 24 ay. Sadece Gleason skoru 8 olan 1 hastada (%4.5) TRT'nin 12. ayında, RP'den 17 ay sonra PSA rekürrensi görülmüştür (128). Başka bir çalışmada, RP yapılmış 57 hastada

daha sonra gelişmiş hipogonadizm nedeniyle verdikleri TRT'nin sonuçları incelenmiştir (129). RP sonrası geçen ortalama süre 36 ay ve tüm hastalarda PSA 0.1 ng/dl altında imiş. Testosteron tedavisi sonrası takip süresi ise ortalama 13 ay. Tedavi sonrasında hiçbir hastada PSA nüksü saptanmamış. Amerikan Üroloji Derneğinin 2010 yılı toplantısında sunulmuş bir çalışmada da aynı konu incelenmiştir. Çok merkezli bu çalışmada, RP sonrası 69 hastaya TRT verilmiştir (130). TRT süresi en az 6 aydı ve TRT, RP'den ortalama 24 ay sonra başlanmıştır ve ortalama 19 aylık TRT sonrasında hiçbir hastada biyokimyasal rekürrens saptanmamıştır. Bu çalışmaların ortak görüşü; prostata sınırlı kanseri olan (T_{1-2}), Gleason skoru 7'den az ve tedavi öncesi serum PSA değeri 10 ng/ml altında, cerrahi sınır ve lenf nodu pozitifliği bulunmayan erkeklere cerrahi sonrası serum PSA değeri nadir düzeye indiğinde TRT verilebileceği yönündedir. Ancak, bu kişilerin TRT öncesi mutlaka iyi bilgilendirilmelerinin, onay imzalarının alınmasının ve he-nüz standardı oluşmamış olsa bile yakın takipte tutulmalarının gerekliliği vurgulanmaktadır.

Radikal prostatektomi yapılmış 103 hastanın incelendiği yeni bir çalışmada ise, TRT'nin etkileri değerlendirilmiş. Bu grupta ki 23 hasta yüksek riskli hastalardı (Gleason score ≥ 8 , cerrahi sınır veya lenf nodu pozitifliği). Ortalama 27.5 aylık takip sonrası yüksek riskli grubunda dahil olduğu hiçbir hastada progresyon gözlenmemiş. Bu çalışma, rekürrens için yüksek riskli olan hastalara dahi gerekli olduğunda TRT verilmesinin bir sorun oluşturmadığını göstermesi açısından önemlidir. Ancak, bu grup hastalara sadece tek bir çalışmaya dayanarak TRT'nin verilmesinin önerilmesi çok kolay değildir. Mutlaka bu verilerin başka çalışmalar ile desteklenmeleri gereklidir (131).

Leibowitz ve arkadaşları, PCa nedeniyle tedavi uygulandıktan sonra semptomatik hipogonadizm nedeniyle TRT almış 96 hastayı retrospektif olarak incelemişler (132). PCa ne-

deniyle 59 hastaya androjen deprivasyonu, 24 hastaya RP, 12 hastaya eksternal radyoterapi ve 1 hastaya brakiterapi yapılmış. TRT öncesi ortalama PSA değeri 0.1 ng/dl idi ve ortalama TRT süresi 15 ay imiş. Kırkbir erkekte (%43) TRT esnasında PSA artışı görülmüş ancak bunların sadece 7'sinde radyolojik olarak progresyon bulguları saptanmış. Ellibeş hastada PSA progresyonu olmamış. Otuzbir hasta, ortalama 36 ay sürede TRT'ini kesmeden devam etmiş. İlk tedavinin RP olması ve TRT ile beraber dutasterid verilmesi TRT sonrası PSA progresyonunu azaltan faktörler olarak bulunmuş ve başlangıçta yüksek serum PSA düzeyinin olmasının ise PSA progresyonunu arttıran faktör olarak saptandığı bildirilmiş. Yazarlar, serum testosteron düzeyinin yükseltilmesinin hastalık progresyonuna yol açmadığını, TRT ile serum PSA düzeyinde bir artış olsa bile bunun her zaman klinik veya semptomatik hastalık progresyonunun bir göstergesi olmadığını, TRT ile hastaların hipogonadizm semptomlarında ciddi düzelmelerin olduğunu ve bu tedaviyi yıllar boyunca devam edebildiklerini belirtmektedirler. Son olarak, Japonca basılan bir dergide yayımlanan bir olgu sunumunda prostat kanseri nedeniyle RP yapılan ve patolojik olarak pT2aN0 ve Gleason skoru 3+3 saptanan 53 yaşındaki bir hastada cerrahiden 3 yıl sonra GBH nedeniyle TRT başlanmıştır. Postoperatif PSA değeri 0.01 ng/ml olan hastanın 3 yıllık takibi sonrasında PSA relapsı saptanmamış ve klinik tablo düzelmiştir (133).

Giderek artan mevcut verilere göre, radikal prostatektomiye takiben serum PSA değeri nadir düzeye indiğinde geride hiç prostat dokusunun kalmadığı kabul edilmekte ve semptomatik hipogonadizm varlığında testosteron tedavisinin güvenli bir uygulama olduğu düşünülmektedir. Ancak, radyoterapi sonrası böyle bir uygulama biraz daha tartışmalıdır. Çünkü, bu hastaların önemli bir kısmında serum PSA düzeyi ölçülebilir bir değerdedir. Bu kişiler

testosteron verildiğinde sürecin nasıl gelişeceği tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda az sayıda hastanın dahil olduğu kısıtlı uluslararası literatür bilgisine sahibiz. İlk çalışmada, lokalize PCa nedeniyle brakiterapi yapılmış ve ölçülebilir serum PSA değerine sahip, klinik ve biyokimyasal olarak semptomatik hipogonadizmi olan 31 kişiye testosteron tedavisi verilmiştir. Yirmi hasta sadece brakiterapi, 11 hasta brakiterapi ve eksternal radyoterapi kombinasyonu almışlardır. TRT, brakiterapi sonrası en erken 6. ayda başlanmıştır. Hastalar ilk 5 yıl 6 ayda bir, sonra yıllık olarak takip edilmişler. Hastaların ortalama yaşı 65 ve ortalama TRT süresi 4.5 yıl imiş. Serum PSA düzeyi brakiterapi sonrasında 23 hastada (%74.2) 0.1 ng/ml altında, 30 hastada (%96.7) 0.5 ng/ml altında ve tamamında 1 ng/ml altında kalmıştır. Yazar, brakiterapi sonrasında TRT'nin PCa nüksü veya progresyonu yapmadığını belirtmektedir (134). Diğer çalışmaya lokalize, PCa nedeniyle eksternal radyoterapi almış ve semptomatik hipogonadizmi ve ortalama yaşı 65 olan 5 hasta dahil edilmiştir. Testosteron replasman tedavisi yapılan bu kişiler ortalama 14.5 ay takip edilmiş ve hiçbir hastada tedaviye bağlı olarak PSA artışı ve PCa nüksü saptanmamıştır (135). Davila ve arkadaşlarının çalışmasında da cerrahi tedavi ve RT sonrası TRT'nin etkisi karşılaştırılmıştır (136). PCa nedeniyle açık cerrahi yapılmış 8 hastaya, laparoskopik cerrahi yapılmış 6 hastaya ve eksternal radyoterapi yapılmış 6 hastaya semptomatik hipogonadizm nedeniyle verilen TRT'nin etkileri incelenmiştir. Açık ve laparoskopik cerrahi yapılan hastalar A grubu, eksternal radyoterapi yapılan hastalar B grubu olarak kabul edilmiştir. TRT öncesi serum PSA düzeyi A grubunda 0.1, B grubunda 0.15 iken 12 aylık TRT sonrasında serum PSA düzeyi her 2 grupta 0.1 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, PCa nedeniyle yapılmış cerrahi veya RT sonrası semptomatik hipogonadizimli hastalara TRT verilebileceğini söylemektedirler. Son olarak, Pastuszak ve arkadaşları brakiterapi veya

eksternal radyoterapi yapılmış 13 hastaya TRT vermişlerdir. Gleason skoru 4 hastada 6, 7 hastada 7 ve 2 hastada 8 imiş ve hiçbir hastada lokal ileri hastalık yokmuş. Ortalama takip süresi 29.7 aydı. Bir hastada ciddi PSA artışı nedeniyle biyopsi, BT ve kemik sintigrafisi yapılmış. Prostat kanseri açısından hepsinin negatif olması nedeniyle tekrar TRT başlandığı belirtilmektedir (137). Az sayıda hastaya rağmen mevcut veriler, radyoterapi almış PCa'li kişilere semptomatik hipogonadizm varlığında testosteron tedavisi verilebileceği konusunda klinisyenleri cesaretlendirmektedir. Bu kişiler, TRT'nin faydaları ve zararları konusunda çok detaylı olarak bilgilendirildikten ve imzalı onay formları alındıktan sonra TRT alabilirler ve tedavi esnasında da serum PSA düzeyi ve parmakla rektal muayene ile düzenli olarak çok yakın takip edilmelidirler.

Ancak lokalize prostat kanseri nedeniyle küratif tedavi almış kişilerde semptomatik hipogonadizm ortaya çıktığında ne zaman TRT verileceği konusu halen tartışmalıdır. Radikal prostatektomi sonrası serum PSA düzeyi çok çabuk nadir düzeye inebilmektedir ve semptomatik hipogonadizm için TRT'nin serum PSA değeri nadir düzeye indikten sonra başlanabileceği bildirilmektedirler (129). Avrupa Üroloji Derneğinin 2014 kılavuzunda, PCa olan kişilerde TRT'nin ancak düşük rekürrens risk grubundaki (cerrahi öncesi Gleason skoru < 8, pT1-2, PSA < 10 ng/mL) kişilere verilebileceği ve başlama zamanının PSA nüksü yokluğunda cerrahiden bir yıl sonra olması gerektiği belirtilmektedir (138). Ancak radyoterapi sonrası bu konu biraz daha karışıktır. Çünkü radyoterapi-den sonra hala içeride prostat dokusu vardır ve her hastada serum PSA değeri nadir düzeye inmeyebilir. Bu nedenle, radyoterapi sonrası serum PSA değerinin 1 ng/ml altına inmesinden sonra testosteron tedavisi verilebileceği belirtilmektedir (135). Ancak EAU 2014 kılavuzunda radyoterapi sonrası TRT başlama zamanı ile ilgili bir öneri yoktur.

Testosteron ile ilgili bir diğer tartışmalı konu ise, prostat kanseri tedavisinde TRT yapılmasıdır. Androjenler, hücre nükleus ve sitoplazmasında bulunan androjen reseptörleri (AR) aracılığı ile etkilerini göstermektedir. Androjen reseptörlerinin 2 alt tipi vardır. Bunlar intrasellüler (klasik, genomik) (iAR) ve membran (non-klasik, non-genomik) (mAR) androjen reseptörleridir. mAR'leri; kinaz regülasyonu, siklik nükleotid regülasyonu ve intrasellüler kalsiyum değişikliği yaparak etkilerini göstermektedir (139). mAR'leri; testosteron, dihidrotestosteron ve albumine bağlı testosteronu bağlanarak aktive olmaktadır. iAR ile mAR arasında bir etkileşim bulunmamıştır. Bu özellik gelecekte albumin ile taşınan testosteron formunun, antiandrojenler ile birlikte iAR blokajı esnasında da verilebileceğini düşündürmektedir (140). Bir çalışmada, mAR'lerinin PCa olgularının %40'ında mevcut olduğu, benign prostat hiperplazisi'nde ise %90 oranında bulunmadığı gösterilmiştir. Gleason skoru arttıkça pozitiflik oranının arttığı bildirilmiştir (141). Albumine bağlı mAR'leri *in vivo* ve *in vitro* olarak PCa hücrelerinde apoptoz oluşturmaktadır. mAR ile başlatılan apoptoz iAR durumundan bağımsızdır ve antiandrojenlerin varlığında da görülmektedir (142,143). mAR aktivasyonunun hormon duyarlı ve hormon dirençli PCa olgularında Paklitaksel'in etkisini hem arttırdığı hem de uzun süreli olmasını sağladığı gösterilmiştir (143). Androjenlerin, androjen bağımsız tümörlerin androjenle uyarılan fenotipe dönüşmesine ve büyümelerinin baskılanmasına neden oldukları ortaya konulmuştur (144).

Uluslararası literatürde, kastrasyon dirençli hastalarda testosteron tedavisinin etkinliğini araştıran iki adet faz 1 çalışma bulunmaktadır. İlk çalışmada, testosteron tedavisi uygulanan 12 hastanın 9'unda radyolojik ve biyokimyasal progresyon saptanmıştır. Bir hastada serum PSA düzeyi azalmış ve radyolojik progresyon gözlenmemiştir. İki hastada ise serum PSA dü-

zeyi stabil kalmış ve radyolojik progresyon gözlenmemiştir (145). Diğer çalışmaya ise 15 hasta dahil edilmiştir. Hastalar kastrasyon tedavisi sırasında 2.5, 5 ve 7.5 mg testosteron tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir. Dokuz hasta serum PSA düzeyi yüksekliğine, 3 hasta serum PSA düzeyi yüksekliğine ve aynı zamanda radyolojik progresyona bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır. Üç hastada tedavi esnasında serum PSA düzeyi azalmıştır (146). Bu iki çalışmadaki testosteron tedavisine bağlı progresyon göstermeyen 5 hasta, “kastrasyon dirençli PCa olgularının bir kısmında tümör progresyonunu engelleyici etkiye sahiptir” hipotezini desteklemektedir.

TRT ile ilgili daha önemli bir konu, BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomları olan erkeklerdeki kullanımıdır. Prostat volumünün yaş ile arttığı kesin olarak bilinmektedir. Ancak hipogonadal erkeklerde yaşlanmaya bağlı prostat volüm artışının görülmediği de gösterilmiştir (147). Bu kişilere testosteron verilerek testosteron düzeyleri normale getirildiğinde prostat volumlerinin ögonadal olan diğer kişilerin prostat volumlerine ulaştıkları ortaya konulmuştur (148). Sağlıklı erkeklere suprafizyolojik dozlarda testosteron verilmesinin prostat volumünde ve PSA düzeyinde artışa neden olmadığı bulunmuştur (149,150). Onaltı randomize plasebo kontrollü çalışmanın meta-analizinde; 12 ay altı ve 12 ay üstü TRT (12-36 ay) ile prostat volumünün değişmediği, IPSS’in değişmediği, Qmax’ın azalmadığı, PSA düzeyinin ilk 12 aylık dönemde biraz arttığı ancak uzun dönemde plasebo ile aynı düzeyde kaldığı saptanmıştır (151).

Sonuç olarak, PCa gelişimi endojen serum testosteron düzeyinden bağımsız bir durumdur ve semptomatik hipogonadizm nedeniyle TRT verilmesi ile PCa gelişim riski artmamaktadır. Günümüz basılı literatür verilerine göre, PCa nedeniyle RP, brakiterapi veya eksternal radyoterapi almış hastaların sonuçları semp-

tomatik hipogonadizm varlığında bu kişilere testosteron tedavisinin detaylı bilgilendirme, onaylarının alınması, yakın ve dikkatli takip ile verilebileceğini göstermektedir. TRT’nin radikal prostatektomi yapılmış kişilerde serum PSA değeri nadir düzeye indiğinde, radyoterapi yapılmış kişilerde ise 1 ng/ml altına düştüğünde verilebileceği belirtilmektedir. Henüz genel bir öneri düzeyinde kanıt olmamasına karşın elimizdeki sınırlı veriler bu konuda bizleri cesaretlendirmektedir. Ancak daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği daha uzun takipli çalışmalar ile günümüz verilerinin desteklenmesine kadar bu konuda hala çok dikkatli olmalıyız.

E. TESTOSTERON VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Kırk yaş ve üzeri erkeklerde testosteron kullanımı 2001 yılında %0.81 iken bu oran 2011’de %2.91’e çıkmıştır. Tıbbi olmayan makaleler, medya araçları ve kötü analiz edilmiş çalışma sonuçlarında testosteronun kullanımı ile ilgili ciddi eleştiriler yapılmıştır (152). Bu eleştirilerin başını kardiyovasküler yan etkiler almaktadır. TRT’nin hipogonadizmi olan erkeklerdeki faydası otuz yılı aşkın süredir bilinmesine karşın düşük serum testosteron düzeyi ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki son yıllarda ciddi bir tartışma konusu olmuştur.

Düşük testosteron düzeyine sahip erkeklerde kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite artışı olduğu belirtilmektedir (153). Metabolik Sendrom (MetS) varlığı ile düşük testosteron düzeyi arasındaki ilişki bilinmektedir. MetS olarak tanımlanan klinik tabloda insülin direnci, abdominal obezite, hipertansiyon (HT), bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş lipid profili gibi kardiyovasküler risk faktörleri bulunmaktadır (154). MetS, son yıllarda gittikçe önem kazanmış ve gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler mortalite ve morbiditede önemli nedenlerden biri olmuştur (155). Gözlemsel çalışmalar, yaş-

lanan erkekte düşük testosteron düzeyleri ile karotid ateroskleroz, aortik ve periferik vasküler hastalık ve kardiyovasküler hastalık ve mortalite arasındaki ilişkiyi göstermektedir (153).

Kardiyovasküler hastalıklar ile TRT arasındaki ilişki daha güncel ve tartışılan bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak 2010 yılındaki randomize kontrollü bir çalışmada, daha önce kardiyovasküler hastalığı ve hareket kısıtlılığı olan yaşlılarda TRT sonrası beklenenden fazla yan etki gözlenmesi üzerine çalışma durdurulmuştur (156). Bazı girişimsel çalışmalarda, koroner arter hastalığı olan erkeklerde eksojen testosteron verilmesinin vasküler fonksiyon ve egzersiz ile uyarılmış miyokard iskemisi üzerine faydalı etkisi olduğu bulunmuştur. Aversa ve arkadaşlarının randomize, placebo kontrollü, çift kör, paralel grup çalışmasında, MetS ve hipogonadizmi olan erkeklerde TRT tedavisinin açlık kan şekeri ile bel çevresini azalttığı ve ateroskleroz belirteçlerini iyileştirdiği gösterilmiştir (157). Orta dönem takip sonuçlarına göre, TRT'nin kardiyovasküler hastalık riskini arttırmadığı, hatta azalttığı yönündedir. Güncel meta-analizlerde daha önce kardiyovasküler hastalığı olanlarda da TRT'nin faydalı veya nötral etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Tablo 1). Toplum tabanlı ve kontrollü çalışma sonuç-

ları, riskin artmadığını belirtmektedir. Kardiyovasküler hastalık, anjina ve kalp yetmezliği olan erkeklerde yapılan çalışmalarda TRT'nin kardiyovasküler faydalarının kardiyovasküler yan etki riskinden daha baskın geldiğini belirtmektedir (158). Kardiyovasküler hastalık riskinin özellikle suprafizyolojik dozlarda testosteron kullanan yaşlı erkeklerde olduğu ifade edilmektedir. Sonuç olarak, kardiyovasküler hastalık hikayesi olanlarda testosteron tedavisi dikkatli kullanılmalıdır. Testosteron düzeyinin tedavi sürecinde normal sınırlarda olması ve hematokrit düzeyinin %54'ün üzerine çıkması gereklidir. Çünkü, bu değerlerin üzerinde tromboz riski vardır (159). Ciddi kalp yetmezliği ve ciddi sıvı retansiyonu durumlarında testosteron tedavisi kontrendikedir. Ancak buna rağmen tedavi kararı verildi ise yakın testosteron ve hematokrit takibi yapılmalıdır (43,160). Tüm erkeklerde TRT endikasyonu, fayda ve riskleri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (161).

F. TESTOSTERON, BİLİŞSEL FONKSİYONLAR VE RUHSAL DURUM

Androjenlerin; bilişsel bozukluk, hafıza kaybı ve demans gibi hastalıklar ve beyin fonksiyonları üzerine etkisi son yıllarda tartışma konusudur. Bu hastalıkların testosteron düzeylerinin azal-

TABLO 1. TRT alan erkeklerde kardiyovasküler yan etkilerin değerlendirildiği güncel meta-analiz sonuçları (162).

Araştırmacı, yıl	Randomize çalışma sayısı	TRT alan Hasta sayısı	Plasebo Hasta sayısı	Sonuçlar
Calof, 2005	19	651	433	Prostat etkileri fazla (OR:1.78) ve Htc>50 (OR:3.69) Kardiyovasküler etkiler farklı değil
Haddad, 2007	30	808	834	Kan basıncı, lipid ve kardiyovasküler etkiler farklı değil
Fernandez, 2010	51	2716		Htc %3.2 artış, HDL'de azalma. Prostat ve kardiyovasküler etkiler veya mortalite anlamlı değil
Xu, 2013	27	1733	1261	Kardiyovasküler yan etkiler farklı değil (OR:1.54)

maya başladığı yaşlarda daha sık gözlenmesi, araştırmacıları testosteronun bilinç, duyu ve ruh sağlığı üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar yapmaya zorlamıştır (163).

Anksiyete: Tüm davranış sorunları içerisinde testosterondan en çok etkilenen durumdur. Aikkey ve arkadaşları, farelerin serum testosteron düzeyinin artırılmasının labirent anksiyetesini azalttığını göstermiştir (164). Testosteronun anksiyolitik etkinliğinin doz bağımlı olduğu ve etkinlik için tekrarlayan uygulamalar gerektiği belirtilmektedir (165). Başka bir rat çalışmasında, DHT'un 3 alfa metabolitinin anksiyolitik etkide mediyatör olduğu gösterilmiştir (166). Yaşla birlikte azalan bilişsel ve duygusal fonksiyonlardaki azalmanın hipokampustaki testosteron metabolitlerindeki azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (163). Suarez ve arkadaşları, farmakolojik kastrasyon yapılmış rhesus maymunlarında testosteron verilmesini takiben anksiyetelerinin düzeldiğini saptamışlardır. (167)

Depresyon: Genel olarak kadınlarda daha fazladır. Ancak erkeklerde de yaşlanmaya paralel depresif bozuklukların görülme sıklığı artmaktadır (168). Bilindiği üzere, serotonin depresyon fizyopatolojisinde önemli bir role sahiptir. Testosteronun serotoninergik iletim üzerinde ciddi rolü olduğu bildirilmektedir (169). Joshi ve arkadaşlarının yaşlı erkeklerdeki gözlemsel çalışmasında, depresif semptomlar ile düşük testosteron düzeyi arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (170). Bir başka çalışmada, düşük testosteronu olan ve depresif semptomlara sahip yaşlılarda düşme riskinin arttığı gösterilmiştir (171). Hayvan modellerinde yaşlanmanın depresyon benzeri davranışlara neden olduğu ve düşük testosteron düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (172). Benzer şekilde, testosteronun depresyon üzerine etkisi doza bağımlıdır ve 3 alfa androstendion metabolitinin mediyatör olduğu gösterilmiştir.

Uzaysal kabiliyet: Genel hafıza, bilişsel fonksiyonlar ve mental rotasyon, yaşlanma ile azalmaktadır. Mental rotasyon; nesnelere şekil, renk ve boyut gibi statik özelliklerinin yanı sıra dinamik özelliklerini de içeren detaylarıyla, zihinsel olarak betimleyebilme yeteneğidir. Mental rotasyon becerisi, nesnelere şekil, renk ve boyut gibi statik özelliklerinin yanı sıra dinamik özelliklerini de içeren detaylarıyla, zihinsel olarak betimleyebilme yeteneğine vurgu yapan bir tanımlamadır. Testosteron ile mental rotasyon arasında pozitif bir ilişki varken hata oranı ve tepki zamanı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (173). Prenatal testosteron düzeyi ile uzaysal kabiliyet, resim algısı ve hedefleme ile güçlü ilişki tespit edilmiştir (174). Benzer şekilde, ratlarda testosteron verilmesi uzaysal görev stratejisini olumlu yönde etkilemektedir (175). Testosteron düzeyi ile uzaysal kabiliyetin ilişkili olmadığını söyleyen çalışmalarda vardır. Uzaysal kabiliyetin incelendiği farklı yaş aralıklarındaki erkeklerde yapılan büyük gözlemsel bir çalışmada, düşük testosteron ile daha iyi uzaysal algı arasında ilişki bulunmuştur (176,177). Tüm karmaşıklığına rağmen, mevcut durum uzaysal kabiliyet ile testosteron arasında yaş ve cinsiyet bağımlı bir ilişki olduğudur. Yaşlanan erkekte testosteron tedavisinin insanlarda uzaysal kabiliyeti arttırdığı gösterilmiştir. Fakat, yaşlanmayla östradiol metabolizmasının değişebileceği ve östradiol'ün de uzaysal kabiliyeti etkileyebileceği unutulmamalıdır (178).

Hafıza: Her iki cinsiyette testosteronun hafıza üzerine pozitif etkisi bilinmektedir. Yaşlı erkeklerde altı hafta gibi kısa süre dahi olsa testosteron verilmesini takiben öğrenme, uzaysal ve sözel hafızanın düzeldiği gösterilmiştir (178). Bu etki, Alzheimer hastalarında da gösterilmiştir (179). Testosteronun etki mekanizması net bilinmemektedir ve son hormon olmaktan çok bazı reaksiyonları tetikleyen prekürsör bir

hormon olduğu düşünülmektedir. Erkeklerde düşük ve aşırı yüksek testosteron düzeyinin hafızayı kötü etkilediği ancak orta düzeydeki testosteron ise hafızayı arttırdığı gösterilmiştir (180). Yaşlı erkek ratlarda da benzer durum ortaya konmuştur (181). Bu etki, muhtemelen testosteronun beyinde amygdala ve hipokampusdaki etkileri ile ortaya çıkmaktadır (182).

Testosteronun sinirsel sinyal iletimleri ve beyinde birçok bölgenin yapı ve fonksiyonunu direk veya mediyatörler vasıtasıyla etkilediği bilinmektedir. Alzheimer, Parkinson, Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarda daha düşük testosteron düzeyi olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda testosteron verilmesinin faydalı olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Ratlarda yapılan çalışmalarda, katalepsinin testosteron azlığında arttığı ve testosteronun antikataleptik etkisi olduğu gösterilmiştir (183-185). Kadınlarda östrojenin şizofren için koruyucu olduğu bilinmektedir. Sağlıklı erkeklerdeki sinir görüntüleme çalışmalarında fronto-limbik bölge aktivasyonunun duygu ile ilişkili sürecinin testosteron düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Erkeklerde ise artan negatif belirtiler ve kötü bilişsel işlevleri ile düşük testosteron düzeyi arasında güçlü ilişki gösterilmiştir. Dahası testosteron verilmesi negatif belirtileri azaltabilmektedir (183).

Çok basitleştirilmiş bir ifade ile testosteron anksiyolitik, antidepressan ve uzaysal beceriyi artırıcı etkiye sahiptir. Testosteron ile hafıza, duygu, uzaysal algı, bilişsel ve ruhsal beyin fonksiyonları arasında rastlantısal olmayan bir ilişki vardır ancak bu etkinin nasıl olduğu net ortaya konulmamıştır. Çalışmalarda, negatif bulguların sayısı pozitif bulgulardan daha çoktur. İyi projelendirilmemiş, yetersiz hasta sayısına sahip küçük çalışmalar böyle kompleks bir süreci açıklamak için küçük bir pencereden bakmaktadır. Hayvan çalışmalarında, kullanılan deney hayvanının maymun ya da ratlar olması, kullanılan öğrenme ve değerlendirme yöntem-

leri, insanlarda yapılan çalışmalarda ise kültürel farklılıklar, testosteron ölçüm yöntemindeki değişkenlikler, testosteron tedavi dozu, uygulama şekilleri, denek yaşı ve cinsiyeti, genetik faktörler gibi pek çok neden yapılan çalışmaların sonuçlarını etkileyebilmektedir. Testosteronun ruhsal ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri konusunda birçok çalışma vardır ancak sayılan nedenlerle çalışma kaliteleri sorgulanabilir olmaktadır. İyi tasarlanmış çok merkezli büyük sistemik çalışmalara ihtiyaç vardır.

PROLAKTİN

Hiperprolaktinemi

Prolaktin, ön hipofizden sentezlenerek dolaşma katılan bir hormondur. Prolaktin sekresyonu, serotonin ve tirotropin salgılatıcı hormon yoluyla uyarılmakta, dopamin yoluyla baskılanmaktadır. Hiperprolaktinemi, nadir görülen bir durum olmasına karşın cinsel işlev bozukluğunun düzeltilebilir bir nedenidir. Bu nedenle akılda tutulmalıdır. Erkeklerde aşırı fiziksel aktivite, stres, uyku ve ağırlı durumlar prolaktin artışı oluşturan fizyolojik durumlardır. Bunlara ek olarak, kullanılan ilaçlar (opiatlar, nöroleptikler, antiemetikler, antiülser ilaçlar, antihipertansifler, östrojen), siroz, renal yetmezlik, hipotiroidi, hipotalamus ve hipofiz tümörleri de hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir. Ancak bir grup hastada bir neden bulunmayabilir ve buna idiyopatik hiperprolaktinemi denir (186). Hiperprolaktinemiye bağlı olarak en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğu, libido azlığı ile beraber olan ED'dir. Bazı olgularda gecikmiş orgazm veya orgazm yokluğu, retrograd ejakülasyon da görülebilir. Cinsel işlev bozukluğu dışında daha az olarak kıllanmada azalma, jinekomasti, galaktore gibi yakınmalarda olabilmektedir (187). Prolaktin yüksekliği pulsatil LH salınımı bozar ve sonuçta testosteron düzeyinin azalması beklenir. Ancak, her prolaktin yüksekliği olan olguda testosteron düzeyi azal-

mamaktadır. Prolaktin yüksekliği olan olguların yaklaşık yarısında serum testosteron düzeyleri normal sınırlardadır. Bu nedenle, prolaktin yüksekliğine bağlı ereksiyon bozukluğunun serum testosteron düzeyindeki azalmadan bağımsız başka mekanizmalar ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, antiprolaktin ajanlar ile tedavi esnasında ereksiyon bozukluğunun düzelmesinin serum testosteron düzeyinde artıştan çok serum prolaktin düzeyindeki azalma ile daha fazla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (187). Prolaktin yüksekliğinin testosterondan bağımsız erektil disfonksiyon yapmasının santral nörotransmitterler üzerindeki etkisi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Prolaktin, hipotalamik nöronlarda santral dopamin sentez ve salınımını arttırmaktadır. Dopaminin ise cinsel davranışları uyardığı bilinmektedir. Başlangıçta cinsel davranışları uyarmasına karşın prolaktin yüksekliği devam ettiğinde aşırı uyarı dopamin reseptörlerinde yıkıma yol açmakta ve sonuçta inhibitör etki meydana gelmektedir (188). Prolaktinin cinsel davranışların düzenlenmesinde rol oynayan opioid ve serotoninerjik sistemler ile de etkileşimi vardır (186).

Hiperprolaktinemi tanısı, sakin bir yerde 20 dakikalık istirahat sonrası alınan kandan serum prolaktin düzeyinin ölçülmesi ile konulur. Serum prolaktin düzeyi 20-35 ng/ml arasında ise bu yüksekliğin cinsel işlev bozukluğu oluşturması tartışmalıdır. Bu duruma hafif hiperprolaktinemi denir. Ciddi hiperprolaktinemi için sınır 35 ng/ml'dir. İlk ölçümde böyle bir değer saptandığında mutlaka ikinci bir ölçüm ile teyit edilmelidir. Her ED hastasında serum prolaktin ölçümü gerekli değildir. ED yakınması ile gelen bir hastada libido azlığı ve serum testosteron düzeyinde düşüklük var ise serum prolaktin düzeyinin ölçümü yapılabilir (186). Yüksek prolaktin düzeyi olan bir kişide manyetik rezonans görüntüleme ile hipofizde kitle aramasının yapılması gerekir. Hipofizde makroadenom (10 mm'den büyük) varlığında endokrinoloji kon-

sultasyonu ve adenomun cerrahi olarak çıkarılması planlanabilir. Kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı bir prolaktin yüksekliği var ise bu ilaçların kesilmesi düşünülebilir. Tiroid bozukluğuna bağlı bir prolaktin yüksekliği söz konusu ise öncelikle bu durum düzeltilmelidir. İdiyopatik hiperprolaktinemi var ise ilk seçenek prolaktin düzeyini düşüren dopamin agonistlerinin kullanılmasıdır. Bu ilaçlar, hem cinsel işlevleri düzeltmektedir hem de cerrahi gerektirmeyen hipofizer adenomun küçülmesini sağlamaktadır. Bu amaçla, bromokriptin (günde 2-4 defa 2.5-7.5 mg) veya uzun etkili kabergolin verilebilir. Kabergolin 1 mg/hafta dozda başlanır ve prolaktin düzeyi normale geldikten sonra 0.5 mg/hafta ile devam edilir (186). Kabergolin, kullanım süresi ve daha az yan etkiye profili nedeniyle avantajlıdır (189).

TİROİD BOZUKLUKLARI

A. HİPERTİROİDİZM

Hipertiroidi hastalarının; azalmış cinsel arzu, prematür ejakülasyon, gecikmiş ejakülasyon, ED gibi cinsel işlev bozukluklarından en az birisine sahip olduğu bildirilmiştir (189,190). Cinsel işlev bozukluğu (prematür ejakülasyon, ED, düşük libido) olan bir hasta serisinde (n=755), %28 oranında hipertiroidi saptanmıştır (191). Hipertiroidi olan hastalarda SHBG düzeylerinde de artış meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak, total testosteron düzeyi de artmaktadır (192). Ancak serbest ve biyoaktif testosteron formlarında bir etkilenme olmamaktadır. Ayrıca, tirotoksikoz durumunda östradiol düzeyinde de bir artış olmaktadır. Bunun sonucu olarak; jinekomasti, spider anjiomalar ve libido azalması görülmektedir. Hipertiroidili erkeklerde genelde GnRH düzeyleri normaldir. Ancak LH ve FSH'nın GnRH'a cevabında bir artış olduğu belirtilmektedir. Tiroid hormonlarının düzeylerinde bir artma olduğunda erkeklerde infertilite ve libido azalması olmaktadır. Hiper-

tiroidi, erkek infertilitesinin nadir ancak bilinen bir nedenidir. Tüm erkek infertilite olgularının %0.6'sından sorumludur. Hipertiroidi, sperm motilitesini bozarak infertiliteye neden olabilmektedir. Semen volumü, sperm sayısı ve morfolojisi üzerinde olumsuz bir etki oluşturmamaktadır.

B. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidi'nin, cinsel istek azalması ve ED ile ilişkili olduğu bugün için kabul edilmektedir (190,192). Slag ve arkadaşları, 600 ED'li hastayı değerlendirdiklerinde, %6 oranında hipotiroidi saptamışlar (193). Patofizyoloji çok net bilinmemekle birlikte bazı olası mekanizmalar tanımlanmıştır. Bu hastalarda hipertiroidizmin tam tersine, SHBG düzeylerinde azalma olmakta ve buna bağlı olarak total testosteron düzeyinde de azalma meydana gelmektedir. Bazı çalışmalarda, serbest testosteron düzeyinde de bir azalmanın olduğu gösterilmiştir (194). Hipotiroidiye bağlı GnRH'a cevap azlığı söz konusudur ve buna bağlı LH ve FSH düzeyleri azalmıştır. Hipotiroidi, TSH yüksekliğine yol açarak hiperprolaktinemiye de neden olabilmektedir (195). Genelde, erkeklerde libido azlığı vardır. Hipotiroidi varlığında sperm morfolojisinin bozulduğunu gösteren çalışmalar da vardır (193). Deneysel bir çalışmada, tiroidektomi sonrasında hipotiroidi oluşturulan tavşanların korpus kavernozumunda, normal tavşanlara göre elektriksel uyarım ve karbakol'e azalmış yanıt olduğu saptanmış ve bu duruma nitrinerjik ve endotelial NO'un azalmasının yol açabileceği bildirilmiştir (196). Tiroid patolojileri ile birlikte olan ED olan hastalarda erektil fonksiyon, primer hastalığın tedavi edilmesi ile normale dönebilmektedir. Primer hastalığın tedavisi ile ötiroid hormon seviyelerinin en az 6 ay sürdürülmesi sonrasında gerekirse ED tedavisi yapılmalıdır.

DİĞER HORMONLAR (DHEA, Büyüme Hormonu, Melatonin)

Yaşlanmaya bağlı olarak diğer endokrin sistemlerde de anlamlı değişiklikler olmaktadır. Ancak, bu değişikliklerin cinsel işlevler üzerindeki etkisi net değildir.

DİHİDROEPIANDROSTERON (DHEA)

Adrenal bezin zona retikularis bölgesinden günde 6-8 mg civarında üretilen bir androjen dir (197). DHEA sülfat formunda depolanmaktadır. DHEA'nun maksimum serum düzeyleri hayatın 3. dekatında saptanmakta ve yaşlanmaya bağlı olarak dereceli bir azalma göstermektedir. DHEA ve DHEAS düzeyi ACTH'ın kontrolü altındadır. Fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, DHEA ve DHEA sülfat'ın erkeklerde iyilik hissi, depresyon, bilişsel fonksiyonlar, kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir (197). Deneysel çalışma verilerine göre, DHEA tedavisinin obeziteyi, diyabeti, kanseri, kardiyovasküler hastalıkları ve oto-immün hastalıkları önlediği de belirtilmektedir (197). Bu etkilerini endotel hücre membranlarında bulunan özel reseptörleri yoluyla oluşturdukları düşünülmektedir. Bu reseptörlere bağlandıktan sonra vasküler endotel hücresinden akut şekilde NO salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Bunlara ek olarak, DHEA'nun invivo ve invitro ortamlarda insan vasküler düz kasındaki hücre proliferasyonunu azalttığı da saptanmıştır (15). Massachusetts Erkek Yaşlanma çalışmasında ED ile düşük serum DHEAS düzeyleri arasında bir ilişki gösterilmiştir (198). Klinik çalışmalarda ED' si olan bazı erkeklerde DHEAS düzeylerinde azalma olduğu ve bu erkeklere 6 ay süreyle DHEAS 50 mg/gün tedavisi yapıldığında özellikle organik patolojisi olmayan veya hafif organik patolojisi olanlarda anlamlı düzeyde IIEF düzelmesinin olduğu gösterilmiştir (199). Ancak bu verilerin geniş katımlı, randomize plasebo

kontrollü çalışmalar ile desteklenmesine gerek vardır.

BÜYÜME HORMONU

Büyüme hormonu, 191 aa'li bir proteindir. Anterior hipofizdeki büyüme hormonu sentezleyen hücreler tarafından GHRH uyarımı altında sentezlenmektedir. Karaciğer'de reseptörüne bağlanarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınmasını sağlamaktadır. IGF-1, büyüme hormonunun vücuttaki esas mediyatörü'dür. Büyüme hormonunun doğrudan androjen metabolizması üzerine etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak testosteron, DHEA, DHEAS ve androstendion gibi androjenlerin etkilerini potansiyalize ettiği düşünülmektedir. Olası diğer etki mekanizmaları; endotelial NOS protein ekspresyonunun korunması, hücre içi cGMP yapımının uyarılması, NO bağımsız guanilat siklaz aktivitesi sayılabilmektedir (200) Büyüme hormonu, penis erektil fonksiyonların idamesinde önemli rol oynamaktadır. Penis tümesans sırasında, sistemik ve kavernozaal büyüme hormonu seviyesinde artış bulunmuş. Ayrıca, rekombinant insan büyüme hormonunun izole insan kavernöz dokuda hücre içi cGMP'yi arttırdığı saptanmıştır (201). Büyüme hormonu ve mediyatörü olan IGF-1'in ezilme tipi yaralanması olan ratlarda siyatik sinir rejenerasyonu yaptığı bulunmuştur. Ratlarda kavernozaal sinir nörotomisi sonrasında kavernozaal doku ve dorsal penis sinirde NOS içeren liflerin rejenerasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, santral ve periferik sinir sisteminde büyüme ve gelişmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir (202-204). Primer IGF-1 eksikliğinde (Laron sendromu), kişiye verilen rekombinant büyüme faktörü tedavisi sonrasında testis hacmi ve penis boyutunun arttığı ve FSH, LH ve testosteron seviyelerinin ise yükseldiği saptanmıştır (205).

MELATONİN

Melatonin, pineal bezden pineosit hücrelerinden salınmaktadır. Kan düzeyi geceleri yüksek, gündüzleri daha düşüktür. Puberte ile serum düzeylerinde düşme eğilimi başlamakta ve 80 yaşından sonra ise serum düzeyi %70-80 azalmaktadır. Sirkadiyen ritim ve uyku düzenlenmesinde, vücut ısısının belirlenmesinde rol almaktadır. Antispazmolitik ve miyorelaksan, anti-oksidan etkileri vardır. Eretil disfonksiyon fizyopatolojisinde oksidatif stres iyi bilinmektedir. Melatonin, güçlü bir antioksidandır. Melatonin, pek çok organda diabetin neden olduğu oksidatif stresi azaltabilmektedir. Kronik melatonin kullanımının tip 1 diabeti olan ratlarda erektil disfonksiyon gelişimini önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir. İntrapitineal melatonin verilmesi ratların kemik iliğinden endotelial progenitor hücrelerin dolaşıma geçmesini sağlamaktadır. Melatonin alan ratlarda korpus kavernozaumdaki endotelial yoğunluk artarken düz kas ve kollejen oranında değişiklik gözlenmemiştir. Diabetik gruba göre melatonin verilen ratlarda kemik iliğinde superoksid dismutaz enzim düzeyi artmış, malondialdehit seviyesi azalmıştır (206). Bir başka rat çalışmasında ise, melatonin ile tadalafil kombinasyonunun spinal kord hasarlı ratlarda kavernozaal dokudaki oksidatif stresi azalttığı ve erektil disfonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir (207).

Tekrarlayan ve yüksek dozlardaki melatonin, erkek ve dişi ratlarda cinsel davranışları inhibe etmektedir. Ancak, akut ve düşük doz melatonin ise cinsel aktiviteyi düzeltmektedir. Bu etki, melatonin reseptör antagonisti luzindole ile kısmen durdurulmaktadır (208). Bu durum, melatoninin etkisinin doz ve süre bağımlı olduğunu göstermektedir. Melatoninin cinsel işlevler üzerindeki etkisi daha çok hayvan çalışmalarından oluşmaktadır. İnsanlardaki etki mekanizması ve kullanımı konusunda literatür halen çok yetersizdir. Muhtemelen, kompleks hormonal ve sinirsel bir çevre ve multifaktöriyel mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir.

Kaynaklar

- Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
- Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2013;217:R25-45.
- Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179:105-9.
- Pitteloud N, Dwyer AA, DeCruz S, et al. Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: evidence from the tandem study of normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:784-91.
- Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:1278-81.
- Tenover JS, Matsumoto AM, Clifton DK, Bremner WJ. Age-related alterations in the circadian rhythms of pulsatile luteinizing hormone and testosterone secretion in healthy men. *J Gerontol.* 1988;43:M163-9.
- Swerdlow RS, Wang C. Androgens and the ageing male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:349-62.
- McQuaid JW and Tanrikut Cigdem. Physiology of testosterone production. Men's Sexual Health and Fertility, J.P. Mulhall and W. Hsiao (eds.), Springer Science-Business Media New York, 2014, pp: 31-43.
- Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW. Androgen effects on body composition. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13 Suppl A:S63-71.
- Vasan SS. Ageing male and testosterone: Current status and treatment guidelines. *Indian J Urol* 2006;22:15-22.
- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1016-25.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:724-31.
- Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4241-7.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2737-45.
- Buvat J, Maggi M, Gooren L, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2010;7:1627-56.
- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005;26:833-76.
- Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med.* 2013;10:245-84.
- Schreiber G, Ziemer M. The aging male diagnosis and therapy of late-onset hypogonadism. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:273-9.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* 2009;55:121-30.
- Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:298-303.
- Sykiotis GP, Hoang XH, Avbelj M, et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3019-27.
- Behre H, Nieschlag E (eds) *Andrology - male reproductive health and dysfunction.* 3rd edn., in Springer-Verlag. 2010: Berlin. p.169-192.
- Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5581-6.
- Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, Sykiotis GP. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res.* 2010;39:142-53.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004;364:273-83.
- Nieschlag E, Behre HM (eds). *Andrology: male reproductive health and dysfunction.* 3rd edn. Heidelberg: Springer:Berlin, 2010. p.193-238
- Huhtaniemi I, Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Urol.* 2011;8:335-44.
- Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010;64:682-96.
- Morales A, Lunenfeld B; International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male.* 2002;5:74-86.

30. Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:625434.
31. Martits A, Costa E, Nardi A, et al. Brazilian Society of Endocrinology; Brazilian Society of Urology Late-onset hypogonadism or ADAM: diagnosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60:286-94.
32. Connors WP 3rd, Morgentaler A. The evaluation and management of testosterone deficiency: the new frontier in urology and men's health. *Curr Urol Rep*. 2013;14:557-64.
33. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. 3rd Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000;49:1239-42.
34. Heinemann LA, Thiel C, Assmann A, Zimmermann T, Hummel W, Vermeulen A. Sex differences in 'climacteric symptoms' with increasing age? A hypothesis-generating analysis of cross-sectional population surveys. *Aging Male*. 2000;3:124-31.
35. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:710-7.
36. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:557-79.
37. Isidori AM, Buvat J, Corona G, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65:99-112.
38. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Risks and benefits of late onset hypogonadism treatment: an expert opinion. *World J Mens Health*. 2013;31:103-25.
39. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2257-60.
40. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh R. The current status of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. *Eur Urol*. 2005;47:137-46.
41. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:675-85.
42. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*. 2004;172:920-2.
43. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2006;27:57-64.
44. Mehta A, Paduch DA, Goldstein M. Treatment of hypogonadism in men. Eds. Kavoussi PK, Costabile RA and Salonia A. *Clinical Urological Endocrinology*, Springer-Verlag London, 2013, pp:59-88.
45. Bancroft J. Hormones and human sexual behaviors. *J Sex Marital Ther*. 1984;10:3-21.
46. Buvat J, Bou Jaoudé G. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction. *World J Urol*. 2006;24:657-67.
47. Gurbuz N, Mammadov E, Usta MF. Hypogonadism and erectile dysfunction: an overview. *Asian J Androl*. 2008;10:36-43.
48. Aversa A, Isidori AM, Greco EA, et al. Hormonal supplementation and erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2004;45:535-8.
49. Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2007;52:54-70.
50. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:381-94.
51. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993;270:83-90.
52. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2004;1:6-23.
53. Mikhail N. Does testosterone have a role in erectile function? *Am J Med*. 2006;119:373-82.
54. Stief C. PDE5 inhibitors: is there more to come besides erectile dysfunction? *Eur Urol*. 2007;52:943-4.
55. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol*. 2006;49:806-15.
56. Saad F, Grahl AS, Aversa A, et al. Effects of testosterone on erectile function: implications for the therapy of erectile dysfunction. *BJU Int*. 2007;99:988-92.
57. Yasin AA, Saad F. Testosterone and erectile dysfunction. *J Androl*. 2008;29:593-604.
58. Traish AM. Androgens play a pivotal role in maintaining penile tissue architecture and erection: a review. *J Androl*. 2009;30:363-9.
59. Stoléro S, Grégoire MC, Gérard D, et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav*. 1999;28:1-21.
60. Vignozzi L, Morelli A, Filippi S, et al. Testosterone regulates RhoA/Rho-kinase signaling in two distinct animal models of chemical diabetes. *J Sex Med*. 2007;4:620-30.
61. Sato Y, Zhao W, Christ GJ. Central modulation of the NO/cGMP pathway affects the MPOA-induced intracavernous pressure response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281:R269-78.
62. Sato S, Brahm CS, Putnam SK, Hull EM. Neuronal nitric oxide synthase and gonadal steroid interaction in the MPOA of male rats: co-

- localization and testosterone-induced restoration of copulation and nNOS-immunoreactivity. *Brain Res.* 2005;1043:205-13.
63. Suzuki N, Sato Y, Hisasue S, Kato R, Suzuki K, Tsukamoto T. Effect of testosterone on intracavernous pressure elicited with electrical stimulation of the medial preoptic area and cavernous nerve in male rats. *J Androl.* 2007;28:218-22.
 64. Meusbürger SM, Keast JR. Testosterone and nerve growth factor have distinct but interacting effects on structure and neurotransmitter expression of adult pelvic ganglion cells in vitro. *Neuroscience.* 2001;108:331-40.
 65. Giuliano F, Rampin O, Schirar A, Jardin A, Rousseau JP. Autonomic control of penile erection: modulation by testosterone in the rat. 1993;5:677-83.
 66. Baba K, Yajima M, Carrier S, et al. Effect of testosterone on the number of NADPH diaphorase-stained nerve fibers in the rat corpus cavernosum and dorsal nerve. *Urology.* 2000;56:533-8.
 67. Baba K, Yajima M, Carrier S, et al. Delayed testosterone replacement restores nitric oxide synthase-containing nerve fibres and the erectile response in rat penis. *BJU Int.* 2000;85:953-8.
 68. Rogers RS, Graziottin TM, Lin CS, Kan YW, Lue TF. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res.* 2003;15:26-37.
 69. Shen ZJ, Zhou XL, Lu YL, Chen ZD. Effect of androgen deprivation on penile ultrastructure. *Asian J Androl.* 2003;5:33-6.
 70. Armagan A, Hatsushi K, Toselli P. The effects of testosterone deficiency on the structural integrity of the penile dorsal nerve in the rat. *Int J Impot Res.* 2008;20:73-8.
 71. Mills TM, Stopper VS, Wiedmeier VT. Effects of castration and androgen replacement on the hemodynamics of penile erection in the rat. *Biol Reprod.* 1994;51:234-8.
 72. Bivalacqua TJ, Rajasekaran M, Champion HC, et al. The influence of castration on pharmacologically induced penile erection in the cat. *J Androl.* 1998;19:551-7.
 73. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology.* 1999;140:1861-8.
 74. Palese MA, Crone JK, Burnett AL. A castrated mouse model of erectile dysfunction. *J Androl.* 2003;24:699-703.
 75. Sáenz de Tejada I. Molecular mechanisms for the regulation of penile smooth muscle contractility. *Int J Impot Res.* 2002;14:56-10.
 76. Shabsigh R, Raymond JF, Olsson CA, O'Toole K, Buttyan R. Androgen induction of DNA synthesis in the rat penis. *Urology.* 1998;52:723-8.
 77. Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, et al. Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl.* 2003;24:381-7.
 78. Nehra A, Goldstein I, Pabby A, et al. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol.* 1996;156:1320-9.
 79. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kim NN. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl.* 2005;26:242-8.
 80. Mills TM, Wiedmeier VT, Stopper VS. Androgen maintenance of erectile function in the rat penis. *Biol Reprod.* 1992;46:342-8.
 81. Garban H, Marquez D, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Restoration of normal adult penile erectile response in aged rats by long-term treatment with androgens. *Biol Reprod.* 1995;53:1365-72.
 82. Zvara P, Sioufi R, Schipper HM, Begin LR, Brock GB. Nitric oxide mediated erectile activity is a testosterone dependent event: a rat erection model. *Int J Impot Res.* 1995;7:209-19.
 83. Lu YL, Kuang L, Zhu H, et al. Changes in aortic endothelium ultrastructure in male rats following castration, replacement with testosterone and administration of 5alpha-reductase inhibitor. *Asian J Androl.* 2007;9:843-7.
 84. Chamness SL, Ricker DD, Crone JK, et al. The effect of androgen on nitric oxide synthase in the male reproductive tract of the rat. *Fertil Steril.* 1995;63:1101-7.
 85. Lugg JA, Rajfer J, González-Cadavid NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology.* 1995;136:1495-501.
 86. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int.* 1999;83:327-33.
 87. Traish A, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sex Med.* 2005;2:759-70.
 88. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, et al. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res.* 2007;30:1029-34.
 89. Morelli A, Filippi S, Mancina R, et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology.* 2004;145:2253-63.
 90. Zhang XH, Morelli A, Luconi M, et al. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. *Eur Urol.* 2005;47:409-416.
 91. Morgentaler A. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2007;34:555-63.

92. Huggins C, Hodges C. Studies on prostate cancer I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:293-297
93. Huggins C, Steven R, Hodges C. Studies on prostate cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209-22.
94. Khera M. Androgen replacement therapy after prostate cancer treatment. *Curr Urol Rep.* 2010;11:393-9.
95. Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA.* 1996;276:1904-6.
96. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol.* 2000;163:824-7.
97. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology.* 2006;68:1263-7.
98. Massengill JC, Sun L, Moul JW, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2003;169:1670-5.
99. Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, Mulhall JP, Lilja H, Eastham JA. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 200;173:1935-7.
100. Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 1997;20:605-8.
101. Chen SS, Chen KK, Lin ATChang YH, Wu HH, Chang LS. The correlation between pretreatment serum hormone levels and treatment outcome for patients with prostatic cancer and bony metastasis. *BJU Int.* 2002;89:710-3.
102. Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007;52:696-701.
103. Grober ED. Testosterone deficiency and replacement: Myths and realities. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(7-8 Suppl 5):S145-7.
104. Canale D, Caglieresi C, Moschini C, et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:356-61.
105. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl.* 2007;9:147-79.
106. Ho SM, Damassa D, Kwan PW, Seto HS, Leav I. Androgen receptor levels and androgen contents in the prostate lobes of intact and testosterone-treated Noble rats. *J Androl.* 1985;6:279-90.
107. Traish AM, Williams DF, Hoffman ND, Wotiz HH. Validation of the exchange assay for the measurement of androgen receptors in human and dog prostates. *Prog Clin Biol Res.* 1988;262:145-60.
108. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:2351-61.
109. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1118-26.
110. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 27;350:2239-46.
111. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:170-83.
112. Loughlin KR, Richie JP. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence. *J Urol.* 1997;157:1845.
113. Gaylis FD, Lin DW, Ignatoff JM, Amling CL, Tutrone RF, Cosgrove DJ. Prostate cancer in men using testosterone supplementation. *J Urol.* 2005;174:534-8;
114. Gooren LJ. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl.* 1994;15:212-5.
115. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl.* 2002;23:922-6.
116. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004;350:482-92.
117. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:1451-7.
118. McLaren D, Siemens DR, Izard J, Black A, Morales A. Clinical practice experience with testosterone treatment in men with testosterone deficiency syndrome. *BJU Int.* 2008;102:1142-6.
119. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2009;21:9-23.
120. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol.* 2015;193:80-6.
121. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol.* 2003;170:2348-51.

122. Morgentaler A. Two years of testosterone therapy associated with decline in prostate-specific antigen in a man with untreated prostate cancer. *J Sex Med.* 2009;6:574-7.
123. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, Sweeney M, Avila D Jr, Khera M. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol.* 2011;185:1256-60.
124. Morales A. Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: a word of caution and suggestions for a registry. *BJU Int* 2011;107:1369-73.
125. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536-59.
126. Michael K. Brawer. Testosterone Replacement Therapy for a Man With Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2004;6(suppl 6):35-7.
127. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol.* 2005;173:533-6.
128. Nabulsi O, Tal R, Gotto G, Narus J, Goldenberg L, Mulhall JP. Outcomes analysis of testosterone supplementation in hypogonadal men following radical prostatectomy. *J Urol.* 2008;179(Suppl):406 ;abstract 1181.
129. Khera M, Grober ED, Najari B, et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2009;6:1165-70.
130. Isbarn, M. Fisch, H. Huland, M. et al. Testosterone treatment after radical prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer: results from a multiinstitutional study. *H Urol.* 2010;183:576-577, abstract number 1496.
131. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol.* 2013;190:639-44.
132. Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S, Symanowski J, Vogelzang NJ. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU Int.* 2010;105:1397-401.
133. Nakano K, Kiuchi H, Miyagawa Y, Tsujimura A, Nonomura N. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism after radical prostatectomy: a case report. *Hinyokika Kyo.* 2014;60:397-400.
134. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer.* 2007;109:536-41.
135. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int.* 2009;103:62-4.
136. Davilla H, Arison C, HallIM, Salup R, Lockhart J, Carrion R. Analysis of the PSA response after testosterone supplementation in patients who previously received management for their localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179(Suppl):428, abstract 1247
137. Pastuszak AW, Pearlman AM, Godoy G, Miles BJ, Lipshultz LI, Khera M. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Int J Impot Res* 2013;25:24-8)
138. Guidelines on Male Hypogonadism. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W. EAU Guideline 2014 (http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR.pdf)
139. Stamatiou K, Pierris N. Could testosterone have a therapeutic role in prostate cancer?; *Urol J.* 2013;10:747-754.
140. Papadopoulou N, Papakonstanti EA, Kallergi G, Alevizopoulos K, Stournaras C. Membrane androgen receptor activation in prostate and breast tumor cells: molecular signaling and clinical impact; *IUBMB Life.* 2009;61:56-61.
141. Dambaki C, Kogia C, Kampa M, et al. Membrane testosterone binding sites in prostate carcinoma as a potential new marker and therapeutic target: study in paraffin tissue sections. *BMC Cancer.* 2005;17:5:148.
142. Hatzoglou A, Kampa M, Kogia C, et al. Membrane androgen receptor activation induces apoptotic regression of human prostate cancer cells in vitro and in vivo.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:893-903.
143. Kampa M, Kogia C, Theodoropoulos PA, et al. Activation of membrane androgen receptors potentiates the antiproliferative effects of paclitaxel on human prostate cancer cells; *Mol Cancer Ther.* 2006;5:1342-1351.
144. Chuu CP, Hiipakka RA, Fukuchi J, Kokontis JM, Liao S. Androgen causes growth suppression and reversion of androgen-independent prostate cancer xenografts to an androgen-stimulated phenotype in athymic mice. *Cancer Res.* 2005;65:2082-4.
145. Morris MJ, Huang D, Kelly WK, et al. Phase 1 trial of high-dose exogenous testosterone in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;56:237-244.
146. Szmulewitz R, Mohile S, Posadas E, et al. A randomized phase 1 study of testosterone replacement for patients with low-risk castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;56:97-103.
147. Morales A. Androgen replacement therapy and prostate safety. *Eur Urol.* 2002;41:113-20.
148. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2386-90.
149. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE, MacIndoe JH, Yates WR, Williams RD. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol.* 1998;159:441-3.

150. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335:1-7.
151. Cui Y, Zhang Y. The effect of androgen-replacement therapy on prostate growth: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;64:811-22.
152. Morgentaler A, Feibus A, Baum N. Testosterone and cardiovascular disease - the controversy and the facts. *Postgrad Med.* 2015;127:159-65.
153. Muralledharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:477-87.
154. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-2752.
155. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care.* 2005;28:385-390.
156. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363:109-22.
157. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle aged men with late onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2010;7:3495-503.
158. Rosano GM, Vitale C, Fini M. Testosterone in men with hypogonadism and high cardiovascular risk. *Pros. Endocrine.* 2015 Mar 7.
159. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2014;12:297-305.
160. Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart.* 2004;90:446-7
161. Hwang K, Miner M. Controversies in testosterone replacement therapy: testosterone and cardiovascular disease. *Asian J Androl.* 2015;17:187-91.
162. Yeap BB. Sex steroids and cardiovascular disease. *Asian J Androl.* 2014;16:239-47.
163. Celec P, Ostatníková D, Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Front Neurosci.* 2015;9:12.
164. Aikey JL, Nyby JG, Anmuth DM, James PJ. Testosterone rapidly reduces anxiety in male house mice (*Mus musculus*). *Horm Behav.* 2002;42:448-60.
165. Fernández-Guasti A, Martínez-Mota L. Anxiolytic-like actions of testosterone in the burying behavior test: role of androgen and GABA-benzodiazepine receptors. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:762-70.
166. Frye CA, Edinger KL, Lephart ED, Walf AA. 3alpha-androstane-20-one, but not testosterone, attenuates age-related decrements in cognitive, anxiety, and depressive behavior of male rats. *Front Aging Neurosci.* 2010 8;2:15.
167. Suarez-Jimenez B, Gore HE, Hackey J, King HM, Lacreuse A. Testosterone modulation of anxiety in gonadally suppressed male rhesus monkeys: a role for gonadotropins? *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;104:97-104.
168. Khera M. Patients with testosterone deficit syndrome and depression. *Arch Esp Urol.* 2013;66:729-36.
169. Jovanovic H, Kocoska-Maras L, Rådestad AF, et al. Effects of estrogen and testosterone treatment on serotonin transporter binding in the brain of surgically postmenopausal women a PET study. *Neuroimage.* 2015;106:47-54.
170. Joshi D, van Schoor NM, de Ronde W, et al. Low free testosterone levels are associated with prevalence and incidence of depressive symptoms in older men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:232-40.
171. Kurita N, Horie S, Yamazaki S, et al. Low testosterone levels, depressive symptoms, and falls in older men: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:30-5.
172. Egashira N, Koushi E, Okuno R, et al. Depression-like behavior and reduced plasma testosterone levels in the senescence accelerated mouse. *Behav Brain Res.* 2010;209:142-7.
173. Hooven CK, Chabris CF, Ellison PT, Kosslyn SM. The relationship of male testosterone to components of mental rotation. *Neuropsychologia.* 2004;42:782-90.
174. Falter CM, Arroyo M, Davis GJ. Testosterone: activation or organization of spatial cognition? *Biol Psychol.* 2006;73:132-40.
175. Spritzer MD, Fox EC, Larsen GD, Batson CG, Wagner BA, Maher J. Testosterone influences spatial strategy preferences among adult male rats. *Horm Behav.* 2013;63:800-12.
176. Kempel P, Gohlke B, Klempau J, Zinsberger P, Reuter M, Hennig J. Second-to-fourth digit length, testosterone and spatial ability. *Intelligence.* 2005;33:215-230
177. Karádi K, Kállai J, Kövér F, Nemes J, Makány T, Nagy F. Endogenous testosterone concentration, mental rotation, and size of the corpus callosum in a sample of young Hungarian women. *Percept Mot Skills.* 2006;102:445-53.
178. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology.* 2001;57:80-8.
179. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, et al. Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2005;64:2063-8.
180. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, et al. Characterization of verbal and spatial memory chan-

- ges from moderate to supraphysiological increases in serum testosterone in healthy older men. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32:72-9.
181. Spritzer MD, Daviau ED, Coneeny MK, Engelman SM, Prince WT, Rodriguez-Wisdom KN. Effects of testosterone on spatial learning and memory in adult male rats. *Horm Behav*. 2011;59:484-96.
 182. Ackermann S, Spalek K, Rasch B, et al. Testosterone levels in healthy men are related to amygdala reactivity and memory performance. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:1417-24.
 183. Vercammen A, Skilleter AJ, Lenroot R, Catts SV, Weickert CS, Weickert TW. Testosterone is inversely related to brain activity during emotional inhibition in schizophrenia. *PLoS One*. 2013;8:e77496.
 184. Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease: results of the TEST-PD Study. *Arch Neurol*. 2006;63:729-35.
 185. Majidi ZN, Zolali E, Mohajjel NA. Testosterone replacement attenuates haloperidol-induced catalepsy in male rats. *Adv Pharm Bull*. 2014;4:237-41.
 186. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res*. 2003;15:373-7.
 187. Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, Fourlinnie JC, Racadot A, Fossati P. Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Horm Res*. 1985;22:196-203.
 188. Drago F, Pellegrini QB, Scapagnini U, Gessa GL. Short-term endogenous hyperprolactinemia and sexual behavior of male rats. *Physiol Behav*. 1981;26:277-9.
 189. Vincent Harisaran, Eugene Cone, and Kathleen Hwang. Specific Endocrinopathies and Male Infertility P.K. Kavoussi et al. (eds.), *Clinical Urologic Endocrinology*, Springer-Verlag London 2013, pp.123-137.
 190. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6472-9.
 191. Corona G, Petrone L, Mannucci E, et al. Psychological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol*. 2004;46:615-22.
 192. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet*. 2007;369:597-611.
 193. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA*. 1983;249:1736-40.
 194. Veronelli A, Masu A, Ranieri R, Rognoni C, Laneri M, Pontiroli AE. Prevalence of erectile dysfunction in thyroid disorders: comparison with control subjects and with obese and diabetic patients. *Int J Impot Res*. 2006;18:111-4.
 195. Krassas GE, Perros P. Thyroid disease and male reproductive function. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:372-80.
 196. Kilicarslan H, Bagcivan I, Yildirim MK, Sarac B, Kaya T. Effect of hypothyroidism on the NO/cGMP pathway of corpus cavernosum in rabbits. *J Sex Med*. 2006;3:830-7.
 197. Buvat J. Androgen therapy with dehydroepiandrosterone. *World J Urol*. 2003;21:346-55.
 198. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychological correlates results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61
 199. Reiter WJ, Schatzl G, Märk I, Zeiner A, Pycha A, Marberger M. Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction in patients with different organic etiologies. *Urol Res*. 2001;29:278-81.
 200. Uckert S, Scheller F, Stief CG, et al. Potential mechanism of action of human growth hormone on isolated human penile erectile tissue. *Urology*. 2010;75:968-73.
 201. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al. Possible role of human growth hormone in penile erection. *J Urol*. 2000;164:2138-4.
 202. Recio-Pinto E, Rechler MM, Ishii DN. Effects of insulin, insulin-like growth factor-II, and nerve growth factor on neurite formation and survival in cultured sympathetic and sensory neurons. *J Neurosci*. 1986;6:1211-9.
 203. Fernyhough P, Willars GB, Lindsay RM, Tomlinson DR. Insulin and insulin-like growth factor I enhance regeneration in cultured adult rat sensory neurons. *Brain Res*. 1993;607:117-24.
 204. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS, et al. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol*. 1993;150:73-6.
 205. Laron Z, Klinger B. Effect of insulin-like growth factor-I treatment on serum androgens and testicular and penile size in males with Laron syndrome (primary growth hormone resistance). *Eur J Endocrinol*. 1998;138:176-80.
 206. Qiu XF, Li XX, Chen Y, et al. Mobilisation of endotelial progenitor cells: one of the possible mechanisms involved in the chronic administration of melatonin preventing erectile dysfunction in diabetic rats. *Asian J Androl*. 2012; 4:481-6.
 207. Tavukçu HH, Sener TE, Tinay I, et al. Melatonin and tadalafil treatment improves erectile dysfunction after spinal cord injury in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41:309-16.
 208. Drago F1, Busa' L. Acute low doses of melatonin restore full sexual activity in impotent male rats. *Brain Res*. 2000;878:98-104.

BPH/LUTS ve Cinsel İşlev Bozuklukları

17

Hakan Şirin • Muammer Kendirci

İçindekiler

Giriş	326	Serum Kreatinin Ölçümü	337
Prostat Anatomisi	326	Serum PSA Ölçümü	337
Prostat Fizyolojisi	327	Görüntüleme	337
BPH ve Alt Üriner Sistem Semptomlarının Patofizyolojisi	328	İdrar Akım Çalışması	337
Erektile Disfonksiyon ve AÜSS İlişkisinin Patofizyolojisi	329	Rezidüel İdrar Ölçümü (PVR)	338
1. Nitrik Oksit/ Nitrik Oksit Sentetaz / Guanozin Monofosfat Yolağı	329	Basınç Akım Çalışmaları/Ürodinami	338
2. Rho-Kinaz Upregulasyonu /Alterne Yolların Aşırı Ekspresyonu	330	Uretrosistoskopi	338
3. Otonomik Hiperaktivite/Otonomik Hiperrefleksi	332	AÜSS Tedavilerinin Cinsel Yaşam Üzerine Etkisi	338
4. Pelvik İskemi/ Pelvik Organ Disfonksiyonu	333	AÜSS Tedavisinin Yıllar İçinde Evrimi	338
AÜSS ve Cinsel İşlev Bozukluğu Epidemiyolojisi	335	AÜSS Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	338
AÜSS Tanı ve Değerlendirme	336	Alfa blokerler	338
Hikâye ve Fizik İnceleme	336	5 Alfa Redüktaz İnhibitörleri (5-ARI)	339
1. Sorgulama Formları	336	Kombinasyon Tedavileri	340
2. Fizik Muayene	337	AÜSS – ED Ortak Tedavisinde PDE5 İnhibitörleri	341
İdrar Analizi	337	Sildenafil	341
		Vardenafil	341
		Udenafil	341
		Tadalafil	341
		Sonuçlar	343
		Kaynaklar	344

Giriş

Benign prostat hiperplazisinin (BPH) yol açtığı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve cinsel işlev bozuklukları, yaşlanan erkekte yaygın olarak birlikte izlenen, ortak patofizyolojik yollarla oluşan, hastaların yaşam kalitesini etkileyen klinik durumlardır. Yaş, obezite, diyabet gibi risk faktörleri, iki klinik durum için ortaktır. Ayrıca yapılan birçok çalışmada, patolojik sürecin benzer mekanizmalarla oluştuğu gösterilmiştir. Elde edilen epidemiyolojik ve klinik veriler, her iki hastalığın birlikte değerlendirilmesinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Kitabın bu bölümünde, prostatın yapısı, BPH oluşumu, AÜSS ve cinsel işlev bozuklukları ilişkisi ele alınmıştır.

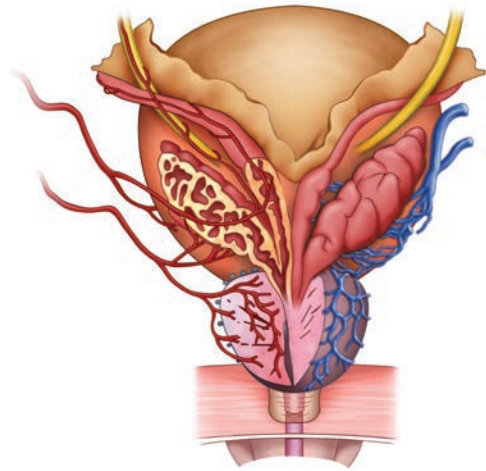
Prostat Anatomisi

Prostat, erkeklerde mesanenin hemen altında bulunan, içinden idrar kanalının geçtiği yaklaşık 18-20 gr ağırlığında, 4 cm boyunda ve 4-5 cm genişliğinde bir salgı bezidir. Tepe kısmı alttadır, tabanı üstte mesane tabanı ile devamlılık gösterir. Kemik pelvis içinde yerleşmiş olan organ, ürogenital diafragmanın üst kısmında, önde simfizis pubis, arkada rektumun ampullası, her iki yanda levator ani kasının pubokoksik kısmı ve onun üzerinde seyreden endopelvik fasya ile çevrelenmiştir.

Prostat; kollajen, elastin ve düz kas yapısından oluşan bir kapsülle çevrilidir. Kapsül, anterolateralde endopelvik fasya ile karışır, ön yüzde puboprostatik ligamanları oluşturur ve bu ligamanlar prostatı simfizis pubise asar. Prostatın ön yüzü ile simfizis pubis arasındaki yaklaşık 2 cm'lik bu bölgede zengin bir ven pleksusu (santorini pleksusu) bulunur. Arkada her iki vezikula seminalis ve duktus deferensin ampullasıyla komşuluğu olan prostat, embriyolojik olarak peritondan köken alan donovilliers fasyası aracılığıyla rektumdan ayrılır.

Uretranın prostat içinden geçen kısmı prostatik uretra olarak adlandırılır. Prostatik uretra verumontanum adı verilen bölgede yaklaşık 45 derece eğim gösterir. Burası seminal veziküller ve vas deferensten başlayıp prostat içinde devam eden ejakülatuar kanalların sonlanma yeridir. Verumontanum üzerinde kalan prostatik uretra çevresinde düz kaslardan oluşan internal (pre-prostatik) sfinkter yer alırken, distalde çizgili kaslar apeks seviyesine kadar uzanarak post-prostatik (eksternal) sfinkteri oluştururlar.

Morfolojik yapı ve fonksiyonel farklılıklarına göre 5 bölgeye ayrılan prostatın anterior fibromusküler stroması esas olarak detrusor kasından köken alır ve glandüler yapı içermez. Glandüler dokunun % 75'ini içeren, prostatik karsinomların çoğunun köken aldığı periferik zon prostatın arka yan ve apikal kısmını sarar. Glandüler fonksiyonu olan santral zonda ejakülatuar kanallar verumontanuma açılırlar. Periuretral glandüler zon pre-prostatik uretrayı saran ince glandlar ve retrograd ejakülasyonun önlenmesinde rol oynayan düz kas yapısında sfinkterden oluşmaktadır. Transizyonel zon



Şekil 1. Prostatın arteriyel ve venöz dolaşımı. Gray's anatomi 2005'ten alıntılanmıştır (2).

BPH'nın kaynaklandığı bölgedir ve prostatik glandların % 5'inden azını oluşturur.

Prostatın arteriyel dolaşımı hipogastrik arterin dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter üreter ve veziküla seminalislere dallar verdikten sonra saat 5 ve 7 pozisyonunda prostata girer. İnternal pudental arter ve a. rektalis media da prostatın beslenmesine yardımcı olur (1).

Prostatın venleri kapsül üzerinde birleşerek prostatik venöz pleksusu oluşturur. Presakral prevertebral ve hipogastrik pleksus ile bağlantılı olup derin dorsal venle birleşerek internal iliyak venlere drene olur.

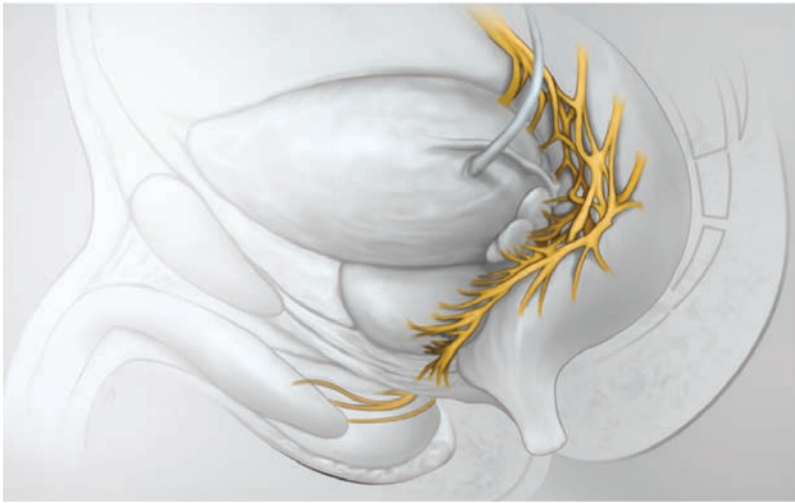
Prostatın lenfatik drenajı esas olarak internal iliyak, kısmen de sakral ve obturator lenf düğümlerine olur. Ayrıca mesane lenfatikleriyle birleşen bir lenfatik dalı da eksternal iliyak lenf düğümüne drene olmaktadır.

Prostatın inervasyonu superior ve inferior hipogastrik pleksus aracılığıyla olur. Sempatik lifler spinal kordun T10-12 ve L1-2 lateral sütunlarından başlayarak süperior hipogastik (presakral) pleksusun pelvik uzantıları aracılığıyla, parasempatik lifler S2-4 sakral spinal sinirlerin

intermediolateral kısımlarından başlayarak sakral sempatik ganglion dallarıyla birlikte inferior hipogastrik (pelvik) pleksusu oluşturur. Pelvik pleksustan çıkan dallar endopelvik fasyada prostatik kapsüler damarların lateralinde seyrederek ve bu yapıya nörovasküler demet adı verilir. Bu demetten çıkan bazı dallar prostatik kapsülü delerek bezin içinde sonlanır, bir kısmı prostatın lateral yüzeyinden geçerek mesane boynunun ön yüzünde birleşir (2), geriye kalan kısmı kavernoöz siniri oluşturarak korpus kavernozumları inerve eder.

Prostat Fizyolojisi

Prostat salgısı semen içeriğinin yaklaşık % 20'lik kısmını oluşturur. Salgının içeriğinde semene keskin kokusunu veren spermin, vajinal florada antibiyotik benzeri etkinlik gösteren seminal plazmin, fibrinojen, asit, fosfataz prostoglandinler çinko, sitrat, kalsiyum, tamponlayıcı tuzlar gibi birçok farklı komponent mevcuttur. Bu bazik salgı intravajinal ortamın asidik pH'sını 6-6,5 düzeylerine yükselterek sperme hareket etme olanağı sağlar.



Şekil 2. Mesane ve prostatın innervasyonunu sağlayan pelvik pleksus Gray's anatomi 2005 ten alıntılanmıştır (2).

Seminal veziküller tarafından salgılanan ve semenogelin adı verilen madde ejakülatın pıhtı benzeri jel-matriks yapısını oluşturarak semenin intravajinal bölgede tutunmasını sağlar (3). Prostatik salgının önemli bir komponenti olan prostatik spesifik antijen (PSA) ve diğer serin proteazlar bu jel yapıyı ejakülyasyondan bir süre sonra eriterek (likefaksiyon) sperm hücrelerinin akışkan semen içinde hareket edebilmesine olanak tanır.

Prostat androjen metabolizmasında da önemli rol oynar. Testosteron prostatik dokuda 5-alfa redüktaz enzimi ile geri dönüşsüz olarak dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. DHT'nin androjen reseptör afinitesi testosterona göre çok daha yüksektir ve embriyolojik hayatta erkek genital fenotipin oluşturulmasında önemli bir etkiye sahiptir. DHT ayrıca androgenik alopesi, akne ve benign prostat hiperplazisi patofizyolojisinde majör rol oynamaktadır.

Prostatın sempatik inervasyonu α -adrenerjik reseptörler aracılığıyla olur. Bu reseptörlerin prostat haricinde mesane, uretra, korpus kavernozum gibi ürener sistemin diğer bölümlerinde de etkinlik gösterdiği ve özellikle düz kas tonusunun düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. α -1 reseptörlerin 3 alt tipi bulunmaktadır. Normal prostatik dokudaki reseptörlerin %63'ü α -1A reseptörlerdir ve bu oran BPH'da %85'e kadar artış göstermektedir (Tablo 1) (4).

TABLO 1. Alfa adrenerjik reseptörlerin erkek genital yapılarındaki dağılımı. K Nasu ve ark. çalışmalarından uyarlanmıştır (4).

	α -1A	α -1B	α -1D
Prostat	% 63	% 6	% 31
Seminal vezikül	% 75	% 11.7	% 13.3
Korpus kavernozum	% 68.7	% 3.9	% 27.5
Vaz deferens	% 97	% 0	% 3

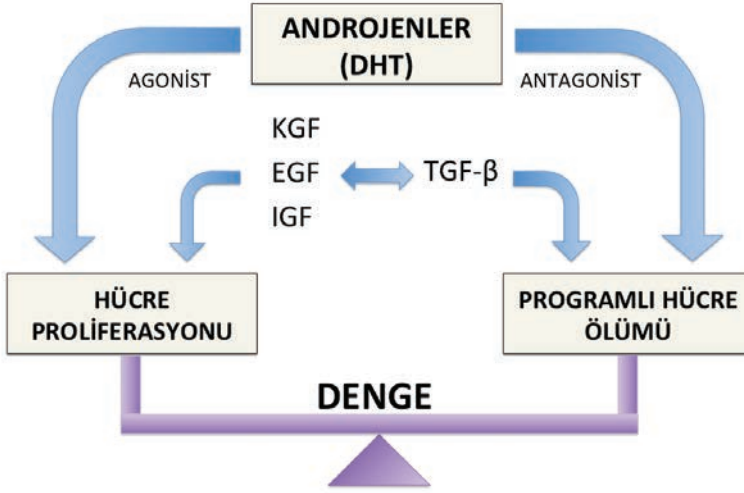
BPH ve Alt Ürener Sistem Semptomlarının Patofizyolojisi

BPH, prostatın periüretral transizyonel zondan köken alır. BPH oluşumunda statik ve dinamik obstrüksiyon olmak üzere iki temel mekanizma suçlanmaktadır. Prostatın hacimsel büyümesi statik obstrüksiyona yol açar, stromal yapılar, prostat kapsülü, periüretral bölge ve mesane boynundaki düz kasların kontraksiyonu dinamik obstrüksiyonu oluşturur (5).

BPH'li hastaların prostatik düz kas hücrelerinde düz kas ağır zincir miyozin downregülasyonu ve düz kas dışı miyozin zincir upregülasyonu izlenmektedir. Bu miyozin ekspresyon paterni yaygın olarak dediferensiyasyon düz kas hücrelerinde izlenmekte olup, proliferasyon ve normal hücre modülasyon yollarının bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir (6).

Normal prostatik dokuda androjenler programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ve proliferasyon arasında denge oluşturarak prostat hacminin belli bir oranda kalmasını sağlarlar. Androjenler bu kontrolü epidermal growth faktör (EGF), insülin-like growth faktör (IGF), tümör growth faktör- β 1 (TGF- β 1) gibi faktörler aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Bu moleküller düzenleyici mekanizmaların bozulmasıyla proliferasyon-apoptozis arasındaki denge, proliferasyon lehine bozulmakta ve prostatik hiperplazi ortaya çıkmaktadır.

Hiperplaziyle birlikte artmış düz kas tonusunun oluşturduğu mesane çıkım obstrüksiyonu (BOO) mesane fonksiyonunda ve yapısında değişikliklere sebep olur. Detrusör fonksiyonundaki bu değişiklikler klinik üroloji pratiğinde AÜSS olarak tanımlanan işeme, depolama ve işeme sonrası süreçte görülen irritatif ve obstrüktif semptomlara yol açar. Yapılan çalışmalarda prostat dokusundaki hacimsel artışın AÜSS ile zayıf korelasyon gösterdiği, prostat ve mesane boynunda artmış düz kas tonusunun hiperplaziyle birlikte uretral direnci oluştur-



Şekil 3. Androjenlerin kontrolünde olan ve büyüme faktörlerinin rol oynadığı hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki hassas denge. BPH'da bu dengenin proliferasyon lehine bozulduğu ileri sürülmektedir. DHT, dihidrotestosteron; EGF, epidermal büyüme faktörü; IGF, insülin benzeri büyüme faktörü; KGF, keratinosit büyüme faktörü, TGF- β , transforming büyüme faktörü-beta. Campbell üroloji 2007'den alıntılanmıştır (7).

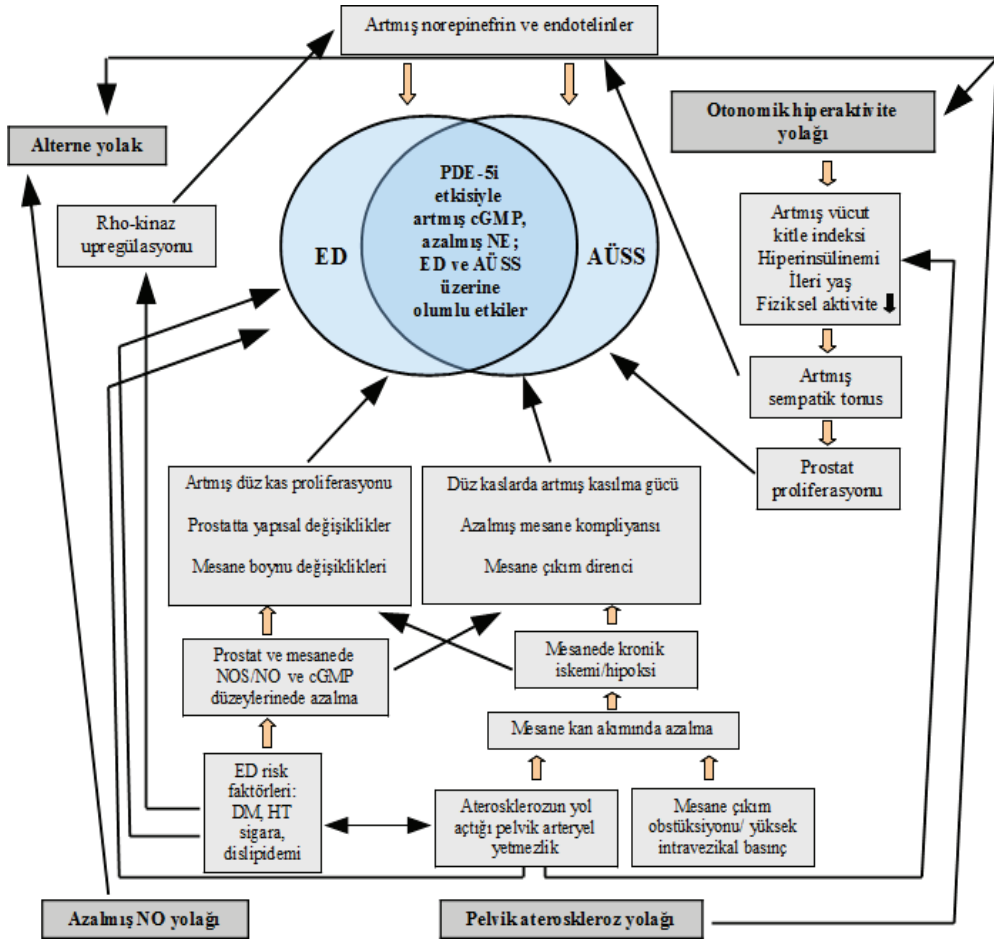
duğu ortaya konulmuştur (8). BPH 1. basamak tedavisinde kullanılan alfa adrenerjik reseptör blokerleri, esas olarak bu artmış kas tonusunu düzenleyerek etkinlik göstermektedir. Mesane ürotelyumu ve afferent sinirlerinde bulunan alfa adrenerjik reseptörlerin de AÜSS patofizyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir (9, 10).

Eretil Disfonksiyon ve AÜSS İlişkisinin Patofizyolojisi

Eretil disfonksiyon (ED), bir erkeğin en az 6 ay süreyle cinsel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmesinde yetersizlik olarak tanımlanmıştır (11). Geçmişte ED/AÜSS ilişkisinin sadece yaşlanma ile sınırlı olduğu düşünülmüş, ancak elde edilen verilerle, aralarındaki kompleks ilişki daha iyi anlaşılmıştır. Bugün patofizyolojik olarak 4 ortak mekanizmadan bahsedilmektedir.

1. Nitrik Oksit/ Nitrik Oksit Sentetaz/ Guanozin Monofosfat Yolağı

Cinsel uyarıyı takiben parasempatik sistem kontrolünde non-adrenerjik non-kolinerjik sinir uçlarında ve endotelde nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjinin L-strüline dönüştürülür ve bu dönüşüm sırasında NO oluşur. Memeli hücrelerinde NOS 3 izoformda bulunur. nNOS ve eNOS nöron ve endotel hücrelerinde bulunurken iNOS tüm hücre tiplerinde gösterilmiştir. nNOS ve eNOS aracılığıyla oluşturulan NO, kavernoza dokuda düz kas gevşemesini sağlayan ana mediatör olup, ereksiyonun başlatılmasından ve devamlılığının sağlanmasından sorumlu tutulmaktadır (13). NO hücre içinde guanilat siklazı aktive ederek cGMP sentezini sağlar. ED tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olan fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE5i) bu aşamada hücre içi cGMP yıkımını inhibe eder ve hücre içi cGMP seviyelerini arttırarak erektile fonksiyonları iyileştirir.



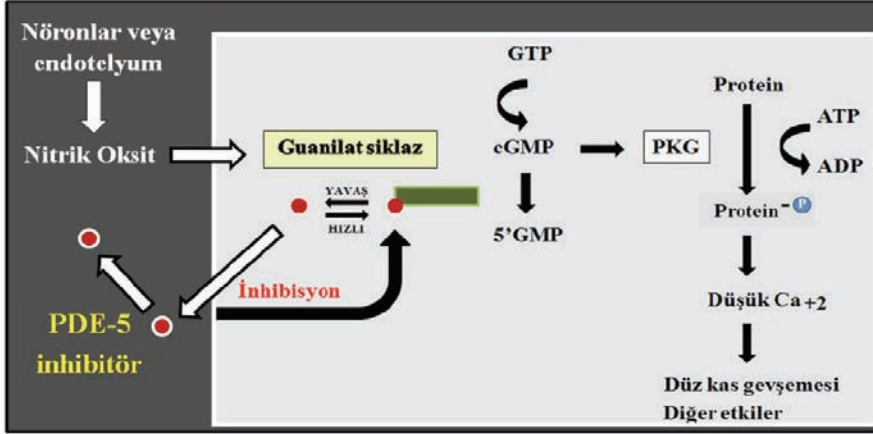
Şekil 4. AÜSS/ED ortak patofizyolojisinde rol oynayan temel mekanizmalar ve üzerinde en fazla durulan 4 muhtemel teori. Köhler-McVary 2009'dan uyarlanmıştır (12).

NO tıpkı kavernoza dokuda olduğu gibi prostat, mesane boynu ve uretrada düz kas gevşemesini indüklemektedir. Yapılan çalışmalarda NO'nun prostatik dokunun bütün kompartmanlarının otonomik inervasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (15). nNOS/eNOS oranı birbirinden bağımsız olarak ilerleyen yaş ve prostatik dokuda oluşan hiperplastik değişiklikler sonucunda azalmaktadır (16). Tüm bu değişikliklerin NO'nun aracılık ettiği ilişkili düz kas gevşemesini bozarak uretral direnci

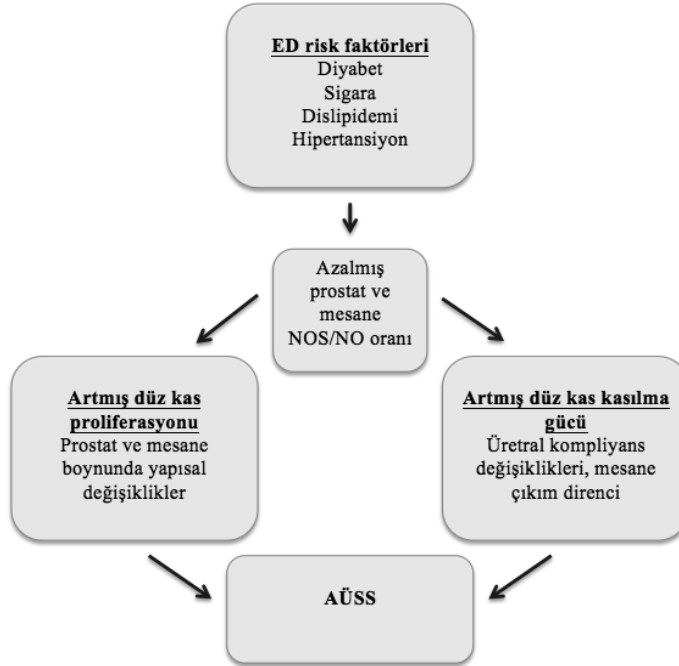
artmasına ve AÜSS oluşmasına yol açtığı düşünülmektedir (17).

2. Rho-Kinaz Upregülasyonu / Alternatif Yolların Aşırı Ekspresyonu

Sitoplazmik kalsiyum artışı sonrasında oluşan miyozin hafif zincir (MLC) fosforilasyonu düz kaslarda kasılmayı oluşturan temel mekanizmadır. Kalsiyum azalmasıyla gerçekleşen MLC defosforilasyonu ise gevşemeye sebep olur.



Şekil 4. Kavernozaal düz kas gevşemesinin regülasyonu ve PDE5i'lerinin etkisi. (GTP; guanozin trifosfat, cGMP; siklik guanozin monofosfat, PKG; protein kinaz G, ATP; adenozin trifosfat, ADP; adenozin difosfat) Seksüel Tıp – 2010'dan uyarlanmıştır (14).



Şekil 5. AÜSS/ED etiolojisinde NOS/NO yolu teorisi. Sistemik hastalıkların yol açtığı NOS/NO oranında azalma sonucunda oluşan değişiklikler. McVary ve ark. 2004'ten uyarlanmıştır (17).

Rho-kinaz yolağı, MLC defosforilasyonunu inhibe eden, kasılmanın devamlılığını hücre içi kalsiyum konsantrasyonu değişikliklerinden bağımsız olarak gerçekleştiren alternatif bir yoldur (18).

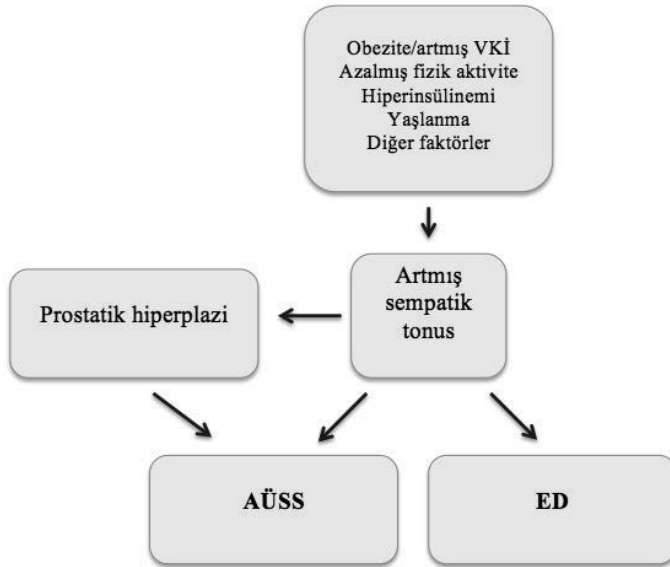
Rho, esas olarak küçük bir G proteinidir ve alt efektörü Rho-kinaz memelilerde alfa ve beta olarak 2 izoformda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Rho-kinaz izoformlarının artmış ekspresyon ve aktivitesinin kavernozaal düz kas hücre gevşemesini zorlaştırdığı, Rho-kinaz inhibisyonunun ise ereksiyona katkı sağladığı gösterilmiştir (19, 20). Deneysel mesane çıkım obstrüksiyonu (BOO) oluşturulmuş tavşanlarla yapılan çalışmalarda, kavernozaal dokuda Rho-kinaz izoformlarının ekspresyonunun arttığı, bunun yol açtığı düz kas tonusu artışının düz kas gevşemesini ve erektil fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (19, 21). Lin ve ark. çalışmalarında BOO oluşturulmuş tavşanlarda izlenen Rho-kinaz artışının, obstrüksiyonun giderilmesinden 8 hafta sonra normal düzeylere gelebileceğini ancak muhtemel kaver-

nozsal yapısal değişiklikler sonucunda düz kas gevşeme mekanizmalarının kalıcı olarak hasar gördüğünü bildirmişlerdir (22).

Konuyla ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmada, penil protez implantasyonu uygulanan BOO olan ve olmayan erkeklerden alınan kavernozaal doku örneklerinin fenilefrin ile kasılma / alfa bloker (doksazosin) ve Rho-kinaz inhibitörü (Y-27632) ile gevşeme cevapları değerlendirilmiştir. BOO olan grupta diğer gruba kıyasla fenilefrinle indüklenen kasılmanın daha fazla olduğu, alfa bloker ve rho-kinaz inhibitörlerinin ise kavernozaal düz kas hücrelerinde diğer gruba göre daha fazla gevşemeye yol açtığı bildirilmiştir (23).

3. Otonomik Hiperaktivite/ Otonomik Hiperrefleksi

Alfa adrenerjik reseptörlerin 1-a ve 1-d alt tiplerinin prostat ve mesane boynunda varlığı uzun zamandır bilinmektedir. Yaşlanmayla birlikte nitrinerjik reseptörlerde azalma, adrenerjik re-



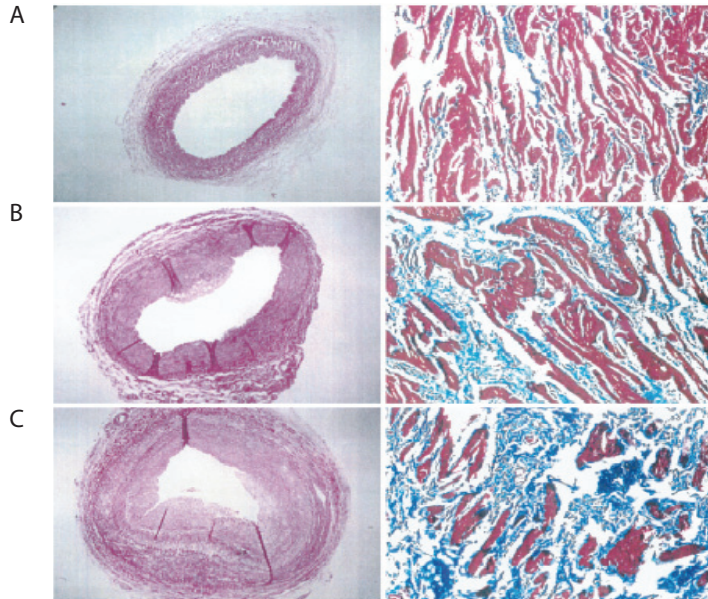
Şekil 6. AÜSS/ED patofizyolojisinde otonomik hiperaktivite teorisi. VKİ; vücut kitle indeksi. McVary ve ark. 2005'ten uyarlanmıştır (27).

septörlerde ise artış izlenir. Yaşlanmanın kavernoza dokuda fenilefrine kontraksiyon yanıtını arttırdığı, ileri yaş ED hastalarının serum epinefrin düzeylerinin genç hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (24). Mc Vary ve ark. çalışmasında prostat büyümesinin otonomik sinir sisteminin kontrolü altında olduğu ortaya konulmuş, tek taraflı sempatektomi/ parasempatektomi uygulanan deney hayvanlarında aynı taraflı prostat glandüler ve stromal yapılarında atrofi, karşı tarafta ise hiperplazinin geliştiği gösterilmiştir (25). Aynı araştırmacıların yayınladığı bir diğer çalışmada; sağlıklı bireyler ve AÜSS hastalarının kan basıncı nabız, plazma/idrar katetolamin düzeyleri gibi otonom sinir sistemiyle ilişkili verileri eğik masa testi kullanılarak karşılaştırılmış, artmış otonomik aktivitenin IPSS, yaşam kalitesi ve diğer parametrelerde AÜSS ile korelasyon gösterdiği, serum epinefrin artış düzeyinin prostat hacmini predikte edebileceği bildirilmiştir (17).

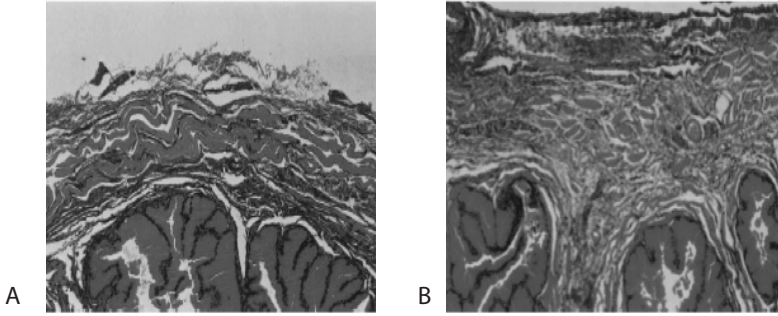
Genetik bakımdan spontan olarak hipertansif özelliği olan rat prostatının histolojik olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada, aşırı nöroendokrin aktivitenin spontan BPH oluşumuna yol açtığı ve hiperplaziyle birlikte kronik inflamasyonun oluştuğu bildirilmiştir (26). Tüm bu bilgilerin ışığında otonomik hiperaktivitenin hem AÜSS hem de ED patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülebilir.

4. Pelvik İskemi/ Pelvik Organ Disfonksiyonu

Ateroskleroz ve pelvik iskemiyin kavernoza dokuda oluşturduğu fibrotik değişiklikler, bugüne kadar birçok çalışmanın konusu olmuştur. Diyabet, koroner arter hastalığı gibi vasküler risk faktörlerinin varlığında kavernoza yapıların kan akımında erken dönemde değişiklikler izlendiği, azalmış kan akımının fibrozis ve ED ile ilişkili olduğu bilinmektedir (28, 29). ED'nin bu



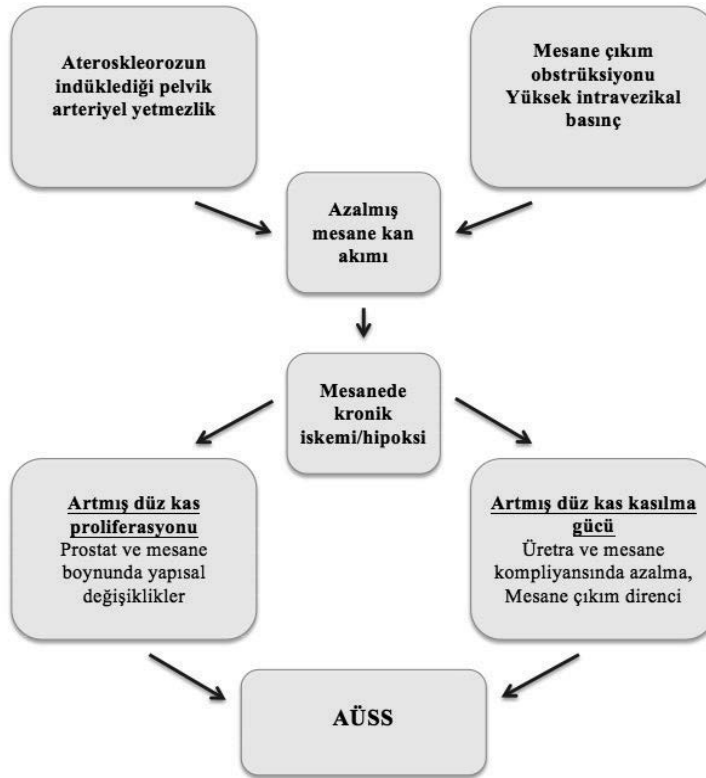
Şekil 7. Pelvik iskemiyin mesane detrusor kasında oluşturduğu değişikliklerin makroskopik ve mikroskopik görünümü A- normal mesane B- parsiyel iske mi C- şiddetli iske mi Azaidoi KM J Urol 1999'dan alıntılanmıştır (31).



Şekil 8. Pelvik iskemiyin prostatik dokuda oluşturduğu değişiklikler. A normal prostatik doku. B iske mi sonrası oluşan değişiklikler. Azaido 2003'ten alıntılanmıştır (33).

hastalarda ciddi sistemik vasküler hastalıklar oluşmadan iskemiyi öngörebileceği ve aslında buz dağının görünen kısmı olabileceği ileri sürülmüştür (30). Pelvik iskemiyin kavernoza l doku haricinde, prostat ve mesane detrusör

kasında da fibrozis oluşturduğu ve organ disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Tavşanlarla yapılan deneysel çalışmalarda aterosklerozun indüklediği pelvik iskemiden 16 hafta sonra detrusör düz kasında hacimsel azalma,



Şekil 9. AÜSS/ED patofizyolojisinde pelvik iske mi yolağı. Tarcan ve ark. çalışmalarından uyarlanmıştır (35).

mesane kompliyansında düşüş ve TGFβ1 ekspresyonunda artış izlenmiştir (31).

Kronik pelvik iskemik prostat ve kavernoza dokuda da detrusör kasında oluşan değişikliklere benzer etkiler oluşturmaktadır. İliyak arter balon injurisi oluşturulan tavşanlarda iskemik sonrası prostat kapsülünde incelme, glandüler yapılarda atrofi, stromal yapılar ve düz kaslarda fibrotik değişiklikler kaydedilmiş, düz kas tonusunda artış bildirilmiştir (32, 33) Erektile dokuda pelvik iskemik nNOS/eNOS aktivitesini azalttığı, iNOS aktivitesini arttırdığı ve kavernoza dokuda fibrozis oluşturduğu gösterilmiştir (34).

AÜSS ve Cinsel İşlev Bozukluğu Epidemiyolojisi

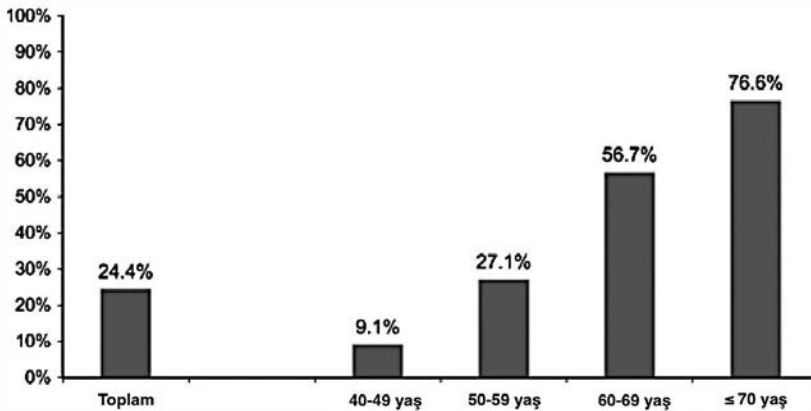
Yaşlanan erkekte AÜSS ve ED epidemiyolojik ilişkisi, bugüne kadar birçok geniş ölçekli çalışmada kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. İlerleyen yaş her iki patolojik durum için en önemli risk faktörüdür. Ayrıca diyabet, obezite, sigara/tütün bağımlılığı, hipertansiyon vb risk faktörleri ortak etiyolojide rol oynar. AÜSS'nin kendisi de ED için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (tablo 2) (36).

TABLO 2. AÜSS şiddeti ED olasılığını arttırmaktadır. MacFarlane ve ark. 1996'dan alıntılanmıştır (37).

IPSS	ED (RR)
0	1,0
1-7	1,29
8-19	2,19
>19	3,34

ED varlığı, AÜSS şiddetiyle ilişkilidir. Fransa'da yapılan toplum tabanlı bir araştırmada 50-80 yaş aralığında 2011 erkeğin sorgulama ölçekleri değerlendirilmiş, AÜSS ciddiyetiyle paralel olarak ED sıklığı ve şiddetini arttırdığı rapor edilmiştir (37).

Çok uluslu yaşlanan erkek takip çalışması (MSAM-7), batı toplumu genel popülasyonunda AÜSS-ED epidemiyolojik ilişkisini çok yönlü olarak ortaya koyan en önemli çalışmalar arasında gösterilmektedir (38). Yedi ülkeden 14.254 erkeğin dahil edildiği çalışmada; yaşlanan erkeğin, bilinen aksine cinsel olarak aktif olduğu (50-59 yaş % 92, 60-69 yaş % 83, 70-79 yaş % 65), öte yandan AÜSS şiddetinin yaştan bağımsız olarak cinsel aktivite oranını azalttığı bildirilmiştir. ED-AÜSS birlikteliği sırasıyla 50, 60



Şekil 10. Yaş aralıklarına göre Türkiye'de erkek pelvik disfonksiyonu prevalansı. Kendirci ve ark. çalışmalarından alıntılanmıştır (41).

ve 70'li yaşlarda % 54, % 84, % 91 olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın çarpıcı bir diğer sonucu ejakülasyon bozukluklarının (EJD) yaştan bağımsız, ancak AÜSS şiddetiyle doğru orantılı olarak kötüleştiğinin anlaşılmasıdır. Aynı çalışmanın Asya ayağında beş farklı ülkeden 1.155 erkek değerlendirmeye alınmış ve aynı yaş aralıklarında benzer oranlar bildirilmiştir (39).

Almanyada yapılan Cologne çalışmasında; ED'li olgularda AÜSS, diyabet, hipertansiyon, pelvik cerrahi vb. risk faktörleri değerlendirilmiş, AÜSS, ED'li olgularda % 72, ED olmayan grupta % 37 oranında saptanarak tüm risk faktörleri içinde ED ile en fazla birliktelik gösteren risk faktörü olarak tanımlanmıştır (40).

Ülkemizde konuyla ilgili en geniş kapsamlı prevalans çalışması Türk Androloji Derneği Erkek Cinsel Sağlığı Çalışma Grubu tarafından yapılmış, sonuçlar Erkek Pelvik Disfonksiyonu başlığı altında bildirilmiştir. On dokuz farklı şehirden 40 yaş üstü 2.730 erkeğin dahil edildiği çalışmada, Kendirci ve ark. tarafından uluslararası sorgulama formları ve ölçeklerle AÜSS, ED ve EJD değerlendirilmiş, erkek pelvik disfonksiyonu prevalansı % 24,4 olarak tespit edilmiştir. Aylık ortalama cinsel aktivite sayısının yaş, AÜSS, ED ve EJD ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (41).

AÜSS Tanı ve Değerlendirme

AÜSS, yaşlanan erkeğin sağlık problemleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Yapılan araştırmalarda, 45-80 yaş arası erkeklerde % 90 oranında değişen derecelerde AÜSS izlenmekte, 60 yaş üstü popülasyonun üçte birinde tedavi gerektiren orta-ağır AÜSS yakınmaları izlenmektedir (42). Amerika Birleşik Devletleri'nde AÜSS tanı ve tedavisi, yıllık 3,9 milyar dolarlık maliyet oluşturmaktadır (43). Günlük üroloji pratiğinin önemli bir kısmını oluşturan bu hasta grubu için Amerika ve Avrupa Üroloji Birlikleri tarafından tanısız değerlendirme ve tedavide yol gösterici olan kılavuzlar oluşturulmuş,

klinisyenler tarafından faydalanılan ve sürekli güncellenen bu kılavuzların AÜSS ile ilgili bölümleri son olarak 2014 ve 2015'te güncellenmiştir (44, 45).

Hikâye ve Fizik İnceleme

AÜSS; prostat büyümesi haricinde nörojenik mesane, uretral darlık, taş hastalıkları, enfeksiyonlar gibi üriner hastalıklarda izlenebilir. Bunların haricinde pelvik travma, nörojenik hastalıklar, ilaç yan etkileri gibi üriner sistem dışı sebeplerle de ortaya çıkabilir. Dikkatli bir sorgulama ve öykü değerlendirmenin ilk basamağını oluşturmalı, ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken durumlar akılda tutulmalıdır.

1. Sorgulama Formları

Her iki kılavuz da sorgulama formlarıyla hastaların semptom skorlarının hesaplanmasını ve yaşam kalitesi indeksinin ölçülmesini önermektedir. Ülkemizde bu amaçla, Türkçe geçerliliği yapılmış uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) kullanılmaktadır. IPSS toplam 8 sorudan oluşmakta, 1., 3., 5. ve 6. sorular depolama 2., 4. ve 7. sorular işeme semptomlarını sorgulamaktadır. Sekizinci soru semptomlara göre yaşam kalitesini değerlendirmektedir. Klinik kullanımda skor hesaplanarak hastalar; semptom düzeyi 0-7 puan hafif, 8-19 puan orta, 20-35 puan şiddetli olacak şekilde üç gruba ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda sorgulama formunun hastanın tek başına ya da hekim yardımıyla doldurulması arasında fark olmadığı bildirilmiştir (46). Aynı amaçla kullanılacak bir diğer sorgulama formu Danimarka prostat semptom skoru (Dan-PSS) olup 24 sorudan oluşmaktadır. Soru sayısının fazla, soruların kapsamlı olması yaşlı hastalarda uygulanmasını zorlaştırmaktadır.

AÜSS'li hastalarda cinsel sağlık mutlaka değerlendirilmeli, tedavi öncesi ED sorgulanmalıdır. Rosen ve arkadaşlarının oluşturduğu, Türk Androloji Derneği tarafından Türkçe geçerliliği yapı-

lan uluslararası erektil fonksiyon sorgulama formu (IIEF) bu konuda klinisyene yardımcıdır (47). Toplam 15 sorudan oluşan IIEF-15, ve kısaltılmış versiyonu IIEF-5 ile hastaların erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, cinsel ilişki tatmin ve genel tatmini değerlendirilmelidir. Klinik pratikte 6 sorudan oluşan IIEF-5 (30 puan) daha yaygın olarak kullanılmaktadır. IPSS ve IIEF dışında yaşam kalitesi indeksi, yaşlanan erkek sorgulama formu (AMS) ejakülasyon tanısız değerlendirme aracı (PEDT) hastaları değerlendirmede yardımcı olmaktadır. Avrupa kılavuzları en az 3 günlük işeme frekansı kayıtlarını içeren işeme günlüğü değerlendirmesini önermekte, Amerika kılavuzu ise noktüri yakınması baskın olan seçilmiş hastalarda yapılmasını önermektedir.

2. Fizik Muayene

Dikkatli bir fizik muayene, AÜSS ayırıcı tanısında son derece önemlidir. parmakla rektal inceleme değerlendirmenin rutin bir parçası olarak her iki kılavuzda da önerilmektedir ancak elde edilen bilgilerin kısıtlı ve yanıltıcı olabileceği akılda tutulmalıdır. Hastalarda suprapubik dolgunluk, meatal stenoz gibi kolaylıkla anlaşılabilen klinik durumlar incelenmeli, nörolojik defisitlerde nöromüsküler işlev ve anal sfinkter tonus değerlendirmesi yapılmalıdır.

İdrar Analizi

AÜSS etiyojisinde rol oynayan prostat dışı hastalıklar, üriner enfeksiyonlar taş hastalığı gibi sık karşılaşılan durumlarda dipstik test veya mikroskopi ile idrar analizi her iki kılavuzda önerilen tetkikler arasındadır.

Serum Kreatinin ölçümü

Hidronefroz varlığı, renal yetmezlik yada üriner retansiyon şüphesi gibi özel durumlar haricinde AÜSS başlangıç değerlendirmesinde serum kreatinin düzeyi ölçümü iki kılavuzda da önerilmemektedir.

Serum PSA ölçümü

Prostat kanseri tanı ve takibinde rutin olarak kullanılan PSA testi, BPH, akut üriner retansiyon (AUR), prostatitler, üriner kateterizasyon gibi kanser dışı birçok durumda da artış göstermektedir. PSA'nın BPH'ya bağlı obstrüksiyonu öngörmeye önemli bir test olduğu, PSA ile klinik progresyon arasında doğrusal bir ilişkinin varlığı bilinmektedir (48). Prostat kanseri tanısının tedavi yaklaşımını değiştireceği düşünülen ve yaşam beklentisi olan hastalarda, kılavuzlar PSA ölçümünü önermektedir. AÜSS tedavisinde kullanılan bazı ilaçların PSA değerini değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalı, bu hastalarda medikal tedavi öncesi bazal PSA değerinin kaydedilmesinin önem arz ettiği akılda tutulmalıdır.

Görüntüleme

Yapılan çalışmalarda BPH'lı hastalarda normal popülasyona göre üst üriner sistem patolojileri açısından belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir (49). Ürolitiazis, ürotelyal tümör, hematüri, renal yetmezlik şüphesi vb. durumlar haricinde AÜSS olgularında üst üriner sistem görüntülemesi önerilmemektedir. Transrektal veya transabdominal prostat görüntülemesi sadece medikal tedavi tercihinde yardımcı olacaksa yada cerrahi planlanıyorsa uygulanmalıdır.

İdrar Akım Çalışması

AÜSS'li olgularda idrar akım çalışmaları, Amerikan kılavuzlarında opsiyonel olarak önerilirken Avrupa kılavuzlarında kolay uygulanması, non-invaziv ve ucuz olması sebebiyle mutlaka yapılması önerilen testler arasındadır. 150 ml ve üzeri idrar varlığında anlamlı kabul edilen testin en önemli parametresi olan tepe akım hızının (Q_{max}) ≥15ml/sn değeri normal kabul edilmekte, bu değerin altındaki ölçümler obstrüksiyonu düşündürmektedir. Akış paterni aynı zamanda uretral darlık-AÜSS ayırımında da yol göstericidir.

Rezidüel İdrar Ölçümü (PVR)

Ultrasonografi yada kateterizasyon ile post-voiding idrar ölçümü her iki kılavuzda da rutin değerlendirmenin bir parçası olarak önerilmektedir. AÜSS'li olgularda 50 cc ve üzeri rezidüel idrar varlığı obstrüksiyonu düşündürmelidir. Yapılan çalışmalarda ilk değerlendirmede tespit edilen yüksek rezidüel idrar hacminin, ilerleyen dönemde semptomların kötüleşme riskini arttırdığı bildirilmiştir (50, 51). Rezidü idrar monitörizasyonunun AUR'u öngörmede önemli olduğu, antikolinergik tedavi alan hasta grubunda bu değerlendirmenin daha da önem arzettiği akıld tutulmalıdır.

Basınç Akım Çalışmaları/Ürodinami

Basınç akım çalışmaları invaziv işlem olması nedeniyle kılavuzlarda sadece birkaç spesifik hasta grubunda önerilmektedir. Nörolojik mesane işlev bozukluğu düşünülen yada başarısız invaziv tedavi öyküsü olan hastalarda, veya cerrahi düşünülen ve idrar hacmi <150 ml, rezidü idrar hacmi >300 ml olgularda, ayrıca 50 yaş altı/80 yaş üstü AÜSS hasta grubunda tercih edilmelidir.

Uretrosistostopi

İnvaziv girişim olması nedeniyle uretrosistostopi her iki kılavuzda da sadece makroskopik hematüri, mesane veya uretral patoloji şüphesi gibi durumlarda klinisyenin tercihine bırakılmış olup, rutin incelemede önerilmemektedir.

AÜSS Tedavilerinin Cinsel Yaşam Üzerine Etkisi

AÜSS tedavisinin yıllar içinde evrimi

1970'lere kadar BPH'ya bağlı AÜSS'nin geçerli tek tedavisi, cerrahi olarak prostatın çıkarılmasıydı. 1976'da Caine ve ark. non-selektif bir alfa bloker olan fenoksibenzaminin, BPH'nın semp-

tomatik tedavisinde etkin olduğunu göstermiş, hemen ardından α -1 selektif kısa etkili prazosin ve sonrasında hâlihazırda reçete edilen uzun etkili terazosin doksazosin preparatları klinik uygulamaya girmiştir (52). 1996'da tamsulosin piyasaya sürülmesiyle birlikte, medikal tedaviler cerrahiye önemli bir alternatif haline gelmiş, sonraki yıllarda benzer etkinlik gösteren alfuzosin ve silodosin preparatlarıyla ilaç pazarı daha da genişletilmiş, medikal tedaviler yaygınlık kazanmıştır. Bugün alfa bloker tedaviler, güvenlik, etkinlik ve tolerabilite üstünlükleri nedeniyle BPH'ya bağlı AÜSS'de ilk seçenek ilaçlar olarak kılavuzlar tarafından önerilmektedir.

Öte yandan prostatik hiperplazinin uzun zamandır bilinen androjen bağımlı patofizyolojisi, anti-androjen tedavilerini klinik uygulamaya sokmuş, ilk olarak finasterid 1992'de bu amaçla kullanılmaya başlanmış, 2002'de dual etkili dutasterid tedavideki yerini almıştır.

AÜSS'nin ED ile epidemiyolojik ilişkisi ve ortak patofizyolojisi, klinisyenleri terapötik ilişkiyi araştırmaya yöneltmiş, ED tedavisinde kullanılan preparatların AÜSS'de etkinliği ve kombinasyon tedavileri son 10 yılda birçok farklı araştırmanın konusu olmuştur.

AÜSS Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Alfa blokerler

Prostatik düz kas hücrelerinde noradrenalin, α -1 adrenoseptörlere bağlanarak kontraksiyon oluşturmaktadır. α -1 reseptör blokerleri, bu reseptörlere bağlanıp düz kas gevşemesi oluşturarak prostatik tonusu ve BOO'yu azaltırlar. Bu amaçla birbirlerine benzer etkinlik gösteren doksazosin, alfuzosin, tamsulosin silodosin ve terazosin preparatları AÜSS 1. basamak tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Bu ilaçlar prostat hacmini değiştirmez, AUR riskini azaltmazlar (50). Prostat hacmi 40 ml'den düşük olgularda daha yüksek semptomatik etkinlik gösterirler (53). Literatürde alfa blokerlerin etkinliğini inceleyen plasebo

kontrollü çalışmalarda IPSS'te ortalama % 30-40 oranında düzelme, Qmax'ta % 20-25 oranında artış görüldüğü bildirilmiştir. (54, 55).

İlaçların etkinliği alındığı andan itibaren başlamakta, maksimum semptomatik düzelme birkaç hafta sonra izlenmekte, etkinlik çoğunlukla 4 yıl boyunca devam etmektedir. Progresyon üzerine etkisiz olan bu ilaçları kullanan hastaların bir kısmına daha sonra kombinasyon tedavileri yada cerrahi tedavi önerilmektedir

Alfa bloker ilaçların en sık görülen yan etkileri halsizlik, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. Bu etkiler sistemik vazodilatasyona bağlı olup, doksazosin ve terazosinde daha sık izlenmektedir. Silodosinin hipotansif etkisinin ise plasebo düzeyinde olduğu bildirilmiştir (56).

Literatürde alfa bloker tedavisinin erektil fonksiyonları hem olumlu hem de olumsuz yönde etkilediğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Mekanistik olarak alfa bloker tedavisinin erektil fonksiyonlar üzerine olumsuz etki göstermesi beklenmez. Aksine alfa blokerler erektil fonksiyonları bir miktar düzeltebilir. Alfuzosin ve sildenafil kombinasyon tedavisinin etkinliğini inceleyen bir çalışmada sadece alfuzosin verilen olguların IIEF skorlarında 12 haftanın sonunda % 16,7'lik düzelme, sildenafil grubunda % 48,7, kombinasyon grubundaysa % 58,6 düzelme bildirilmiştir (57). Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde ise doksazosin terazosin ve tamsulosinin erektil fonksiyonları anlamlı düzeyde etkilemediği, alfuzosinde de olumlu etkinin %1-2 civarında olduğu bildirilmiştir (58).

Alfa bloker kullanan hastalarda ejakülatuar fonksiyonlar üzerine de olumlu ve olumsuz etkinlik bildirilmiştir. AÜSS ve prematür ejakülasyon birlikteliğinin değerlendirildiği küçük hasta gruplu bir çalışmada, tamsulosinin idrar akışında semptomatik iyileşmenin yanısıra ejakülasyon süresini uzattığı ileri sürülmüştür (59). Öte yandan tamsulosin ve silodosin kullanan hastalarda, daha önceleri retrograd eja-

külasyon olarak bilinen, son dönemde anejakülasyon olarak tanımlanan önemli bir yan etki mevcuttur ve bu yan etkinin tamsulosin 0,4 mg dozunda % 6, 0,8 mg'da % 10, silodosin 8 mg kullanan olgularda % 28,1 oranlarında izlendiği bildirilmektedir (60, 61).

5-alfa redüktaz inhibitörleri (5-ARİ)

5- alfa redüktaz enzimi, prostatik stromal hücrelerde testosteronun daha potent formu olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü sağlar. Enzimin 2 izoformu mevcuttur; yaygın olarak kullanılan ilaçlardan finasterid yalnızca tip-1'i inhibe ederken dutasterid her iki izoformu da (dual-etki) inhibe eder. Bu ilaçlar enzim inhibisyonu sonrasında intraprostatik testosteron düzeyini düşürerek etkinlik gösterirler. 5-ARİ tedavisiyle 6-12 aylık dönemde prostatta % 20-30 küçülme, serum PSA düzeylerinde % 50 azalma, IPSS'te %15-30 düzelme, Qmax'ta % 1,5-2 ml/sn artış izlenmektedir (62). Yayınlanan çalışmalarda prostat hacmi 40 ml ve üstü olgularda finasterid veya dutasterid kullanımıyla AUR riskinin %57, cerrahi tedavi ihtiyacının finasterid ile % 34, dutasterid ile % 48 azaldığı bildirilmiştir (63, 64). Bu nedenle büyük prostat hacimli olgularda (>40 ml) her iki kılavuzda da 5-ARİ kullanımı önerilmektedir (65).

AÜSS tedavisi haricinde, prostatik hiperplaziye bağlı tekrarlayan hematüri izlenen hastalarda Amerikan kılavuzları 5-ARİ kullanımını önermektedir. 5-ARİ tedavisinin, cerrahi öncesinde verilmesinin, cerrahi sırasında oluşan kanamayı etkilemediği bildirilmiştir (66).

Finasteridin uzun dönem etkinliğini inceleyen PLESS çalışmasında AÜSS'li 3.040 olgu finasterid ve plasebo gruplarına ayrılarak incelenmiş, 4 yıllık değerlendirme sonucunda plaseboyla kıyaslandığında finasterid alan grupta hem AUR riski hem de cerrahi tedavi ihtiyacının yarı yarıya azaldığı bildirilmiştir (51).

Literatürde prostat kanserinden korunma amacıyla yapılmış 2 büyük çalışmanın 5-ARİ

TABLO 3. Karşılaştırmalı çalışmada dutasterid ve finasterid kullanımıyla ilişkili en sık karşılaşılan yan etkiler. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farkın izlenmediği rapor edilmiştir. Andriole ve ark.2003'ten uyarlanmıştır (69).

	Dutasterid (%)	Finasterid (%)
ED	7	8
Libido azalması	5	6
EjD	1	1
Jinekomasti	1	1
Baş ağrısı	1	1
Baş dönmesi	<1	1
Yorgunluk/Kırgınlık	1	1

kullanan hasta gruplarında, plaseboyla kıyasla yüksek riskli prostat kanseri insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Herhangi bir nedensel ilişki bulunamasa da, 5-ARİ kullanan hastalarda daha yakın PSA monitörizasyonu ve klinik takip önerilmektedir (67, 68).

5-ARİ tedavisiyle, alfa bloker tedaviden farklı olarak cinsel işlevler üzerine daha fazla olumsuz etki gözlenmektedir. ED, EjD, libido azalması, jinekomasti, memede hassasiyet gibi yan etkiler dutasterid ve finasterid kullanımında izlenebilir. Bu yan etkiler, iki preparat arasında karşılaştırılabilir düzeylerde (tablo 3 ve 4) (69)..

Kombinasyon tedavileri

Alfa bloker ve 5-ARİ kombinasyon tedavisi, hem semptomlar üzerine sinerjistik etki, hem de hastalığın progresyonunu önleme amacıyla ortaya çıkmıştır. Özellikle büyük prostat hacimli orta-ağır düzeyde AÜSS yakınmaları olan olgularda her iki kılavuzda da kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Literatürde MTOPS, SMART-1, PREDİCT ve COMBAT çalışmaları gibi yayımlanmış birçok geniş seride değişik kombinasyon tedavilerinin AÜSS'li olgularda etkileri değerlendirilmiştir.

MTOPS çalışmasında, 50 yaş üstü AÜSS yakınmaları olan 3.047 olguya, finasterid, doksazosin, plasebo ve doksazosin-finasterid kombinasyon tedavileri verilmiş ve 4 yıl süren değerlendirmenin ardından, kombinasyon tedavisinin hem klinik progresyonu önlemede, hem de semptomatik iyileşmede monoterapiye üstün olduğu bildirilmiştir. Kombinasyon tedavisi verilen olgularda hafif düzeyde EjD artışı haricinde monoterapiye benzer yan etki oranları bildirilmiştir (50).

Dutasterid-tamsulosin kombinasyonunun değerlendirildiği çok merkezli bir diğer çalışma olan COMBAT çalışmasında, 50 yaş IPSS skoru ≥ 12 olan kontrol 4.844 olguya, plaseboyla kontrol grubu oluşturulmadan monoterapi ve

TABLO 4. Randomize kontrollü çalışmalarda AÜSS medikal tedavilerinde izlenen cinsel yan etkiler. Mirone ve ark. 2011'den alıntılanmıştır (68).

		ED (%)	EjD (%)	Libido azalması
Alfa Blokörler	Alfuzosin	3	-	1
	Doksazosin	4	0	3
	Tamsulosin	4	10	-
	Terazosin	5	1	3
	Silodosin	-	28	-
	Plasebo	4	1	3
5-ARİ	Dutasterid	7.3	2.2	4.2
	Finasterid	8.1	4.5	6.4

kombinasyon tedavileri verilmiş, MTOPS çalışmasına benzer sonuçlar bildirilmiştir. İlaçla ilişkili yan etki oranı kombinasyon kolunda hafif yüksek bulunsa da, yan etki nedeniyle ilacı tedaviyi bırakma oranları her tüm hasta gruplarında benzer bulunmuştur (70).

AÜSS – ED ortak tedavisinde PDE5 inhibitörleri

AÜSS-ED arasındaki patofizyolojik ilişki ortaya konulduktan sonra tedavinin de ortak olabileceği düşüncesi belirmiş ve bu konuda birçok farklı araştırmanın sonuçları bildirilmiştir. Bir PDE5i olan ve esas olarak ED tedavisinde kullanılan tadalafilin AÜSS tedavisi için FDA onayı almasıyla birlikte bu ilaçların monoterapi yada kombinasyon tedavilerindeki etkinliğine yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Avrupa kılavuzlarındaki son güncellemede (Mart 2015) tadalafil, ED'li olsun olmasın tüm hasta gruplarında AÜSS tedavisi için önerilmektedir.

Her ne kadar kısa etkili PDE5i (sildenafil, vardenafil) ile yapılan klinik çalışmalarda AÜSS üzerine olumlu etkiler bildirilse de, farmakokinetik kısıtlılıklar nedeniyle bu preparatlar klinik kullanımda yaygınlık kazanamamıştır.

Sildenafil

Literatürdeki ilk çalışmalar ED tedavisinde olduğu gibi, AÜSS tedavisinde de sildenafil sitrat ile yapılmıştır. Sairam ve ark. 2002'de yaptıkları çalışmada ED tedavisi için lüzum halinde (on-demand) sildenafil tedavisi verilen olguların 3 aylık IIEF ve IPSS sonuçlarını incelemiş, IPSS skorlarında ağır AÜSS'li olgularda orta, orta AÜSS'li olgularda hafif düzeye gerileme gözlemlemişlerdir. Çalışmanın ilgi çekici yanı, ereksiyonda düzelme izlenmeyen olgularda da IPSS skorunda düzelmenin gösterilmesidir (71).

Plasebo kontrollü, çift kör dizayn edilmiş çalışmalarında McVary ve ark., IIEF skoru ≤ 25

IPSS skoru ≥ 12 olan 45 yaş ve üstü olgularda sildenafilin etkinliğini incelemiş, plaseboya kıyasla hem IIEF hem de IPSS skorlarında anlamlı düzelme gözlemişlerdir (72).

Vardenafil

AÜSS olgularında tek başına veya alfa bloker kombinasyonu ile vardenafil tedavisinin etkinliğini inceleyen ilk çalışmada Stief ve ark., Almanya'nın on altı farklı merkezinden olguların dahil edildiği randomize çift kör dizayn edilen araştırmalarında, günlük 10 mg vardenafil ile plasebonun IIEF, IPSS ve Qmax üzerine etkilerini incelemişlerdir. Sekiz haftalık tedavi sonrasında çalışmanın vardenafil kolunda IPSS'te 5,9 düzelme, plasebo kolunda 3,6 düzelme, IIEF ve yaşam kalitesi ölçüğünde istatistiksel anlamlı artış bildirilmiştir. Qmax düzeyinde anlamlı düzelme kaydedilmemiştir (73).

Alfa bloker tedaviye vardenafil eklenmesinin etkinliğini inceleyen bir diğer çalışmada tamsulosin 0,4 mg tedavisine vardenafil 10 mg/plasebo eklenmiş ve sonuçları karşılaştırılmıştır. On iki haftanın sonunda kombinasyon verilen olgularda IPSS'te 3,11, IIEF skorunda 2,61 düzelme, Qmax ve Qave. değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış izlenmiştir (74).

Udenafil

Literatürde AÜSS olgularında udenafil kullanımıyla ilgili çalışmalar sınırlıdır ve hâlihazırda randomize kontrollü çalışma bildirilmemiştir. PDE5i'leri arasında en sık udenafilin reçete edildiği Güney Kore'de yapılan açık uçlu klinik çalışmada, herhangi bir alfa bloker kullanan 120 olguya haftada en az bir kez 100 mg udenafil tedavisi verilmiş, 8 haftanın sonunda sonuçlar değerlendirilmiştir. Kan basıncı, kalp hızı gibi kardiyak parametrelerde önemli bir yan etki izlenmeyen olgularda başlangıç değerlerine göre IPSS skorunda 2,8, IIEF skorunda 6,37 düzelme bildirilmiştir (75).

Tadalafil

PDE5i'lerinin AÜSS olgularındaki etkinliğine yönelik çalışmalarda en kapsamlı incelenen molekül tadalafildir. Uzun etki süresi, yüksek biyoyararlanım ve ED tedavisinde yaygın olarak güvenle kullanılmasıyla oluşan klinik tecrübe, bu durumun sebepleri arasında sayılabilir.

AÜSS'de tadalafilin etkinliğine yönelik çok merkezli çift kör plasebo kontrollü ilk çalışma 2007'de yayınlanmıştır. 281 olgunun dâhil edildiği çalışmada, 45 yaş ve üstü AÜSS ve ED'si bulunan olgulara ilk 6 hafta boyunca 5 mg tadalafil verilmiş, sonraki 6 hafta boyunca doz 20 mg'a yükseltilmiştir. On ikinci hafta daha belirgin olmak üzere hem 6. hem de 12. haftada IPSS skorlarında anlamlı düzelme izlenmiş, ancak idrar akım çalışmaları ve rezidüel idrar parametrelerinde değişiklik izlenmemiştir (76).

Tadalafilin AÜSS tedavisindeki en düşük etkin dozunun araştırıldığı plasebo kontrollü ilk çalışmada 1.058 olguya 12 hafta boyunca 2.5 mg, 5 mg, 10 mg ve 20 mg tadalafil verilerek sonuçları değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi skorunun tüm gruplarda arttığı, IPSS skorlarındaki düzelmelerin 5 mg ve üzeri dozlarda anlamlı düzeyde olduğu, idrar akım parametrelerinde ise anlamlı değişiklik izlenmediği bildirilmiştir (77).

Bu çalışmadan 1 yıl sonra yayımlanan, 581 erkeğin dâhil edildiği bir diğer doz bulma çalışmasında; plasebo grubuyla 2,5, 5, 10 ve 20 mg dozlarında tadalafil verilen olgular karşılaştırılmıştır. Önceki çalışmada olduğu gibi, tadalafil 5, 10 ve 20 mg dozlarında IPSS'te anlamlı oranda düzelme kaydedilmiş, Qmax ve rezidüel idrar parametrelerindeki düzelmeler istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır (78).

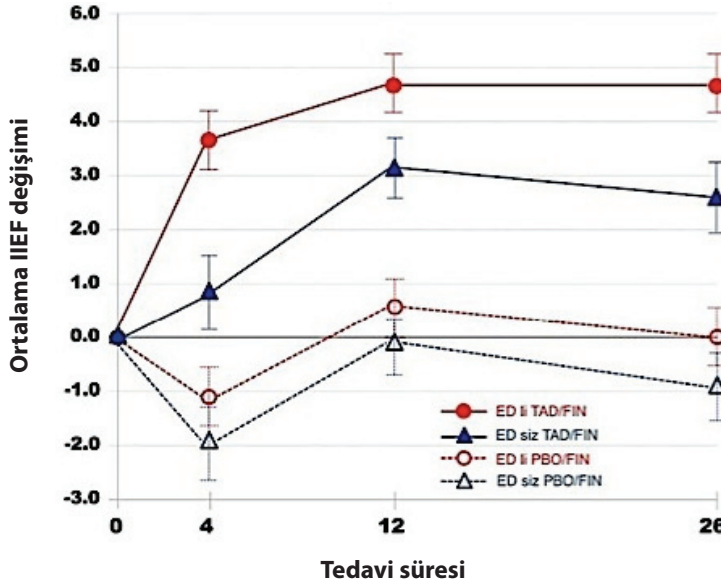
İdrar akım parametrelerine bakıldığında, tadalafilin Qmax değerlerinde en az tamsulosin kadar düzelme sağladığı ileri sürülmektedir. AÜSS+ED'li olgularda 5mg tadalafil, 0,4 mg tamsulosin ve plasebonun karşılaştırıldığı, 12 haftalık uluslararası bir çalışmada, tadalafil ve tamsulosin tedavi gruplarında 1. haftadan itibaren

ren IPSS, IIEF yaşam kalitesi ve tedaviden tatmin parametrelerinde anlamlı düzelme kaydedilmiş, tadalafil grubunda izlenen Qmax artışının, tamsulosin grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Tadalafil grubunda 2,4 ml/s; p=0.009, tamsulosin grubunda 2,2 ml/s; p=0,014) (79).

AÜSS'de tadalafil kullanımını inceleyen araştırmaların karşılaştırıldığı bir meta-analiz 2012'de yayınlanmış olup, farklı dozlarda tadalafil ve plasebo verilen olgular BPH ve BPH+ED alt gruplarına ayrılarak değerlendirilmiştir. Plaseboyla karşılaştırıldığında IIEF ve IPSS skorlarında tüm çalışmalarda ve alt gruplarda anlamlı düzelme bildirilmiştir. 5 mg tadalafilin etkinliğinin ele alındığı 4 çalışmada Qmax artışının da anlamlı düzeyde olduğu görülmüş, AÜSS tedavisinde tadalafilin optimum dozunun 5 mg olabileceği sonucuna varılmıştır. Güvenlik ve yan etki profili incelendiğinde, farklı dozlarda tadalafil verilen 2.338 olgunun % 12,6'sında, plasebo verilen 1.157 olgunun % 4,8'inde yan etki izlendiği kaydedilmiştir (80).

5-ARİ tedavisinin erektil fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri son yıllarda daha çok sorgulanmaktadır. Bu olumsuz etkileri gidermek amacıyla AÜSS/ED olgularında 5-ARİ+PDE5i kombinasyonları klinik uygulamada yaygınlık kazanmaktadır. AÜSS+ED olgularında 5-ARİ tedavisine PDE5i eklenmesinin 26 haftalık sonuçlarının değerlendirildiği güncel bir çalışmada 5 mg tadalafil + 0,5 mg finasterid kombinasyonu plasebo+finasterid kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. ED olan ve olmayan AÜSS olgularının tamamında IIEF skorlarında artış izlenmiştir. Cinsel yan etki oranı düşük, iyi tolere edilen kombinasyon tedavisinin AÜSS'yle birlikte ED tariflemeyen hastalarda da erektil fonksiyonlarda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (81).

Tüm PDE5i'lerinin tek başlarına yada alfa bloker kombinasyonu ile etkinliğini değerlendiren çalışmaların incelendiği önemli bir meta-analiz 2012'de yayınlanmıştır. PD-5i/plasebo karşılaştırmasının yapıldığı 7, kombinasyon/



Şekil 11. Finasterid tedavisi verilen, ED olan ve olmayan olgularda tadalafil kombinasyonunun plaseboyla karşılaştırılması. Glina ve ark. 2015'ten uyarlanmıştır (81).

plasebo karşılaştırmasının yapıldığı 5 rando-mize kontrollü çalışmanın incelendiği meta-analizde, PDE5i'leri, plaseboya kıyasla IPSS'te 2,8, IIEF skorlarında 5,5 puanlık düzelleme sağ-larken Qmax üzerine anlamlı etkinlik izlenmemiştir. Kombinasyonların plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmalarda ise IPSS'te 1,8, IIEF skorlarında 3,6 puanlık düzelleme izlenmiş, Qmax oranında anlamlı artış (+1,5) bildirilmiştir (82).

PDE5i, AÜSS tedavisinde ED varlığına bakıl-maksızın, tek başlarına yada diğer ilaçlarla kom-bine edilerek kullanılması önerilen, güvenlik ve etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır. Özellikle pros-tatik büyümenin nispeten daha sınırlı olduğu, genç, vücut kitle indeksi normal olgularda ilaç etkinliğinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (80). Bu ilaçlar hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir, yayımlanan birçok çalışmada yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranları ih-mal edilebilecek düzeydedir. Tadalafil 5 mg, Amerika ve Avrupa sağlık örgütlerinin (FDA, EMA) ardından ülkemizde AÜSS tedavisi için

ruhsatlandırılmış olup önümüzdeki yıllarda alfa bloker tedavilerinin yanı sıra PDE5i-5-ARİ kombinasyonlarının, üçlü kombinasyonların, daha fazla çalışmaya konu olacağı öngörülmektedir.

Sonuç

Son 20 yılda biriken patolojik ve epidemiyolojik veriler, BPH'nın yol açtığı klinik tablonun AÜSS olarak tanımlanmasına yol açmıştır. Son 10 yılda ortaya konulan çalışmalarla, AÜSS ve cinsel işlev bozuklukları arasında çok daha yakın ve tümleşik bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Her iki patoloji de aynı yaş grubunu etkilemekte, benzer risk faktörleri taşımaktadır. Patofizyolojik ve epidemiyolojik benzerlik, klinik bağlantı sorusunu gündeme getirmiş, her iki patolojinin tedavisinde kullanılan ilaçların kombinasyon uygulamalarında etkinlikleri araştırılmıştır. Bugün global perspektif, AÜSS, ED ve EjD'nin erkek pelvik disfonksiyonu başlığı altında tek bir klinik tablo olarak değerlendirilmesi yönündedir.

Yapılan araştırmalarda yaşlanan erkeğin cinsel olarak aktif olduğu ve AÜSS'nin ED için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bu iki klinik durumun eş zamanlı tedavisinin, hastaların yaşam kalitesine daha fazla katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

Kaynaklar

1. Anafarta K. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Temel Üroloji, 3. baskı. Editör: Anafarta K. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2007; 12-13.
2. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's anatomy for students, 3rd edition. Editor: Standing S. Churchill, Livingstone 2005; 780-782.
3. de Lamirande E. Semenogelin, the main protein of the human semen coagulum, regulates sperm function. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Feb; 33(1): 60-8.
4. Nasu K, et al. Quantification and distribution of α -1 adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol.* 196(19): 797-803
5. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H: Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immuno-enzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol* 1992; 147:1167-1170.
6. Lin VK, Wang D, Lee IL, Vasquez D, Fagelson JE, McConnell JD. Myosin heavy chain gene expression in normal and hyperplastic human prostate tissue. *Prostate* 2000; 44(3):193-203.
7. Roehrborn CG, McConnell JD. Benign prostatic hyperplasia: Etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history. Eds: Wein AJ. Campbell-Walsh Urology, 9th, Elsevier, Philadelphia 2007. p 2575.
8. Bosch JL, Kranse R, van Mastrigt R, Schroder FH. Reasons for the weak correlation between prostate volume and urethral resistance parameters in patients with prostatism. *J Urol* 1995;153:689-93.
9. Yokoyama O, Ito H, Aoki Y, Oyama N, Miwa Y, Akino H. Selective 1A- blocker improves bladder storage function in rats via suppression of C-fiber afferent activity. *World J Urol* 2010; 28:609.
10. Ishihama H, Momota Y, Yanase H, Wang X, DeGroat W, Kawatani M. Activation of alpha1D adrenergic receptors in the rat urothelium facilitates the micturition reflex. *J Urol* 2006; 175:358.
11. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. *JAMA*1993; 270:83-90.
12. Köhler TS, McVary KT. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol* 2009;55(1):38-48.
13. Hurt KJ et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Mar 19;99(6):4061-6.
14. Erkek seksüel disfonksiyonu üzerine önerilerin özeti. Montorsi F, et al. (Ed. Montorsi F) Seksüel Tıp; Türk Androloji Derneği, 2. Baskı. s.1271.
15. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *The prostate* 1997;33:1-8.
16. Podlasek CA, Zelner DJ, Bervig TR, Gonzales CM, McKenna KE, Mc Vary KT. Morphological changes and altered NOS isoform distribution in the BB/WOR diabetic rat prostate. *J Urol.* 2003;169:396 abstract 1108.
17. Mc Vary KT, McKenna KE. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep.* 2004;5(4):251-257.
18. Fukata Y, Kaibuchi K, Amano M. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of nonmuscle cells. *Trends Pharmacol Sci:*2001;22:32-39.
19. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, DiSanto ME. Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via Rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289:R1124-R1130.
20. Rajasekaran M, White S, Baquir A, Wilkes N. Rho-kinase inhibition improves erectile functions in aging male Brown-Norway rat. *J Androl.* 2005; 26(2):182-8.
21. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, DiSanto ME. Enhanced force generation by corpus cavernosum smooth muscle in rabbits with partial bladder outlet obstruction. *J Urol* 2002; 167:2636-2644.
22. Lin WY, et al. Changes in the smooth muscle of the corpora cavernosum related to reversal of partial bladder outlet obstruction in rabbits. *J Androl.* 2008 Mar-Apr;29(2):164-71.
23. Demir O, Murat N, Aslan G, Gidener S, Esen AA. Effect of doxazosin with and without rho-kinase inhibitor on human corpus cavernosum smooth muscle in the presence of bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2345-9.
24. Christ GJ, Stone CB, Melman A. Age-dependent alterations in the efficacy of phenylephrine-induced contractions in vascular smooth muscle isolated from the corpus cavernosum of impotent men. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:909-13.
25. Mc Vary KT, Razaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, McKenna KE. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994;51:99- 107.
26. Golomb E. Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl.* 2000 Jan-Feb;21(1):58-64.

27. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174:1327-33.
28. Kendirci M, Trost L, Sikka SC, Hellstrom JG. The Effect of Vascular Risk Factors on Penile Vascular Status in Men With Erectile Dysfunction *J Urol* 2007;178:2516-20.
29. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, Böger RH. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vas. Med.* 2002;7:213-225.
30. Montorsi P, et al. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur Urol.* 2003 Sep;44(3):352-4.
31. Azadzoï KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and noncompliance in the rabbit. *J Urol* 1999; 161:1626-1635.
32. Orabi H. Association of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: pathophysiological aspects and implications for clinical management. *Int J Impot Res.* 2011;23:99-108.
33. Azadzoï KM, Babayan RK, Kozłowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol* 2003; 170:659-663.
34. Azadzoï KM, Master TA, Siroky MB. Effect of chronic ischemia on constitutive and inducible nitric oxide synthase expression in erectile tissue. *J Androl.* 2004 May-Jun;25(3):382-8.
35. Tarcan T, Azadzoï KM, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Age-related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *Br J Urol.* 1998 Dec;82 Suppl 1:26-33.
36. Rosen RC. Update on the relationship between sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2006 Jan;16(1):11-9.
37. Macfarlane GJ, Botto H, Sagnier PP, Teillac P, Richard F, Boyle P. The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. *J Clin Epidemiol.* 1996 Oct;49(10):1171-6.
38. Rosen R, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6):637-49
39. Li M.K Garcia LA, Rosen R. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries. *BJU Int* 2005; 96:1339-54.
40. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mather M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey. *Int J Impot Res.* 2000 Dec;12(6):305-11.
41. Kendirci M, et al. Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. *Andrology.* 2014 Mar;2(2):219-24.
42. Boyle P, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int* 2003; 92:409-14.
43. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;173(4):1256-1261.
44. Benign prostatic Hyperplasia. McVary KT (Chair), Claus G. Roehrborn, MD. *AUA Guideline* 2010 (Reviewed and validity confirmed 2014)
45. Gravas S (Chair), Bach T, et al. Guidelines on the management of the non-neurogenic male urinary tract symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) *EAU* 2015
46. Plante M, Corcos J, Gregoire I, Belanger ME, Brock G, Rossingol M. The international prostate symptom score Physician versus self-administration in the quantification of symptomatology. *Urology.* 1996;47: 326-328.
47. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IA, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index Of Erectile Dysfunction (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997; 49:822-829.
48. Djavan B, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology.* 2004 Dec;64(6):1144-8.
49. Wilkinson AG, Wild SR. Is pre-operative imaging of the urinary tract worthwhile in the assessment of prostatism? *Br J Urol.* 1992;70:53-57.
50. McConnell JD, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25):2387-98.
51. McConnell JD et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group.* *N Engl J Med.* 1998 Feb 26;338(9):557-63.
52. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol.* 1975;27:193-202.
53. Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2001 Nov;58(5):717-22
54. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004 Dec;64(6):1081-8.
55. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Dec;1(6):332-5.
56. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TLJ, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an

- international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011 Mar;59(3):342-52.
57. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2007 Jun;51(6):1717-23.
 58. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs*. 2006;66(3):287-301.
 59. Choi JH, Hwa JS, Kam SC, Jeh SU, Hyun JS. Effects of tamsulosin on premature ejaculation in men with benign prostatic hyperplasia. *World J Mens Health*. 2014 Aug;32(2):99-104.
 60. Kawabe K1, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int*. 2006;98(5):1019-24.
 61. Chapple ChR, Montorsi F, Tammela TLJ, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Urologia*. 2012; (5): 38-42, 44-5.
 62. Andersen JT, et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995 Nov;46(5):631-7.
 63. Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, Schulman CC, Boyle P. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997 Jun;49(6):839-45.
 64. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinne N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*. 2005;96(4):572-7.
 65. Oelke M, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of nonneurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 2013;64:118-140.
 66. AUA Clinical guidance Benign Prostatic Hyperplasia 2014. Based on panel consensus 2010. p15
 67. Thompson IM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3):215-24.
 68. Andriole GL, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(13):1192-202.
 69. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44:82-8.
 70. Roehrborn CG, et al. The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study *Eur Urol* 2010; 57(1):123-31.
 71. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90(9): 836-9.
 72. McVary KT, et al. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007;177:1071-1077.
 73. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 53(6):1236-44.
 74. Gacci M et al. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012; 9(6):1624-33.
 75. B H Chung, J Y Lee, S H Lee, S J Yoo, S W Lee and C Y Oh. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS. *Int J Impot Res* 2009; 21(2):122-8.
 76. McVary KT, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177(4):1401-7.
 77. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180:1228-34.
 78. Porst H, et al. Effects of Once-Daily Tadalafil on Erectile Function in Men with Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2009; 56(4):727-35.
 79. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61(5):917-25.
 80. Dong Y, Hao L, Shi Z, Wang G, Zhang Z, Han C. Efficacy and safety of tadalafil monotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *Urol Int* 2013;91:10-18.
 81. Glina S, et al. Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tadalafil coadministered with finasteride. *J Sex Med* 2015;12:129-138.
 82. Gacci M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61(5): 994-1003.

BPH/LUTS Tedavisinde Cerrahinin, Minimal İnvaziv Tedavinin ve Bitkisel İlaçların/ Tamamlayıcı Tıbbın Cinsel Yaşam Üzerine Etkisi

18

Memduh Aydın • Arif Özkan

İçindekiler

A. Cerrahi Tedavilerin Etkisi.	348
Açık Prostatektomi	348
Transuretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P).	348
Transuretral Prostat İnsizyonu (TUIP).	349
B. Minimal İnvaziv Tedavilerin Etkileri	349
Transuretral Ultrason Eşliğinde Lazer Prostatektomi (TULIP)	349
Transuretral İğne Ablasyonu (TUNA)	350
Yüksek Yoğunlukta Odaklanmış Ultrason (HIFU).	350
C. Bitkisel İlaçların / Tamamlayıcı Tıbbın Etkisi	352
Kaynaklar	354

A. CERRAHİ TEDAVİLERİN ETKİSİ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), alt üriner sistem semptomlarıyla (AÜSS) seyreden, kronik ve sıklıkla progresif bir hastalıktır. Bir çok çalışma, AÜSS'nin cinsel işlev bozukluğu için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (1,2). Cinsel işlev bozukluğu; erektil disfonksiyon, boşalma bozuklukları, orgazm ve libido bozukluklarını kapsamaktadır. Ancak, AÜSS'nin tedavisi de çeşitli şekillerde cinsel işlev bozukluğu yapabilmektedir. BPH'in altın standart cerrahi tedavisi hala transuretral prostat rezeksiyonudur (TUR-P). Aynı zamanda belli endikasyonlar içinde açık prostatektomi de gittikçe azalmakla beraber uygulanmaktadır. Bu bölümde, BPH'in cerrahi tedavisinin cinsel işlevler üzerine olan etkisi literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

AÇIK PROSTATEKTOMİ

BPH'in altın standart tedavisi olan transuretral rezeksiyonlarda cinsel işlev bozukluğuna yol açma nedenleri; elektrik enerjili koterizasyon ve kesme işlemlerinin prostat kapsülüne yakın seyreden kavernoözal sinire zarar vermesinden ve termal enerjinin kavernoözal arterde koagülasyona ve tromboza yol açması'dır. Ancak, açık prostatektomi ameliyatlarındaki patofizyoloji, venöz bozukluk ve kaverno-venöz yetmezlik'tir. Ameliyat sonrası bir diğer istenmeyen yan etki de retrograd ejakülasyondur ve mesane boynu daha fazla zarar gördüğü için açık prostatektomi ameliyatı sonrası daha fazla oranda izlenmektedir (3). Reşorlu ve ark.'larının çalışmasında, %90'a varan oranda retrograd ejakülasyon, %12,3'ünde ameliyat sonrası erektil fonksiyonlarında kötüleşme ve %10,1 hastada ise erektil fonksiyonlarında iyileşme tespit edilmiştir (4). Ameliyat sonrası erektil fonksiyonlarda bozulma saptanan hastaların yüksek oranlarda diyabet, hipertansiyon ve/veya koroner arter hastalığına sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre, hastaların küçük kısmında

özellikle risk faktörü olan hastalarda ameliyata bağlı cinsel işlevlerde azalma saptanırken, bir kısmında ise hayat kalitesinin artmasına bağlı cinsel işlevlerde iyileşme saptanmıştır. Ancak hastaların genel olarak değerlendirildiğinde erektil fonksiyonlarında anlamlı bir değişim olmadığı izlenmiştir.

TRANSURETRAL PROSTAT REZEKSİYONU (TUR-P)

TUR-P, BPH'in standart cerrahi tedavisidir. İşlem sonrası hala tartışılmakla birlikte yaklaşık %4 ila %35 arasında cerrahiden önceki durum ve yaşa bağlı olarak ED izlenmektedir (5,6). Durumun fizyopatolojisi; kavernoözal sinir hasarı, kavernoözal arterlerde fibrozis ve trombozis gibi çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmakla beraber net değildir (7). Kavernoözal sinir hasarı özellikle kapsül perforasyonlarında direk temas yoluyla olabilir ki sinirler kapsülden sadece birkaç milimetre uzaklıktadır dolayısıyla küçük prostatlar daha fazla risk altındadır. Büyük prostatlar ise rezeksiyon sahasına nörovasküler demet daha uzak olduğundan adeta adenom tarafından korunmaktadır (6,7,8).

Diyabetes mellitus'ta postoperatif ED'de çok önemli risk faktördür; kronik hiperglisemide kavernoözal sinirlerin ısıya duyarlılığı daha fazladır (9). Diğer ED riskleri ise, ileri yaş (özellikle 65 yaş üstü hastalar) (%8,3) (6) ve primer rezeksiyon esnasında fazla hemorajidir (%17,3) (10).

TUR-P'nin diğer bir yan etkisi de retrograd ejakülasyon ve ejakülat miktarında azalma gibi ejakülasyon disfonksiyonudur ki TURP'den sonra %50 -%86 gibi yüksek insidansa sahiptir (11). Tablo-1' de çeşitli serilerde TURP'nin cinsel işleve etkisi verilmiştir (12-15). Tüm transuretral girişimlerde aynı mekanizma ile cinsel-ejakülatuvar disfonksiyon oluşmaktadır. Sonraki başlıklarda minimal invaziv girişimler altın standart tedavi olan TUR-P ile karşılaştırılmıştır.

TABLO 1. TURP'nin erektil cinsel işlev üzerine etkisi

Yazarlar ve çalışma yılı	Çalışma dizaynı	Takip süresi (aylar)	Sorgulama anketi	Hasta(n)	↓ EF (%)	↑ EF (%)	EjD (%)
Cowles ve ark. 1995 [12]	RKÇ	12	No	59	3,5	-	-
Sengor ve ark. 1996 [13]	RKÇ	6	No	30	-	-	80
Nørby ve ark. 2002 [14]	RKÇ	6	DANSPSS-1	24	14,3	-	50
Arai ve ark. 2000 [15]	Kohort*	3	SMUSFQ	55	26,5	20,4	15
Ağırlıklı ortalama		6.8 ± 3.8		168 (toplam)	14.8 ± 11.5	20,4	48.3 ± 32.5

Kısaltmalar: BPH: Benign prostat hiperplazisi; DANPSS-1: Danish Prostatic Symptom Score; EF: Eretil fonksiyon; EjD: Ejakülasyon disfonksiyonu; Nd:YAG: Neodymium:yttrium aluminum garnet; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; SMUSSA: Sappora Medikal Üniversitesi Cinsel Sorgulama Anketi; TURP, Transuretral prostat rezeksiyonu; -, raporlanmamış ; *, multipl gruplu kohort.

TRANSURETRAL PROSTAT İNSIZYONU (TUIP)

Transuretral prostat insizyonu (TUIP), prostat bezine uzunlamasına kesi yapılmasıdır, böylece prostat dokusu çıkarılmadan mesane boynu ve prostat uretrada genişleme sağlamaktadır. TURP'ye bağlı kanama, kardiyovasküler dengesizlik ve cinsel işlev bozukluğu açısından daha az risklidir (16). Prostat volümü 30 gramın altında, cinsel olarak aktif genç erkeklerin tedavisinde ideal tedavi seçeneğidir (17). TUIP işlemi sırasında prostat parankimi ve kapsülünü içine alacak şekilde bir veya iki kesi yapılarak uretral direnç azaltılır. Bu teknik, çeşitli yazarlar tarafından modifiye edilmiştir. En popüler olan saat 6 hizasından yapılan tek, derin bir insizyondur. İki taraflı olarak yapılan insizyonların en sık uygulanan şekli ise saat 5 ve 7 hizalarından yapılan uygulamadır (18).

Altı randomize klinik çalışmanın sonuçlarını içeren TUIP ve TURP'nin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, hastalar 6 aydan uzun takip edilmiş ve TUIP etkinliğinin TURP ile karşılaştırılabilir veya biraz düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte retrograd ejakülasyon

TUIP'de %18,2, TURP'de %65,4 olarak saptanmıştır (17). Morbiditenin değerlendirildiği 7 çalışmanın verilerine göre ise; retrograd ejakülasyon TURP yapılanlarda daha fazla görülmekte iken; erektil disfonksiyon, üriner retansiyon, üriner enfeksiyon, darlık ve inkontinans açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (19).

B. MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİLERİN ETKİLERİ

Son dekatta, BPH'nin cerrahi tedavisinde minimal invaziv tedavi şekilleri popülerleşmiştir. Ancak, etkinlikleri iyi tanımlanmış olmasına rağmen cinsel işlevler üzerine olan etkileri çok iyi saptanmamıştır (20).

TRANSURETRAL ULTRASON EŞLİĞİNDE LAZER PROSTATEKTOMİ (TULIP)

Transuretral olarak yerleştirilen ultrasonografik görüntüleme eşliğinde, 60 W gücünde enerji üreten Nd:YAG lazer kullanılmaktadır. 20 F çapında bir lazer probu mesane boynundan

prostat apeksine doğru çekilerek işlem yapılır. Uygulanan enerji, koagülasyon nekrozu yaratmaktadır. Dolayısıyla, kansız bir işlemdir ve 4-6 hafta içinde nekrotik doku miksiyonla atılmaktadır (21). 30 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hiç cinsel işlev bozukluğu izlenmemiştir (22).

TULIP, TUR-P'ye oranla daha az kanamaya neden olmakla birlikte, birkaç haftayı, hatta ayı bulabilen postoperatif kateterizasyon ve irritatif semptomlara neden olmakta ve günümüzde BPH tedavisinde nadir olarak kullanılmaktadır (23).

TRANSURETRAL İĞNE ABLASYONU (TUNA)

Prostat içine sokulan iğnelerin radyofrekans enerjisi ile ısıtılmasıyla termal hasara bağlı prostat dokusunda nekroz ve ablasyon oluşturma esasına dayalı minimal invaziv bir yöntemdir ve de lokal veya genel anestezi altında yapılabilmektedir (24). Radyofrekans enerji, işlem süresi, elektrotun büyüklüğü ve derinliği prostatta istenen lezyon büyüklüğünü oluşturmak için ayarlanabilmektedir. Radyofrekans enerji 70 ila 110°C sıcaklık oluşturmakta ve tedavi süreleri, lezyon başına 2,5-3 dakika arasında değişmektedir. Prostatın uzunluğu boyunca her 1 ila 1,5 cm koagüle edilir (25). TUNA, 20-70 gram hacimleri olan, medyan lobu ve mesane boynu obstrüksiyonu olmayan prostatlar için endikedir (26).

121 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, TUNA ve TURP'nin etkinlikleri karşılaştırılmış ve 12. ayda TURP grubundaki hastaların %38'inde retrograd ejakülasyon, %12.7'sinde erektil disfonksiyon, %3.6'sında inkontinans saptanmış; buna karşılık TUNA grubundaki hiçbir hastada bu bulgulara rastlanmamıştır (27). TUNA uygulanan 59 hastanın değerlendirildiği bir başka bir çalışmada, postoperatif 18. ayda hastaların

hiçbirinde erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon ve inkontinans gelişmemiştir (28). Bütün minimal invaziv tedavilerde olduğu gibi TUNA'nın da uzun dönem sonuçları net değildir. TUNA ile görülen ED ve retrograd ejakülasyon oranları sırası ile %2 ve %5'ten az olarak bulunmuştur (29). Bir çok seride de yine bu değerlere yakın anlamlı farklar ortaya çıkmıştır (Tablo-2) (15,23,24,30). Bu değerler TUNA'nın minimal invaziv teknikler arasında cinsel işlevlere olumsuz etkisi en az olan tedavi şekli olduğunu göstermektedir. Özellikle ereksiyon ve ejakülasyon fonksiyonlarını korumak isteyen genç hastalarda veya eşlik eden diğer hastalıkları nedeniyle invaziv tedavi yöntemlerinin uygulanamadığı hastalarda semptomları gidermede uygun bir tedavi seçeneği olarak göz önünde tutulmalıdır (31).

YÜKSEK YOĞUNLUKTA ODAKLANMIŞ ULTRASON (HIFU)

HIFU, ultrason demeti ile yüksek enerji yoğunluğuna sahip bir bölge oluşturulması ve bu enerji yoğunluğunun doku kavitasyon eşiğinin altına ayarlanılarak ısı indüksiyonu ile dokuda ablasyon oluşturulması işlemidir. Teorik olarak, hem transabdominal hem transrektal yolla uygulanabilmesine karşın klinik uygulamada yalnızca transrektal HIFU cihazları kullanılmaktadır. HIFU da yüksek yoğunluklu ultrasonik dalgalar prostatik adenom dokusuna odaklanır ve termal etki nekroz ve ablasyon ile BPH'a bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu giderilmiş olur (24). TURP ile karşılaştırıldığında başarısı oldukça geridir. HIFU uygulanan 315 hastanın üç yıllık takibinde %22 oranında erektil disfonksiyon bildirilmiştir (32). HIFU, pahalı ve kompleks bir yöntemdir. Literatürde cinsel işlev bozukluğuna etkisi üzerine randomize bir çalışma yoktur az sayıda randomize olmayan çalışma vardır.

TABLO 2.

Yazarlar ve yıllar	Çalışma dizaynı	Takip (aylar)	Hastalar(n)		Doğrulanmış anket	↓EF(%)		↑EF(%)		EJD (%)	
			TUNA	TURP		TUNA	TURP	TUNA	TURP	TUNA	TURP
Bruskewit. ve ark.1998[27]	RCT	12	65	56	No	0	12.7	-	-	13	54
Cimentepe ve ark. 2003 [28]	RCT	18	26	33	IIEF	0	12	-	-	0	48.5
Hill ve ark 2004 [30]	RCT	60	65	56	No	3.1	21.4	-	-	0	41.1
Arai ve ark. 2000 [15]	Cohort*	3	42	55	SMUS	20	26.5	7.9	7.9	20.4	15
Ağırlıklı ortalama		23.3±25.3	198	200		5.8±9.6	18.2±7.1	7.9	20.4	5	39.7±17.3
			(toplamlar)								

Kısaltmalar: BPH: Benign prostat hiperplazisi; EF: Erekttil fonksiyon; EJD: Ejakülasyon disfonksiyonu, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; SMUSSA: Sappora Medikal Üniversitesi Cinsel Sorgulama Anketi; TUNA: Transuretral iğne ablasyonu; TURP: Transuretral prostat rezeksiyonu; -, raporlanmamış; *, multipl gruplu kohort

C. BİTKİSEL İLAÇLARIN / TAMAMLAYICI TIBBIN ETKİSİ

Fitoterapötik ajan (FTA) veya başka bir ifade ile bitki ekstrelerinin BPH tedavisinde kullanımı ilk kez 15'inci yüzyılda Mısır'da tanımlanmıştır (33). Fitoterapötikler günümüzde, özellikle Avrupa ülkeleri, Çin ve Japonya'da sıklıkla kullanılmaktadır (34). Amerika'da FTA kullanımı ise son 10 yılda bir artış göstermiştir. Almanya ve Avusturya'da hafif – orta şiddette AÜSS olan olgularda fitoterapi ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir ve fitoterapötikler, BPH tedavisinde verilen tüm ilaçların %90'ını oluşturmaktadır (35). İtalya'da ise BPH için önerilen ilaç tedavilerinin yaklaşık yarısını fitoterapi oluşturmaktadır (36). Ülkemizde de son yıllarda oldukça fazla sayıda hastanın bu ajanları kullandığı ya da bu ajanlarla ilgili olarak hekiminden kullanımına yönelik fikir alma ihtiyacı hissettiği bir gerçektir.

Bugün için kullanılmakta olan 30'dan fazla FTA bulunmaktadır (37). Klinik pratikte en sık kullanılan ajanlar, *Serenoa repens* (Saw palmetto), *Pygeum africanum* (Afrika eriği), *Secale cereale* (Rye-grass pollen), *Hypoxis rooperi* (Güney Afrika yıldız otu), *Urtica dioica* (Isırgan otu) ve *Cucurbita pepo* (Balkabağı tohumu) olarak sıralanabilir (38) (Tablo-3).

Serenoa repens (Saw palmetto)

Tedavide en sık kullanılan, en çok çalışma yapılmış FTA'dır. İlk olarak Kızılderililer tarafından testiküler atrofi, erektil disfonksiyon ve prostatik inflamasyon için kullanılmıştır (39). İn vitro çalışmalarda tanımlanmış antiinflamatuvar, antiandrojenik ve pro-apoptotik olmak üzere üç etki mekanizmasından bahsedilmektedir (40). İçerdiği aktif komponentin 5-alfa redüktaz inhibisyonu etkisi sayesinde testosteronun dihidrotestosterona dönüşümü engellenerek

TABLO 3. Bazı fitoteropatik ajanların tahmin edilen etken maddeleri ve etki mekanizmaları

Bitki	Aktif Maddeler	Ticari Marka	Etki Mekanizması
<i>Serenoa repens</i> (Saw palmetto)	Yağ asitleri Steroller	Permixon (Ülkemizde Prostagood)	Antiandrojen Antiinflamatuvar Pro-apoptotik Düz kas gevşemesi
<i>Pygeum africanum</i> (Afrikan eriği)	β -sitosterol Yağ alkolleri Yağ asitleri	Tadenan	Antiandrojen Büyüme faktörü inhibisyonu Antiinflamatuvar
<i>Secale cereale</i> (Çavdar çayı poleni)	β -sterol	Cernilton	Antiandrojen Prostaglandin inhibitörleri Lökotrien sentez Düz kas gevşemesi
<i>Hypoxis rooperi</i> (Güney Afrika yıldız otu)	β -sitosterol	Harzol	Antiinflamatuvar Antikolesterol Antiandrojen
<i>Urtica dioica</i> (Isırgan otu)	Steroller Yağ asitleri	ProstaMEV	Antiinflamatuvar
<i>Cucurbita pepo</i> (Balkabağı tohumu)	Steroller Yağ asitleri Çinko		DHT Mesane boynu relaksasyonu Antiinflamatuvar Antioksidan

antiandrojenik etki ortaya çıkmaktadır. Ancak plazma hormon seviyesi (testosteron, dihidrotestosteron, östradiol, lüteinize hormon, androstenedion, E2) değişmemektedir (41). En sık rastlanan yan etkiler karın ağrısı, diyare, bulantı, baş ağrısı, halsizlik, libido azalması ve rinit olarak bildirilmiş olmakla beraber Avins ve ark.'larının 225 erkek ile yapılan randomize çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında cinsel işlev üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (42). Sinescu ve ark.'ları, 120 hasta üzerinde IIEF baz alınarak yapılan uzun dönem etki değerlendirilmesinde ilk 12 ay anlamı derecede IIEF skorunda yükselme izlenirken daha sonraki periyotlarda bu etkinin azaldığı gözlenmiştir (43). Mevcut erektil disfonksiyon ve ejakülasyon problemleri ve yan etkileri, 5-alfa redüktaz inhibisyonu nedeniyle gerçekleşmiş olup cinsel işlev bozukluğu, bazı serilerde %2 olarak izlenirken tolerabilitesi Finasterid'ten daha iyidir (44). Bazı çalışmalar ise erkek cinsel işlevi üzerine hiç bir etkisinin olmadığını söylemektedir (45). Dahası, hormon seviyeleri üzerine etkisi olmadığından cinsel tolerabilitesi daha fazladır (41). Tamsulosin ile yapılan karşıştırmalarda ise tamsulosinde yaşanan ejakülasyon problemleri Saw palmentoda izlenmemektedir (46).

Pygeum africanum (Afrika eriği)

Genitoüriner semptomları düzeltmek için çay halinde içilmektedir. Aktif madde olarak fitosterol (özellikle β -sitosterol) ve uzun zincirli yağ alkolleri içermektedir (37). Antienflamatuvar, antiandrojenik etkiler ve büyüme faktörlerinin özellikle fibroblastlar büyüme faktörlerinin inhibisyonu ile prostatik fibroblast proliferasyonu azalmaktadır, bunun yanında mesane hiperaktivitesini baskılayarak etkinlik gösterdiği belirtilmektedir (38,47,48) En güçlü veriler antiandrojenik etkiyle ilişkilidir. Dihidrotestosteron (DHT) ile etkileşime girerek, DHT'un miksiyon üzerine olan obstrüktif etkisini azaltmakta ve

prostat ağırlığını düşürmektedir (49,50). Yan etkileri, plasebodan farklı değildir (51).

Secale cereale (Çavdar çayırı poleni)

Çavdar çayırı poleni şeklinde ifade edilmektedir. Özellikle Batı Avrupa, Japonya, Kore ve Arjantin'de yaygın olarak kullanılmaktadır (52). Etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış ise de in vitro çalışmalarda alfa-reseptör blokajı sonucunda düz kas gevşemesi olduğu, prostatik hücre büyümesinin baskılandığı ve antiandrojenik etki oluştuğu gösterilmiştir (30-53). Cinsel yan etki profili plaseboya yakındır (38).

Hypoxis rooperi (Güney Afrika yıldız otu)

Güney Afrika yıldız otundan elde edilmektedir. Aktif bileşen olarak β -sitosterol içermektedir (37). Beta-sitosterol bileşeninin prostat üzerine olan etkileri bilinmemekle birlikte H. rooperi'nin prostaglandin sentezini engelleyerek antienflamatuvar etki gösterdiği, prostat büyümesini doğrudan baskıladığı, antiandrojenik ya da antiöstrojenik etkileri yanında seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerini azaltabileceği ileri sürülmüştür. Etki mekanizması, testosteronun DHT'ye dönüşümünü engelleyerek prostatik büyüme faktörünü baskılamasına dayandırılmaktadır (39).

Urtica dioica (Isırgan otu)

Kırsaldaki evlerin etrafında yetişen otsu bir bitkidir. Steroller ve bunların glikozitleri, glikoproteinlerini ve asitlerini (salisilik, malik, vs.), polisakkaritler ve yağlı asitler içerirler. Orta çağda idrar söktürücü olarak ve eklem tedavisinde kullanılmış. Günümüzde, BPH tedavisi için de kullanılmaktadır. Isırgan özü, cinsiyet hormonlarını (lignanlar) inhibe eden, epidermal büyüme faktörlerinin reseptörlerine bağlanarak

prostat-hücre metabolizma ve büyümesini (polisakkarit ve lektin) inhibe eden ve antiinflamatuar etki (asitler) gösteren bileşenler içermektedir. Ayrıca proteolitik ve zayıf olarak 5-alfa redüktaz inhibisyonu yapmaktadır. Standart dozu günde 2 defa 120 mgdır (54). Etkisi Saw Palmento ve Pygeum kadar değildir, ancak kombine edilebilir (55). Bazı hastalarda gerçekleşen allerjik reaksiyon ve intestinal etki dışında cinsel işlevi bozucu bir yan etkisi bulunmamaktadır (56).

Cucurbita pepo (Balkabağı tohumu)

Balkabağı tohumu, diğer fitoterapötiklerde olduğu gibi steroller, yağ asitleri, tokoferoller (vitamin E) ve çinko içermektedir. Önerilen günlük doz, 10 gr'dır. Aktif bileşen, DHT seviyelerini azaltmaktadır. Ayrıca, antiinflamatuar ve antioksidan etkiye sahiptir. Bunun yanı sıra mesane boynunda relaksasyona da neden olmaktadır. Hiç bir yan etki bildirilmemiştir (54,57).

KAYNAKLAR

- Taylor JM, DeSouza R, Wang R. Common approach to managing lower urinary tract symptoms and erectiledysfunction. *Asian J Androl* 2008; 10: 45–53.
- Basson R, Rees R, Wang R, Montejo AL, Incrocci L. Sexualfunction in chronic illness. *J Sex Med* 2010; 7: 374–88.
- Brookes ST, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Neal DE. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 324: 1059-61.
- Reşorlu B, Kara C, Oğuz U, Öztuna D, Ünsal A. Benign Prostat Hiperplazisi Nedeniyle Açık Prostatektomi Yapılan Hastalarda Cinsel Aktivitenin Değerlendirilmesi. *Akad Geriatri* 2012; 4: 46-50.
- Lindner A, Golomb J, Korczak D, Keller T, Siegel Y. Effectsof prostatectomy on sexual function. *Urology* 1991; 38: 26–8.
- Tscholl R, Largo M, Poppinghaus H, Recker F, Subotic B. Incidence of erectile impotence secondary to transurethral resectionof benign prostatic hyperplasia, assessed by preoperativeand postoperative Snap Gauge tests. *J Urol* 1995; 153:1491–3.
- Bieri S, Iselin CE, Rohner S. Capsular perforation localizationand adenoma size as prognosis indicator of erectile dysfunctionafter transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol*1997; 31: 545–8.
- Hanbury D, Sethia K. Erectile function following transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1995; 75: 12–3.
- Taher A. Erectile dysfunction after transurethral resection ofthe prostate: incidence and risk factors. *World J Urol* 2004;22: 457–60.
- Perera ND, Hill JT. Erectile and ejaculatory failure after transurethralprostatectomy. *Ceylon Med J* 1998; 43: 74–7.
- Friebe RW, Lin HC, Hinh PP, Berardinelli F, Canfield SE, Wang R. The impact of minimally invasive surgeries for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia on male sexualfunction: a systematic review. *Asian Journal of Andrology* 2010; 12: 500–508.
- Cowles RS, Kabalin JN, Childs S, Lepor H, Dixon C, et al. A prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995; 46: 155–60.
- Sengor F, Kose O, Yucebas E, Beysel M, Erdogan K, et al. A comparative study of laser ablation and transurethral electroresection for benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month follow-up. *Br J Urol* 1996; 78: 398–400.
- Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. Transurethral interstitial laser coagulation of the prostate and transurethral microwave thermotherapy vs. transurethral resection or incision of the prostate: results of a randomized, controlled study in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002; 90: 853–62.
- Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, et al. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. *J Urol* 2000; 164: 1206–11.
- Emberton M, Neal DE, Black N, Fordham M, Harrison M, McBrien MP, Williams RE, McPherson K, Develin HB. The effect of prostatectomy on symptom severity and quality of life. *Br J Urol* 1996; 77:233-237.
- Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-termresults of surgical procedures for BPH. *Eur Urol* 2006;49:970-8.
- Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. Guideline on thetreatment of non-neurogenic male LUTS. *EAU Guidelines*2011;37-57.
- Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision ofthe prostate: a systematic review of randomised controlledtrials. *World J Urol* 2010;28:23-32.
- Martin DJ, Mulhall JP. Enlarging the scope of managingbenign prostatic hyperplasia: addressing sexual function andquality of life. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 579–90.
- Schulze H. TULIP: transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy. *World J Urol.* 1995;13(2):94-7.

22. Takahashi S, Homma Y, Minowada S, Aso Y. Transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy (TULIP) for benign prostatic hyperplasia: clinical utility at one-year follow-up and imaging analysis. *Urology*. 1994 Jun;43(6):802-7.
23. Özden E, Günay M, Şahin A. Lazer prostatektomi: BPH tedavisinde yeni yaklaşım. *Üroonkoloji Bülteni* 2005; 4: 3-6.
24. Roehrborn CG, McConnell, JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. In *Campbell's Urology*, 2002; pp 1297-1330.
25. Donnell RF. Minimally invasive therapy of lower urinary tract symptoms. *Urol Clin North Am* 2009;36:497-509.
26. D'Ancona FC. Nonablative minimally invasive thermal therapies in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2008;18:21-7.
27. Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, Naslund MJ, Perez-Marrero R, *et al.* A prospective, randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 159: 1588-93, discussion 1594.
28. Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign hyperplasia: results at 18 months. *J Endourol* 2003; 17: 103-7.
29. Küçükdurmaz F, Muradov Z, Kadioğlu A. Benign Prostat Hiperplazisi tedavisinde minimal invaziv yöntemlerin hayat kalitesi ve cinsel yaşam üzerine etkileri: *Endüroloji Bülteni* 2008; 2:1-7
30. Habib FK, Ross M, Buck AC, Ebeling L, Lewenstein A. In vitro evaluation of the pollen extract, cernitin T-60, in the regulation of prostate cell growth. *Br J Urol*. 1990; 66: 393-7.
31. Erbin A, Berberoğlu AY, Sarılar Ö, Binbay M, Müslümanoğlu AY. Benign Prostat Hiperplazisi tedavisinde uygulanan minimal invaziv yöntemler. *Haseki Tıp Bül* 2012;9:50(3)76-80.
32. Thuroff S, Chaussy C. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events. *Mol Urol* 2000; 4: 183-187
33. Lowe FC, Ku JC. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology* 1996; 48: 12
34. Zegarra L, Vaisberg A, Loza C, Aguirre RL, Campos M, Fernandez I, Talla O, Villegas L. Double-blind randomized placebo controlled study of Bixa orellana in patients with lower urinary tract symptoms associated to benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol*. 2007; 33: 493-501
35. Buck AC. Phytotherapy for the prostate. *Br J Urol*. 1996; 78: 325-336.
36. Di Silverio F, Flammia GP, Sciarra A, Caponera M, Mauro M, Buscarini M, Tavani M, D'Eramo G. Plant extracts in benign prostatic hyperplasia. *Minerva Urol Nefrol*. 1993; 45: 143-9. Review.
37. Wilt TJ, Ishani A, Rutks I, MacDonald R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr*. 2000; 3: 459-72.
38. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008;179: 2119-25. Review.
39. Lowe FC, Ku JC. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology* 1996; 48: 12.
40. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol*. 2004; 172: 1792-9. Review.
41. Pytel YA, Vinarov A, Lopatkin N, Sivkov A, Gorilovsky L, Raynaud JP. Long-term clinical and biologic effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Adv Ther*. 2002 Nov-Dec;19(6):297-306.
42. Avins AL, Bent S, Staccone S, Badua E, Padula A, Goldberg H, Neuhaus J, Hudes E, Shinohara K, Kane C. A detailed safety assessment of a saw palmetto extract. *Complement Ther Med*. 2008 Jun;16(3):147-54.
43. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, Gangu C, Miclea F, Coman I, Ioiart, Ambert V, Constantin T, Petrut B, Feciche B. Long-term efficacy of *Serenoa repens* treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*. 2011;86(3):284-9.
44. M. Blumenthal, in: *The A B C Clinical Guide to Herbs*, (Eds.), The American Botanical Council, Thieme Press, New York, 2003, pp. 309-319
45. A.R. Zlotta, P. Teillac, J.P. Raynaud, C.C. Schulman. Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride, *Eur. Urol*. 2005;48(2); 269-276.
46. Plosker GL, Brogden RN. *Serenoa repens* (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*. 1996;9:379-395.
47. Andro MC, Riffaud JP. *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review of 25 years of published experience. *Curr Ther Res*. 1995; 56: 796-817.
48. Yablonsky, F., Nicolas, V., Riffaud, J. P. *et al.* (1997). Antiproliferative effect of *Pygeum africanum* extract on rat prostatic fibroblasts. *J. Urol.*, 157, 2381-2387
49. Choo MS, Bellamy F, Constantinou CE. Functional evaluation of Tadenan on micturition and experimental prostate growth induced with exogenous dihydrotestosterone. *Urology* 2000; 55: 292-8.

50. Yoshimura Y, Yamaguchi O, Bellamy F, Constantinou CE. Effect of *Pygeum africanum* tadenan on micturition and prostate growth of the rat secondary to coadministered treatment and posttreatment with dihydrotestosterone. *Urology* 2003; 61: 474-8.
51. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Wilt TJ. *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative metaanalysis. *Am J Med.* 2000; 109: 654-64.
52. MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2000; 85: 836-41.
53. Kimura M, Kimura I, Nakase K, Sonobe T, Mori N. Micturition activity of pollen extract: contractile effects on bladder and inhibitory effects on urethral smooth muscle of Mouse and pig. *Planta Med.* 1986; 52: 148-51.
54. Pagano E, Laudato M, Griffo M, Capasso R. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytother Res.* 2014 Jul;28(7):949-55.
55. Melo EA, Bertero EB, Rios LA, Mattos D Jr. Evaluating the efficiency of a combination of *Pygeum africanum* and stinging nettle (*Urtica dioica*) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Int Braz J Urol* 2002;28: 418–425.
56. Bercovich E, Saccomanni M. Analysis of the results obtained with a new phototherapeutic association for benign prostatic hyperplasia versus controls. *Urologia* 2010 Oct 2; 77(3): 180-86.
57. Allkanjari O, Vitalone A. What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? *Life Sci.* 2015 Apr 1;126:42-56.

KISIM 4

KADIN CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları

19

Ercan Yeni

İçindekiler

Giriş	359
Anatomi	360
Fizyoloji	362
Endokrin Faktörler	362
Kadın Cinsel Cevap Döngüsünün Fizyolojisi	363
Tanımlama ve Sınıflama	364
Epidemiyoloji	364
Etiyoloji	365
Tanı	366
Tedavi	368
Sonuç	372

Giriş

Cinsel sağlık, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından insanın cinsellikle ilişkili olarak fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal açıdan kendini iyi hissetmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Cinsel sağlık, kişinin yaşamının önemli bir parçasıdır ve bireyin genel sağlığı ve ruh sağlığı ile yakından ilgilidir (2). Cinsel işlev bozukluğu, her iki cinsten de yaygın bir sorundur. Aynı demografik

özelliklerdeki erkek ve kadınların birlikte değerlendirildiği çalışmalarda, cinsel işlev bozuklukları kadınlarda genellikle daha yüksek olarak belirlenmektedir (3,4). Kadınlar arasında cinsel sorunların fazlalığına rağmen, hem kadınların kendiliklerinden hem de herhangi bir alanda kadın hasta takip eden hekimlerin bu tür yakınmaları olan hastaları arayış içinde olmamalarından dolayı, cinsel sağlık konusunu gündeme

Not: bu bölüm Türk Üroloji Akademisi tarafından "Asistan El Kitabı" başlığı ile hazırlanan kitapta "Kadınlarda Cinsel Fonksiyon Bozuklukları" adı ile yazdığım bölümden büyük ölçüde yararlanılarak hazırlanmıştır.

getirmeleri zor görünmektedir. Ürologlar, gerçekte günlük pratikleri gereği kadın cinsel işlevleri ile sadece son dönemlerde değil, baştan beri ilgilenmektedirler. Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin (PDE5'i'leri) piyasaya sürülmesinden sonra erektil disfonksiyon (ED) başta olmak üzere erkek cinsel işlev bozuklukları üzerine odaklanılmış ve ciddi mesafeler alınmıştır. Buna karşılık, kadın cinsel işlev bozukluğunu (FSD) tanımlamak, tanımak ve tedavi etmek, erkek cinsel işlev bozukluklarına göre çok daha karmaşık olduğundan, kat edilen yol da daha sınırlı olmuştur (3-5).

Anatomi

Kadında cinsel işlevlerini değerlendirebilmek için genital anatomiye bilmek önemlidir. Kadın genital organları dış ve iç genital yapılar diye ikiye ayrılmaktadır. Dış genital yapılar, vulva diye bilinen; önde simfiz pubis, arkada anal sfinkter ve yanlarda tuber iskiadium'lar tarafından sınırları çizilen anatomik bölgede yerleşmiştir. Dış genital organlar; mons pubis, klitoris, eksternal uretral me, labia majör, labia minör, vestibül, Bartolin ve Skene bezleri'dir. Gerçek pelvis içerisinde yer alan iç genital organlar ise; vajen, uterus, serviks, tuba ve overler ile çevredeki destek yapılarını kapsamaktadır (5).

Labial yapılar, uretra ve vajen girişini koruyacak şekilde şekillenmiş, bir çift simetrik deri kıvrıntısından oluşmakta ve vajenin distal ucu olan vajinal vestibülüne açılmaktadır. Dıştaki kat olan labia major, önde mons pubisten arkada posterior komissüre uzanır. Üstü pigmente kıllı deri ile kaplı, iç yüzey kıl folikülü içermeyen subkütan yağ doku ve fibröz elamanlardan oluşmuştur. Embriyolojik olarak, skrotal kesenin karşılığıdır. İnce olan iç kat ise labia minora adını alır ve kılsız deri ile kaplı zengin kan damarları arasında ter ve yağ bezlerinin yer aldığı yağsız spongios dokudan oluşmuştur. Labia minörün pembe içyapısı vajinal mukozaya ile devam eder ve birçok duyuşal sinir uçları içer-

mektedir. Bu yapılar, önde klitoris ile arkada ise frenilum ile birleşme gösterir. Embriyolojik olarak, erkekteki penil uretranın karşılığıdır. Labia minörler; uretral orifis, vajen ve Bartholin bezlerinin içine açıldığı vestibül olarak isimlendirilen bir boşluğu çevrelemektedir (5).

Bartholin bezleri, vajinal girişin arka yan yüzlerinde saat 4 ve 8 pozisyonunda yerleşik bezlerdir. Erkekteki Cowper bezlerinin embriyolojik karşılığıdır. Skene bezleri ise, tübüler yapıda olup uretraya paralel seyrederek ve distal uretraya açılmaktadır. Skene bezleri, erkekteki prostatın karşılığıdır. Bu bezler, cinsel uyarıda kayganlaştırıcı sıvı salgılamaktadır (5).

Kadın erektil organları, klitoris ve vestibüller bulbus'tur. Klitoris, ortalama uzunluğu 1.5-2 cm. boyutlarında olan, uretranın önünde ön labial komissürün arkasında yerleşik, şişkin olmadığı labialardan ayrılamayan silindirik bir organdır. Üç kısımdan oluşur. Distalde glans, ortada korpus ve proksimalde kurura (korpora kavernoza). Klitoris, erkekte penil kavernoza cisimlerin karşılığıdır. Klitoris birçok sinir ucu içermektedir. Dokunma, basınç ve sıcaklık duyularına oldukça duyarlıdır. Cinsel uyarıda korporal cisim kanla dolar ve erekte olur. Diğer erektil yapı vestibüller bulbus olup vajinal orifisin yanlarında, bulbokavernöz adalenin altında bulunan yaklaşık 3'er cm. lik yapılardır. Cinsel uyarılma sürecinde şişerek vajinal açıklığı daralır. Erkekte penil spongios cismin karşılığıdır (5).

İç genital yapılardan olan vajina, tübüler yapıda olup distal kısmı oldukça hassastır. Vajina duvarı üç tabakadan oluşmaktadır. En içteki tabakada, aglandüler epitele sahip bir mukozaya vardır. Bu katmanın altındaki orta tabaka, uyarılma sırasında dolgunluğu sağlayan geniş kan damar ağı ve düz kasları içermektedir. Yapısal destek, en dış tabaka olan fibroza katmanını tarafından sağlanmaktadır. Vajina distal 1/3 kısım boyunca yerleşmiş bulunan çok sayıda kıl ruga'lar, ilişki sırasındaki genişleme ve sürtünme gerilimini azaltmaya yardımcı olmaktadır.

Bu rugaların işlevleri ve vajinanın düz kas tabakasının relaksasyonları ile ilişki sırasında vajinal kanalın çapı ve uzunluğu iki, üç kat artmaktadır (5).

Merkezi ve Periferik Sinir Donanımı

Hipotalamus, cinsel işlevler üzerinde etkisi en fazla bilinen bölgedir. Hipotalamus, karşı cinslerin birbirleriyle olan davranışını, seks hormonlarının salınımını gerçekleştiren limbik sistemin bir parçasıdır. Dopaminerjik uyarının bu sistemi aktive ettiği, serotonerjik uyarının ise bu sistemi inhibe ettiği bilinmektedir. İç ve dış uyarılar doğrudan ya da dolaylı yollarla hipotalamusa ulaşabilmektedir. Uyarılmayı; görsel, işitsel, koku, taktıl öğeler ve düşünsel cinsel uyarılar tetiklemektedir. Hipotalamustaki paraventriküler nükleus, vazopressin ve oksitosin salgılayarak diğer sistemlerle bağlantı kurmakta ve limbik sistemi etkilemektedir. Kadınlarda ventromedial nükleusun (VMN) daha etkin olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Gelen cinsel uyarılara cevap olarak cinsel aktivitenin değişik aşamalarında alt frontal lob, singulat girus, insula, hipotalamus (paraventriküler çekirdek), kaudat nükleus, globus pallidus ve alt temporal lob da belirgin aktivite artışı belirlenmiştir (5,6).

Cinsel döngüde genital organlarda gözlenen değişiklikler parasempatik, sempatik ve somatik innervasyon ile sağlanmaktadır. Erektile cevabın oluşmasında asıl etkin sistem parasempatiklerdir. Somatik innervasyon buna katkı sağlamaktadır. Sempatik aktivasyon ise erektil cevabın sonlandırılmasında rol oynamaktadır. Parasempatikler, S2-4'den pelvik sinir aracılığıyla pelvik pleksusa ulaşır. Sempatikler, T11-L2'deki sempatik zincirden çıkarak süperior ve inferior hipogastrik pleksusları oluşturup hipogastrik sinirle pelvik pleksusa katılmaktadır. Genital organların sinirlenmesinde otonomik sisteme ek olarak somatik innervasyon da bulunmaktadır. Pudental sinir, S2-4'deki motor çekirdekten (Onuf) çıkar ve genital organlar et-

rafındaki pleksusa katılır. Genital organlara giden son sinirler (kavernözal, labial ve perineal sinirler) pelvik pleksustan miks sinirler halinde çıkarak hedef organlara ulaşmaktadır. Pudental sinir, bulbokavernöz ve iskiyokavernöz kasları innerve etmektedir. Genital organların duyuşal iletisi de aynı nöronal yapılarla olmaktadır. Vulvar bölge ilioinguinal ve genito femoral sinirden de ilave duyuşal lifler almaktadır (5,6).

Cinsel Cevapta Düz Kas Hücresi ve Vasküler Yapılardaki Değişiklikler

Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik-non kolinerjik sinir uçlarından ve endotelden salınan, erektil cevapta rol oynayan en önemli nörotransmitter'dir. İkinci önemli nörotransmitter ise vazoaktif intestinal polipeptit'tir (VIP). Cinsel uyarıda, bu nörotransmitter'ler aracılığıyla düz kas hücresinde sırasıyla cGMP ve cAMP üzerinden özgün protein kinazın fosforilasyonu ve hücre içi kalsiyumun düşmesi, miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonu, tüm bunların sonucu olarak da, miyozin ve aktinin çözülmesi ile düz kas gevşemesi oluşmaktadır. Genital organlardaki düz kas gevşemesi, bölgedeki vasküler yapıların dilatasyonunu, klitoris ve diğer erektil yapıların genişlemesini, laküner alanlar içine olan kan akımı artışını ve kavernöz dokularda basınç yükselmesini sağlamaktadır. Artan basınç, venöz geri dönüşü engelleyerek erektil cevabın devamlılığını sağlar. Sonuç olarak, bölgede artan kan akımı cinsel uyarılma döneminde gördüğümüz vajinal kayganlaşma ve klitoral engorjman (damarların kanla birikimine bağlı genişlemesi sonucu şişmesi) gibi fizyolojik değişikliklerin meydana gelmesine neden olur. Erektile cevabın sonlandırılması ise; sempatik aktivitenin devreye girmesi sonucu hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun artması ve bunu takiben düz kas hücresinin kasılması ile sağlanmaktadır (5,7).

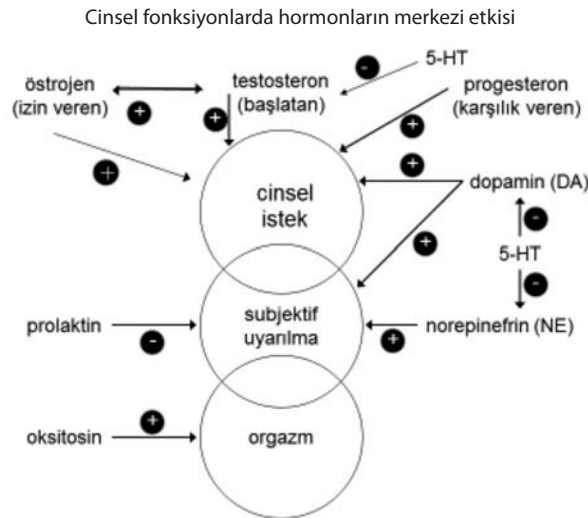
Fizyoloji

Endokrin Faktörler

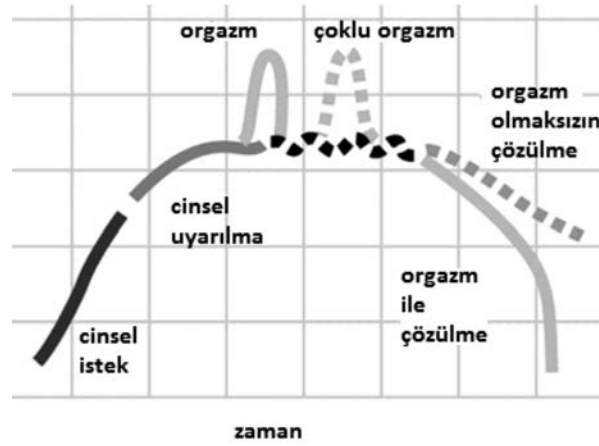
Temelde; östrojen, progesteron ve androjen'ler kadın cinsel işlevinde etkin hormonlardır. Premenopozal dönemde, normal ovulatuvar döngü ile östrojen ve progesteron seviyeleri düzenli olarak sürdürülmektedir. Bu dönemde, böbreküstü bezi ve over kaynaklı androjen öncüllerinin katkısı sınırlıdır (5,8). Östrojen eksikliği, kadında cinsel istek ve uyarılmayı doğrudan bozmayacak olsa da, dolaylı olarak vazokonjesyon ve kayganlaşmayı azaltarak ve vajinal epitelde atrofiye neden olarak cinsel işlevleri bozabilmektedir. Östrojen, vajinal nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Hem doğal hem de cerrahi nedenlerle oluşan menopoz sonrası östrojen düzeyi hızla düşmektedir. Buna bağlı olarak, NOS ekspresyonu azalır; vajinal duvar, düz kas ve epitelde apoptozis oluşur. Östrojen tedavisi, NOS ekspresyonunu artırır, vajinal kayganlaşmayı düzeltir, disparoniye azaltır ve kadında cinsel tatmini artırır. Progesterinlerin kadın cinsel işlevi üzerinde doğrudan bir etkisi

bulunmamaktadır ve östrojen ile merkezi sinir sistemi reseptörleri için yarışarak östrojenin etkilerini inhibe edebilmektedirler (5,8).

Testosteron ise, premenopozal kadınlarda günde 0,3 mg olacak şekilde %25'i doğrudan overlerden, %25'i adrenaller'den, kalan %50'si ise periferik dokularda androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi testosteron öncülerinden üretilmektedir. Total testosteronun %2'si serbest, % 98'i ise albümin ve seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlıdır. Testosteron düzeyleri, menopozdan etkilenmeden yaşam boyunca yavaş yavaş azalmaktadır. Testosteron, cinsel uyarının oluşması ve devamlılığında sorumludur. Testosteron eksikliğinde (<10 ng/dL), 'androjen yetmezliği sendromu' olarak tanımlanan, libido eksikliği, cinsel ilişki sıklığında azalma, kemik kaybı, kas gücü, bellek, bilişsel yeteneklerde kayıp ve yaşamdan zevk almama gibi bileşenleri olan bir tablo gözlenmektedir (5,9,10). Clayton ve arkadaşlarının cinsel işlevde hormonların üst merkezlerdeki etkileşimini şematize etmeleri şekil 1'de gösterilmiştir (Şekil 1) (11).



Şekil 1. Cinsel işlevde hormonların üst merkezlerdeki etkileşimi (Clayton AH. Psychiatr Clin North Am. 2003'den yararlanılarak hazırlanmıştır).



Şekil 2. Kadın Cinsel Cevap Döngüsü.

Kadın Cinsel Cevap Döngüsünün Fizyolojisi

Kadın cinsel işlev bozukluğunun (FSD) alt birimlerini anlamak için ilk önce kadın cinsel cevap döngüsünü bilmek gerekmektedir. Bu konuda onlarca farklı model tanımlanmıştır. Yaygın olarak kabul gören görüşlerden birisi, cinsel işlevler üzerine çalışma yapan ilk araştır-

macılardan olan Masters ve Johnson'un tanımladığı "insan cinsel cevap döngüsü modeli"dir (12). Bu lineer modelde, birbirini izleyen dört faz tanımlanmıştır: cinsel istek, cinsel uyarılma, orgazm ve çözülme (Şekil 2).

Kadın cinsel cevap döngüsünde belirtilen ve/veya gözlenen fizyolojik değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir (5,8,13).

TABLO 1. Kadın cinsel cevap döngüsünde dönemlere göre karakteristik özellikler

Dönem	Karakteristik Özellikler
Cinsel istek	Temel olarak, cinsel birleşmeyi arzulama, erotik duygu ve düşüncelerin belirmesi ile karakterizedir. Cinsellikle ilişkili üst merkezlere ulaşan herhangi bir düşüncel, görsel, koku ve/veya dokunma uyarısı sonucu gelişebilmektedir. Cinsel isteği serotonin azaltmakta, dopamin arttırmakta, başlama ve devamından ise testosteron sorumludur. Cinsel istek; dürtü, biliş ve motivasyon olarak isimlendirilen üç ayrı unsurdan oluşmaktadır. Dürtü, nöroendokrin fonksiyon temelinde isteğin biyolojik bileşenidir ve cinsel fanteziler, hayaller ve düşünceler gibi spontan cinsel ilgi ile kendini göstermektedir. Biliş, kadının cinsellikle ilgili beklentileri, inançları ve değerleridir. İsteğin üçüncü bileşeni olan motivasyon veya cinsel eyleme girişme isteği ise, sıklıkla psikososyal faktörlerle ilişkilidir.
Uyarılma	Vajinal konjesyon, boy ve çap artışı, lubrikasyon, labia minörlerin dışa eversiyonu, klitoral ereksiyon, glans protrüzyonu, memelerde büyüme ve meme başı ereksiyonu, yüz ve göğüs bölgesinde kızarıklıklar, solunum, nabız ve kan basıncı artışı görülmektedir.
Orgazm	Vajina, uterus ve pelvik tabanda 5-20 sn süren istemsiz ritmik kasılmalar, yüzde ve boyunda kızarıklık, kan basıncı, solunum ve nabız hızında iyice artma görülür. Ejakülasyon varlığı tartışmalıdır. Periferik cevapların yaşanması sırasında haz verici duyguların oluşması ve/veya kranial üst merkezlere bu olayları algılaması ile ortaya çıkan durum. Kadınlarda çoklu veya tekrarlayan orgazmların varlığı bilinmemektedir.
Çözülme	Orgazmı takiben bir gevşeme ve kendini iyi hissetme duygusudur. Uyarılma evresinde biriken tüm gerginlikler kaybolur ve ortaya çıkan değişikliklerin tümü normale döner. Bu süreç, erkekte kısa olup yaklaşık 5-10 dakika sürmektedir.

Tanımlama ve Sınıflama

1998 yılında, Ürolojik Hastalıklar Amerikan Vakfı (AFUD) konsensus toplantısında, Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu (FSD), “cinsel yanıt döngüsünü belirleyen sürecin bozulması ve/veya cinsel ilişkide ağrı duyulması” olarak tanımlandı ve dört kategoriye ayrıldı: cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarılma bozuklukları, orgazm bozuklukları ve cinsel ağrı bozuklukları. 2000 yılında yeniden toplanan konsensus panelinde yeni bir tanı kriteri olarak “kişisel sıkıntıya neden olma” ifadesi de eklendi ve sınıflandırma şeması değiştirildi (14). 2004 yılında toplanan ‘İkinci Uluslararası Cinsel Tıp Konsensus Paneli’ ise, FSD ile ilgili tanımları revize etti (Tablo 2) (15).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV’de de aynı sınıflama kullanıldı. 2013’deki DSM-V’de ise tanımlamada bazı değişiklikler yapıldı. Cinsel istek ve uyarılma bozuklukları tek bir başlık altında toplandı ve “cinsel istek/uyarılma bozukluğu” adı verildi.

TABLO 3. DSM - V’de FSD için tanımlamalar

Cinsel istek/ uyarılma bozukluğu	Hipoaktif cinsel istek bozukluğu Öznel cinsel uyarılma bozukluğu Genital cinsel uyarılma bozukluğu Kombine genital ve öznel uyarılma bozukluğu Israrlı cinsel uyarılma bozukluğu
Kadın orgazm bozukluğu	
Genitopelvik ağrı/ penetrasyon bozukluğu	Disparoni Vajinismus Cinsellikten tiksinti duyma bozukluğu

DSM-IV’deki vajinismus ve disparoni sınıfları ise DSM-V’de “genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu” olarak isimlendirildi (Tablo 3) (16).

Epidemiyoloji

Cinsel işlev bozukluğu her iki cinste de yaygın bir sorundur. Erkek ve kadınların birlikte değerlendirildiği çalışmalarda, cinsel işlev bozukluk-

TABLO 2. İkinci uluslararası cinsel tıp konsensus panelinden FSD için tanımlamalar

Hipoaktif cinsel istek bozukluğu	İleri yaş ve uzun ilişki süresi ile izah edilemeyecek düzeyde cinsel ilgi veya cinsel istek azlığı veya yokluğu; cinsel düşünce veya fantezilerin eksikliği; cinselliğe cevap verme isteği eksikliği
Öznel cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel uyarılma ile vajinal kayganlaşma gibi periferik uyarılma cevabının gözlenmesine rağmen, zihinsel olarak cinsel uyarılmayı hissetmede belirgin azalma veya yokluk
Genital cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel uyarılar ile öznel cinsel uyarılma yanıtı oluşmasına rağmen, vajinal kayganlaşma gibi periferik cevabın azalması veya yokluğu
Kombine genital ve öznel uyarılma bozukluğu	Her türlü cinsel uyarana rağmen duygulanım olarak cinsel uyarılmanın yokluğu ve periferik uyarılma cevaplarının belirgin azalmış olması
Israrlı cinsel uyarılma bozukluğu	Cinsel istek yokluğunda istemsiz bir şekilde genital uyarılma cevabının saatler veya günler boyunca sürmesi, orgazma rağmen sonlanmaması
Kadın orgazm bozukluğu	Uyarıların herhangi bir türü ile yeterli cinsel uyarılma ya da heyecan duyulmasına karşın orgazm olamama, orgazm yoğunluğunun belirgin olarak azalması veya orgazmın gecikmesi
Disparoni	Vajinal ilişki sırasında ısrarlı veya tekrarlayan ağrı
Vajinismus	Kadının, vajinal ilişki istemine rağmen, ısrarlı veya tekrarlayıcı şekilde penis, veya başka bir nesnenin vajene girmesine izin vermemesi
Cinsellikten tiksinti duyma bozukluğu	Kadının, herhangi bir cinsel aktivite beklentisinden ya da girişiminden aşırı kaygı veya tiksinti duyması

ları kadınlarda genellikle daha yüksek olarak belirlenmektedir (3,4). Laumann ve arkadaşları 18-59 yaş arası 1.749 kadın ve 1.410 erkeği sorguladıkları bir çalışmada, kadınların % 43'ünde ve erkeklerin % 31'inde cinsel işlev bozukluğu tespit ettiler (3). 944 cinsel aktif çiftin incelendiği çalışmada Zhang ve arkadaşları, kadınlarda herhangi bir alanda FSD varlığını %27, erkeklerde ED varlığını ise %5 olarak rapor ettiler (4). Menopozal durum, yaş, risk oluşturan komorbid durumların varlığı, FSD tanımlaması ve değerlendirme araçları vs sıklık verilerini oldukça değiştirmektedir. Örneğin, idrar kaçırması olan kadınlarda cinsel sorunların var olma oranı %55 iken; idrar kaçırması olmayan kadınlarda bu oran % 42 olarak saptanmaktadır (17).

Etiyoloji

Kadın cinsel işlev bozukluklarında etiyolojik nedenler ve risk faktörleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (5,18,19):

Vaskülojenik; klitoral ve vajinal vasküler yetmezlik sendromu: hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, kalp hastalıkları, sigara içimi, genital travma (operasyon-kırık-fazla bisiklet binme) gibi nedenlerle iliohipogastrik/pudental yatakta kan akımının azalması.

Nörojenik; santral ve/veya periferik sinir sistemini ilgilendiren tümör, travma, vasküler patolojiler, diyabetes mellitus, tabes dorsalis, multipl skleroz, alkolizm gibi patolojiler.

Hormonal/Endokrin; hipotalamo-hipofizer hastalıklar, cerrahi veya medikal kastrasyon, menopoza, prematür over yetmezliği ve uzun süreli doğum kontrol hapı kullanılması. Özellikle, östrojen ve testosteron düşüklükleri üzerinden etki etmektedir.

Muskulojenik; levator ani ve perineal membran (iskiokavernöz ve bulbokavernöz adale) ile ilgili patolojiler. Perineal adaleler orgazmik cevabın modülasyonuna katılırken, hipertonsitesinde vaginismus, hipotonsitesinde cinsel aktivitede üriner inkontinans ve pelvik organ sarkması gibi sorunlar ile karşılaşılabilmektedir.

Psikojenik; organik bir neden olsun ya da olmasın kişinin duygulanım durumu, öz güveni, beden algısı, kişiler arası ilişkiler ve cinsel beklentilerine eş cevabı, depresyon, obsesif kompulsif bozukluklar, anksiyete vb. psikolojik rahatsızlıkları ve bunların tedavilerinde kullanılan bazı ilaçlar, cinsel işlevlerini önemli oranda etkilemektedir.

TABLO 4. FSD için tanımlanmış risk faktörleri

Yaşlanma – menopoz			
Kronik hastalıklar			
Hipertansiyon	Metabolik sendrom	Böbrek yetmezliği karaciğer yetmezliği	
Kalp ve damar hastalıkları	Depresyon/şizofreni	KOA	
Diyabetes mellitus	Multipl skleroz		
İlaçlar			
Antidepresanlar (SSRI, SNRI)	Antihipertansifler	Narkotikler	
Hormonlar (OKS, östrojenler)	Kardiyovasküler ajanlar	Antipsikotikler	
Keyif veren ilaçlar (kokain, esrar)	Diüretikler	Benzodiazepinler	
Alkol	H2 reseptör blokerleri	Antiepileptikler	
Amfetaminler	steroidler		
Yaşam stili			
Obezite	Sigara	Durağan bir yaşam	
Cinsel partner yokluğu			

Literatürde, varlıkları ile kadında cinsel işlev bozuklukları için risk oluşturan bazı faktörler tanımlanmıştır (Tablo 4). Bu faktörler, yaşlanma gibi bazen önüne geçilemeyecek yaşamsal değişimler olabilirken, bazen de sigara ve alkol alımı gibi değiştirilebilir durumlar olmaktadır. Bu nedenle, hekimlerin ve kadınların FSD için risk faktörlerinden haberdar olmaları, önlenebilir durumlar için zamanında ve uygun adımları almaları gerekmektedir (5,18,19).

Tanı

Medikal ve Cinsel Hikaye

Tanısal yaklaşımın ilk aşaması olarak tıbbi, cerrahi ve psiko-sosyal hikayeyi içeren detaylı bir anamnez alınmalıdır. Kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı, madde bağımlılığı, cinsel istismar hikayesi, genital - pelvik travma, kadın sünneti, cinsel partnerin varlığı ve cinsel sorunlarının olup olmadığını da içeren detaylı sorgulama yapılır. FSD tanısında ilk yapılması gereken şey, bu problemin var olabileceğini düşünmek ve kadının bu sorununu gündeme getirmesine fırsat oluşturmaktır. Bu amaçla; cinsel olarak aktif misiniz, cinsellikle ilgili herhangi bir sorunuz var mı ve cinsel ilişki sırasında ağrı duyuyor musunuz gibi sorular ile konu açılmalıdır (5,13,20). Sorgulama sonrasında sorunun;

1. devamlı mı yoksa tekrarlayıcı mı,
2. yaşam boyu mu yoksa kazanılmış mı,
3. yaygın mı yoksa durumsal mı (belirli bir partnere özel mi), olduğuna karar verilir ve bu durum rapor edilir (15).

Güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmış anketler de cinsel sorunun varlığını veya yokluğunu tanımlamak için değerli araçlardır. FSD'nin değerlendirilmesinde erektil işlevi değerlendirme formu (IIEF) kadar herkesin üzerinde anlaştığı bir form olmamakla beraber kadın cinsel işlevini değerlendirmek için de onlarca sorgulama formu geliştirilmiştir. Sık olarak kul-

lanılan bazı formlar şunlardır; Rosen'in "Female Sexual Function Index"i (21), Kaplan'ın "Index of Female Sexual Function"u (22), Rogers'in "Pelvic Organ Prolapse / Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ)"i (23) ve Taylor'un "Brief Index of Sexual Functioning for Women"i (24) formları'dır. Bu formlar, türkçeye kazandırılmış, güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. Bu sorgulama formları içinde "kadın cinsel işlev indeksi (Female Sexual Function Index - FSFI)" ülkemizde en sık kullanılan formlardan birisidir. FSFI'de, 19 soru ile cinsel işlevin farklı aşamaları değerlendirmektedir: uyarılma (4 soru), kayganlaşma (4 soru), cinsel arzu (2 soru), ağrı (3 soru), orgazm (3 soru) ve genel tatmin (3 soru) (21).

Fizik Muayene

Kadında cinsel işlevlerin değerlendirmesine yönelik fizik muayenenin özelliği dikkate alınarak işlem bir kadın refakatçi (mümkünse kadın personel) varlığında yapılmalıdır. Pelvik muayene ağırlıklı olsa da kural olarak sistemik muayene uygulanmalıdır. Eksternal genital yapıların muayenesi (adale tonusu, deri rengi turgoru ve kalınlığı, pubik kıllanma ve dağılımı, enfektif lezyonlar, skar ve strüktürler); monomanuel ve/veya bimanuel muayene ve spekülüm ile pelvik ve iç genital organ ve yapılar (mesane - uretra - rektum - uterus - adneks ve levator ani), vajinal derinlik ve hassasiyet, vajinal mukozal bütünlük ve sekresyonlar değerlendirilmelidir (5).

Laboratuvar Testleri

Rutin Laboratuvar Testleri

Laboratuvar çalışmalarında yarar ve maliyet hesabı yapılmalı ve gereksiz test isteminden kaçınılmalıdır. Her hastada istenmesi zorunlu testler: açlık kan şekeri (AKŞ) ve glikolize hemoglobin (Hb-A1c), kan lipit profili, östrojen ve testosteron düzey ölçümüdür. İhtiyaç halinde opsiyonel testlere başvurulur: prolaktin, folikül

stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), tiroid - böbrek - karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tetkikidir (5,25).

Özel Testler

Özel testler, özellikle kadında normal cinsel aktivite ve cinsel işlev bozukluklarını değerlendirmek üzere geliştirilen ve kullanılan testlerdir:

Vajinal lubrikasyon ölçümü; platin veya cam elektrotlarla vajinal sekresyonlardan veya kağıt stikler ile vajinal yüzeyden pH ölçülür. Test kolay ve ucuzdur. Ancak, enfeksiyon varlığı ve östrojenizasyon durumlarına göre değişiklik göstermesi gibi nedenlerden dolayı güvenilirliği zayıftır. Kadında normal vajinal pH 3.5-4.5 arasındadır. Asidik pH bakteriyel vajiniti, 4.5 veya daha yüksek bir pH ise mantar enfeksiyonlarını veya atrofik vajiniti düşündürmelidir (25,26).

Dupleks Doppler ultrasonografi; Cinsel uyarılma sırasında, iliohipogastrik-pudental arteriyel yatakta kan akışı artışının bir sonucu olarak klitoral, labial ve vajinal erektil dokular şişmektedir. Klitoral ve labial vasküler yapıların (11 MHz bir proba) değerlendirilmesi, yeterli bir uyarılma cevabının olup olmadığının belirlenmesine imkan vermektedir. %2 alprostadil'in topikal kullanımı ile uyarılma cevapları daha iyi değerlendirilir. Test; ucuz, hızlı, noninvaziv ve güvenilir olup vasküler cevabın yanı sıra genital yapıların anatomisi ve aralarındaki ilişkiler için de fikir vericidir. Artefakt minimaldir. Bakan kişiye bağımlı olması ve teknikteki standardizasyon sorunları ise önemli dezavantajlarındandır (25,26).

Vajinal / labial / klitoral fotopletismografi; FSD'li kadınlarda 1967'den beri kullanılan, zaman içinde daha da geliştirilen ve günümüzde oldukça sık kullanılan noninvazif vasküler bir testtir. Vajinal / labial / klitoral kan akımı ve nabız genliğini ölçer ve böylece ilgili yapılardaki kanlanma hakkında niceliksel veri sağlar. Kolay

uygulanabilmesi, yorumlanabilmesi, noninvazif ve düşük maliyetli olması avantajlarıdır. Hareket sırasında artefakt oluşturması handikapı olup, taktile uyarılma veya orgazm sırasında kullanımını sınırlandırmaktadır (25,26).

Oksijen - ısı probu ile vajinal kan akımı ölçümü; doğrudan veya dolaylı olarak parsiyel oksijen basıncı veya cilt sıcaklığının ölçülmesi ile vajinal kan akımı değişikliklerinin dolaylı ölçümünü sağlar. Yöntemin, cinsel uyarılma ve orgazm ölçmek için etkin bir yöntem olduğu rapor edilmiştir (26).

Noninvaziv termografi; cinsel eylemin her aşamasında termografik fotoğraflar çekerek uyarılabilir yapılardaki kan akımı artışının getirdiği termal değişiklikler kaydedilir. Noninvaziv olarak uyarılma ve orgazmik cevap hakkında nicel veriler üzerinden yorumlama imkanı sunması avantajı, yorumlama için bir uzmana ihtiyaç olması ise dezavantajdır (26).

Genital somatosensorial testler (EMG, SEP, QST, biyoteziometri); yüzeysel ve derin duyuşsal iletiyi, ileti düzeyi ve bütünlüğünü ölçmeyi amaçlayan testlerdir. Özel donanım gerektirmesi, nöronal patolojilerde bulguların çakışması ve değerlendirme güçlükleri dezavantajlarıdır (25,26).

MR görüntüleme; kontrastlı veya kontrastsız pelvik ve/veya kranial MR çalışmaları yapılabilmektedir. Genital anatomiyi son derece hassas görüntülemesi en önemli avantajıdır. Pahalı olması, metal protez vb varlığında çekim yapılamaması ve değerlendirme süresinin uzunluğu önemli dezavantajlarıdır. Normal cinsel uyarılma cevabında MR görüntülerinde, klitoris kurura ve gövdesinde belirgin bir dolgunluk (engorjman) tespit edilir. Vajinal mukoza boyutu ve sinyal yoğunluğunda herhangi bir artış görünmez. Çiftlerin koitus sırasında MR çekimi yapılması ve genital yapılar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi de tanışal araç olarak kulla-

nılmıştır (26,27). Fonksiyonel veya dinamik MR görüntüleme kullanılarak, cinsel işlevin belirli dönemlerinde beyinde aktivasyon artışı gözlenen bölgeleri belirlenmeye çalışılmaktadır. Cinsel uyarılma ile aktive olan beyin bölgeleri, posterior temporo-okspital korteks, paralimbik bölgeler ve anterior singulat korteks gibi görme ile ilgili alanlarla ilişkili bulunmuştur (26,28).

Psiko-sosyal/Psiko-cinsel değerlendirme; hasta, gerek duyulan durumlarda seks terapisi ile uğraşan psikiyatrist veya uzman psikoloğa yönlendirilir.

Tedavi

Kadın cinsel işlev bozukluğunda tedavi; etiolojisindeki zenginlik, kişi ve/veya partner beklentisi, yaş grubu, risk faktörleri ve komorbid patolojilerin varlığı gibi durumlara bağlı olarak oldukça karmaşık ve zordur. Bu nedenle, tedavi mümkünse ürolog, jinekolog, seks terapisi konusunda deneyimli bir psikiyatrist, yine bu konuda uzmanlaşmış psikolog ve terapistlerden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından multimodal bir yaklaşımla uygulanmalıdır. Öncelikle, bilinen organik (anatomik, metabolik ve enfeksiyöz) nedenler düzeltilmelidir. Daha sonra, tedaviye hasta eğitimi ile devam edilmelidir. Kadınlar, normal cinsel işlev ile ilgili fizyolojik değişiklikler ve sıklık gibi konularda bilgilendirilmelidir (5,20,25). Halihazırda sayı ve çeşitlilik açısından çok sayıda FSD'li hasta varlığına karşın, FDA tarafından bu grup hastalar için kullanımı onaylanmış sadece 2 tedavi seçeneği vardır: **a.** cinsel uyarılma bozukluğu için Eros klitoral terapi cihazı, **b.** ciddi disparoni için konjuge östrojen kullanımı (29).

1. Davranış tedavisi / Psikoterapi

(5,12,13)

1.1. Hasta Eğitimi; ürolog veya özel eğitilmiş hemşire veya teknisyenler ile aşağıdaki konuları içerecek şekilde eğitimler verilmelidir:

- 1.1.1. konuş ve dinle,
- 1.1.2. normal anatomi,
- 1.1.3. normal cinsel işlev,
- 1.1.4. sağlıklı toplumdaki farklılıklar,

1.2. Yaşam tarzı değişiklikleri ve alternatif

tedaviler: öncelikli olarak, cinsel sağlığı korumak ve ikincil olarak da FSD'de düzelme elde etmek amacıyla definitif tedavilere ek olarak uygulanmaktadır.

- 1.2.1. sağlıklı diyet,
- 1.2.2. düzenli fiziksel aktivite,
- 1.2.3. risk faktörlerinin ortadan kaldırılması (sigara, alkol, metabolik sendrom vs.),
- 1.2.4. stres faktörlerinin azaltılması,
- 1.2.5. gevşeme egzersizleri (yoga),
- 1.2.6. yoğunlaşma (dikkat toplama) egzersizleri,
- 1.2.7. akupunktur,

1.3. Psikoterapi; cinsel işlev ve sorunları ile ilgilenen psikiyatrist ve ekiplerince uygulanmaktadır.

- 1.3.1. psiko-analitik model (Sigmund Freud),
 - özellikle cinsel travma öyküsü olanlarda
- 1.3.2. davranışsal model (Bill Masters, Virginia Johnson),
 - partneri ile genital cinsel ilişkiye zaman zaman ara verme,
 - genital olmayan cinsel ilişkiye odaklanma,
 - erotik materyaller

2. Medikal Tedavi

2.1. Hormon yerine koyma tedavisi

2.1.1. Östrojen; yaş ve menopoza östradiol seviyesi düşmektedir. Östrojen düzeyi <50 pg/ml olduğunda ise cinsel sorunlar görülebilmektedir. Cinsel istek, cinsel uyarılma ve genital duyarlılığı arttırmak, vajinal kuruluk ve yanmayı gidermek, sıcak basmaları ve kemik erimesi gibi menopozal semptomları baskılamak ve irritatif üriner yakınmaları ortadan kaldırmak

için tek başına ya da progesteron ve testosteronla değişik kombinasyonlar oluşturacak şekilde östrojen replasmanı yapılmalıdır. Östrojen kullanımına bağlı olarak meme kanseri, endometriyum kanseri, safra kesesi hastalıkları, tromboflebit, hipertansiyon ve kilo alma sorunları ile karşılaşılabilceği bilinmeli ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Bu amaçla, oral veya topikal östrojen preparatları veya vajene yerleştirilen ve düşük doz lokal östrojen salan halkalar kullanılabilir (5,25). Ciddi dispareninin tedavisinde ise, konjuge östrojen kullanımı FDA tarafından onaylanmış etkin bir tedavi seçeneğidir (29).

2.1.2. Androjen; androjen yerine koyma tedavisi (oral, transdermal yama, implant vs), cinsel istek başta olmak üzere cinsel işlevleri anlamlı bir şekilde arttırmaktadır. Androjen replasmanında hangi androjenin, hangi yoldan (oral, IM enjeksiyon, bukkal, subkutan implant, transdermal yama, krem, jel), hangi dozda, ne kadar süre ile kullanılacağı ve etkinliğinin nasıl değerlendirileceği hususunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Transdermal kullanılan ürünler ile olası yan etkiler en aza indirilebilmektedir. Testosteron kullanan her hastada, laboratuvar ile serum testosteron düzeyi izlenmeli ve fizyolojik düzeyin üzerine çıkılmamalıdır. Androjen replasmanına başlamadan önce, kan östrojen seviyesine bakılmalı ve yeterli bulunmaz ise öncelikle östrojen replasmanı yapılmalıdır. Tedavi planlamasında kontrendike durumlar ve yan etkilerin neler olabileceği dikkate alınmalıdır (5,9,10,25).

Kontrendikasyonları: ciddi kardiyovasküler patolojilerin varlığı, meme kanserinin varlığı veya yüksek riskli hastalar, ağır polisitemi, hepatik hastalığa sahip olan veya sahip olma riski yüksek olanlar, ciddi akne ve kıllanma varlığıdır.

Yan etkileri; kılınma, alopesi, akne, ses kalınlaşması, klitoral hipertrofi, adet düzensizliği, kilo alma, dislipidemi ve hiperglisemidir.

Yan etkileri, doza ve süreye bağımlı olup bir kısmında tedavi sonlandırıldıktan sonra geri dönüş mümkün olabilmektedir (5,9,10). Testosteron, istek bozukluğunda en sık reçete edilen ilaçlardan birisi olmasına rağmen, FDA, kadınlarda kullanımını onaylamamıştır. Buna rağmen çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda, perimenopozal, doğal ve/veya cerrahi postmenopozal kadınlarda hormonal tedaviye testosteronun eklenmesi ile sadece cinsel istek değil, aynı zamanda cinsel uyarılma ve orgazm işlevinin de iyileştiği gösterilmiştir (25,30,31). Premenopozal kadınlarda testosteron tedavisi ile ilgili veriler tartışmalı olmakla birlikte, cinsel istek azlığı olan premenopozal kadınlarda testosteron tedavisi ile cinsel istekte iyileşme gösterilmiştir (25,30,31). Androjen prekürsörü olan DHEA kullanımının, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda istek, uyarılma, orgazm ve cinsel memnuniyeti arttırdığı gösterilmiştir (32).

2.1.3. Tibolon: Sentetik bir steroid olan tibolon; östrojenik, progesteronik ve zayıf androjenik etkileri olan bir üründür. Replasman tedavisinde kesintisiz olarak 2.5 mg/gün dozunda kullanılmalıdır. Cinsel istek ve uyarılma puanlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir yükselme ve klitoral kanlanmanın arttığı gösterilmiştir. Ciddi bir yan etki belirlenmemiştir (5,32).

2.2. Vazoaktif ajanlar

2.2.1. PDE5 inhibitörleri; cGMP-NO üzerinden klitoris ve vajenin düz kaslarını gevşeterek genital organlara kan akımını arttırmaktadır. Kadın cinsel uyarılma bozukluklarının tedavisinde, tek başına ya da diğer vazoaktif ajanlarla birlikte kullanımları rapor edilmektedir. Ancak özel gruplar dışında etkinlik erektil disfonksiyondaki kadar başarılı değildir. Örneğin, SSRI kullanımına sekonder cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde sildenafil oldukça faydalı bulunmuştur. Benzer şekilde başka bir çalışmada da, menopoza giren kadınlarda sildenafil kulla-

nılmış ve cinsel şikayetlerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir. Uyarılma bozukluğu olan kadınlarda sildenafil tedavisini değerlendiren birçok çalışmada cinsel uyarılma, orgazm ve genel cinsel tatminde anlamlı iyileşmeler rapor edilmiştir (22,33,34).

2.2.2. Bubropion; FDA'den depresyon için onaylı bir aminoketon antidepresan'dır. İngiltere'de sigara bırakma programlarında kullanılmaktadır. Norepinefrin ve dopamin gibi merkezi nörotransmitterler üzerine etkili bir ilaçtır (dopaminerjik aktiviteyi arttırmaktadır). Bupropion'un premenopozal, postmenopozal, depresif ya da depresif olmayan tüm uyarılma bozukluğu olan kadınlarda uyarılma fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Depresyonu olmayan HSDD'li kadınlarda cinsel isteği arttırdığı ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır. Testosteron düzeyinin normal veya normalin biraz üstünde olmasının bubropion etkinliğini arttırdığı saptanmıştır. Son derece sınırlı ve katlanılabilir yan etkiler (baş ağrısı, döküntü, uykusuzluk) bildirilmiştir (35-38).

2.2.3. Filibanserin; nonhormonal bir ürün olan filibanserin, 5-HT(1A) agonisti/5-HT2 antagonisti'dir. Pre ve postmenopozal kadınlarda HSDD tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, sadece premenopozal kadınlarda FDA onayına sunulmuştur. Üst merkezlerde nörotransmitter dengesini düzenlemekte (dopamin ve norepinefrini artırıp serotonini düşürür) ve bu merkezi etki ile ilişki sıklığı, istek, uyarılma ve orgazm yoğunluğunda artma gibi hemen hemen her alanda cinsel işlev bozukluğunu gidermektedir. Baş dönmesi, bulantı ve uykuya eğilim gibi minor yan etkileri bildirilmiştir (39).

2.2.4. Fentolamin, Yohimbin; Bu iki ilaç, α -adrenoreseptör antagonistleridir ve düz kas gevşemesi yoluyla vazodilatasyona neden olmaktadır. Fentolamin'in, uyarılma bozukluğu olan menopozlu kadınlarda cinsel uyarılma ve

lubrikasyonu iyileştirdiği gösterilmiş olmakla birlikte, yohimbin ile cinsel uyarılmada herhangi bir klinik iyileşme bildirilmemiştir (25,40).

2.2.5. Apomorfin, üst merkezlerde cinsel istek ve uyarılmayı kontrol eden dopamini aktive etmek suretiyle etki etmektedir. FSD'de apomorfin kullanımı ile ilgili olarak, özellikle orgazmik bozukluğu olan kadınlarda daha belirgin olmak üzere cinsel uyarılma ve orgazm fazlarında objektif (uyarılabilir yapılarda engorjman ve vajinal lubrikasyon gibi) ve sübjektif cevaplarda iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir. Günlük apomorfin kullanımı ile orgazm, cinsel ilişki ve tatmin olma sıklığında artış rapor edilmiştir (38,41)

2.2.6. L-Arginin; nitrik oksit öncülü L-arginin içeren (Lady prelox gibi) miks besin takviyelerinin kullanımı ile hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda cinsel işlevin hemen her alanında iyileşmeler rapor edilmiştir (42,43).

2.2.7. Prostaglandin E1; pre ve postmenopozal kadınlarda topikal kullanımı ile klitoral-vajinal yatakta kan dolaşımını anlamlı düzeyde arttırdığı plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. Uyarılma, orgazm ve genel cinsel tatmini arttırdığı bildirilmiştir. Önemli bir yan etkisi gözlenmemiştir (44,45).

3. Mekanik cihazlar ve fizyoterapi

3.1. Klitoral vakum cihazı; EROS klitoral vakum terapi cihazı, FDA tarafından uyarılma ve orgazm bozukluklarında kullanım için onaylı bir üründür. Haftada 3-4 kez, 2-3 ay süre ile her seansta 5-15 dk. olacak şekilde 8-10 mmHg negatif basınç uygulanmaktadır. Klitoral kan akımı, vajinal dolgunluk ve kayganlaşmayı anlamlı düzeyde arttırdığı ve cinsel uyarılma başta olmak üzere cinsel işlevin bütün aşamalarını olumlu etkilediği, uyarılma ve orgazm bozukluklarını düzelttiği bildirilmiştir (46,47).

3.2. Sakral nöromodülasyon; ilgili sinirlerin iğne yardımı ile doğrudan veya deri üzerinden dolaylı olarak uyarılması sonucu bölgedeki damarsal yapılarda kanlanmada artış sağlamaktadır. Yüzeysel problemler, hem noninvaziv'dir hem de iğne problemlerle aynı etkinliğe sahiptir. Cinsel işlevin hemen hemen her alanında skorlarda iyileşme kaydedilmektedir. Ancak, yapılan çalışmalarında yaşam kalitesi skorları ile cinsel işlev skorları arasında bir korelasyon gözlenmemiştir (48,49).

3.3. Fizyoterapi; pelvik tabana manuel masaj, biyofeedback, elektiriksel uyarım gibi fizik tedavi uygulamaları ile pelvik taban bozukluğunun hazırlayıcı neden olduğu cinsel ağrı/penetrasyon bozukluğu başta olmak üzere cinsel işlev bozukluklarının hemen hemen her alanında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu iyileşmeler, öz değerlendirme formları gibi kalitatif yada elektromiyografi gibi cihazlarla kantitatif olarak ölçülebilmektedir (50,51).

4. Cerrahi tedavi

4.1. Sirkümsizyon (klitoral fimozis cerrahisi); kadınların yüzde 33'ünde klitoral fimozis belirlenmiştir. 3 dereceye ayrılmaktadır; 2 ve 3. derecelerde cerrahi (sirkümsizyon) önerilmektedir. Klitoral prepisyumun kesilmesi, cinsel uyarılma-

da klitorisnin kolayca dışarı çıkmasını ve uyarılmasını sağlamaktadır (52,53). Cerrahi terapötik sirkümsizyon, kadın genital mutilasyonu (FGM) ile karıştırılmamalıdır. FGM, uyarılabilir genital yapıların çıkarılıp perinenin sadece idrar akışına fırsat verecek şekilde kapatıldığı bir tür sakatlandırma işlemi olup, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) başta olmak üzere sağlıkla ilişkili kişi, kurum ve kuruluşların karşı çıktığı bir işlemdir (54).

4.2. Vestibülektomi; ilk defa 1981 yılında tanımlanmış, zaman içinde modifikasyonlara uğramıştır. Sınırlı sayıda prospektif randomize klinik çalışmanın sonuçlarından yola çıkılarak, kronik vulvar ağrı ve dispareni ile karakterize olan kronik vulvar vestibülit sendromunun tedavisinde kolay, güvenli ve cerrahi dışı yöntemlerden daha etkin ve daha yüksek hasta memnuniyeti elde edilen bir tedavi yöntemi olduğu vurgulanmaktadır (5,55,56).

4.3. Pelvik taban rekonstrüksiyonu; pelvik organ sarkması, idrar ve gaita kaçırma gibi pelvik taban bozukluğu olan kadınlarda, cinsel sağlık da bu durumlardan sıklıkla olumsuz etkilenmektedir. Rekonstrüktif cerrahi tedaviler, çoğunlukla cinsel işlevleri olumlu olarak etkilemekte ve cinsellikle ilişkili yaşam kalitesi skorlarını anlamlı şekilde arttırmaktadır (57,58).

TABLO 5. Hipoaktif cinsel istek bozukluğunda (HSDD) tedavi

Bu grup, hem en sık görülen hem de tedavide de en çok zorlanılan gruplardan birisidir. HSDD için tedavi planlamasında cinsel isteği oluşturan üç bileşenden (dürtü, biliş ve motivasyon) hangi yada hangilerinde bozulma olduğu hesaba katılmalıdır.

Yaşam tarzı değişiklikleri	Düzenli egzersiz Stres yönetimi	İstirahat, gevşeme egzersizleri Sigara ve alkol alımının kontrol edilmesi
Çift terapisi Partnerle ilişkide değişiklikler Partner ile seks hakkında konuşma Seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi		
Farmakolojik tedavi	Testosteron Tibolon	Bupropion Filibanserin
Psikoterapi		

4.4. Enfekte kistlerin drenajı; konservatif tedavilerin başarısız olması durumunda insizyon, drenaj ve zaman zaman da kistin ağızlaştırılması gerekebilmektedir (5).

Cinsel bozukluk alanlarına göre tedaviler Tablo 5, 6, 7 ve 8'de özetlenmiştir

SONUÇ

Cinsel sağlık, kadın sağlığının ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin önemli bir bileşenidir. Günümüzde, bireylerin cinselliği geçmişten daha

rahat konuşuyor olmasına rağmen, hala kadın cinsel sorunlarının konuşulması hem hastalar hem de (hekim başta olmak üzere) sağlık hizmeti sunucuları için bir sorun olmaya devam etmektedir. Ürolog olarak bize düşen sorumluluk, kadında normal cinsel işlevleri iyi bilmek, cinsel işlev bozukluğunu, hazırlayıcı sebepleri ve risk faktörlerini iyi tanımak, tanı araçlarını kullanabilmek, güncel ve etkin tedavi yöntemlerini uygulayabilmek ve böylece multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bu sorunun çözümü için kurulacak ekibin lideri olmaktır.

TABLO 6. Cinsel uyarılma bozukluğunda tedavi

Öncelikle uyarılma bozukluğunun alt tipi belirlenmeli ve tedavi ona göre planlanmalıdır			
Yaşam tarzı değişiklikleri	Düzenli egzersiz Stres yönetimi	İstirahat, gevşeme egzersizleri Sigara ve alkol alımının kontrol edilmesi	
Çift terapisi	Kendisi ve partnerine, doğru cinsel bilgi Partnerle ilişkide değişiklikler Partner ile seks hakkında konuşma Seks için farklı yer, zaman ve pozisyonların denenmesi		
Farmakolojik tedavi	Östrojen Testosteron Tibolon	Bupropion Filibanserin Prostaglandin E1	PDE-5 inhibitörleri L-arginin Kayganlaştırıcı jeller
EROS klitoral tedavi cihazı Klitoral sirkumsizyon			
Psikoterapi			

TABLO 7. Orgazm bozukluğunda tedavi

Primer anorgazmik kadınlarda aşık bir organik sebep yoksa, doğru bir cinsel eğitim, cinselliğini keşfe imkan tanıma ve mastürbasyon ödevleri gibi bilişsel davranışçı terapi yöntemi ile sonuç alınabilmektedir. Kazanılmış anorgazmi, genellikle antidepresan ilaçlara ikincildir ve antidepresan tedavinin yeniden düzenlenmesi ile tedavi edilebilmektedir.			
Bilişsel davranış tedavisi (seks terapisi)	Eğitim (kadının, bedenini tanınması hedeflenir) Sensate fokus Direk mastürbasyon		
Cinsel uyarının artırılması (pozisyon değişikliği, vibratör vs)			
Hormon yerine koyma tedavileri (östrojen, testosteron, tibolon)			
Bupropion, filibanserin			
Nitrik oksit salınımını sağlayan tedaviler (PDE-5 inhibitörleri, arginin, yohimbin)			

TABLO 8. Genito-pelvik ağrı/penetrasyon bozukluklarında tedavi

Alta yatan bozuklukların düzeltilmesi
Seks teknikleri ve danışmanlık Pozisyon değiştirme (kontrolün kadında olacağı pozisyonlar) Geri bildirim (rahatsızlıklarını paylaşma) Koit için acele etmeme (yeterli cinsel uyarılma cevabını bekleme) Kayganlaştırıcı kullanımı
Östrojenizasyon
Sistematik duyarısızlaştırma, fizyoterapi, gevşeme egzersizleri
Ağrı yolağının değiştirilmesi (gabapentin)
Antidepresanlar (trisiklik, SSRI)
Psikoterapi
Cerrahi tedavi (vulvar vestibulektomi, kist drenajı)

Kaynaklar

- Edwards WM, Coleman E. Defining sexual health: a descriptive overview. *Arch Sex Behav.* 2004;33(3):189-95.
- Shah MB. Obesity and sexuality in women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009; 36(2):347-60
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-44.
- Zhang H, Fan S, Yip P. The Association Between Female Sexual Dysfunction and the Husband's Erectile Dysfunction: Evidence from Married Couples in Hong Kong. *J Sex Marital Ther.* 2014; 16:1-9.
- Moore CK. Female Sexual Function and Dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology, Tenth Edition.* Philadelphia, Saunders Elsevier, 2012, Chap.30; p. 823-836
- Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57(11): 1012-30.
- Moreland RB, Goldstein I, Traish A. Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Sci.* 1998; 62(20):PL 309-18.
- Giraldi A, Marson L, Nappi R, Pfaus J, Traish AM, Vardi Y, Goldstein I. Physiology of female sexual function: animal models. *J Sex Med.* 2004;1(3):237-53
- Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, Laessøe NC, Lundqvist M, Cohen AS, Hougaard DM, Giraldi A. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med.* 2015;12(2):358-73.
- Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3489-510.
- Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiatr Clin North Am.* 2003; 26(3):673-82.
- Masters WH, Johnson VE. *Human sexual response.* Boston: Little Brown & Company; 1966. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35:170
- Kingsberg S, Althof SE. Evaluation and treatment of female sexual disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20 Suppl 1:533-43.
- Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: Definitions and classifications. *J Urol.* 2000; 163(3):888-93.
- Basson R, Althof S, Davis S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med.* 2004;1(1):24-34.
- American Psychiatric Association. *Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5).* Arlington VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Su CC, Sun BYC, Jiann BP. Association of urinary incontinence and sexual function in women. *Int J Urol.* 2015;22(1):109-13.
- Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med.* 2005;2 Suppl 3:133-45.
- Choi H, Kim JH, Park JY, Shim JS, Lee JG, Yoon HY, Bae JH. Assessment of sexual dysfunction and determination of its risk factors in the Republic of Korea. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(1):60-4.
- Kammerer-Doak D, Rogers RG. Female sexual function and dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35(2):169-83
- Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26(2):191-208.
- Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, et al: Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology.* 1999; 53: 481-486
- Rogers RG, Kammerer-Doak D, Villarreal A, Coates K, Qualls C. A new instrument to measure sexual function in women with urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(4):552-8.
- Taylor JF, Rosen RC, Leiblum SR. Self-report assessment of female sexual function: psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. *Arch Sex Behav.* 1994;23(6):627-43.
- Kingsberg SA, Janata JW. Female sexual disorders: assessment, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am.* 2007;34(4):497-506
- Woodard TL, Diamond MP. Physiologic Measures of Sexual Function in Women: A Review. *Fertil Steril.* 2009; 92(1): 19-34
- Leddy LS, Yang CC, Stuckey BG, Sudworth M, Haughe S, Sultana S, Maravilla KR. Influence of sildenafil on genital engorgement in women with female sexual arousal disorder. *J Sex Med.* 2012;9(10):2693-7.

28. Arnow BA, Millheiser L, Garrett A, et al. Women with hypoactive sexual desire disorder compared to normal females: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*. 2009;158(2):484-502.
29. Mohapatra S, Rath N, Agrawal A, Verma J. Management of female sexual dysfunction. *Delhi Psychiatry Journal*. 2013; 17 (2): 243-47
30. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*. 2006;13(5):770-9.
31. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD004509.
32. Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, et al. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric*. 2011;14(6):661-8.
33. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S; Sildenafil Study Group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2333-8.
34. Cavalcanti AL, Bagnoli VR, Fonseca AM, et al. Effect of sildenafil on clitoral blood flow and sexual response in postmenopausal women with orgasmic dysfunction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;102(2):115-9.
35. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(3):339-42.
36. Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women. *BJU Int*. 2010;106(6):832-9.
37. Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol*. 2011;25(3):370-8
38. Belkin ZR, Krapf JM, Goldstein AT. Drugs in early clinical development for the treatment of female sexual dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(2):159-67.
39. Reviriego C. Flibanserin for female sexual dysfunction. *Drugs Today (Barc)*. 2014;50(8): 549-56.
40. Raina R, Pahlajani G, Khan S, Gupta S, Agarwal A, Zippe CD. Female sexual dysfunction: classification, pathophysiology, and management. *Fertil Steril*. 2007;88(5):1273-84.
41. Bechara A, Bertolino MV, Casabé A, Fredotovich N. A double-blind randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. *J Sex Med*. 2004;1(2):209-14.
42. Bottari A, Belcaro G, Ledda A, et al. Lady Prelox® improves sexual function in post-menopausal women. *Panminerva Med*. 2012;54(1 Suppl 4):3-9.
43. Bottari A, Belcaro G, Ledda A, Luzzi R, Cesarone MR, Dugall M. Lady Prelox® improves sexual function in generally healthy women of reproductive age. *Mi-nerva Ginecol*. 2013; 65(4):435-44.
44. Liao Q, Zhang M, Geng L, et al. Efficacy and safety of alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study in chinese population. *J Sex Med*. 2008;5(8):1923-31.
45. Dirim A, Goren MR, Peskircioglu L. The effect of topical synthetic prostaglandin E1 (misoprostol) on clitoral hemodynamics. *J Sex Med*. 2011;8(3):800-5.
46. Billups KL. The role of mechanical devices in treating female sexual dysfunction and enhancing the female sexual response. *World J Urol*. 2002;20(2):137-41.
47. Munarriz R, Maitland S, Garcia SP, Talakoub L, Goldstein I. A prospective duplex Doppler ultrasonographic study in women with sexual arousal disorder to objectively assess genital engorgement induced by EROS therapy. *J Sex Marital Ther*. 2003;29 Suppl 1:85-94.
48. Banakhar M, Gazwani Y, Kelini ME, Al-Shaiji T, Hassouna M. Effect of sacral neuromodulation on female sexual function and quality of life: Are they correlated? *Can Urol Assoc J*. 2014;8(11-12):E762-7.
49. Peters KM. Pudendal neuromodulation for sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10(4): 908-11.
50. Mohktar MS, Ibrahim F, Mohd Rozi NF, et al. A quantitative approach to measure women's sexual function using electromyography: a preliminary study of the Kegel exercise. *Med Sci Monit*. 2013;19:1159-66.
51. Kim HN, Ryu J, Kim KS, Song SW. Effects of yoga on sexual function in women with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *J Sex Med*. 2013;10(11):2741-51.
52. Munarriz R, Talakoub L, Kuohung W, et al. The prevalence of phimosis of the clitoris in women presenting to the sexual dysfunction clinic: lack of correlation to disorders of desire, arousal and orgasm. *J Sex Marital Ther*. 2002;28 Suppl 1:181-5.
53. Kroft J, Shier M. A novel approach to the surgical management of clitoral phimosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(5):465-71.
54. Abdulcadir J, Rodriguez MI, Say L. A systematic review of the evidence on clitoral reconstruction after female genital mutilation/cutting. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;129(2):93-97
55. Tommola P, Unkila-Kallio L, Paavonen J. Surgical treatment of vulvar vestibulitis: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(11):1385-95.
56. Swanson CL, Rueter JA, Olson JE, Weaver AL, Stanhope CR. Localized provoked vestibulodynia: outcomes after modified vestibulectomy. *J Reprod Med*. 2014;59 (3-4):121-6.
57. Ulrich D, Dwyer P, Rosamilia A, Lim Y, Lee J. The effect of vaginal pelvic organ prolapse surgery on sexual function. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(4):316-21
58. Roos AM, Thakar R, Sultan AH, de Leeuw JW, Paulus AT. The impact of pelvic floor surgery on female sexual function: a mixed quantitative and qualitative study. *BJOG*. 2014;121(1):92-100.

Pelvik Taban Hastalıkları ve Vaginal Prolapsus Cerrahilerinin Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi

20

Murat Dinçer • Fatih Yanaral

İçindekiler

1. Pelvik Organ Prolapsus Cerrahisi ve Histerektominin Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi	375
1a) Pelvik Organ Prolapsusu ve Cinsel İşlev Bozuklukları	375
1b) Histerektomi Sonrası Cinsel İşlev Bozukluğu	377
2. Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesane'nin Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi.	377
3. Kronik Pelvik Ağrı ve Cinsel İşlev Bozukluğu	378
4. Kanserli Kadın ve Cinsel İşlev Bozukluğu	379
5. İyatrojenik Cinsel İşlev Bozuklukları ve Cinsel Rehabilitasyon	381
5a) Medikal Nedenlere Bağlı Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları	381
5b) Cerrahi Nedenlere Bağlı Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları	381
5c) Radyoterapiye Bağlı Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları	382
5d) Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarının Tedavisi.	382
Kaynaklar	383

1) Pelvik Organ Prolapsus Cerrahileri ve Histerektominin Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi:

1a) Pelvik Organ Prolapsus cerrahisi ve Cinsel İşlev Bozuklukları

“Pelvik Organ Prolapsusu (POP)” olarak tanımlanan pelvik organların vajina duvarlarına veya ötesine doğru fıtıklaşması, yaygın olarak görülmektedir. Proplapsuslu kadınların çoğu; gündelik yaşamlarını, cinsel işlevlerini ve egzersizlerini etkileyen bir dizi semptoma sahip-

tir. POP'un, beden imgesi ve cinsellik üzerinde yıkıcı etkileri olabilmektedir (1).

Cinsel işlev ise, partnerlerin her ikisinin de psikolojik ve bedensel sağlığını kapsayan karmaşık bir konudur. Genital hiyatusun aşağısına fıtıklaşan prolapsus, beden imgesinin ve özgüvenin bozulmasına yol açabilmektedir. Üriner veya anal inkontinans korkusu bu durumu daha da kötüleştirebilmektedir. Ayrıca, POP'lu kadınların bazıları enürezis veya cinsel birleşme sırasında inkontinans da yaşamaktadır (2).

Prolapsus, cinsel istekte azalma veya disparoni ile ilişkili görünmemesine rağmen, POP'un orgazm ya da cinsel doyum üzerindeki olası olumsuz etkilerine ilişkin farklı bulgular mevcuttur (3). Bazı kadınlar, özellikle de cinsel ilişki esnasında üriner veya fekal inkontinans yaşayanlar, POP ile ilişkili olarak rahatsızlık yaşamaktan korktukları veya utandıkları için cinsel aktivitelerden kaçındıklarını bildirmektedir (4). Bu amaçla yapılan iki çalışmada, pelvik organ prolapsusu onarımında hasta odaklı ve hasta seçimi hedefleri ele alınmıştır. Elkadry ve arkadaşlarının çalışmasında cinsel faaliyetin rahatlatılması veya iyileştirilmesi (%11) hedefi ön plana çıkarken, Hullfish ve arkadaşlarının çalışmasında ise bunlara ilaveten aktivite düzeyinde, sosyal ilişkilerde (cinsel aktivite dahil), benlik imajında ve fiziksel görünümde düzleme gibi hedefler de eklenmiştir (5,6).

Pelvik organ prolapsusuyla ilişkili durumlara özel olarak çok sayıda yaşam kalitesi ölçeği geliştirilmiştir. Bu ölçekler, gündelik yaşam faaliyetleri, üriner, cinsel işlevler, barsak işlevleri, ve ağrı gibi genellikle geniş bir belirti yelpazesini kapsamaktadır. Bu kapsamlı ölçeklere ek olarak, üriner semptomlar, cinsel işlev ve ağrı için geliştirilmiş daha özelleştirilmiş ölçekler de mevcuttur. Pelvik Organ Prolapsusu/Üriner İnkontinans Cinsel İşlev Sorgulaması Ölçeği'nin (PISQ) kısa ve uzun versiyonları, özellikle pelvik organ prolapsusuna bağlı cinsel işlev bozukluğu için geliştirilmiştir.

PISQ-31, inkontinansı veya utero-vajinal prolapsusu olan hastaların cinsel işlevlerini değerlendirmek üzere tasarlanmış, kişilerin kendi başına doldurduğu, duruma özgü, güvenilir ve geçerli bir ölçeğin araştırmalarda kullanılan uzun versiyonudur (7). PISQ-31'in daha kısa versiyonu olan PISQ-12(8) ise, daha kısa sürede tamamlanabildiğinden klinik kullanım açısından daha elverişlidir.

Prolapsus, daha vajinal birleşme denemenen redükte edilmeyi gerektirecek kadar belirgin olabilmektedir. Genişlemiş bir genital hiatus, cinsel birleşme esnasında partnerlerin duyumunu azaltabilmektedir. Kadının partneri, ağrıya neden olma, rahatsızlık yaratma, prolapsusu kötüleştirme gibi korkular da duyabilmektedir.

Sıkça başvuru alan cerrahi seçenekler arasında; kolporafi (levatör plikasyonlu ya da levatör plikasyonsuz) ve taraf-spesifik defekt onarımı yer almaktadır. Posterior kolporafi, rektoseldeki vajinal kitleyi küçültmede etkilidir ancak bazı araştırmalar bu anatomik iyileşmeyi de novo disparoni ve fekal inkontinanstaki artış ile ilişki bulmuştur. Levatör plikasyonu disparoni riskini artırabilmektedir. Postoperatif disparoninin en önemli iki nedeni; vajinal kuruluk ve kısa vagina'dır. Posterior kolporafi uygularken, yeterli vajina çapını korumak ve vajinal kanalın bombeleşmesinden kaçınmak önemlidir. Vajina çapı, genellikle taraf-spesifik onarım yaklaşımı ile korunmaktadır ve postoperatif de novo disparoni riski posterior kolporafiye oranla daha düşüktür (9).

Prolapsus onarımına bağlı postoperatif cinsel işlev bozuklukları, özellikle de disparoni bildirilmiştir. Postoperatif aparonsi veya disparonisi olan kadınların çoğunda, içine yalnızca bir parmağın girebileceği, ciddi oranda daralmış bir postoperatif vajina saptanmıştır. Levator ani plikasyonu sonucunda oluşan baskı atrofisi, postoperatif disparoni gelişimine katkıda bulunan skar oluşumu ile sonuçlanabilmektedir (9).

1b) Histerektomi Sonrası Cinsel İşlev Bozukluğu

Histerektomi, her yaştan kadında en sık uygulanan pelvik ameliyattır. Histerektomi yapılan kadınların çoğunda, histerektomi sonrası cinsel yaşam değerlendirilmemiştir. Cinsel işlevleri üzerine bildirimlerde bulunmayı kabul eden kadınların ise %15-37'sinin, ameliyattan sonra cinsel yaşamlarında ciddi bir düşüş yaşadıkları görülmüştür (10). Histerektomi sonrası cinsel yaşamda belirginleşen patofizyolojilerden bazıları; vajinal kuruluk ve libido kaybıdır. Özellikle de, radikal histerektomi sonrası yapılan bilateral ooforektominin bu komplikasyonların her ikisinin de daha kötüye gitmesine neden olduğu bilinmektedir.

Servikal tarama programlarının (yıllık Pap smear [Papanikolaou testi]) uygulamaya konması, servikal kanserin erken yaşta tespit edilmesini sağlamıştır. Yaş grubundaki bu düşüş, jinekolojik ameliyatlar sonrasındaki cinsel işlevleri temel bir postoperatif sorun-durum haline getirebilmektedir.

İsveç'te gerçekleştirilen toplum tabanlı bir epidemiyolojik çalışmada, Bergmark ve ark., servikal kanser tedavisinin ardından ortaya çıkan semptom kaynaklı sıkıntının temel kaynaklarının cinsel doyumdaki düşüş ve dispareni olduğunu bildirmiştir (11). Jensen ve ark., tarafından yapılan çalışmalarda da, radikal histerektomi ve radyoterapi tedavileri sonrasında hastaların dispareni ve vajinal kuruluk gibi kısa vadeli cinsel zorluklar yaşadığı, bunun da cinsel doyumunu azalttığı ortaya konmuştur (12). Sonuç olarak, cinsel işlevlerin değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi, jinekolojik kanser tanısı ve tedavisi alan kadınlarda standart uygulamaların önemli bir parçası haline gelmelidir.

Tüm bunların yanı sıra, basit histerektomi sonrasında hastaların %30 ila 50'sinde cinsel işlevlerin düzeldiğini gösteren pek çok çalışma da mevcuttur (13,14). Bu düzelmelerin muhtemel

gerekçelerinden biri, preoperatif dispareni ve dismenorenin ortadan kalkmasıdır. Maryland kadın sağlığı çalışmasında, basit histerektomiden sonra kadınların orgazm sıklığı değişmeye de genel cinsel işlevselliklerinde düzelme yaşandığı ortaya konulmuştur (15). El-Toukhy ve ark. ları, 2004'te abdominal veya vajinal basit histerektominin ardından cinsel işlevde belirgin bir fark gözlemlenmediğini bildirmiştir (16). Literatürdeki bulgular ışığında, basit histerektominin cinsel işlev üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı sonucuna varılabilmektedir.

Son yıllarda, pelvik ameliyatlar sonrasındaki cinsel işlev bozuklukları giderek daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Konuya ilişkin farkındalığın artması, daha iyi cerrahi tekniklerin geliştirilmesine ve postoperatif cinsel işlev bozukluğu ile ilgili daha faydalı bilgilere erişmeye imkan sağlayacaktır. Pelvik ameliyatlara ilgili bilgilendirilmiş onamlarda cinsel işlev bozukluklarıyla ilgili riskler ve faydalar da yer almalıdır.

2) Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesane'nin Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi

Stres üriner inkontinans (SUI) ve aşırı aktif mesane sendromu (inkontinansın eşlik ettiği veya etmediği) gibi alt üriner sistem bozukluklarının hepsi cinsel işlev bozuklukları ile ilişkilidir. Üriner inkontinanslı kadınların %26-47'sinde cinsel işlev bozukluğu bildirilmiştir (17). Maryland Kadın Sağlığı Çalışması'ndaki 1299 kadında üriner inkontinans; yaştan, eğitim düzeyi veya ırktan bağımsız olarak libidoda düşüş, vajinal kurulukta artış ve dispareni ile ilişkili bulunmuştur (18). Toplum içinde faaliyetini sürdüren ileri yaştaki cinsel olarak aktif 883 kadınla yapılan bir gözlem çalışmasında; saf sıkışma tipi inkontinansın, cinsel ıslanmada azalma ve cinsel ağrıda artış ile; karışık tip inkontinansın ise, cinsel doyumda azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Üriner inkontinansı olan ka-

dınların %11 ila 45'i, cinsel ilişki sırasında, genellikle de birleşme veya orgazm esnasında, üriner inkontinans yaşamaktadır (20,21).

SUI'yi gidermeye yönelik yapılan fiziksel, medikal veya cerrahi tedavilerin tamamı ise cinsel işlevde düzelme ile ilişkili bulunmuştur. Üriner inkontinansı olan ve pelvik taban kas egzersizleri (PTKE) öğrenen kadınların, gözlemsel ve randomize araştırmalarda cinsel işlevlerinde artış bildirdiği görülmüştür (22-24). SUI'si olan kadınlarda PTKE'nin, cinsel isteği ve orgazma erişme becerisini arttırdığı ve disparoniyi azalttığı bildirilmiştir ki bu, disparoninin ameliyat ile daha da kötüye gidebildiği düşünüldüğünde önemli bir bulgudur (22). Randomize olarak davranış tedavisine (PTKE ve kontinans stratejileri), pessser tedavisine veya kombine tedaviye yönlendirilen 445 kadınla yapılan bir çalışmada, SUI'nin başarılı bir şekilde tedavi edilmesinin; cinsel işlevde daha fazla artış, cinsel ilişki esnasındaki inkontinansa ve inkontinans korkusu nedeniyle cinsel ilişkiden kaçınmada ise daha fazla azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24). SUI'si başarıyla tedavi edilenler arasında, cinsel ilişki esnasındaki kontinansa her iki davranış terapisi grubunda da yalnızca pessser grubuna kıyasla daha fazla gelişme gözlemlenmiştir.

SUI ameliyatının kadınlarda cinsel işlev üzerindeki etkisi değişmekle birlikte, kadınların büyük bir kısmı ameliyat sonrasında cinsel işlevlerinin aynı kaldığını veya daha iyiye gittiğini bildirmiştir. 2009 öncesinde yayınlanan çalışmalarla yapılan ve prolapsus onarımının da eşlik ettiği çalışmaları dışarıda bırakan bir sistematik taramada, kadınların %55'inin cinsel işlevinde ameliyat sonrasında herhangi bir değişiklik olmadığı, %32'sinin cinsel işlevlerinin daha iyiye gittiği, %13'ünün ise daha kötüye gittiği bulunmuştur (25). Orta uretral sling prosedürleri uygulanan 1252 kadınla yapılan analizde de benzer bulgular elde edilmiştir. Burch uretropeksisi, fasyal sling prosedürleri ve tansi-

yonsuz vajinal askı ameliyatı sonrasında cinsel işlevlerde iyiye gidiş gözlenmiştir (26, 27).

Ameliyat sonrasında cinsel işlevlerinin daha kötüye gittiğini bildiren kadınlar, bunun nedeni olarak çoğu kez de novo disparoniyi işaret etmiştir. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi'nin bir literatür taramasında, orta uretral sling ile bağlantılı disparoni oranları %0.64-13.7 olarak bildirilmiştir (28). Stres inkontinansı olan kadınlarda disparoninin önceden de mevcut olması, bu analizlerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar, preoperatif disparoni prevalansı için %34-55 gibi yüksek oranlar öne sürmektedir (29, 30).

3) Kronik Pelvik Ağrı ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Kronik pelvik ağrı (KPA), fizyolojik ve psikolojik faktörlerin karmaşık etkileşimlerinden kaynaklanan ve kadınların sosyal ve profesyonel yaşamlarının yanı sıra evlilik yaşamını da doğrudan etkileyen klinik bir durumdur. Kronik pelvik ağrı, yaşam kalitesini ciddi oranda düşürmekte ve çok sayıda cinsel işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Ağrı, aşırı yorgunluk, depresif duygudurum ve ağrı kesici ilaçlar, kadınların cinselliğini olumsuz olarak etkilemektedir. Kontrol grubuna kıyasla, KPA'sı olan kadınlarda; cinsel davranışlardan kaçınma, isteksizlik ve vajinismus şikayetleri belirgin oranda daha fazladır (31).

Kronik pelvik ağrının, diğer bölgelerdeki kronik ağrılara kıyasla cinsel işlev bozukluğu ile daha yakından ilişkisi vardır. KPA hastalarının ağrıları ya da hastalıklarıyla ilgili duygu ve inançlarına ilişkin bir araştırmada, 60 katılımcıdan 40'ı cinsel işlev bozukluğunu, hastalıklarının yol açtığı en önemli sorunlardan biri olarak bildirmiştir ve saptanan en sık şikayet olmuştur (32). Partnerlerden birinin kronik ağrı çektiği durumlarda, her iki partnerin de ağrı ile baş edebilme becerisi ve kronik ağrısı olan kişiye

partnerinin ne kadar destek verdiği, cinsel işlevsellikte prediktif faktörler olarak tespit edilmiştir.

Verit ve arkadaşlarının çalışması, KPA'sı olan kadınların tüm cinsel işlev alanlarında (istek, uyarılma, ıslanma, orgazm, doyum ve ağrı) KPA'sı olmayanlara kıyasla daha olumsuz bir noktada yer aldığını göstermiştir. KPA'sı olan hastalar disparoni, istek veya uyarılma ve ıslanma ile ilgili sıkıntılar gibi cinsel sorunları KPA'sı olmayanlardan daha fazla bildirmiştir (33). Bir başka çalışmada ise, hastaların yaklaşık üçte ikisinde cinsel ilişki sıklıklarının KPA'ya bağlı olarak azaldığını bildirilmiştir (34). Maruta ve ark. ları, kronik ağrısı olan 50 kişi ve onların partnerleri ile görüşmüş. Hastaların %78'i, partnerlerin ise %84'ü cinsel yaşamlarının tamamen sonlanması da dahil olmak üzere gittikçe kötüye gidişi tariflemiştir (35).

Kadınlarda cinsel işlevlerin temel boyutlarını değerlendirmek amacıyla kısa, çok boyutlu, kişisel bildirim dayalı bir araç olarak "kadın cinsel işlev indeksi (FSFI)" geliştirilmiştir. FSFI; istek, öznel uyarılma, ıslanma, orgazm, doyum ve ağrı alanlarını kapsamaktadır. Araştırmanın sonuçlarına göre, FSFI kullanıldığında, KPA'sı olan kadınlar tüm alt ölçeklerde ve toplam puanda KPA'sı olmayan kadınlardan daha kötü cinsel işlevsellik bildirmiştir (36).

Ürogenital şikayetleri ve cinsel işlev bozukluğu olan kadınlara özgü olarak geliştirilen davranışsal stratejiler, genellikle cinsel birleşmeye alternatif seçeneklerin, farklı birleşme pozisyonlarının keşfedilmesi, hızın denetlenmesi, birleşme miktarının ağrıya yol açmayacak sınıra çekilmesi gibi uygulamaları kapsamaktadır. Diğer davranış değişiklikleri arasında ise; birleşme öncesi ve sonrası idrar yapma, genital veya suprapubik bölgeye buz uygulama, penisin penetrasyonundan önce vajinal dilatörlerin kullanılması gibi yöntemler sayılabilmektedir. Vulvadaki, uretradaki ve vajinadaki sürtünmeyi azaltmak için hipoalerjenik, iritan olmayan

kayganlaştırıcılar kullanılabilir. Vulvovajinal atrofi işaretleri gösteren kadınlarda, asgari düzeyde emilen ve lokal olarak uygulanan östrojen kremleri yararlı olabilmektedir (37).

4) Kanserli Kadın ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Kanserin erken tespitinde ve tedavisindeki gelişmeler sayesinde kanseri yenen kişilerin sayısı giderek artmaktadır. Kanserli yenen kadınlarda, jinekolojik sorunlar temel bir endişe kaynağı haline gelmiştir ve bu sorunların da önemli bir kısmı cinsel işlevleri etkilemektedir.

Kanser ve tedavisi, doğrudan cinsel istek/ uyarılma, orgazm, genitopelvik ağrı/birleşme bozukluklarına yol açabilmektedir.

Cerrahi tedavi, özellikle de meme kanseri veya jinekolojik kanserli olan kadınlarda anatomik bozukluklara da yol açabilmektedir. Ayrıca, premenopozal kadınlarda overlerin alınması prematür menopoza yol açtığından, cinsel işlevin pek çok alanını etkileyebilecek olan hormonal ve fiziksel değişimler ortaya çıkmaktadır. Cerrahi tedavi, farklı tümör tanılarını almış kadınlarda da cinsel işlev bozukluğuna neden olabilmektedir. Örneğin, erken dönem rektum kanseri tedavisi gören kadınların %18 ila 69'unda cinsel işlev bozukluğu ortaya çıkmaktadır (38).

Kemoterapinin hem cinsel isteği hem de uyarılmayı azaltan sistemik etkileri olabilmektedir. Kemoterapi, ayrıca over fonksiyonlarında da azalmaya, dolayısıyla da akut ve ani östrojen kaybına yol açabilmektedir. Bazı kemoterapi ajanlarının kullanımı sonucunda ortaya çıkan totale yakın alopesi, hastanın cinsel çekiciliğine ilişkin algısını etkileyebilmekte; bazı tedaviler de vajinal mukoza toksisitesine neden olabilmektedir (39). Kök hücre nakli protokolü kapsamında yüksek doz kemoterapi alan hastalardaki ilave toksisite, vulvovajinal graft-versus-host hastalığını (GVHH) (donörden alınıp hastaya kök

hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu ortaya çıkan organ fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren kompleks bir klinik sendrom) tetikleyebilmektedir. Kadın genital sisteminin overler haricindeki bölümlerinde kemoterapinin etkilerine ilişkin bilgiler daha kısıtlıdır. Öte yandan, kadınlar kemoterapinin ardından kalıcı bir vajinal akıntı yaşayabilirler ki bu da muhtemelen vajinal mukozite işaret etmektedir. Ayrıca, kemoterapinin vulvodiniye katkı yaptığına ilişkin bulgular da mevcuttur (40). Tüm bunlara ek olarak, kanser tanısı almak ve tedavi sürecine girmek, kadının beden imgesini ve cinsellik duygumunu derinden etkileyebilmektedir (41).

Radyasyon tedavisi de (RT) kadınların cinsel işlevinde rol oynayabilmektedir. Örneğin, meme kanserine yönelik RT; lokal deri kalınlaşması, kontraktürler, doku ve renk değişimleri gibi durumlara yol açabilmekte ve kronik meme ağrısını tetikleyebilmektedir. Bu sayılanların her biri, kadının beden imgesi ve cinsel faaliyetten zevk alma becerisi üzerinde olumsuz olarak etkili olabilmektedir. Pelvise uygulanan RT sonucunda ortaya çıkabilecek vajinal fibrozis veya stenoz, kadının vajinal birleşme kapasitesini kısıtlamakta ve cinsel ilişki esnasındaki genital, pelvik ve klitoral hassasiyetini etkilemektedir. Bu değişimler, RT tamamladıktan çok sonra bile ortadan kalkmayabilir. Örneğin, servikal kanser tedavisi gören kadınlar tedavisinden beş yıl sonrasına kadar cinsel işlev bozukluğu bildirilmiştir (42).

İdeal olan, kanser tedavisine başlamadan önce hastaya ortaya çıkabilecek olası cinsel sağlık sorunlarına ilişkin rehberlik ve eğitim vermektir. Aktif kanser tedavisi tamamlandıktan sonra ise hastalar cinsel sağlık sorunlarını tespit etmek amacıyla değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmenin bir parçası da pelvik muayene olmalıdır. Muayene esnasında; vulva ve vajinada atrofi olup olmadığı, varsa ne boyutta

olduğu, cerrahiye ya da pelvik radyasyona bağlı olarak vajinal uzunluktaki ve çaptaki değişimler ile adezyonlar tespit edilmelidir.

Disparoni, kanseri yenen kadınların en sık bildirdiği cinsel şikayettir. Disparoninin bu popülasyondaki en yaygın nedeni, hipoöstrojeniye bağlı olarak oluşan vulvovajinal atrofi'dir (43). Vulvovajinal atrofi; ameliyatın, kemoterapinin veya pelvik radyasyonun tetiklediği menopozdan kaynaklanabileceği gibi, hormonal tedavi sonucunda da ortaya çıkabilmektedir.

Vajinal atrofide birinci basamak tedavi, vajinal nemlendiricilerin veya kayganlaştırıcıların kullanıldığı hormonal olmayan yaklaşımlardır. Nemlendiriciler düzenli olarak ve cinsel aktivite esnasında kullanılmalıdır. Vajinal östrojen tedavisi; östradiol tablet, düşük dozlu vajinal halka, östrojenli vajinal tablet, östradiol krem veya konjuge östrojen krem olarak uygulanabilir. Vitamin E yağının topikal olarak kullanılması da bir miktar daha rahatlama sağlayabilir. Ayrıca, vajinal dilatörlerin kullanılması elastisiteyi arttırmaya yardımcı olmakta ve düzenli kullanım halinde çoğu zaman disparonide iyileşme gözlenmektedir.

Vajinal stenoz, pelvik radyasyon terapisi veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HCT) alan bazı kadınlarda ortaya çıkan ağır bir komplikasyondur. Vajinal stenozun daha ciddi olduğu olgularda, vajinal birleşmeye engel olan vajinal obstrüksiyon gelişebilmektedir.

Radyasyon tedavisi, vajinal kılcalma veya stenoz olasılığı ile vajinal fibrozise ve vajinite yol açabilmektedir. Vajinal dilatör tedavisi, vajinal uzunlukta ve çapta bir miktar artış sağlayabilmektedir.

Allojenik HCT geçiren kadınlarda vajinal GVHH ortaya çıkabilmektedir. Bildirilen vulvovajinal GVHH insidansı, kemik iliği alıcılarında %3, periferik kan alıcılarında ise %15'tir (44). Vulvovajinal GVHH'nin standart bir tedavisi yoktur. Çoğu hekim tedaviye topikal steroid ile başlamaktadır. Bu tedavinin etkili olmadığı du-

rumlarda, topikal siklosporinin kullanıldığı da bildirilmiştir (45).

Radikal sistektomide çoğu zaman, mesane, uretra ve anterior vajina duvarı ile birlikte (vajinanın lateral duvarlarında yer alan) nörovasküler demetler de çıkarılmakta veya hasar görmektedir. Buna ek olarak, distal uretranın çıkarılması ile birlikte sıklıkla klitoriste belirgin olarak devaskülarizasyon yaşanmaktadır, bu da daha sonra cinsel isteği ve uyarılmayı olumsuz olarak etkilemektedir. Radikal sistektomi sonrasında, cinsel işlev her alanda etkilenmektedir. Orgazm azalmakta, ıslanma azalmakta, cinsel istek ortadan kalkmakta ve disparoni baş göstermektedir. Çalışmalardan elde edilen bulguların ışığında, üriner diversiyon tipinin cinsel işlev bozukluğu üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (46).

5) İyatrojenik Cinsel İşlev Bozuklukları ve Cinsel Rehabilitasyon

5a) Medikal Nedenlere Bağlı Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları

Hormon reseptör pozitif meme kanserli kadınlarda, selektif östrojen reseptör modülatörleri, tamoksifen ve aromataz inhibitörleri, lokal ve uzak metastazların önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Tamoksifen, kadın genital sisteminde parsiyel agonistik etki gösterirken, aromataz inhibitörleri genital sistem üzerinde antagonistik etki göstermektedir. Vajinal kuruluk, kaşıntı ve disparoni, bu hasta grubunda sıkça görülmektedir (47).

Kanser tedavisi esnasında uygulanan kemoterapötik ajanlar, sistemik etkilerle cinsel istek ve uyarılmada azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca, over yetmezliğine neden olarak östrojen seviyesinde de ani düşümlere sebep olmaktadır (23). Kemoterapötik ilaçların etkisi; kullanılan ajanın tipine, kullanım süresine ve dozuna göre değişmektedir. En iyi bilinenler, alkilleyici ajan-

lar ve taksanlar'dır. Amenore, kalıcı veya geçici olarak bu tedavinin sonucunda gelişebilmektedir. Postmenopozal dönemde kullanılan kemoterapiler, daha fazla cinsel problemlere yol açmaktadır (47).

Kemoterapi, doza ve ilacın tipine bağlı olarak primordial folliküllerin matürasyonunu inhibe etmektedir. Bu nedenle, daha çok folliküle sahip olan genç hastalar kemoterapi sonrasında over fonksiyonlarının geri kazanılması için daha şanslıdır (48). Kök hücre transplantasyon protokolü ile yüksek doz kemoterapi uygulanan hastalarda, vulvovajinal graft versus host hastalığı ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıkta, vajinal mukozit ve buna bağlı olarak vajinal akıntı ve vulvodini gelişmektedir (40).

Kemoterapi tedavisinin geçici yan etkileri olan; bulantı, kusma, saç dökülmesi gibi etkiler de cinsel istekte azalmaya yol açmaktadır (47).

Depresif bozuklukları olan hastaların %80'inde cinsel istek bozukluğu da görülmektedir. Depresyon tedavisinde kullanılan SSRI türü ilaçlar cinsel isteksizliğe neden olabilmektedir. Bunların yanı sıra, antihipertansif ilaçlar adrenerjik inhibisyon ile, antipsikotikler dopamin blokajı ve prolaktin düzeyini arttırarak cinsel isteksizliğe neden olabilmektedir. Eksojen opioid kullanımının da cinsel istek bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (49).

Oral östrojenler, menopozal dönemde yerine koyma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Östrojenlerin kullanımı ile seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyi ve dolaşımdaki bağlı testosteron düzeyi artmaktadır ve serbest testosteron düzeyinin azalmasına bağlı olarak da cinsel isteksizlik ortaya çıkabilmektedir (50).

5b) Cerrahi Nedenlere Bağlı Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları

Histerektomi, malign veya benign nedenlerle uygulanmaktadır. Operasyonun uygulama tipi (total, subtotal, unilateral veya bilateral oofektomi) ve şekli (laparoskopik, robotik, açık

cerrahi) çeşitli derecelerde cinsel işlev bozukluklarına yol açmaktadır (51).

Histerektomi, multifaktöriyel sebeplerle cinsel işlev bozukluğu yapmaktadır. Orgazm sırasında oluşan uterin kontraksiyonlar ortadan kalkmaktadır. Oluşan skar dokusu vajinanın genişlemesine engel olmaktadır. Skar ve sinir hasarı ağrı ve cinsel isteksizlik yapmaktadır. Çevre dokulardaki kanlanmanın azalmasına bağlı olarak da vazokonjesyon azalmaktadır (51).

Cerrahi tedaviler, özellikle erken dönem kanser cerrahisinde hala primer tedavi seçeneğidir. Jinekolojik kanserlerde üreme organlarının rezeksiyonu, cinsel ilişki sırasında bazı fizyolojik sorunlara neden olmaktadır. Serviks kanserlerinde uygulanan klasik radikal histerektomide, vajen üst bölümünün eksizyonu, dispareni ve sinir hasarlanmasına bağlı olarak duyu bozukluklarına yol açmaktadır (12).

Vulva ve vajinal kanserlerdeki geniş eksizyonel girişimler, penisin vajinal birleşmesinde zorluklara yol açmaktadır. Anatomik olarak, torasik ve sakral pleksuslar pelvik organları inerve etmektedir. Bazı kanser operasyonları, pelvik organları inerve eden bu sinirlerin kesilmesi ya da hasarlanmasına neden olmaktadır. Radikal histerektomi esnasında, paraaortik lenf nodları ve uterosakral ligament eksizyonu yapılmaktadır. Bu işlem, superior hipogastrik pleksus ve hipogastrik sinirde hasara neden olarak cinsel duyu ve orgazm bozukluklarına yol açmaktadır (52).

Klitoral uyarılma, pudental ve genitofemoral sinirler yolu ile sağlanmaktadır. Cerrahi tedaviler, cinsel cevabı bozmayabilir ama vajinal ve servikal uyarılma olan kadınlarda cinsel cevap kesintiye uğramaktadır (51). Ooferektomi ise, iyatrojenik menopoza yol açmaktadır. Bilateral ooferektomi, serum testosteron düzeyinde %40-50 düzeyinde azalmaya neden olmaktadır. Menopoz sonrası dönemde de, over kaynaklı testosteron kaybına bağlı olarak cinsel uyarılma bozuklukları ortaya çıkmaktadır (47,50).

5c) Radyoterapiye Bağlı Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları

Radyoterapi (RT), kanser tedavisinin temel tedavi yöntemlerinden birisidir. Jinekolojik kanserlerden olan erken dönem serviks ve endometrial kanserlerde primer tedavi seçeneğidir. RT esnasında, genital bölgede sinir hasarı, vajinal atrofi ve fibrozis gelişebilmektedir (47).

RT'ye bağlı yan etkiler; azalmış cinsel ilgi, vajinal kuruluk ve stenoz, dispareni ve genel cinsel mutsuzluktur. Elli yaş üzerindeki kadınlar, vajinal stenoz için daha fazla risk altındadır. Malign hastalıklar için uygulanan pelvik RT, bilateral ooferektomi yapılmış gibi prematür over yetmezliğine yol açabilmektedir (23).

5d) Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarının Tedavisi

Kadınlarda, dolaşımdaki testosteronun yarısı overler tarafından üretilmektedir. Gerek bilateral ooferektomi ve gerekse over yetmezliğine giren hastalarda cinsel istek bozukluğu görülmektedir. Testosteron'un, transdermal ve deneysel sublingual uygulamaları, cinsel istek seviyesinde düzelmeyi sağlamaktadır (50,53).

RT sonrası ve östrojen eksikliğinde gelişen vajinal atrofi sonucu, vajinal kuruluk ve dispareni gelişmektedir (54). Bu durumun giderilmesi amacıyla, 2-3 günde bir kez kullanılan nemlendiriciler semptomları ortadan kaldırabilmektedir. Vajinal kayganlaştırıcılar, cinsel ilişki öncesi kullanılmalıdır. Vajinal atrofiyi gidermek için lokal östrojen preparatları da kullanılmaktadır (47).

İyatrojenik cinsel işlev bozukluğu gelişen hormona duyarlı meme kanserlerinde, östrojen ve testosteron replasman tedavisi önerilmemektedir (55). Pelvik RT, vajinal fibroze yol açabilmekte ve vajinal stenoz gelişebilmektedir. Amerikan kanser derneği, stenozu önlemek için cinsel ilişki ya da haftada üç kez vajinal dilatörü önermektedir (56). Ancak, son zamanlar-

da yayınlanan Cochrane veri tabanında, vajinal dilatatörlerin düzenli kullanımının güvenli ve verileri olmaması nedeniyle bu tedavi önerilmektedir (57).

Kaynaklar

1. Lowder JL, Ghetti C, Nikolajski C, Oliphant SS, Zyczynski HM. Body image perceptions in women with pelvic organ prolapse: a qualitative study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:441.e1.
2. Tok EC, Yasa O, Ertunc D, et al. The effect of pelvic organ prolapse on sexual function in a general cohort of women. *J Sex Med* 2010; 7:3957.
3. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1610.
4. Novi JM, Jeronis S, Morgan MA, Arya LA. Sexual function in women with pelvic organ prolapse compared to women without pelvic organ prolapse. *J Urol* 2005; 173:1669.
5. Elkadry EA, Kenton SK, FitzGerald MP. Patient-selected goals: A new perspective on surgical outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1551-1558.
6. Hullfish KL, Bovbjerg VE, Gibson J, Steers WD. Patient-centered goals for pelvic floor dysfunction surgery. What is success, and is it achieved? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:88-92.
7. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Villarreal A, et al. A short form of the Pelvic organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12). *Int Urogynecol J* 2003; 14:164-168.
8. Romero AA, Hardart A, Kobak W, et al. Validation of a Spanish version of the Pelvic Organ Prolapse Incontinence Sexual Questionnaire. *Obstet Gynecol* 2003 102:1000-1005.
9. Muir, T.W. 2008, 'Posterior wall prolapse: segmental defect repair', in S Raz & L.V. Rodriguez (eds) *Female Urology*, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, pp. 729-736.
10. Dennerstein L, Wood C, Burrows GD. Sexual response following hysterectomy and oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 92-96.
11. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. Patient-rating of distressful symptoms after treatment for early cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 443-450.
12. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, et al. Early-stage cervical carcinoma, radical hysterectomy, and sexual function. A longitudinal study. *Cancer* 2004; 100: 97-106.
13. Helstrom L. Sexuality after hysterectomy: a model based on quantitative and qualitative analysis of 104 women before and after subtotal hysterectomy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1994; 15: 219-229.
14. Helstrom L, Lundberg PO, Sorbom D, Backstrom T. Sexuality after hysterectomy: a factor analysis of women's sexual lives before and after subtotal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 357-362.
15. Rhodes JC, Kjerulff KH, Langenberg PW, Guzinski GM. Hysterectomy and sexual functioning. *JAMA* 1999; 282: 1934-1941.
16. El-Toukhy TA, Hefni M, Davies A, Mahadevan S. The effect of different types of hysterectomy on urinary and sexual functions: a prospective study. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 420-425.
17. Salonia A, Zanni G, Nappi RE, et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol* 2004; 45:642-8.
18. Doumas M, Tsiodras S, Tsakiris A, et al. Female sexual dysfunction in essential hypertension: a common problem being uncovered. *J Hypertens* 2006; 24:2387-92.
19. Duncan LE, Lewis C, Jenkins P, Pearson TA. Does hypertension and its pharmacotherapy affect the quality of sexual function in women? *Am J Hypertens* 2000; 13:640-7.
20. Serati M, Salvatore S, Uccella S, et al. Female urinary incontinence during intercourse: a review on an understudied problem for women's sexuality. *J Sex Med* 2009; 6:40-8.
21. Acharti C, Dwyer PL. Sexual function and pelvic floor disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19:993-1008.
22. Addis IB, Ireland CC, Vittinghoff E, et al. Sexual activity and function in postmenopausal women with heart disease. *Obstet Gynecol* 2005; 106:121-7.
23. Falk SJ, Dizon DS. Sexual dysfunction in women with cancer. *Fertil Steril* 2013; 100:916-21.
24. Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol* 2008; 26:753-8.
25. Shifren JL, Desindes S, McIlwain M, et al. A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause* 2007; 14:985-94.
26. Greco T, Graham CA, Bancroft J, et al. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007; 76:8-17.
27. Skrzypulec V, Drosdzol A. Evaluation of quality of life and sexual functioning of women using levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive system—Mirena. *Coll Antropol* 2008; 32:1059-68.
28. Lutfey KE, Link CL, Litman HJ, et al. An examination of the association of abuse (physical, sexual, or emotional) and female sexual dysfunction: results from the Boston Area Community Health Survey. *Fertil Steril* 2008; 90:957-64.

29. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004; 291:1456-63.
30. Basson R. Women's sexual function and dysfunction: current uncertainties, future directions. *Int J Impot Res* 2008; 20:466-78.
31. ter Kuile MM, Weijnenborg PT, Spinhoven P. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. *J Sex Med* 2010; 7(5):1901-10.
32. Fry RP, Crisp AH, Beard RW. Patients' illness models in chronic pelvic pain. *Psychother Psychosom* 1991; 55(2-4):158-63.
33. Verit FF, Verit A, Yeni E. The prevalence of sexual dysfunction and associated risk factors in women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274(5):297-302.
34. Paice J. Sexuality and chronic pain. *Am J Nurs* 2003; 103(1):87-9.
35. Maruta T, Osborne D, Swanson DW, et al. Chronic pain patients and spouses: marital and sexual adjustment. *Mayo Clin Proc* 1981; 56(5):307-10.
36. Verit FF, Verit AI. Validation of the female sexual function index in women with chronic pelvic pain. *J Sex Med* 2007; 4(6):1635-41.
37. Hayes RD, Bennett CM, Fairley CK, et al. What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? *J Sex Med* 2006; 3(4):589-95.
38. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1063-73.
39. Krychman ML, Carter J, Aghajanian CA, et al. Chemotherapy induced dyspareunia: a case study of vaginal mucositis and pegylated liposomal doxorubicin injection in advanced stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 93:561-63.
40. De Pas TM, Mandalà M, Curigliano G, et al. Acute vulvar vestibulitis occurring during chemotherapy with cryptophycin analogue LY355703. *Obstet Gynecol* 2000; 95(6 Pt 2):1030.
41. Begovic-Juhant A, Chmielewski A, Iwuagwu S, et al. Impact of body image on depression and quality of life among women with breast cancer. *J Psychosoc Oncol* 2012; 30:446-60.
42. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1383-9.
43. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:220-41.
44. Riera C, Deroover Y, Marechal M. Severe vaginal chronic graft-versus-host disease (GVHD): two cases with late onset and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31:703-4.
45. Spiryda LB, Laufer MR, Soiffer RJ, et al. Graft-versus-host disease of the vulva and/or vagina: diagnosis and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9:760-5.
46. Zippe C, Nandipati K, Agarwal A, et al. Sexual dysfunction after pelvic surgery. *Int J Impot Res* 2006; 18:1-18.
47. Cakar B, Karaca B, Uslu R. Sexual dysfunction in cancer patients: a review. *J BUON* 2013; 18(4):818-23.
48. Okanami Y, Ito Y, Watanabe C, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane. *Breast Cancer* 2011; 18(3):182-8.
49. Clayton AH. The pathophysiology of hypoactive sexual desire disorder in women. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 110(1):7-11.
50. Buster JE. Managing female sexual dysfunction. *Fertil Steril* 2013; 100(4):905-15.
51. Komisaruk BR, Frangos E, Whipple B. Hysterectomy improves sexual response? Addressing a crucial omission in the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18(3):288-95.
52. Dursun P, Ayhan A, Kuscü E. Nerve-sparing radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70(3):195-205.
53. Berrino F, Muti P, Micheli A, et al. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(5):291-6.
54. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, et al. Quality of life in long-term, disease free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(1):39-49.
55. Yu H, Shu XO, Shi R, et al. Plasma sex steroid hormones and breast cancer risk in Chinese women. *Int J Cancer* 2003; 105(1):92-7.
56. Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician* 2010; 82(4):381-8, 394.
57. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(9): CD007291.

Kronik Hastalıklar ve Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları (KCİB)

21

Önder Cangüven • Alper Kafkaslı

İçindekiler

Giriş	385
Diabetes Mellitus ve KCİB	386
Metabolik Sendrom ve KCİB.	388
Kronik Böbrek Yetmezliği ve KCİB	389
Kardiyovasküler Hastalıklar ve KCİB	390
Kanser ve KCİB	391
Migren ve KCİB	392
Tiroid hastalıkları ve KCİB	392
Epilepsi ve KCİB.	393
Multipl Skleroz ve KCİB.	393
Psöriasis ve KCİB	393
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve KCİB	394
Obstrüktif Uyku Apnesi ve KCİB	394
Kaynaklar	394

GİRİŞ

Cinsellik; cinsel bir varlık olarak insanın sadece bedensel değil; duygusal, düşünsel ve toplumsal bütünlüğünü sağlayan, kişilik gelişimi, iletişim ve sevginin paylaşımını olumlu yönde zenginleştiren ve arttıran sağlıklılık halidir (1). Dünya Sağlık Örgütü cinsel sağlığı; cinsellikle ilişkili olarak fiziksel, duygusal, zihinsel ve sos-

yal yönlerden iyi olma halidir şeklinde tanımlar (1). Kadın cinsel işlev bozukluğu (KCİB) yaşa bağlı, progresif ve kadınların %30 ile 50'sini etkileyen cinsel arzu veya cevapta persistan ya da rekürren bir bozukluk olarak tanımlanır (1, 2).

Kadın cinsel işlev bozukluğu (KCİB), kadında cinsel istek ve yanıtında azalma veya tamamen kaybolması ve bu duruma bağlı olarak kişinin kendisinde stres, eşi ile olan birlikteliğinde ise

sıkıntılara yol açan bir durumdur. KCİB, son yıllarda önemi giderek artan ve üzerine birçok araştırmanın yapıldığı bir konudur. Bunun en temel nedenlerinden birisi, erkek cinsel işlev bozukluğu tedavisindeki alternatiflerin artması sonucu, KCİB'nin etiyolojisi ve tedavisine yönelik çalışmaların da yapılmasıdır. Bu çalışmalar sonrasında birçok sorun ortaya konulmuştur. KCİB sınıflandırılması; cinsel istek bozuklukları (azalmış cinsel istek), uyarılma bozuklukları (genital veya kombine uyarılma bozukluğu), orgazm bozuklukları, ağrılı cinsel ilişki (disparoni), vajinismus veya cinsel ilişkiden bağımsız olan genital ağrı bozukluğu şeklinde sıralanabilmektedir (3).

Kadın cinsel işlev bozukluğu, etiyolojisinde fizyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel bileşenlerin bulunduğu çok boyutlu bir sağlık sorunudur (4). KCİB, çeşitli organik ve/veya psikolojik nedenlerle oluşabilmektedir. Bu nedenler arasında; depresyon, anksiyete gibi psikolojik sorunların yanısıra ürogenital, nörolojik, endokrin bozukluklar, menopoza ve metabolik sendrom gibi sorunlar bulunmaktadır (5). Bunun yanında, antineoplastik, antidepressanlar ve antihipertansif gibi farmakoterapiler, majör cerrahi operasyonlar ve radyoterapiler de etiyolojide rol alabilmektedir (5, 6). Kadın cinsel işlev bozukluğu prevalansı birçok çalışmada farklı tanım kriterlerine, ülkelerin kültürlerine, dinsel inanışlarına bağlı olarak farklılık göstermekte ve oranı %40-60 arasında değişmektedir (7). Cinsel istek bozukluğu ve uyarılma bozuklukları en sık görülen cinsel işlev bozukluklarıdır. Her 3 kadından birinde cinsel istek ve uyarılma bozukluğu görülebilmektedir (8). Yirmi dokuz ülkede 40-80 yaşları arasında 13.882 kadınla yapılan çalışmaya göre kadınların %27'sinde cinselliğe olan ilgide azalma, %21'inde orgazm bozuklukları, %17'sinde lubrikasyon problemleri ve %10'unda disparoni saptanmıştır (9). Ülkemizde de kadınların %15,7'sinde en az bir tane cinsel işlev bozukluğu problemi mevcuttur (10).

Geniş gruplarla yapılan çalışmalarda, kadınların yoğun bir şekilde cinsel işlev bozukluğu yaşadıkları saptanmıştır. Örneğin; Amerika'da cinsel işlev bozukluğu erkeklerde %31 iken kadınlarda %43 oranında bulunmuştur. Bu %43'lük oranın yaklaşık 40 milyon kadını kapsadığı ve bu grubun %10'dan az bir kısmının tedavi için başvurduğu belirlenmiştir (11). Türkiye'de henüz bu boyutta bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte, Kadınlarda Cinsel İşlev Sorgulama İndeksi (KCİSİ) ile elde edilen verilerde, 15-49 yaş grubu evli kadınların %6,8'inin çok düşük, %16,5'inin düşük, %46,5'inin orta düzeyde ve %30,2'sinin yüksek düzeyde KCİB'ye sahip olduğu bulunmuştur (12). Genel olarak baktığımızda, orta yaş ve üstü kadınlardaki KCİB'nin yaşla birlikte arttığını görülmektedir.

Kitabın bu bölümünde, kronik hastalıkların KCİB üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaları irdedeceğiz. Kronik hastalıklar olarak dünyada ve ülkemizde sıklıkla gördüğümüz diabetes mellitus, metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, migren, tiroid hastalıkları, epilepsi, psöriazis, multipl skleroz ve obstrüktif uyku apnesini bu bölümün ana başlıkları halinde sunacağız.

Diabetes Mellitus ve KCİB

Dünya genelinde 246 milyon kişinin diyabet mellitus'lu (DM) olduğu ve bu sayının 2025'te 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (13). Diyabetik hastalarda cinsel işlev bozukluğu etiyolojisi ve risk faktörleri hala tartışmalıdır. Çeşitli nörolojik, vasküler, endokrin ve psikolojik faktörler etiyolojide öne sürülmüştür (14).

DM'lu kadın hastalarda, erkeklere benzer oranlarda kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlar görülmektedir. Ancak, DM ile KCİB birlikteliği uzun yıllar erkeklerdeki kadar irdelenmemiş ve üzerine çalışmalar yapılmamıştır. Bu eksikliğin bir başka nedeni de, belki de kadınlardaki bu konu ile ilgili tanımların yapılmasında geç kalınması olabilir. Ne yazık ki, yapılan

yayınlar bu konunun hiç de azınsanmayacak boyutta olduğunu göstermektedir. Son yıllardaki çalışmalar, KCİB'nun, DM'lu hastalarda DM olmayanlara göre 10-20 yıl daha erken başlamakta olduğunu ve daha sık görüldüğünü bildirmektedir (15). Kadındaki cinsel işlev, vajinal hemodinamikler ve lubrikasyon, klitoral hemodinami, pelvik ve genital kas aktivitesi, pelvik organların inervasyonu ve nörojenik uyarının organizasyonu gibi fizyolojik olayların kombinasyonunun etkisi altındadır. DM'lu kadınlarda, KCİB patogenezi tartışmalı olmakla beraber, hiperglisemi, enfeksiyon, vasküler, nöronal ve psikososyal bozukluklar temelinde ele alınmaktadır (16). DM'a bağlı KCİB belirtileri karışık olsa da genelde cinsel arzu ve ilgide azalma veya kaybolma, uyarılma, lubrikasyonda azalma ve buna bağlı ağırlı cinsel ilişki, orgazma ulaşma yeteneğinde azalma ya da kayıp gibi belirtiler olabilmektedir (17).

Hiperglisemiyle ilgili hipotezlerde, müköz membranlarda hidrasyonun azalmasına ve ürogenital enfeksiyon insidansında artmaya bağlı olarak azalmış vajinal kayganlık, ağırlı cinsel ilişki, yanma, kaşıntı, sıkışma hissi, vajinal kuruluk veya akıntıyla sonuçlanabilmektedir ve bunun sonucu olarak pelvik bölgede ağrı ve huzursuzluk hissi oluşmaktadır (18). Normal bir cinsel işlevde, görsel ve duysal erotik uyarılara cevap verebilmek için normal bir duyu ve normal bir otonomik sinir sistemin olması gerekmektedir. Çünkü, cinsel uyarılma çoğunlukla sağlam bir sempatik sinir sistemine bağlıdır. Bunun ötesinde, vazoaktif intestinal polip, nitrik oksit ve nonadrenerjik/nonkolinerjik nörotransmitterler, düz kas gevşemesine ve buna bağlı olarak da genital bölgede kan akımının artmasına neden olmakta olup cinsel işlevleri etkileyebilmektedir. DM'un kronik bir komplikasyonu olarak, vasküler ve nöronal yapılar etkilenmekte ve bunun sonucunda genital bölgede yapısal ve işlevsel bozukluklar olmakta, bu da cinsel işlevleri olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Kadın cinsel işlev ve işlev bozukluklarında rol alan hemodinamik ve nöronal düzenleyicilerin rollerini açıklayıcı bugüne kadar bir çok insan ve hayvan çalışması yapılmıştır. Hayvan deneylerinde, DM'un genital sistemde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak, sonuçta uyarılma ve orgazmik bozukluklara neden olduğu rapor edilmektedir (19).

Yapılan çalışmalarda çeşitli oranlar bildirilmesine rağmen, DM'un kadın cinsel işlevlerine etkisi değişken olup bütün evrelerini etkileyebilmektedir. Doruk ve ark. ları tarafından Türkiye'den yapılan bir çalışmada, DM'lu kadınların %71'inde; Esposito ve ark. ları tarafından yapılan uluslararası başka bir çalışmada ise, DM'lu kadınların %53.4'ünde KCİB'nin var olduğu saptanmıştır (20, 21). Doruk ve ark. larının çalışmasında, Tip I DM'lu hastalarda %71 olan KCİB'nun, Tip II DM'da %42 oranında olduğu bildirilmiştir. Aynı yayında, DM'lu hastalarda; cinsel istek, uyarılma ve lubrikasyonda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğu bulunmuştur (20).

Genel olarak yayınlarda, DM'lu kadınlarda diyabetli olmayanlara göre vajinal kuruluk hissinin fazla ve cinsel isteğin az olduğu belirtilmiştir (20, 21). Enzlin ve ark.larının araştırmasında, diyabetli kadınların %35'inde cinsel işlev bozukluğu olduğu; bunların %57'inde libido kaybı, %51'inde orgazm sorunu, %47'sinde lubrikasyon sorunu, %38'inde uyarılma bozukluğu ve %21'inde ise cinsel ilişki sırasında ağrı varlığı tespit edilmiştir (22). Erol ve ark. ları ise, DM'lu kadınlarda saptanan KCİB'nin sırasıyla libido da azalma (%77.7), klitoral duyarlılıkta azalma (%62.5), orgazm bozukluğu (%49), vajinal rahatsızlık hissi (%41.6) ve vajinal kuruluk (%37.5) olduğunu saptamış ve en yaygın semptomun libido azlığı (%77.7) olduğunu rapor etmişler (16).

DM'lu kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun önemli nedenlerinden biri de depresyon'dur (23). Birçok çalışmada, DM'lu kadınlarda cinsel

işlev bozukluğu daha çok psikolojik faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalar, DM ve KCİB olan kadınların, KCİB olmayan kadınlara göre iki kat daha fazla depresif semptomlara sahip olduklarını bildirmektedir (24). Bu kadınlarda depresyonun sadece istek bozukluğuna değil aynı zamanda uyarılma bozukluğuna da sebep olabileceği bildirilmektedir (24). Daha da önemlisi, DM ve komplikasyonları; kadında özgüvenin yitirilmesine, sağlık durumunun bozulmasına ve bununla ilişkili sosyal yaşamın bozulmasına yol açarak kadında cinsel performansı etkileyebilmektedir (25). Enzlin ve ark. ları, depresyonunun önemini net olarak ortaya koymuşlar ve KCİB'nun major prediktörü olduğunu bildirmiştir (22).

DM'lu erkeklerde, kan şekerinin düzenli olması ve bunun yansıması olan kan HbA1c değerleri erektil disfonksiyonun derecesinde önemli bir yer tutmaktadır. Kadınlarda ise, HbA1c seviyesi üzerine çeşitli görüşler ortaya konulmuş olup, DM ve KCİB birlikteliğinin HbA1c değerlerinden ziyade, depresyon ve medeni durum ile bağlantılı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (22). Bununla beraber, uzun dönem insüline bağımlı Tip I DM'lu kadınlarda, KCİB oranları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı bulunmuştur (20). Bal ve ark.'larının verileri en son cümleyi destekler nitelikte olup, Tip II DM'lu hastalarda yaptıkları çalışmalarında, HbA1c, vücut kitle indeksi ve DM süresinin uzun olması ile KCİB prevalansının arttığını ortaya koymuşlardır (18). Bal ve ark.'larının çalışması, DM şiddetinin ne kadar önemli olduğunu ve uzun süreli DM'nun, KCİB açısından önemini ortaya çıkarmaktadır.

Yapılan çalışmalar, cinsel işlev bozukluğu ile diyabetik nefropati arasında da bir ilişki olduğunu göstermektedir. Erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, albüminürinin cinsel işlev bozukluğu gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (26). Bununla beraber, diabetik nefropatinin KCİB üzerine olan etkisini

değerlendirmek için daha kapsamlı araştırma yapılmasına ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Abu Ali ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada ise, cinsel işlev bozukluğu ve retinopati arasında da bir ilişki bulunduğu saptanmıştır (27).

Her ne kadar, DM'lu kadınlarda DM'u olmayanlara göre daha fazla oranda KCİB görülse de, literatürdeki yayınlar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Verilerin geneline bakacak olursak, DM'lu kadınlarda KCİB'nun organik faktörlerden ziyade psikolojik faktörlere, özellikle de birlikte olan depresyona bağlı olduğunu söyleyebiliriz (15). Yine de, çalışmaların genel sonucu olarak DM, KCİB için ciddi bir risk faktörü olup, özellikle nefropati ya da retinopati hastaların cinsel işlev bozukluğu açısından daha yakından takip edilmesi gerekmektedir.

Metabolik Sendrom ve KCİB

Metabolik sendrom (MetS), obezite prevalansının artmasıyla ortaya çıkan bir metabolik bozukluktur. İnsülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir sendrom'dur. MetS, etiopatogenezi tam olarak bilinmeyen progresif bir hastalıklar ve risk faktörleri topluluğu olarak da adlandırılabilir (28).

Bel çevresi ya da bel/kalça oranının artmış olduğu obezite tipi, santral (viseral ya da abdominal) obezite olarak adlandırılmaktadır. Santral obezite, kalp-damar sağlığı açısından önemli bir risk faktördür ve bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF), 2005 yılında MetS'in tanımını yaparken, daha önce MetS'nin komponentlerinden biri olarak kabul edilen santral obeziteyi MetS tanısının olmazsa olmazı konumuna çekmiş ve buna ilave olarak, santral obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılması gerektiğini bildirmiştir. UDF, bu verileri mevcut

olmayan toplumlarda coğrafi ve yaşam tarzı özellikleri en yakın olan bölgesel rakamların dikkate alınmasını önermektedir. Türk toplumunda belirlenmiş bel çevresi rakamları; kadınlar için ≥ 80 cm, erkekler için ≥ 90 cm yeniden toplum anatomisine uygun olarak düzenlenmiş ve bu rakamların kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir (29).

Obezite; özellikle Tip II DM, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon insidansında artışa ve daha pek çok sağlık sorununa yol açan epidemik bir hastalıktır. Obezite; bozulmuş kan glukozu ve insülin cevabı, dislipidemi, depresyon, hipertansiyon ile yakın ilişkilidir. Obezite, aynı zamanda kendine saygı, beden imajı, beğenilmeme ve çözümlenmemiş cinsel oryantasyon gibi nedenlerle depresyon ve anksiyeteye neden olarak cinsel işlevi bozmaktadır. Bu hastalıkların ise, KCİB'na yol açacağı aşırıdır. Bununla beraber, aksi görüş bildiren yayınlarda bulunmaktadır (30). Metabolik sendromun en önemli komponentlerinden birisi DM veya bozulmuş kan glukozudur. MetS'de DM'a bağlı otonomik nöropati başta olmak üzere kontrolsüz kan glukozunun neden olduğu santral veya periferik nöropatilerde, nörojenik kökenin temelini oluşturmaktadır. Vazoaktif intestinal polip (VIP), nitrik oksid (NO), nonadrenerjik/nonkolinerjik nörotransmitörlerin düz kas gevşemesinde ve buna bağlı genital bölgede kan akımının artmasına neden olarak cinsel işlevleri etkileyebilmektedir. Hayvan deneylerde diyabetin genital trakta yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olup uyarılma ve orgazmik bozukluklara neden olduğu rapor edilmektedir (31-33).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada, Otunçtemur ve ark. ları, 400 kadını KCİB açısından değerlendirmişler ve menopoza öncesi ile sonrası gruplarında MetS'i bulunanların daha fazla KCİB'ye sahip olduklarını bildirmişlerdir (34). Açlık kan şekeri yüksek olan olguların daha düşük KCİSİ'ye sahip oldukları sonucuna ulaş-

mışlardır (34). Esposito ve ark. ları da benzer sonuçlar bildirmişler ve KCİSİ ile C-reaktif protein arasında ters ilişkiye dikkat çekmişler (35). Bununla beraber, MetS'in KCİB ile ilişkili olduğunu ortaya koyan diğer çalışmalarda bulunmaktadır. Politano ve ark. ları, 256 olguluk bir çalışmada, KCİB'yi kontrol grubu ile benzer oranlarda bulduklarını belirtmişlerdir (36). Kim ve ark. ları ise, MetS komponentleri ile KCİB arasında bir bağlantı olmadığını; yaş, sigara içimi, depresyon ve menopoza durumunun ise KCİB açısından bağımsız birer risk faktörleri olduğunu öne sürmüşlerdir (30). Konuyla ilgili yapılan çalışmalar ve literatür değerlendirildiğinde, kadın cinsel sağlığı ile hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom / obezite, diyabet ve koroner kalp hastalığı arasında bir ilişki olduğu gözlenmektedir. Ancak, bu konuda da yine daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kronik Böbrek Yetmezliği ve KCİB

Cinsel işlev bozukluğu, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda sık görülen bir problem olup, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (37). Bu grup hastalardaki cinsel işlev bozukluğunun sebepleri arasında; hormonal dengesizlik, periferik veya otonomik nöropati, periferik vasküler hastalık, psikolojik ve fiziksel stres gibi sayılabilir. Bu durumlar arasında belkide en önemlisi hormonal dengesizliktir. Dializ tedavisi gören kadın hastaların kandaki östrojen oranları hiperprolaktinomaya bağlı olarak düşüktür ve bu durum atrofik vajen ve kaşıntı ile sonuçlanmaktadır (38). Üremiye bağlı olarak bu kadınlarda adet düzensizlikleri mevcuttur ve en son aşamada ise amenore sözkonusudur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda KCİB üzerine yapılan araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır.

Türkiye'den Yazıcı ve ark.'larının yapmış oldukları bir çalışmada, peritoneal dializ tedavisi alan hastalarda KCİB %94.1, hemodialize girenlerde ise bu oran %100 olarak bildirilmiştir (39).

Filocamo ve ark. larının çalışmasında ise; hemodializ uygulanan kadınların %70'inde mens düzensizliği görülürken, böbrek nakli sonrası bu oranın %45'e düştüğü bildirilmiştir (40). Aynı çalışmada, cinsel olarak aktif olanların oranı ise diyalize giren ve böbrek nakli olan hastalarda, sırası ile %41 ve %88 olarak bulunmuştur (40). KBY hastalarının, yaşam kalitesini arttırmak için, cinsel işlev bozukluğu açısından değerlendirilmesi ve çözüm yollarının gösterilmesi unutulmamalıdır.

Kardiyovasküler Hastalıklar ve KCİB

Kardiyovasküler hastalık tanısı, medikal tedavi takibi altında olan veya cerrahi tedavi uygulanan her hasta için yaşam boyunca sürecektir ve bireyin hayatını etkileyecek ciddi bir durumdur. Kardiyovasküler hastalığı olan kişi ve partnerine cinsel danışmanlık imkanı sağlanmalıdır. Hem kalp hastaları hem eşlerinde korku, kaygı, anksiyete, depresyon gibi cinsel hayatını olumsuz etkileyecek psikolojik faktörler görülmektedir (41, 42). Kadın cinsel işlevi, erkeklerde olduğu gibi bir açıdan genital arteriyel yapılarıdaki (hipogastrik-kavernozal) normal endotel işlevine bağlıdır. Kardiyometabolik risk faktörleri (DM, koroner arter hastalığı, hipertansiyon), çoğunlukla KCİB ile birliktelik göstermektedir (43). Bu grup hastaların cinsel yaşamlarının değişmesine neden olan hastalıklardan birisi, miyokard infarktüsü'dür (MI) (44). Yapılan bir çalışmada, hastaların %17'si, partnerlerinin ise %35'i MI sonrasında cinsel işlevlerine geri dönmek için kaygılı olduklarını belirtmişlerdir (45). MI sonrası gelişen cinsel işlev bozukluğu, kadınlarda lubrikasyon, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, klitoral duyarlılık ve genel tatminde azalmaya yol açarak cinsel yaşamı olumsuz yönde etkilemektedir (46).

Hipertansiyon, ülkemizde kronik sağlık sorunları arasında ilk sırada yer almaktadır (47). Kadın cinsel uyarılma fizyolojisinde, özellikle periferik uyarılmada, kadın cinsel dokularına

giden kan akımında bir artış söz konusudur. Bu akım, internal pudental arter aracılığı ile olmakta ve kadın dış genitelyası, klitoris, labium minör, uretra ve vajende kan akışında artış gözlenmektedir. Bu organlar, erektil olan ve olmayan dokular içermektedir. Sadece hipertansiyon bile KCİB'ye yol açabilmektedir. Doumas ve ark. ları, yaklaşık 500 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, KCİB'yi hipertansif grupta %42.1, normotansiflerde ise %19.4 oranlarında bulmuşlardır (48). Kütmeç ve Yurtsever ise, hipertansif kadınların %90'ında, normotansiflere göre (%41) daha fazla KCİB bildirmiştir (49). Hipertansiyon tedavisi alan ve yüksek kan trigliserit seviyelerine sahip olan kadınların; normal kan basıncı olan ve hiperlipidemisi olmayanlara göre daha yüksek oranlarda KCİB'ye sahip oldukları gösterilmiştir (43). Hipertansiyon ve antihipertansif ilaçların kadının cinsel işlevleri üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, ilaç grubuna bağlı olmaksızın tüm hipertansif kadınlarda; vajinal ıslanmada yetersizlik, orgazmada azalma, orgazm olamama ve cinsel ilişki sırasında ağrı daha sık görülmüştür (50).

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan antihipertansif ilaçların da cinsel sağlığı olumsuz yönde etkileyebileceği akılda tutulmalıdır. Kronik kalp hastalığı olan yada MI geçiren hastalarda, cinsel aktivitenin yeniden başlatılmasından önce dikkatli bir medikal değerlendirme ve takip yapılmalıdır. Cinsel ilişki sırasında kalp hastalığına bağlı olarak bir ağrının oluşması durumunda, cinsel aktivitenin sonlandırılması ve hemen bir sağlık kuruluşuna başvurulması konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Bilinen koroner hastalığı veya MI öyküsü olan kişilerde yeni bir MI geçirme riski; düzenli egzersiz, antiagregan ve beta bloker kullanımı ile azaltılabilir. Ayrıca, alkol ve sigaranın kesilmesi ve obezitenin tedavisi de cinsel hayatın sağlıklı bir şekilde sürdürülmesinde katkı sağlayacaktır.

TABLO 1. Jinekolojik Kanser Tanısı ve Tedavisi Sonrası Kadınların Cinsellik İle İlgili Şikayetleri

FİZİKSEL ŞİKAYETLER	PSİKOLOJİK ŞİKAYETLER	SOSYAL ŞİKAYETLER
Disparoni	Libidoda azalma	Eşinden duygusal olarak uzaklaşma
Vajinal lubrikasyonda azalma	Beden imajında bozulma	Eşiyile ilişkiye olumsuz bakma
Vajen boyutunda kısalma	Kadınlık duygusunda azalma	Eşinin cinsel aktiviteye karşı uzak olması
Vajinal atrofi	Cinsel çekicilikte azalma hissi	Eş, anne, kadınlık rollerini yapamama
Cinsel aktivitenin azalması	Yaşlılık hissi	İletişim zorlukları
Cinsel doyum/haz azalması	İnfertilite korkusu	
Orgazm olamama	Cinsel aktiviteden zevk alamama	
Cinsel uyarılmanın azalması	Cinsel ilişkiye karşı korku ve kaygı	
İdrar/gaita inkontinansı	Kanserin tekrar etmesi	
Cinsel ilişki sonrası kanama	Kanserin eşine geçmesi	
Cinsel aktivite sonrası yorgunluk	Menopozal semptomlar	

Kanser ve KCİB

Kanser tanısı almak, tedavi ve takip sürecinde hasta yaşamının her alanını, yaşamla olan her türlü ilişkisini etkileyen ciddi bir olaydır. Günümüzde, yeni tedavi yöntemleriyle kanser hastalarının yaşam süresi uzamıştır. Bu da, yaşam kalitesi kavramını ve bunun önemli bir bileşeni olan cinsellik boyutunu daha önemli hale getirmiştir. Hastalığın tanı aşamasında anksiyete ve depresyona bağlı olarak; cinsel ilişkiye ilginde azalma, cinsel uyarıda azalma ve orgazma ulaşmada yetersizlik gözlenmektedir. Tablo 1'de kanser tanısı alan kadınların cinsel işleve yönelik fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunları gösterilmektedir (51).

Tedavi sürecinde ise, özellikle jinekolojik kanserlerde ve meme kanserinde uygulanan cerrahi girişimler, kemoterapi ve radyoterapinin etkileri; kadınlık beden imajının, cinsel kimliğinin ve üreme yeteneğinin kaybı olarak algılanmasına neden olmakta bu da hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (52). Örneğin, mastektomi veya meme rekonstrüktif cerrahisi sonrasında oluşan meme kaybı, kişide beden imajı ile ilgili olumsuz duygular oluşturabilmektedir (53). Bu durum, vajinal bölgede şekil değişikliğine sebep olan cerrahi operasyonlar için de geçerlidir. Kemoterapi tedavisinin, dışı cinselliği üzerinde

doğrudan ya da dolaylı olarak neden olduğu olumsuz yan etkileri olabilmektedir. Özellikle erken menopoz, bu yan etkilerin en önemlilerindendir (54). Kemoterapinin, kadın cinselliği üzerinde oluşturduğu yan etkiler şekil 1'de özetlenmiştir (53, 55).

Rektal kanser tedavisi alan kadınlarda cinsel işlev bozukluğu sık rapor edilmiştir. Bu bozukluğun oluşmasında karmaşık ve multifaktöryel etkenler yer almaktadır (56, 57). Bazı çalışmalarda kolorektal, rektal ve anal kanser tanısı alan hastaların yaşam kalitesi ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir (56, 58-61).

Jinekolojik kanserler yada meme kanseri sonrası uygulanan radyoterapinin (RT), kronik fibrozise neden olarak dışı cinselliğini olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir. Dow ve Lafferty, RT'nin cinsel uyum paternine etkilerini inceledikleri çalışmalarında; kanser tanısı alan kadınlarda başlangıçta, hastalığı kabullenememe, hastalığın ciddiyeti ve buna bağlı anksiyete sebebiyle istek azlığı ve cinsellikten zevk alamama problemlerini yaşadığını, tedavi süreci ve sonrasında da cinsel yaşamlarını sürdürmede fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan belirgin şekilde güçlükler yaşadıklarını gözlemlemişler (43). Bir taraftan hastalığına yönelik ciddi bir tedavi süreci yaşarken, diğer taraftan cinsel yaşamlarını sürdürmeye çalışan kadına ve eşine



Şekil 1. Kemoterapinin cinsel işlev üzerine etkileri.

multidisipliner bir yaklaşım, iyi bir iletişim, psikolojik destek ve ihtiyaç halinde cinsel tedavi gerekliliği unutulmamalıdır.

Migren ve KCİB

Migren, toplumda birçok kadını etkileyen, depresyon, uyku bozukluğu ve cinsel işlev bozukluğu gibi problemlerle birlikte olabilen kronik bir hastalıktır (62, 63). Migren hastalarında cinsel işlev bozukluğuna yönelik çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Ancak, son dönemlerde yapılan araştırmalar, migrenli hastalarda cinsel yaşamın birçok yönüyle etkilendiğini göstermektedir (63). Özellikle, cinsel istekte azalma, uyarılma ve orgazm bozuklukları, en sık rastlanan problemlerdir (64).

Migren hastalığının, kadınların cinsel yaşamı, depresyon ve uyku düzeninde yapmış olduğu problemleri irdeleyen bir çalışmada, kadınların %68'inde cinsel işlev bozukluğu sap-

tanmıştır (65). Cinsel arzu ve genital uyarılmadaki değişimlerle beraber, tedavide kullanılan antiepileptik, beta bloker ve ağrı kesici ilaçların da migrenli hastalardaki cinsel işlev bozukluğuna neden olabileceği ileri sürülmektedir (66).

Tiroid hastalıkları ve KCİB

KCİB'nin; anatomik, hormonal ve psikolojik nedenler gibi birden fazla bileşenden herhangi birinden oluşabilmesi nedeni ile, tiroid hastalıkları gibi tüm vücudu etkileyen bir sorun, kadın cinsel işlev bozukluklarında önemli bir yer tutmaktadır. KCİB'nin, ne yazık ki etiyolojisi ve tedavisine yönelik ciddi bir araştırma, bu hastalık grubunda da ortaya konmamış olup, eldeki veriler sadece birkaç makaleden ibarettir. Halbuki, hipertiroidi olan kadınların mens durumları dengesiz konuma gelirken, infertilite gibi önemli bir sorunla devam edebilmektedir. Atış ve ark. ları, klinik hipertiroidisi olan kadın has-

talarda; artmış depresyon bulguları, artmış seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri ve azalmış serbest testostereon düzeylerinin KCİB ile sonuçlandığını ortaya koymuşlardır (67). Daha önceki yıllarda da, Veronelli ve ark. ları, hipotiroidisi olan kadın hastaların incelenmesi sonucunda, bu gruptaki hastalarda da KCİB olduğu bildirmiştir (68). Sonuç olarak, her iki uçta da tiroid hastalığı (hipo- veya hipertirodisi) olan kadınların bu durumdan olumsuz etkilendikleri ve KCİB'ye daha fazla eğilimde oldukları bilinmektedir.

Epilepsi ve KCİB

Epilepsili hastalarda, cinsel işlev bozukluğu mekanizması birçok sebebe bağlı olarak gelişebilmektedir. Epilepsinin lokalizasyonu, cinsel ilişki sırasında nöbet geçirme korkusu, genital kanlanmanın azalması, hormonal nedenler, tam doğrulanmamakla birlikte kullanılan anti-epileptiklerin türü, bunların yanı sıra anksiyete ve depresyon, cinsel işlev bozukluğuna neden olan faktörler arasında sayılabilmektedir. Epilepsili kadınlarda, cinsel işlev bozukluğuna ilişkin ilk çalışma Bergen ve ark. larına aittir (69). Bu çalışmada, epilepsili kadınlarda cinsel istek azalması dışında cinsel yaşamda herhangi bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (69). Epilepsi hastalarında, endokrin fonksiyonlarda bozulmalar olduğu bilinmektedir. Hem epilepsinin (70) hem de kullanılan anti-epileptik ilaçların (71), KCİB sorununa yol açtığı; bunun yanı sıra epilepsili kadınlarda prolaktin, luteinizan hormon, östradiol ve SHBG düzeylerinde anormal değişimlerin meydana geldiği de bilinmektedir (72). Epilepsi nöbetlerinin çoğu, serum prolaktin düzeylerinde libido azalması ile sonuçlanan bir artışa neden olabilmektedir (72). Epilepsili hastalarda östrojen düzeyinin düşmesi, cinsel anksiyeteyi artırarak, belki de cinsel isteğin azalmasına, sonuçta da ağırlı cinsel birleşmeye varabilen fizyolojik uyarılma eksikliğine neden

olabilmektedir. Anti-epileptik kullanımı; ya hormon metabolizmasını değiştirerek ya da kortikal fonksiyonu doğrudan değiştirerek cinsel işlev bozukluğuna yol açabilmektedir (72, 73).

Özetle, epilepsi hastalığı olan kadınlar KCİB açısından risk altındadır. Bu risk, hem hastalığın kendisi, hem eşlik eden psikososyal faktörler hem de tedavide kullanılan anti-epileptik ilaçlar ve cerrahi girişimlerin sonucu olabilmektedir. Bu gruptaki hastalarda, cinsel yaşamda sorun yaşandığında, yaşamın diğer alanları ve yaşam kalitesi de etkilenecektir. Bu nedenle, epilepsili hastaların cinsel işlevleri değerlendirilmeli ve çözüm yolları gösterilmelidir.

Multipl Skleroz ve KCİB

Multipl skleroz (MS), sıklıkla kadınlarda görülen, tekrarlayıcı, otoimmün, inflamatuvar, demiyelizan ve/veya nörodejeneratif kronik bir hastalıktır. MS'in genital sinirlerde meydana getirdiği hasara bağlı olarak kadınlarda; libidoda azalma, genital duyuda değişiklik, vaginal lubrikasyonda ve orgazm şiddet/frekansında azalma, gibi sorunlar görülebilmektedir (74). MS'i olan kadınlarda en sık görülen cinsel sorunlar; orgazm olamama (%37,1), vajinal lubrikasyonda (%35,7) ve cinsel istekte azalma (%31,1) olduğu gözlenmiştir (74). Bununla birlikte, MS hastalarında görülen beden imajında bozulma, reddedilme korkusu, performans kaygısı, rol değişikliği gibi psikososyal sorunların da cinsel yaşamı etkilediği belirtilmektedir (75).

Psöriasis ve KCİB

Psöriasis, gidişatı tahmin edilemeyen, cildin kronik inflamatuvar yaygın bir hastalığıdır. Genel popülasyonda prevalansı % 1-3 arasındadır (76). Relapslar ve remisyonlarla giden periyodlarla karakterizedir ve klinik olarak beyaz pullarla kaplı, değişik ebatlarda, iyi tanımlı, kuru, eritematöz plaklarla karakterizedir. Psöriasis'in KCİB'ye olan etkisi; cilt lezyonlarına bağlı olarak

değişen psikolojisi, eşinin bu duruma bakışı ve psöriasis tedavisi için verilen ilaçlar, etkenler olarak görülmektedir. Son 50 yılda yayınlanmış verilere bakıldığında, psöriasis'i olan 1472 kadın hastanın, %50'ye varan oranlarda KCİB'ye sahip olduğu görülmektedir (76). Mercan ve ark. ları, psöriasis hastalarında KCİB'nin daha fazla gözlemlendiğini, orgazm deneyimlerinin düşük ve depresyon oranlarının ise yüksek olduğunu belirtmişlerdir (77). Sonuç olarak, bu grup hastaların cinsel işlev bozukluklarını azaltmak ve tedaviye olan uyumlarını arttırmak için, hem psikolojik hem de cinsel açıdan profesyonel destek sağlanmalıdır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve KCİB

Kronik hastalıklarda, cinsel işlev bozuklukları ile ilgili birçok araştırma yapılmış olsa da, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalara özel, yeterince araştırma olmadığı bilinmektedir (78). Yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastaların %78'inin cinsel problemlerini cinsel partnerleriyle, %87'sinin ise hekimleri ile hiçbir şekilde paylaşmadığı saptanmıştır (79). KOAH'lı hastalarda; kötü solunum fonksiyonları, düşük oksijen saturasyonu, fiziksel aktivitede azalma, psikososyal sorunlar, kullanılan ilaçlar ve kronik sistemik inflamasyon, cinsel işlev bozukluğuna neden olan faktörler arasında yer almaktadır. KOAH'da cinsel problemlerin sorgulanması ve çözüm yollarının oluşturulması, cinsel işlevlerin devamı açısından önemlidir (79).

Obstrüktif Uyku Apnesi ve KCİB

Obezite ve özellikle merkezi yağlanma, obstrüktif uyku apnesi (OUA) için güçlü risk faktörlerindedir. OUA, üst hava yollarının kollapsı nedeniyle, uyku sırasında tekrarlayan şekilde nefesin kısmen veya tamamen kesilmesi ile karakterizedir. Bu durum; oksijen desatürasyonuna, uyku bölünmesine ve gündüz aşırı uyku

haline, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (80). OUA sendromunun eşlik ettiği premenopozal obez kadınlarda, KCİB prevelansının daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (81). Özellikle, nokturnal hipoksi düzeyinin ve OUA şiddetinin, KCİB şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (81).

Sonuç olarak, kronik hastalıkları bulunan kadın hastalar KCİB riski açısından, sağlıklı hem cinslerine göre daha fazla risk altındadırlar. Kronik hastalıkların tedavisi ile bu durumun önüne geçilmesi mümkün olabilmektedir. Aynı şekilde, KCİB'nin tanı ve tedavi aşamasında kronik hastalıkların gözden geçirilmesi ve kombine tedavilerin uygulanması ile bu hasta grubuna daha yararlı olabileceğimiz akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Traish A.M, Kim N.N, Munarriz R, Goldstein I. Female sexual genital arousal: biochemical mediators and potential mechanisms of dysfunction. *Drug Discovery Today* 2004, 91-7.
2. Kadioğlu A, Usta MF, Cangüven O, Semerci B, Aşçı R, Yaman Ö, Orhan I, Çayan S. Seksüel tıp (erkek ve kadınlarda seksüel fonksiyon bozuklukları, (Eds.) Lue TF ve ark., Türk androloji derneği, İstanbul medikal yayıncılık, 2006.
3. Hayes RD, Bennett CM, Fairley CK, Dennerstein L: What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? *J Sex Med.* 2006; 3: 589-95.
4. Berman JR: Physiology of female sexual function and dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005; 17 Suppl 1: S44-51.
5. Woodard TL, Diamond MP: Physiologic measures of sexual function in women: a review. *Fertil Steril.* 2009; 92: 19-34.
6. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al.: Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol.* 2000; 163: 888-93.
7. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, et al.: Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2004; 1: 35-9.
8. Oksuz E, Malhan S: Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. *J Urol.* 2006; 175: 654-8; discussion 58.

9. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al.: Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res.* 2005; 17: 39-57.
10. Oniz A, Keskinoglu P, Bezircioglu I: The prevalence and causes of sexual problems among premenopausal Turkish women. *J Sex Med.* 2007; 4: 1575-81.
11. Laumann EO, Paik A, Rosen RC: Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 281: 537-44.
12. Karakoyunlu FB, Öncel S: 15-49 Yaş Grubu Evli Kadınlarda Cinsel İşlev Bozukluğu Görülme Sıklığı Turkiye Klinikleri J Nurs Sci. 2014; 6 63-74.
13. Ziaei-Rad M, Vahdaninia M, Montazeri A: Sexual dysfunctions in patients with diabetes: a study from Iran. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 8: 50.
14. Owiredu WK, Amidu N, Alidu H, Sarpong C, Gyasi-Sarpong CK: Determinants of sexual dysfunction among clinically diagnosed diabetic patients. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9: 70.
15. Giraldi A, Kristensen E: Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Res.* 2010; 47: 199-211.
16. Erol B, Tefekli A, Sanli O, Ziyilan O, Armagan A, Kendirci M, et al.: Does sexual dysfunction correlate with deterioration of somatic sensory system in diabetic women? *Int J Impot Res.* 2003; 15: 198-202.
17. Ogbera AO, Chinenye S, Akinlade A, Eregie A, Awobusuyi J: Frequency and correlates of sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Med.* 2009; 6: 3401-6.
18. Bal MD, Yilmaz SD, Celik SG, Dincag N, Beji NK, Yalcin O: Does the diabetes of type 2 affect the sexual functions of women? *J Sex Marital Ther.* 2015; 41: 107-13.
19. Traish AM, Cushman T, Hoyt R, Kim NN: Diabetes Attenuates Female Genital Sexual Arousal Response via Disruption of Estrogen Action. *Korean J Urol.* 2009; 50: 211-23.
20. Doruk H, Akbay E, Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Acar D: Effect of diabetes mellitus on female sexual function and risk factors. *Arch Androl.* 2005; 51: 1-6.
21. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano F, Romano M, Giugliano D: Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res.* 2010; 22: 179-84.
22. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, Brown J, Wessells H, Gatcomb P, et al.: Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findings from the DCCT/ EDIC study cohort. *Diabetes Care.* 2009; 32: 780-5.
23. Schram MT, Baan CA, Pouwer F: Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev.* 2009; 5: 112-9.
24. Leedom L, Feldman M, Procci W, Zeidler A: Symptoms of sexual dysfunction and depression in diabetic women. *J Diabet Complications.* 1991; 5: 38-41.
25. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Vietorisz D, Smith H: The differential impact of diabetes type on female sexuality. *J Psychosom Res.* 1987; 31: 23-33.
26. Copeland KL, Brown JS, Creasman JM, Van Den Eeden SK, Subak LL, Thom DH, et al.: Diabetes mellitus and sexual function in middle-aged and older women. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 331-40.
27. Abu Ali RM, Al Hajeri RM, Khader YS, Shegem NS, Ajlouni KM: Sexual dysfunction in Jordanian diabetic women. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1580-1.
28. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365: 1415-28.
29. Sonmez A, Bayram F, Barcin C, Ozsan M, Kaya A, Gedik V: Waist circumference cutoff points to predict obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in Turkish adults. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 767202.
30. Kim YH, Kim SM, Kim JJ, Cho IS, Jeon MJ: Does metabolic syndrome impair sexual function in middle- to old-aged women? *J Sex Med.* 2011; 8: 1123-30.
31. Park K, Ahn K, Chang JS, Lee SE, Ryu SB, Park YI: Diabetes induced alteration of clitoral hemodynamics and structure in the rabbit. *J Urol.* 2002; 168: 1269-72.
32. Park K, Ryu SB, Park YI, Ahn K, Lee SN, Nam JH: Diabetes mellitus induces vaginal tissue fibrosis by TGF-beta 1 expression in the rat model. *J Sex Marital Ther.* 2001; 27: 577-87.
33. Giraldi A, Persson K, Werkstrom V, Alm P, Wagner G, Andersson KE: Effects of diabetes on neurotransmission in rat vaginal smooth muscle. *Int J Impot Res.* 2001; 13: 58-66.
34. Otunctemur A, Dursun M, Ozbek E, Sahin S, Besiroglu H, Koklu I, et al.: Effect of Metabolic Syndrome on Sexual Function in Pre- and Postmenopausal Women. *J Sex Marital Ther.* 2014: 1-10.
35. Esposito K, Ciotola M, Marfella R, Di Tommaso D, Cobellis L, Giugliano D: The metabolic syndrome: a cause of sexual dysfunction in women. *Int J Impot Res.* 2005; 17: 224-6.
36. Politano CA, Valadares ALR, Pinto-Neto A, Costa-Paiva L: The Metabolic Syndrome and Sexual Function in Climacteric Women: A Cross-Sectional Study. *The Journal of Sexual Medicine.* 2015; 12: 455-62.
37. Hricik DE, Halbert RJ, Barr ML, Helderman JH, Matas AJ, Pirsch JD, et al.: Life satisfaction in renal transplant recipients: preliminary results from the transplant learning center. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 580-7.
38. Rathi M, Ramachandran R: Sexual and gonadal dysfunction in chronic kidney disease: Pathophysiology. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16: 214-9.
39. Yazici R, Altintepe L, Guney I, Yeksan M, Atalay H, Turk S, et al.: Female sexual dysfunction in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009; 31: 360-4.

40. Filocamo MT, Zanazzi M, Li Marzi V, Lombardi G, Del Popolo G, Mancini G, et al.: Sexual dysfunction in women during dialysis and after renal transplantation. *J Sex Med.* 2009; 6: 3125-31.
41. Kazemi-Saleh D, Pishgou B, Assari S, Tavallai SA: Fear of sexual intercourse in patients with coronary artery disease: a pilot study of associated morbidity. *J Sex Med.* 2007; 4: 1619-25.
42. Steinke EE, Wright DW: The role of sexual satisfaction, age, and cardiac risk factors in the reduction of post-MI anxiety. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2006; 5: 190-6.
43. Miner M, Esposito K, Guay A, Montorsi P, Goldstein I: Cardiometabolic Risk and Female Sexual Health: The Princeton III Summary (CME). *The Journal of Sexual Medicine.* 2012; 9: 641-51.
44. Yildiz H, Pinar R: [Sexual dysfunction in patients with myocardial infarction]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004; 4: 309-17.
45. Muller JE: Sexual activity as a trigger for cardiovascular events: what is the risk? *Am J Cardiol.* 1999; 84: 2N-5N.
46. Bernardo A: [Sexuality in patients with coronary disease and heart failure]. *Herz.* 2001; 26: 353-9.
47. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis.* 2001; 156: 1-10.
48. Doumas M, Tsioufas S, Tsakiris A, Douma S, Chounta A, Papadopoulos A, et al.: Female sexual dysfunction in essential hypertension: a common problem being uncovered. *J Hypertens.* 2006; 24: 2387-92.
49. Kutmec C, Yurtsever S: Effects of sexual function of essential hypertension in women. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2011; 10: 56-63.
50. Duncan LE, Lewis C, Jenkins P, Pearson TA: Does hypertension and its pharmacotherapy affect the quality of sexual function in women? *Am J Hypertens.* 2000; 13: 640-7.
51. Abbott-Anderson K, Kwekkeboom KL: A systematic review of sexual concerns reported by gynecological cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2012; 124: 477-89.
52. Pinar G, Algier L, Çolak M, Ayhan A: Jinekolojik hastalarda yaşam kalitesi Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi 2008;3(18):141-9.
53. Schover LR: Sexuality and body image in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994: 177-82.
54. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ: Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis.* 2005; 23: 103-13.
55. Bakewell RT, Volker DL: Sexual dysfunction related to the treatment of young women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2005; 9: 697-702.
56. Camilleri-Brennan J, Steele RJ: Prospective analysis of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2001; 88: 1617-22.
57. Col C, Hasdemir O, Yalcin E, Yandakci K, Tunc G, Kucukpinar T: Sexual dysfunction after curative radical resection of rectal cancer in men: the role of extended systematic lymph-node dissection. *Med Sci Monit.* 2006; 12: CR70-4.
58. Tjandra JJ, Reading DM, McLachlan SA, Gunn IF, Green MD, McLaughlin SJ, et al.: Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44: 1113-22.
59. Welzel G, Hagele V, Wenz F, Mai SK: Quality of life outcomes in patients with anal cancer after combined radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2011; 187: 175-82.
60. Allal AS, Gervaz P, Gertsch P, Bernier J, Roth AD, Morel P, et al.: Assessment of quality of life in patients with rectal cancer treated by preoperative radiotherapy: a longitudinal prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61: 1129-35.
61. Das P, Cantor SB, Parker CL, Zampieri JB, Baschnagel A, Eng C, et al.: Long-term quality of life after radiotherapy for the treatment of anal cancer. *Cancer.* 2010; 116: 822-9.
62. Kelman L, Rains JC: Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache.* 2005; 45: 904-10.
63. Bestepe E, Cabalar M, Kucukgoncu S, Calikusu C, Ornek F, Yayla V, et al.: Sexual dysfunction in women with migraine versus tension-type headaches: a comparative study. *Int J Impot Res.* 2011; 23: 122-7.
64. Gori S, Morelli N, Maestri M, Fabbrini M, Bonanni E, Murri L: Sleep quality, chronotypes and preferential timing of attacks in migraine without aura. *J Headache Pain.* 2005; 6: 258-60.
65. Ghajarzadeh M, Jalilian R, Togha M, Azimi A, Hosseini P, Babaei N: Depression, poor sleep, and sexual dysfunction in migraineurs women. *Int J Prev Med.* 2014; 5: 1113-8.
66. Basson R, Schultz WW: Sexual sequelae of general medical disorders. *Lancet.* 2007; 369: 409-24.
67. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Gurbuz C, Of-luoglu Y, et al.: Hyperthyroidism: A Risk Factor for Female Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine.* 2011; 8: 2327-33.
68. Veronelli A, Mauri C, Zecchini B, Peca MG, Turri O, Valitutti MT, et al.: Sexual Dysfunction Is Frequent in Premenopausal Women with Diabetes, Obesity, and Hypothyroidism, and Correlates with Markers of Increased Cardiovascular Risk. A Preliminary Report. *The Journal of Sexual Medicine.* 2009; 6: 1561-68.
69. Bergen D, Daugherty S, Eckenfels E: Reduction of sexual activities in females taking antiepileptic drugs. *Psychopathology.* 1992; 25: 1-4.
70. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, et al.: Interictal EEG dischar-

- ges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol.* 2003; 54: 625-37.
71. Isojarvi JI, Tauboll E, Herzog AG: Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs.* 2005; 19: 207-23.
 72. Luef GJ: Epilepsy and sexuality. *Seizure.* 2008; 17: 127-30.
 73. Morrell MJ, Flynn KL, Done S, Flaster E, Kalayjian L, Pack AM: Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2005; 6: 360-5.
 74. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Morretti R, Bonfigli L, et al.: Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler.* 1999; 5: 418-27.
 75. Koch T, Kralik D, Eastwood S: Constructions of sexuality for women living with multiple sclerosis. *J Adv Nurs.* 2002; 39: 137-45.
 76. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P: Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clinics in Dermatology.* 2006; 24: 438-47.
 77. Mercan S, Altunay IK, Demir B, Akpınar A, Kayaoglu S: Sexual Dysfunctions in Patients with Neurodermatitis and Psoriasis. *Journal of Sex & Marital Therapy.* 2008; 34: 160-68.
 78. Kaptein AA, Meulenberg F, Smyth JM: A breath of fresh air: Images of respiratory illness in novels, poems, films, music, and paintings. *J Health Psychol.* 2015; 20: 246-58.
 79. Kaptein AA, van Klink RC, de Kok F, Scharloo M, Snoei L, Broadbent E, et al.: Sexuality in patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2008; 102: 198-204.
 80. Canguven O, Salepci B, Albayrak S, Selimoglu A, Balaban M, Bulbul M: Is there a correlation between testosterone levels and the severity of the disease in male patients with obstructive sleep apnea? *Arch Ital Urol Androl.* 2010; 82: 143-7.
 81. Fanfulla F, Camera A, Fulgoni P, Chiovato L, Nappi RE: Sexual dysfunction in obese women: does obstructive sleep apnea play a role? *Sleep Med.* 2013; 14: 252-6.

Doğum Kontrol Yöntemleri ve Cinsellik

22

Fikret Özdemir

İçindekiler

A. Erkek Kontrasepsiyonu ve Cinsellik	399
Giriş.	399
Kondom (Prezervatif)	400
Vazektomi.	402
Hormonal Yöntemler.	403
B. Kadın Kontrasepsiyonu ve Cinsellik.	405
Giriş.	405
Hormonal Yöntemler.	407
Cerrahi Sterilizasyon	410
Rahimiçi Araçlar	410
Kaynaklar	411

A. Erkek Kontrasepsiyonu ve Cinsellik

Giriş

“Cinsel performansa yetebilecek düzeyde penil ereksiyonu sağlayamama ya da devam ettiremememe durumu” olarak tanımlanan erektil disfonksiyonun (ED) (1) prevalansı 40-70 yaş arasında %30-52 ve 70 yaş üzerinde ise %80’ler civarında bildirilmektedir. Ülkemizde, yapılan

toplum tabanlı bir araştırmada da ED’nin prevalansı%69,2 olarak bulunmuş olup bunun %33,2’si hafif, %27,5’i orta derecede ve %8,5’i de şiddetli ED olarak bildirilmiştir (2). Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması bulgularına (MMAS) göre ise; 40–70 yaş arası erkeklerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve şiddetli ED’de%10 olarak bulunmuştur (3). Cinsel işlev bozuklukları, sadece erektil disfonksiyon şeklinde değil cinsel arzu ve orgazm bozuklu-

ğu şeklinde de görülebilmektedir. Santral ve periferik faktörlerin etkisiyle gerçekleşen ereksiyonda temel olay, cinsel uyarı sonrası korpus kavernozumdaki düz kasların gevşemesini takiben sinüzoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır. Cinsel uyarı sonrası, santral sinir sisteminden kalkan parasempatik uyarılar ile kavernoözal sinir uçlarındaki uyarı neticesinde nitrik oksit sentaz (nNOS) aracılığıyla L-arjininden lipofilik nitrik oksit (NO) oluşmaktadır. Oluşan NO, kavernoözal düz kas hücresi içine girerek siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine aracılık etmektedir. cGMP, düz kas hücresinde değişik mekanizmalarla Ca^{+2} düzeyini azaltmakta ve kavernoözal düz kasın gevşemesini sağlayarak ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlamaktadır. Genişleyen sinüzoidler ile tunika albuginea arasında küçük venüllerin kompresyonu, venöz akışın azalmasına dolayısı ile kanın korpus kavernozum içinde tutulmasına neden olmaktadır. Bu mekanizmayı bozan herhangi bir patoloji cinsel işlev bozukluğuna neden olabilmektedir. Cinsel işlev bozuklukları etiolojisinde; psikojenik, hormonal, nörojenik ve arteriyel patolojiler, ilaçlar, iyatrojenik nedenler ile sistemik ve kronik hastalıkların rol oynadığı bilinmektedir. Erkeklerde cinsel işlev bozukluklarının risk faktörleri incelenirken daha çok yaşlanma, kronik hastalıklardan olan diabetes mellitus, periferik damar hastalıkları, kardiyak nedenler ve bununla ilişkili olarak hipertansiyon, ateroskleroz ve sigara içimi öne çıkmakta ve bunu takiben endokrin, nörojenik ve psikojenik nedenler akla gelmektedir (4-6). Erkeklerde cinsel işlev bozukluğu ile kontraseptif yöntemlerin ilişkisini inceleyen çalışmaların ise son derece sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Son 2-3 dekattır batılı ülkelerde genç popülasyonun daha erken yaşlarda cinsel aktif olduğu ve buna bağlı olarak da cinsel partner sayısının arttığı düşünülmektedir. Cinsel ilişkiler neticesinde ise istenmeyen gebeliklerin önemli bir sorun olduğu bilinmektedir. Gomez ve arkadaş-

larının toplam 384 olguyu inceledikleri bir araştırmada, ortalama yaşları 18.2 yıl olan kişilerde cinsel ilişkiler sonrası %9 istenmeyen gebelik ve %2 bilinçli abortus bildirilmiştir (7). ABD'de ise, 2006-2010 yılları arasında istenmeyen gebeliklerin oranının %11 olduğu belirtilmektedir (8). Bundan başka, 15-24 yaş arasında istenmeyen gebelik oranları %53'e kadar çıkabilmekte ve yaklaşık yarısında da cinsel yolla geçen hastalık öyküleri olabilmektedir (9). İstenmeyen gebeliklerin önlenmesine yönelik olarak erkek ve kadınlar çeşitli kontrasepsiyon yöntemleri uygulamaktadır. Erkek kontrasepsiyon yöntemlerinin geliştirilmesi ile dünyada her yıl yaklaşık 80 milyon civarındaki istenmeyen gebeliğin önlenebileceği düşünülmektedir (10). Erkekler ile ilişkili kontrasepsiyon yöntemleri; kondom kullanımı, vazektomi, geri çekme ve hormonal yaklaşımlar olarak bilinmektedir.

Kondom (Prezervatif)

Erkeklerde güvenli bir cinsel ilişki, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunma ve kontrasepsiyon amacıyla, kondom olarak bilinen kontraseptif yaklaşım, yaygın biçimde kullanılmaktadır. Kondom kullanımına bağlı olarak yırtılma, ejakülat dağılması ve kayma gibi problemlere ilave olarak cinsel işlevlerle ilişkili sorunlar görülebilmektedir. Kondom kullanımıyla ilgili en önemli cinsel sorunların başında his kaybı yer almaktadır (11-14). Kondom, cinsel partnerle fiziksel teması engelleyerek taktil hissi bozan ve buna bağlı olarak cinsel hazzı azaltan bir araç olarak algılanabilmektedir. Kondom kullanan toplam 418 adölesan partnerin incelendiği bir araştırmada, erkeklerin %10.8'i, kadınların ise %3.5'i bu durumun normal ilişki hissini bozduğunu belirtmişlerdir (15). 2006-2010 yılları arasında yaşları 15-24 yıl arasında olan toplam 3517 olgunun incelendiği bir çalışmada ise, kondom kullanımının cinsel doyumunu azaltmada önemli bir faktör olduğu bunun yerine ABD'li partnerlerin büyük bir kısmının yaşam-

larının bir döneminde tercih ettiği geri çekme yöntemini kullandıkları belirtilmiştir (16,17). Angola'da 15-24 yaş aralığında olan toplam 1995 genç olgunun incelendiği bir çalışmada da, erkeklerin %39.7'si, kadınların ise %34.1'i, kondomun cinsel ilişki sırasında zevk almayı azalttığını belirtmişlerdir (18). Buna göre, kondom kullanımının kullanmamaya göre cinsel hazzı engellediği anlaşılmaktadır (19-21). Singapur'da cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniğinde 50 ile 70 yaş aralığındaki erkeklerin araştırıldığı bir çalışmada, olguların %25'i kondomun cinsel performanslarını olumsuz olarak etkilediğini belirtmişlerdir (22). Çalışmaya katılan olguların %70'i kondomdan hoşlanmama nedenini ilişki sırasında duyarlılığın düşmesi olarak değerlendirirken, %66'sı kondomun spontan cinsel ilişki durumunu azalttığını belirtmiştir. Bundan başka, %52'si ilişki sırasında kondom takmanın can sıkıcı olduğunu, %44'ü zevk sarmalını kestiğini ve %42'si ise ön sevişmeyi bozduğunu belirtmişlerdir (23). Cinsel hazda meydana gelen olumsuzluklar, kondom kullanımını negatif olarak etkilemektedir (19,24-27). Bununla ilişkili olarak Jenny Higgins ve arkadaşları, evli olmayan 15-24 yaş aralığında 2328 olguyu inceledikleri çalışmalarında sosyodemografik ya da cinsel faktörlerden ziyade cinsel hissi azaltmasından dolayı erkeklerin kondom kullanımından kaçındıklarını belirtmiştir (28). Benzer şekilde, Brown ve arkadaşlarının 1410 adölesan ve genç olguyu inceledikleri ve yaşları 15-21 arasında değişen olgulardan oluşan çalışmalarında, olguların yaklaşık üçte ikisinin cinsel zevki azaltması, partnerin istememesi gibi nedenlerle kondom kullanmadığı bildirilmiştir (29). Yuko Mizuno ve arkadaşlarının çalışmalarında da, erkekler kondom kullanımının doğal seks bozduğunu ve his kaybına yol açtıklarını bildirmiştir. Hill ve arkadaşlarının araştırmalarında, 141 genç heteroseksüel erkek olguda vibrotaktil sensitiviteyi ölçmek için bioteziometri kullanılmıştır (30).

Penil sensitivitenin etkilendiğinin gösterildiği bu çalışmadaki sonuçların, literatürde kondom kullanımına bağlı olarak cinsel haz ve doyumun bozulduğunu gösteren çalışmalarla örtüştüğü bildirilmiştir. Genel olarak adölesanların üçte ikisi kondom kullanmamaktadır. Ayrıca, erkek olguların %18'i kondomun şekil olarak olumsuz görüntü verdiğini belirtmişlerdir. Bir kısım olgu ise tek eşlilik ya da uzun zamandır aynı kişi ile birlikte olduğunda cinsel yolla bulaşan hastalıklar, istenmeyen gebelik ve çiftler arasındaki güven yaklaşımı düşünüldüğünde kondom kullanmanın gerekli olmadığını bildirmiştir (23). Buna göre, tek bir partnerin olduğu olgularda kondom kullanımının samimiyet ve güveni zedelediği belirtilmiştir (31-34). Kadınlar, erkeklerden daha fazla olmak üzere kondom kullanımının güveni azalttığını belirtmektedir (35-39). Cinsel hastalıklar merkezine gelen 561 olgunun incelemesi sonucunda; ortalama yaşları 19.6 olan bireylerde olguların %46.8'inin kondom kullanımını kabul etmediklerini, bu olguların bir kısmının kondom kullanmadan kendimi partnerime daha yakın hissediyorum, kondom kullanımı partnerim için seksi bozuyor, sensasyonu bozuyor ve kondom kullanımına ait olumsuz inancım var dedikleri anlaşılmaktadır (40).

Kadın ve erkekler arasında da kondom kullanımı konusunda farklı davranış şekilleri yer almaktadır. Buna göre, erkeklerin kondom kullanımına kadınlar kadar sıcak bakmadıkları gösterilmiştir (37,41). Bununla ilişkili olarak erkekler, kadınlardan daha fazla olmak üzere korunmasız cinsel ilişkiye kıyasla kondom kullanımının cinsel doyumunu azalttığını bildirmektedir. Cinsel ilişki sırasında alınan haz ile kondom kullanımı arasındaki ilişkinin erkeklerde kadınlardan daha fazla sorun teşkil ettiği anlaşılmaktadır (38,39,42). Kadın ve erkekler arasında yapılan değerlendirmelerde, erkekler kondomun duyarlılığı azalttığını benzer şekilde kadınlarda kondomun partnerlerinin duyarlılığını azalttı-

ğini belirtmişlerdir. Buna karşın, Helweg-Larsen ve Collins isimli araştırmacılar ise cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptamamıştır (43). Bir çalışmada, erkek kondomu 700 ilişkide kadın kondomu ise 679 cinsel ilişkide kullanılmış olup bu çalışmada, erkek kondomunun kullanılması ile olan ejakülasyon süresi kadın kondomunun kullanılması ile olan ejakülasyondan daha fazla olmuştur. Koitus süresi erkek kondomunda 19 dk iken kadın kondomunda 16 dakika olarak saptanmıştır. Yine, erkek kondomunun kadın kondomuna göre daha etkin cinsel ilişki ve pozisyon değişikliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

Kondom kullanımı dolaylı olarak ereksiyonu etkileyebilmektedir. Bir çalışmada, olguların %46'sı kondom takılmasıyla ereksiyonun azalabileceğini belirtmiştir (22). Bunun haricinde olguların bir kısmı kondom takılması ya da kullanılması sırasında ereksiyon zorluklarından bahsetmektedir (45-48). Ortalama yaşları 23.7 yıl olan olguların incelendiği Graham ve arkadaşlarının çalışmalarında, olguların %37.1'i kondom ile ilgili ereksiyon kaybı yaşadığını bildirmiştir (46). Bir başka çalışmada ise, kondomla ilişkili ereksiyon zorluğu %17.1 oranında bildirilmiştir (49). Ereksiyon kaybı yaşayan kolej öğrencilerinin kondoma bağlı yakınmalarının fazla olduğu belirtilmiştir (50). Bir derlemede, kondomla ilişkili ereksiyon sorunları kondom takılması sırasında %14-28.1 olarak bildirilmiştir (51). Bundan başka kondom kullanımına bağlı olarak ilişki sırasında ereksiyon sorunları ya da diğer sorunlar %6-20 arasında bildirilmiştir (52,53). Kondom kullanımı ile ilişkili olarak ereksiyon sorunu yaşayan erkek olguların bu sorunu yaşamayanlara göre daha fazla korunmasız cinsel ilişkiye girdiği tespit edilmiştir (14,46).

Vazektomi

Erkek kontrasepsiyon yöntemleri içerisinde hızlı, basit, kalıcı olması, güvenli ve düşük komp-

likasyon oranları, vazektomi uygulanan kişinin genel sağlık ve cinsel sağlıklarını olumsuz etkilememesi nedenleriyle uygun bir yöntem olarak durmaktadır. Bundan başka, bu yöntem kadın sağlığını da olumsuz olarak etkilememektedir. Vazektomi, kültürel farklılıklar ve eğitim seviyesi gibi faktörlere bağlı olarak değişen oranlarda olmak üzere milyonlarca erkek olguya uygulanmaktadır. Vazektomi, özellikle ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde kadın sterilizasyonundan daha çok uygulanmaktadır. Her yıl evli erkeklerin %7'sinin bu yöntemi uyguladığı, İngiltere'de yaklaşık 20000, ABD'de ise yaklaşık 500000 kişiye her yıl vazektomi uygulandığı bildirilmiştir (54-56). Dünyada doğum kontrolü amacıyla en az 100 000 000 erkek olgunun vazektomili olduğu tahmin edilmektedir (57). Vazektomi ve erkek cinsel işlevleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların oldukça az sayıda olduğu anlaşılmaktadır. Bu işlemle ilişkili olarak en önemli endişelerden biri, cerrahi sonrası cinsel yaşamın eskisi gibi olup olmayacağı kaygısıdır (58). Bununla ilişkili olarak toplam 146 erkek olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %40.7'si bu işlemi kastrasyon olarak düşünmüştür (59). Öte yandan, vazektomi geçiren erkeklerin bir kısmı gelecekte cinsel ilişki memnuniyetsizliği, eş kaybı, eşin kendilerine sadık olmaması, istenmeyen çocuk ve tekrar evlilikler nedeniyle bu durumlarına üzüleceğini belirtmişlerdir. Vazektominin cinsel işlevler üzerine olan etkilerine gelince, Hofmeyr ve arkadaşları erkek cinsel doyum ve eşler arasındaki ilişkilerde vazektomi sonrası yapılan 5 aylık değerlendirmede anlamlı farklılık saptamamışlardır (60). Bu çalışmada, en düşük tatmin skoru geri çekme yönteminde saptanmıştır. Ortalama yaşları 35 yıl olup (24- 48 yıl) ortalama 3 çocuğa sahip olan olguların incelendiği bir çalışmada, cerrahi işlem öncesi ve sonrası Uluslar arası Eretil İşlevleri Değerlendirme (IIEF) skorları 64.06 ve 65.64 olarak saptanmıştır (61). Olguların %67'sinin işlem sonrası skorlarının arttığı,

%17 kötüleşme ve %16 oranında ise değişiklik olmadığı belirtilmiştir. IIEF değerlendirmesindeki 5 alt gruptan cinsel arzu ve cinsel doyumun arttığı anlaşılmaktadır. Vazektomi geçiren 1000 erkek olgu ve eşlerine verilen anket sonrası, erkek olguların %99'u kadın olguların ise %95'i bu işlemden memnun olduklarını bildirirken cinsel yaşamla ilişkili olarak %60'ı daha iyi, %2.5'i kötü olduğunu ve %37'si ise herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmiştir (62). Buna göre, vazektominin özellikle cinsel doyum olmak üzere cinsel işlevler üzerinde olumlu etkisinin olduğu anlaşılmaktadır. Yine, cinsel ilişki sırasında kişinin kendine olan güveni artmıştır. Bundan başka, vazektomi öncesi aylık 3.14 olan cinsel ilişki sıklığı vazektomi sonrası 3.61 olarak belirtilmiştir. Vazektomi sonrası cinsel işlevlerin bozuk olmasının, anksiyete ya da ejakülasyon sırasında ağrı duyma endişesi ile azospermi olana kadar olan bekleme süresindeki kondom kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Genel olarak, vazektomi sonrası psikolojik ya da cinsel problemler %1-3 arasında belirtilmektedir. Vazektominin ereksiyon ya da ejakülasyon mekanizmasına zarar vermediği bilirse de bir çalışmada opere olan olguların %0.3'ünde ED olduğu bildirilmiştir (62). Toplam 6248 vazektomili olgunun incelendiği geniş bir seride, vazektomi sonrası cinsel işlev bozukluğu 39 olguda bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmada, standart bir değerlendirme formunun kullanılmaması ciddi eksiklik olarak karşımıza çıkmaktadır (63). Çalışmaların çoğunda cinsel işlevlerle ilgili pozitif etkilerden bahsedilse de (64-66), 1980 yılında yapılan bir çalışmada vazektomi sonrası cinsel tercihin değişebileceği belirtilmiştir (67).

Hormonal Yöntemler

Kadınlarda hormonal kontrasepsiyon yöntemleri, 1960'lı yıllardan başlamak üzere giderek yaygın olarak kullanılmaktadır. Erkeklerde ise, 1970'li yıllardan itibaren tek başına testosteron ya da testosteronun progestin ile kombi-

nasyonu, endojen testosteron üretiminin dolayısıyla spermatogenezin baskılanmasını amaçlayan hormonal kontrasepsiyon yaklaşımları kullanılmıştır. Buna göre, gonadotropinler olarak bilinen FSH ve LH sekresyonunun inhibe edilmesiyle testiküler testosteron üretimi bloke edilerek spermatogenez inhibe edilmektedir. Bu amaçla testosteron enanthate ve testosteron undekanoat ile birlikte progestinler olan medroksiprogesteron asetat, oral ya da implant levonorgestrel, oral desogestrel, etonogestrel implantlar, oral siproteron asetat ve injektabl noretindron kullanılmıştır. GnRH antagonist ya da agonistleri ise pahalı olmalarına ilave olarak sık enjeksiyon gerektirdikleri için rutinde kullanılmamaktadır. Bu ajanların kullanılmasına bağlı olarak; akne, enjeksiyon yerinde ağrı, ciltte yağlanma değişiklikleri, uyku ve solunum sorunları, hematokrit ve hemoglobin artışı, kardiyovasküler bozukluklar, HDL azalması ve kilo alımı gibi, ilaçların bırakılmasına kadar giden yan etkiler bildirilmiştir. Ayrıca, erkek hormonal kontraseptif yaklaşımların uygulanmasına bağlı olarak irritabilite, sinirlilik, depresyon ve duygusal dalgalanmalar gibi yan etkiler sık olmasa da bildirilmektedir (68-73). Bu yan etkiler, doz ve veriliş yerine göre de değişebilmektedir. Bu ajanların verilmesine bağlı olarak libidoda artış ya da azalmalar olabileceği de bildirilmektedir. Mommers ve arkadaşlarının 354 erkek olguya etonogestrel (ENG) implant ve testosteron undekanoat (10-12 haftada bir olmak üzere toplam 42-44 hafta) enjeksiyonu şeklinde kombine kontrasepsiyon uygulamasıyla akne ve ruhsal yapı değişikliklerine ilave olarak 38 (%13) olguda libido değişiklikleri olduğu bunlar içerisinde ise 28 olguda libido artışı, bazı olgularda ise libido azalmasının (10/38) olduğu bildirilmiştir (74). Klinik çalışmaların büyük bir kısmında, yalnızca bazı olgularda cinsel arzunun arttığı belirtilmiştir (69,75-77). Genç olguların dahil edildiği bir çalışmada, Anderson ve arkadaşları haftalık 200 mg testosteron enanthate verilmesiyle,

cinsel ilginin artmasına rağmen cinsel ilişki sıklığı ve mastürbasyonda değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (78). Benzer şekilde Alexander ve arkadaşları da, 200 mg testosteron enanthate haftalık verilmesinin cinsel davranışta değişiklik olmasa bile cinsel arzuyu arttırdığını bildirmişlerdir (79). Cinsel ilgi ve arzuda artışı olduğunu bildiren benzer çalışmalar bulunmaktadır (80). Plasebo kontrollü bir çalışmada ise, toplam 31 normal sağlıklı erkek incelenmiş olup bir grup 200 mg testosteron enanthate haftada bir enjeksiyon olmak üzere 8 hafta, diğer grup ise plasebo enjeksiyonlar almıştır. Testosteron grubunda plazma T seviyeleri %80 artmıştır. Bu çalışmada psikoseksüel stimülasyon skalasının ilk grupta arttığı gösterilmiştir. Öte yandan ayrıntısıyla bakılacak olursa, cinsel ilişki sıklığı ve penil ereksiyonda değişiklik olmadığı, cinsel ilgi ve arzu da artma olduğu belirtilmektedir (78). Nestoron olarak bilinen progestin ile 3 hafta tedavi sonrası serum T seviyeleri belirgin olarak azalmış olguların %4.3'ü libidoda azalma olduğunu belirtmiştir (75).

Cinsel işlevlerin takip edildiği iki ayrı çalışmada ise, hormonal kontrasepsiyon yöntemlerine bağlı olarak anlamlı cinsel işlev bozukluğu olmadığı belirtilmektedir (81,82). Toplam 28 ögonadal erkek olgunun testosteron undekanoat ve plasebo alanlar olmak üzere randomize edildiği bir çalışmada, tek enjeksiyon sonrası plazma testosteron seviyeleri 20.7 ± 1.5 nmol/litre'den 37.5 ± 2.2 nmol/litre'ye çıkmıştır. Bu çalışmada testosteron undekanoat; cinsel istek, arzu ve cinsel ilişki sıklığı gibi cinsel davranışlarda değişiklik oluşturmamıştır (83). Ögonadal olgularda ekzojen verilen testosteronun cinsel davranışlar üzerine olan etkinliğinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (78,79,84,85). Bir diğer çalışmada, Bagatell ve arkadaşları, testosteron verilmesinin cinsel işlevler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmiştir (84). Bu durum pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda testoste-

ron seviyelerinin 2-6 kat arttığı belirtilmektedir. Ögonadal erkeklerde suprafizyolojik dozda kullanılan testosteron içeren kontraseptif uygulamalarda vücut kitle indeksi, yağ kitlesi ve cinsel işlevlerde değişiklikler saptanırken düşük dozlarda bu değişiklikler daha az saptanmıştır (84,86). Testosteron enanthate tedavisi alanlarda başlangıç değerlerine kıyasla yaşam kalitesi ve cinsel işlevlerde belirgin bir değişiklik olmadığı aksine azda olsa iyileşme görüldüğü belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, oral progestin levonorgestrel ile testosteron kombinasyonu verilmesinin bu yan etkileri azalttığını ya da düzelttiğini göstermiştir (87). Öte yandan, bir yıl boyunca testosteron ile kontrasepsiyon yapılan 25 olgunun incelenmesi sonrası cinsel ilişki sıklığının arttığı bunun da androjen reseptörlerinin regülasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (86).

Erkek hormonal kontrasepsiyonunda kullanılan ekzojen testosteron ve progestinler, gonadotropinleri baskılayıp seminifer tübülüs volümünü düşürerek geri dönüşümlü olarak testis volümünü azaltmaktadır ve spermatogenezi baskılamaktadır (88,89). Testis volümleri ortalama 4-5 ml azalmaktadır (77,81,90). Ancak çoğu olguda bu değişiklik saptanmamaktadır. Testis volümü, ilaçların kesilmesinden sonra süreyle de ilişkili olmak üzere normal değerlerine dönmektedir (91). Toplam 7 ülke ve 10 merkezin incelendiği bir çalışmada, yaş ortalaması 31.8 ± 5.4 yıl olan 271 sağlıklı erkek olgu incelenmiştir. Haftalık 200 mg testosteron enanthate verilen bu çalışmada testis volümlerinin azaldığı saptanmıştır (92). Bundan başka, 23 erkek olguya kombine oral medroksiprogesteron asetat ve oral metiltestosteron verilmiştir. Bu çalışmada da, testis volümü azlığı ve buna ilave olarak geçici de olsa jinekomasti görüldüğü belirtilmiştir (93). Jinekomastinin, hipogonadal erkeklerde testosteron verilmesi sonrası ekzojen testosteronun östradiole dönüşmesi sonrası oluşabileceği belirtilmektedir. Jinekomasti, erkek kont-

raseptif yaklaşımlarının uygulanması sonrası bildirilse de çok yaygın olmayan bir durumdur. Buna göre, 1996 yılında 271 erkek olgunun incelendiği bir çalışmada 9 olguda görüldüğü, ancak hiçbir olguda buna bağlı olarak ilacın sonlandırılmadığı bildirilmiştir (92). Kombine testosteron undekanoat injeksiyonu ve etonogestrel implant uygulanan bir çalışmada, plaseboya kıyasla ilk ve ikinci grupta sırasıyla anlamlı olmayacak şekilde %7 ve %6 oranlarında jinekomiasti bildirilmiştir (74). Çin'de 1000'den fazla erkeğe sadece testosteron undekanoat'ın verildiği bir çalışmada ise hiçbir olguda jinekomiasti bildirilmemiştir (77).

Sonuç

Erkek cinsel işlevleri söz konusu olduğunda etiolojide daha çok diabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, testosteron yetmezliği, ateroskleroz, pelvik cerrahi girişimler, sigara içimi, obezite ve multipl skleroz gibi faktörler düşünülse de erkek kontrasepsiyon yöntemlerinin de rol alabileceği daima gözönünde bulundurulmalıdır. Bu yöntemler, güvenli ve kaliteli bir cinsel yaşam için önemli olmakla beraber aynı zamanda cinsel ilişki sırasında penil his kaybı ile hormonal mekanizmalar üzerine etki ederek libido bozukluğu başta olmak üzere cinsel işlevlerin pek çok aşamasına olumsuz olarak etki edebilmektedirler.

B. Kadın Kontrasepsiyonu ve Cinsellik

Giriş

Erkek cinselliği gibi kadın cinselliği de partner ilişkileri ve özgüvenin korunması açısından hemen her yaşta önem arz etmekte olup, ABD'de yapılan bir çalışmada 50 yaş üzerinde bile cinsel ilişki sıklığının belirgin olduğu belirtilmektedir (94). Kadın cinselliği oldukça kompleks bir süreçtir ve nörolojik, vasküler, psikojenik

ve endokrin sistemlerce kontrol edilmektedir. Bu sistemlerin normal işleyişini engelleyen herhangi bir durum cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Kadınlarda cinsel işlev bozukluğu (KCİB), erkeklerle göre nispeten daha sık görülmesine rağmen kadın cinselliği ile ilgili çalışmaların daha çok son 10 yılda giderek artmaya başladığı anlaşılmaktadır. Etkilenen kadınlar ile eşlerinin ruhsal yapısını olumsuz olarak etkileyen KCİB %38-63 oranında görülmektedir (95-99). Buna göre, 1749 kadının incelendiği bir çalışmada, KCİB %43 olarak bildirilmiştir (100). Safarinejad ve arkadaşlarının çalışmasında ise, KCİB %31.5 olarak saptanırken bunların içerisinde arzu bozukluğu %35, istek bozukluğu %30, ağrılı cinsel ilişki %26.7 ve orgazm bozukluğu ise %37 olarak saptanmıştır (101). Benzer şekilde, Koreli kadınlarda cinsel işlev bozukluğu; %49 arzu, %37 lubrikasyon, %37 doyum, %34.6 ağrı ve %32 ise orgazm alt başlıkları şeklinde bildirilmiştir (102). Avusturya'dan Ponholzer ve arkadaşları ise, 20-80 yaş aralığındaki kadınlarda %22 arzu, %35 istek, %39 orgazm ve %12.8'de ağrı sorunları tespit etmiştir (103). Kadın cinsel işlev bozukluğu Brezilya'daki bir başka çalışmada da %49 olarak belirtilmiştir (104). Kadınlardaki cinsel işlev bozuklukları etiolojisinde yaş, hormonal bozukluklar, psikojenik etkenler, travma, kronik hastalıklar ve obezite gibi faktörler rol almakta olup kontrasepsiyon yöntemlerinin kadın cinsel sağlığı üzerine olan etkisi ile ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kontrasepsiyon, çok iyi bilindiği üzere, temelde istenmeyen gebeliklerin önlenmesi amacıyla uygulanmaktadır. Ortalama yaşları 18.24 yıl olan, Gomez ve arkadaşlarının toplam 384 olguyu inceledikleri bir çalışmada, %9 istenmeyen gebelik ve %2 bilinçli abortus bildirilmiştir (105). ABD'de ise, 2006-2010 yılları arasında istenmeyen gebeliklerin oranının %11 olduğu belirtilmektedir (106). Günümüzde çoğu toplumda kontrasepsiyon ile ilişkili ola-

rak farkındalık ve bilincin artmasıyla beraber bu yöntemler giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Oral kontraseptif türü ilaçlar, 1960 yılında piyasaya çıkmalarından bu yana oldukça popüler olurken (107), Kuzey Avrupa ülkelerinde kontrasepsiyon kullanımını %81, Güney Avrupa ülkelerinde ise %62.1 olarak bildirilmiştir (108). Bundan başka, ABD ve Fransa'da her yıl sırasıyla 600 bin ve 30 bin kadına cerrahi sterilizasyon yapıldığı bildirilmektedir (109). Çeşitli ülkelerdeki kontrasepsiyon kullanım şekli ve alışkanlıkları farklılık gösterebilmektedir. Üreme döneminde toplam 2365 kadının incelendiği bir çalışmada, kontraseptif kullanan 451 kadının %34.2'si kondom, %31.2'si oral kontraseptif ve %25.9'u da koitus interruptus uyguladıklarını belirtmişlerdir (110). Genel olarak, cinsel deneyimi olan kadınların %82'sine yakını yaşamlarının bir döneminde oral kontraseptif kullanırken tüm dünya da bu oran %20-55 arasında değişmektedir (111).

Kontraseptif yaklaşımlar sadece istenmeyen gebeliklerin önlenmesi amacıyla değil aynı zamanda cinsel ilişki konforu açısından da düşünülmektedir. Zorunlu nüfus planlamasının bir politika olduğu Çin'de yaşları 20 ila 49 arasında değişen evli olguların incelendiği bir çalışmada, kontraseptif kullanımı %93.9 (19 599/20 878 olgu) olarak belirtilirken; genç yaş, yüksek eğitim seviyesi, artan abortuslar ve evlilik süresine ilave olarak cinsel ilişki sıklığındaki azlık kontraseptif kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (112). Kontrasepsiyonun cinsel yaşam üzerine olan en olumlu etkisi, gebelik korkusunun azaltılmasına bağlı olarak cinsel yaşamın daha etkin ve düzenli olmasıdır. Bu durum cinsel yaşamı daha kaliteli hale getirmektedir.

Kontrasepsiyon yöntemlerinin kadın cinsel işlevleri üzerine olan etkisinin incelendiği araştırmalarda tartışmalı sonuçların elde edildiği anlaşılmaktadır. Cinsel işlevler konusunda ortalama yaşları 20-60 olan toplam 2626 olgunun incelediği bir çalışmada, 28 bölge-

nin değerlendirilmesi sonrası eğitim seviyesi ve yaşın, kadın cinsel işlevleri üzerine anlamlı etkilerinin olduğu, buna karşın kontraseptif yöntemlerin anlamlı etkilerinin olmadığı belirtilmektedir (101). Echeverry ve arkadaşlarının Kolombiya'da 410 cinsel aktif kadını inceledikleri bir çalışmada ise, cinsel işlev bozukluğu oranı %30 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da oral kontraseptifler dahil olmak üzere pek çok faktör incelenmesine rağmen yalnızca eğitim seviyesi, depresyon ve antidepresif ilaç kullanımı, KCİB'da bağımsız faktörler olarak saptanmıştır (113). Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise, KCİB prevalansı ile buna etki eden faktörlerin incelenmesi sonrası yaşları 18-66 arasında değişen toplam 179 kadının incelenmesiyle %46.9 oranında cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır. Buna göre, 18-27 yaş aralığında %21.7 olan KCİB'nun, 58-67 yıl arasında %92.9 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada; sigara içimi, evlilik yaşı, geçirilmiş pelvik cerrahi ve kullanılan kontrasepsiyon yöntemleri ile KCİB arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (114). Bir başka benzer çalışmada da, KCİB prevalansı 20 yaş altı %22, 40-50 yaş arası ise %75.7 olarak tespit edilirken, bunlar içerisinde arzu bozukluğu %45.3, istek sorunu %37.5, lubrikasyon sorunu %41.2, orgazm sorunu %42, doyum sorunu %44.5 ve ağrılı cinsel ilişki ise %42.5 olarak yer almıştır. Bu çalışmada da yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi sigara içimi ve kontrasepsiyon yöntemleri ile KCİB arasında ilişki saptanmamıştır (115).

Kontrasepsiyonun cinsel sağlık üzerine pozitif etkili olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Yaşları 18-65 yaş arasında değişen 163 evli kadının incelendiği bir çalışmada, cinsel işlev bozukluğunun oranı yaşla birlikte artış göstermek üzere %25.8 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada; eş yaşı, evlilik süresi, menopoz ve cinsel ilişki sıklığının kadın cinsel sağlığı üzerine olumsuz olarak etki ettiği belirtilmiştir. Buna karşın kontraseptif kullananlarda kadın cinsel işlev bozukluğu daha az görülmüştür (116).

Pekçok çalışmada ise kontraseptif yöntemlerin cinsel işlevler üzerine olumsuz olarak etki ettiği anlaşılmaktadır. Toplam 625 kadın içerisinde 409'unun cinsel aktif olduğu bir araştırmada, erken ejakülasyon, partner ilişkileri, oral kontraseptif kullanımı ve ilişki süresinin uzunluğu gibi faktörlerin cinsel işlev bozukluğunun olumsuz etkilenmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (117). Üniversiteli öğrenciler üzerinde yapılan bir değerlendirmede de, 1086 olgu çalışmayı tamamlamış olup kontraseptif kullanımının daha düşük kadın cinsel işlev indeksi (FSFI) skorları, düşük istek ve arzu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı araştırmada, stres, gebelik ve sigara içiminin cinsel yaşam üzerinde negatif etkili önemli faktörler olduğu bildirilmektedir (118). Cinsel işlev bozukluğuna yol açması, kontraseptiflerin reddedilmesinin en önemli nedenlerinden birisi olarak ta görülmektedir. Burrow ve arkadaşları, olguların %8'inin cinsel arzusunun azalmasına bağlı olarak kontraseptif kullanımını bıraktığını bildirmiştir (119). Yukarıda bahsedilen genel bilgiler dışında kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerin cinsel işlevlerle olan ilişkisine daha da yakından bakılabilir.

Hormonal Yöntemler

Kontraseptif yöntemler içerisinde hormonal mekanizmaya etki ederek doğum kontrolünü sağlayan yaklaşımlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Hormonal doğum kontrol yöntemleri, sentetik steroid, östrojen ve progesterinlerin kombinasyonundan oluşmaktadır. Burada, östrojen komponenti olarak genellikle etinilöstradiol (EE) kullanılırken, progesterin komponenti değişiklik gösterebilmektedir. Hormonal kontrasepsiyon, ovulasyonu hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksı etkileyerek inhibe etmektedir. Buna göre, bu ajanlar GnRH sekresyonunu, arkasından Luteinize edici hormon (LH) ve Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) sekresyonlarını ve sonuçta da overlerde progesteron ve östrojen

sentezini azaltarak kontrasepsiyon sağlanmaktadır (120). Yeni geliştirilen oral kombine kontraseptifler, düşük doz östrojen ve selektif progesterinlerin içerimini hedef almaktadır. Buradaki amaç, steroidlere bağlı yan etkileri minimize etmektir (121). Kombine kontraseptif oral ajanlar, antigonadotropik etkiye sahiptir ve buna bağlı olarak da plazma testosteron seviyelerini düşürmektedir (122,123). Ayrıca, etilenöstradiol'ün SHGB düzeylerini stimüle ettiği buna bağlı olarak ta serbest testosteron düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (124). Steroidlerin özellikle testosteronun; cinsel istek, orgazm ve cinsel ilişki sıklığı ile korele olduğu ve menopozdan sonra testosteron tedavisinin cinsel işlevleri olumlu olarak etkilediği bilinmektedir (125,126).

Bazı çalışmalarda oral kontraseptiflerin cinsel işlevleri düzelttiği (127-129), bazı çalışmalarda etkisinin olmadığı (130-132), bazı çalışmalarda ise daha da kötüleştirdiği (133-136) belirtilmiştir. Kullanılan oral kontraseptif yöntemin içerisindeki etken maddeler cinsel işlevlerle ilişkili olabilmektedir. 2013 yılında, Davis ve arkadaşlarının androjen ve progesterin içeren kombine oral kontraseptiflerle antiandrojen progesterin içeren kombine oral kontraseptifleri karşılaştırdıkları bir çalışmada, 191 kadının araştırılması sonrası başlangıç değerlerine göre FSFI skorları antiandrojen ve androjenik tedavi alanlarda 5.90 ve 5.79 puan artmıştır. Buna göre, antiandrojenik grupta anlamlı olmasa da daha fazla artış olduğu ve dolayısıyla bu tedavinin daha uygun olabileceği tavsiye edilmektedir (137). Bir araştırmada ise, EE 30 mcg ve levonorgestrel 150 mcg kombinasyonu ya da EE 20 mcg ve levonorgestrel 100 mcg kombinasyonu, 6 kür verilmiştir. Birinci ve ikinci grupta sırasıyla %54 ve %67 oranlarında total testosteron düşmüştür. İki grupta da cinsel istek FSFI skoru artmasına rağmen, yalnızca EE 20 ve LNG 100 grubunda daha anlamlı olduğu saptanmıştır. Buna göre, EE30/LNG150, plazma androjen se-

viyesini düşürse de bunun cinsel istek üzerine anlamlı etkisi olmamıştır (138). Oral kontraseptif kullanan kadınların incelendiği bir çalışmada ise, androjenik progestin ile antiandrojenik progestin içeren kombine oral kontraseptif kullananlar arasında FSFI skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Buna göre, oral kontraseptif kullanalarda FSFI skorlarının etkilendiği ancak yukarıdakilerin aksine içeriğin cinsel işlevle ilişkili olmadığı vurgulanmıştır (118).

Kadın libidosu, oldukça kompleks olup hormonal kontraseptiflerden nasıl etkilendiğini anlamak kolay değildir (139). Oral kontraseptiflerin libido ve ruhsal yapı üzerine olan etkileriyle ilişkili olarak tartışılmalı sonuçlar bulunmaktadır. Pastor ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada, kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda libido da önemli değişiklikler saptanmazken, plazma testosteron seviyelerinin azaldığı, SHBG seviyelerinde ise artma olduğu gözlenmiştir (140). Burrows ve arkadaşlarının derlemelerinde de libidonun olumsuz olarak etkilendiğine dair net bir bilgi bulunmamaktadır (119). Schaffir ve arkadaşlarının araştırmalarında ise, oral kontraseptifler ve enjekte edilen progesteronlar arasında cinsel işlevler açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (141). Bu sonuçlara karşın bir çalışmada, 22 erişkin sağlıklı kadında, 30 µg EE ve 3 mg drospirenolone içeren oral kontraseptiflerin genital vaskülarizasyon ve cinsel davranışlar üzerine olan etkisi incelemiştir. Toplam 3 aylık tedavi sonrası, labia minor kalınlığı ve vajinal introitus alanı anlamlı olarak azalmıştır. Buna göre, ilişki sırasında ağrı artmış, libido ve istek azalmış olarak saptanmıştır. Ayrıca, cinsel ilişki sıklığı ve orgazm azalmıştır (142). Bununla ilişkili olarak Shah ve Hoffsteter'in yaptıkları derlemede, progestin içeren kontraseptif yaklaşımların vajinal kuruluk, dispareni ve libidoda minimal azalmaya neden olduğu anlaşılmaktadır (143). Hormonal kontraseptif ve hormonal olmayan kontraseptif kullanımının cinsel arzusunun değişmesine

etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 3740 kadının incelenmesiyle kontraseptif kullananların %88'inin kontraseptif kullanımdan memnun oldukları, hormon kullananların %27'si ve hormon dışı kontrasepsiyon kullananların ise %12'si cinsel arzularının azaldığını belirtmiştir ($p<0.01$). Bu azalmanın, çoklu değişkenli analizlerde yaş, depresyon, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim seviyesi ve doğum sayısından bağımsız olduğu ortaya konulmuştur. Bu sonuçlara göre, hormon kullananlarda diğer kontraseptif yöntemlere geçiş 8.16 kat daha fazla bildirilmiştir (144). Cinsel işlev bozuklukları ve özellikle de libido ya da cinsel arzunun azalmasının daha çok hormonal değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Medroksiprogesteron asetat (MPA), sentetik progestin olup kontrasepsiyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanın kullanımının libidoyu azalttığı ya da olumsuz olarak etkilediği ancak etki mekanizmasının tam olarak belli olmadığı görülmektedir. Ratlarda MPA ve doğal progesteron'un cinsel işlevlere olan etkisinin araştırılmasıyla, MPA'nın progesteron reseptörleri üzerinden etki ettiği belirtilmiştir (145). Kombine oral kontraseptif ajanlar, testosteron seviyelerini düşürdükleri için teorik olarak cinsel isteklerde azalma beklenmektedir. Çalışmalarda saptanan oral kontraseptiflerin libido ve cinsel işlevler üzerine olan olumsuz etkilerinin geçici gibi görüldüğü ve SHBG artışına bağlı olarak ortaya çıkabilen hipoandrojenizm ile birlikte sonradan olan serbest testosteron azalmasının ise libido azlığının temelinde yatan etkenler gibi gözüktüğü belirtilmektedir. Bununla paralel olacak şekilde, kombine kontraseptif kullanımının cinsel işlev bozukluğuna yol açtığı Caruso ve arkadaşlarının çalışmalarında da gösterilmiştir. Bu çalışmada, 15 mcg EE ve gestoden kullanılmıştır (133).

Greco ve arkadaşları, aynı progestini alan oral kontraseptifli olgularda serum total testosteron, serbest testosteron ve dehidroepi-

androsteron sülfat seviyelerini incelemişlerdir (146). Toplam 3 ayın sonunda anlamlı azalmalar saptanmıştır. Bu çalışmada, düşük total testosteron ve serbest testosteron seviyeleri ile cinsel ilişki sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak, düşük testosteron seviyelerine rağmen bazı kadınlarda anlamlı cinsel işlev kaybı saptanmamıştır. Sonuç olarak, bazı kadınların testosteron değişimine daha hassas olduğu belirtilmiştir (146). Panzer ve arkadaşlarının oral kontraseptif kullanan ve kullanmayan 124 kadını inceledikleri çalışmada ise, SHBG değerlendirmesi sonrası kullanıcılarda SHBG seviyesinin 4 kat daha yüksek olduğu, bununla ilişkili olarak FSFI seviyelerinin ise daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (147). Warnock ve arkadaşlarının SHBG, total testosteron ve serbest testosteron düzeylerini inceledikleri 106 cinsel işlev bozukluğu olan kadının 43'ünün kombine oral kontraseptif kullandığı saptanmıştır (124). Kombine oral kontraseptif kullanıcıların SHBG seviyelerinin daha yüksek, total ve serbest testosteron seviyelerinin ise kombine oral kontraseptif kullanmayanlara göre daha düşük olduğu ancak her iki grupta da cinsel işlev bozukluklarının olabileceği belirtilmiştir.

Oral kontraseptif kullanımı ve cinsel işlev bozukluğu patogenezi açıklayabilecek bir başka etken madde olan allopregnanolon; depresyon, hafıza, sosyal ve cinsel yaşamda önemli olup, kombine EE ve levonorgestrel verilmesinin beyin allopregnanolon konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler, bu ajanı içeren kontraseptif kullananlarda duygusal ve cinsel davranış anomalilerini açıklayabilmektedir (148). Bir çalışmada ise, ratlarda uzun dönem olan 4 haftalık kombine EE/ levonorgestrel tedavisinin cinsel davranış ve cinsel motivasyonu azalttığı gösterilmiştir (149). Uzun dönem kombine EE ve levonorgestrel oral verilmesinin, ki bunlar en sık kullanılan iki ajandır, allopregnanolon ve prekürsörü progesteron ile pregnenolon'u dışı rat korteksi, hipokampus

ve plazmada azaltarak etki ettiği gösterilmiştir (150).

Bundan başka, kombine oral kontraseptif kullanımının değişik çalışmalarda %5-40 arasında değişmek üzere kişinin ruhsal yapısında değişiklikler, depresyon ya da benzeri durumlarla irritabiliteye neden olabileceği ortaya konulmuştur (151). Buna karşın çok merkezli bir araştırmada, 614 kadının düşük doz kombine oral kontraseptif kullanmasıyla mutluluk parametrelerinde artış olduğu saptanmıştır (152). Gerçekten de, oral kontraseptif kullanımın cinsel işlevler üzerine pozitif etki ettiği de bilinmektedir (153). İtalya'da oral kontraseptif kullanan kadınlarda yapılan bir incelemede ise, bu ajanların kullanımına bağlı olarak cinsel doyum, ağrı ve orgazmın pozitif etkilediği, cinsel arzuda ise bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (154). Bir başka araştırma ise, oral kontraseptiflerin cinsel arzuyu arttırdığını ancak cinsel enerjiyi düşürdüğünü göstermiştir (155). Bazı çalışmalarda kontrol gruplarına ya da diğer kontraseptif yöntemlere kıyasla oral kontraseptif kullananlarda cinsel ilişki sıklığı ve orgazm doyumunun arttığı belirtilmektedir (156-158). Partneri olan, cinsel aktif, kontraseptif kullanan 23 kadının incelendiği bir araştırmada, cinsel yaşam kalitesi ve cinsel ilişki sıklığının arttığı, buna karşın metabolik parametrelerde değişiklik olmadığı saptanmıştır (159). Oral kontraseptif kullanımının güvenli olduğu, cinsel enerjiyi arttırabileceği belirtilmiştir (160). Pratikte, cinsel içerikli düşünce ve fantezilerde artma saptanmıştır (161). Oral kontraseptif kullanan toplam 493 olgu ile oral kontraseptif kullanmayan toplam 662 kadının incelendiği Çek cumhuriyetine ait bir araştırmada, oral kontraseptif kullanan kadınların kullanmayanlara göre birkaç partner eğilimi olduğu tespit edilmiştir (162). Sonuç olarak, hormonal kontrasepsiyonun cinsel yaşam üzerine olan pozitif etki mekanizması tam olarak belli değildir.

Cerrahi Sterilizasyon

Kontrasepsiyon amacıyla kadınlarda yaygın ve güvenli olarak kullanılan bir yöntemdir. Kadınlarda uygulanan cerrahi sterilizasyonun cinsel sağlık üzerine olan etkisiyle ilgili farklı sonuçların elde edildiği anlaşılmaktadır. Buna göre, toplam 87 kadının sterilizasyon işlemi sonrası incelendiği bir araştırmada, cinsel doyum ve cinsel ilişki sıklığının değişmediği saptanmıştır (163). Benzer şekilde, İran'da yapılan bir başka çalışmada da, tubal ligasyonun cinsel doyumunu arttırmadığı ortaya konulmuştur (164). Osis ve arkadaşları da, tubal ligasyonun işlemin cinsel yaşam üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmiştir (165). Buna karşın, bir başka araştırmada tüp ligasyonunun cinsel işlevler ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisi 150 olgu ve kontrol grubunda araştırılmış olup bu çalışmada; orgazm, cinsel doyum ve ağrı gibi skorların tüp ligasyonu uygulanan grupta kondom kullanan gruba göre göre anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır (166). Tubal ligasyonun cinsel işlevler üzerine olumsuz etkisinin görüldüğü çalışmalarda tubal ligasyondan sonra cinsel işlevlerin olmayacağına dair inancın bunda etken olabileceği belirtilmektedir. Gerçekten de, Bolourian ve Ganjloo, kadınlarda cinsel organlara yönelik cerrahi girişimlerin cinsel arzu ve heyecanı anlamlı olarak azalttığını ve kadınlarda ağırlı cinsel ilişkiye yol açtığını saptamışlardır (167). Tubal ligasyon, Tang ve Chung'un çalışmalarında cinsel yaşam üzerinde bir yıllık takiplerde olumlu olarak etki etmiştir (168). Toplam 361 Hong Kong'lu kadının incelendiği bir çalışmada, kombine oral kontraseptifler (n=87), injekte edilen ajanlar (n=67), rahim içi araç (n=96) ve kadın sterilizasyonunun (n=111) karşılaştırılmış. Sterilizasyon grubundaki cinsel doyum skoru en yüksek olarak saptanırken diğer alt gruplarda aynı anlamlılık saptanmamıştır (169). Araştırmacılar, tubal ligasyonun, gebelik riski olmaksızın cinsel iliş-

kiye izin verdiği için cinsel işlevleri arttırdığını belirtmiştir (143). Bazı çalışmalarda ise, vazektominin kadın cinsel işlevleri üzerine olan ilişkisi değerlendirilmiştir (170). Bu çalışmaların bir kısmında, vazektominin kadınlarda cinsel arzu ve ilişkileri olumlu yönde etkilediğini, bir kısmı ise olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur (171). Ghadirian Fataneh ve arkadaşlarının çalışmalarında, yaşları 15-49 arasında değişen toplam 608 evli kadın incelenmiştir. Bu çalışmada, en az cinsel işlev bozukluğu, kondom kullanan grupta saptanmıştır. En sık ise, vazektomi grubunda tespit edilmiştir (172).

Rahim İçi Araçlar

Rahim içi araçlar, bakır ve levonogestrel salgılayarak etki etmektedir ve normal şartlar altında cinsel işlev bozukluklarına neden olmamaları beklenmektedir. Toplam 104 İran'lı kadının incelendiği bir çalışmada, rahim içi araç kullanımı ve cinsel işlevler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (164). Hong Kong'da yapılan bir diğer çalışmada da, rahim içi araçların cinsel işlevler üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir (169). Yakın dönemde yapılan gözlemsel çalışmalar, vajinal ring kullanan olgularda lubrikasyon ve cinsel doyumda olumlu sonuçlar alındığını göstermiştir (173,174). Rahim içi araçların etkisinin incelendiği Polonya'daki bir araştırmada da cinsel istek ve arzu üzerine pozitif etkiler saptanmıştır (175). Bu araçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan spazm ve kanamaların ise cinsel yaşamı olumsuz olarak etkilediği belirtilmektedir. 2012-2013 yılları arasında, rahim içi araç kullanan ve ortalama yaşları 32.1 ± 7.1 yıl olan toplam 270 kadının FSFI skorları ile incelendiği bir diğer çalışmada, ortalama vücut kitle indeksi 24.1 ± 5.3 kg/m² olarak belirtilmektedir. Rahim içi araç kullanan olgularda cinsel işlev bozukluğu %50.9 olarak bildirilmiştir. Burada ilginç olarak, düşük vücut ağırlığı olanlarda özellikle arzu ve istek olmak üzere cinsel

işlev bozukluğu daha fazla saptanmıştır (176). Gracia ve arkadaşlarının 2010 yılında premenopozal, 500 kombine kontraseptif ring ve patch kullanan kadını inceledikleri bir çalışmada, ring kullananlarda cinsel işlevlerde hafif bir azalma görülürken patch kullanan grupta anlamlı olmasa da artma saptanmıştır (177). İspanya'da oral hormonal ajanlarla rahim içi araçların cinsel arzu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada iki grupta da cinsel arzuda anlamlı değişiklikler olmasa bile cinsel istek azalması nulliplarlarda doğum yapanlara göre daha fazla saptanmıştır (178). Rahim içi araç kullanan 402 kadından %88'i (n=353) levonorgestrel içeren intrauterin sistem ve 49'u da bakır içeren rahim içi araç (%12) kullanmıştır. Levonorgestrel kullananların %32.9'u, cinsel işlev bozukluğu bildirmiştir. Bunlar içerisinde; %20'si cinsel arzu artışı, %25'i cinsel arzu azalması, %5'i istek problemi, %8'i orgazm sorununu bildirmiştir. İkinci grupta ise, cinsel işlev bozukluğu oranı %36.7 olarak saptanmıştır. İki grup arasında dağılım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (179). Levonorgestrel salınımlı intrauterin cihazın, yaşları 30 ila 45 yıl arasında değişen 52 kadın üzerinde araştırıldığı bir çalışmada iki farklı kontrol grubu ele alınmıştır. İlk kontrol grubu, Levonorgestrel içermeyen diğer rahim içi araç kullananlardan, diğer kontrol grubu ise hiç rahim içi araç kullanmayanlardan oluşmuştur. Bu araştırmada, cinsel işlev bozuklukları levonorgestrel dışı rahim içi araç kullananlarda %20.8, ikinci kontrol grubunda %34.7 ve ilk grupta ise %9.6 olarak saptanmıştır (128). 30 µg etinil östradiol ve 3 mg drospirenon içeren oral kontraseptif ile kombine vajinal ring kullanan olguların karşılaştırdığı bir çalışmada, tedavi sonrası testosteron seviyesi iki grupta azalmıştır. Buna karşın östradiol, yalnızca ilk grupta azalmıştır. SHBG iki grupta artmıştır. İlk grupta haftalık ilişki sıklığı ve orgazm azalmıştır. Oral kontraseptif kullanımı ile cinsel ilişki sırasında ağrı artmıştır. Vajinal ring kullananlarda vajinal

ıslaklığın arttığı da belirtilmiştir (142). 68 mg etonogestrel içeren subdermal bir hormon preparatı ile kontrasepsiyon uygulanan 23 kadının, 26 vaginal ring 120 µg/gün etonogestrel ve 15 µg/gün EE, 25 kadın oral kontraseptif (20 µg of EE+ 150 µg desogestrel) kadınlarla karşılaştırıldığı çalışmada, her bir tedavi modellerinin pozitif anlamda cinsel yaşam üzerine etki ederken kaygı ve cinsel yaşamdaki konforsuzluğu azalttığı gösterilmiştir (180).

Sonuç olarak, giderek daha sık olarak kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerinin gebelik oluşma kaygısı olmaksızın cinsel ilişkiye olanak sağladığı için cinsel ilişki sıklığı ve konforuna olumlu olarak etki ettiği görülmektedir. Buna karşın, özellikle oral kontraseptif kullanımında, hormonal mekanizmalara ikincil olduğu düşünülen değişikliklere bağlı olarak libido azlığı sözkonusu olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Gürbüz N, Taşçı Aİ. Dünya ve Türkiye'deki erektil disfonksiyonun epidemiyolojisi. In: Kadioğlu A. (ED.). Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Türk Androloji Derneği Yayını. 2004;57-74.
2. Lue TF. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Erektile Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: Yaman Ö (çeviri ED.). Campbell-Walsh Üroloji. 10. Baskı, Ankara: Ayrintı Basımevi. 2014: 688-748.
3. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol. 2000;163(2):460-3.
4. Erdemir F, Fırat F, Parlaktaş BS. Erektile Disfonksiyonun Medikal Tedavisindeki Yeni Gelişmeler. Turk Urol Sem. 2010;1:92-8.
5. Kolotkin RL, Zunker C, Østbye T. Sexual functioning and obesity: a review. Obesity (Silver Spring). 2012;20(12):2325-33.
6. Buvat J, Maggi M, Gooren L, et. al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med. 2010 Apr;7(4 Pt 2):1627-56.
7. Gómez MA, Sola A, Cortés MJ, Mira JJ. Sexual behaviour and contraception in people under the age of 20 in Alicante, Spain. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2007;12(2):125-30.
8. Jones J, Mosher WD, Daniels K. Current contraceptive use in the United States, 2006–2020, and changes in patterns of use since 1995. Nat Health Stat Rep. 2012;60:1–26.

9. Centers for Disease Control. Sexually transmitted disease surveillance 2010. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2011.
10. World Health Organization. Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly. 2004.
11. Hill BJ, Sanders SA, Crosby RA, Ingelhart KN, Janssen E. Condom-associated erection problems: behavioural responses and attributions in young, heterosexual men. *Sex Health*. 2015 Jul 13. doi: 10.1071/SH14051.
12. Shlay JC, McClung MW, Patnaik JL, Douglas JM. Comparison of sexually transmitted disease prevalence by reported condom use: errors among consistent condom users seen at an urban sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis*. 2004;31:526–32.
13. Crosby RA, Milhausen RR, Mark KP, Yarber WL, Sanders SA, Graham CA. Understanding problems with condom fit and feel: an important opportunity for improving clinic-based safer sex programs. *J Prim Prev*. 2013;34(1–2):109–15.
14. Adam BD, Husbands W, Murray J, Maxwell J. AIDS Optimism, condom fatigue, or self-esteem? explaining unsafe sex among gay and bisexual men. *J Sex Res*. 2005;42:2238–48.
15. Widdice LE, Cornell JL, Liang W, Halpern-Felsher BL. Having sex and condom use: potential risks and benefits reported by young, sexually inexperienced adolescents. *J Adolesc Health*. 2006;39(4):588–95.
16. Higgins JA, Wang Y. Which young adults are most likely to use withdrawal? The importance of pregnancy attitudes and sexual pleasure. *Contraception*. 2015;91(4):320–7.
17. Mosher WD. Use of contraception in the United States: 1982–2008. DHHS publication no. (PHS) 2010–1981. National Center for Health Statistics; 2010 [Contract No: 29].
18. Prata N, Vahidnia F, Fraser A. Gender and relationship differences in condom use among 15–24-year-olds in Angola. *Int Fam Plan Perspect*. 2005;31(4):192–9.
19. Helweg-Larsen M, Collins BE. The UCLA Multidimensional Condom Attitudes Scale: documenting the complex determinants of condom use in college students. *Health Psychol*. 1999;18(3):224–37.
20. Peterson JL, Coates TJ, Catania JA, Middleton L, Hilliard B, Hearst N. High-risk sexual behavior and condom use among gay and bisexual African-American men. *Am J Public Health*. 1992;82(11):1490–4.
21. Kelly JA, Kalichman SC. Reinforcement value of unsafe sex as a predictor of condom use and continued HIV/AIDS risk behavior among gay and bisexual men. *Health Psychol*. 1998;17(4):328–35.
22. Tan HH, Wong ML, Chan RK. An epidemiological and knowledge, attitudes, beliefs and practices study of sexually transmitted infections in older men. *Singapore Med J*. 2006;47(10):886–91.
23. Jones SG, Fenkl EA, Patsdaughter CA, Chadwell K. Condom attitudes of heterosexual men ages 50 and older using prescribed drugs (Viagra, Cialis, Levitra) to treat erectile dysfunction. *Am J Mens Health*. 2013;7(6):504–15.
24. He F, Hensel DJ, Harezlak J, Fortenberry JD. Condom Use as a Function of Number of Coital Events in New Relationships. *Sex Transm Dis*. 2016;43(2):67–70.
25. Albarracín D, Ho RM, McNatt PS, et al. Structure of outcome beliefs in condom use. The Project RESPECT Study Group. *Health Psychol*. 2000;19(5):458–68.
26. Choi KH, Rickman R, Catania JA. What heterosexual adults believe about condoms. *N Engl J Med*. 1994;331(6):406–7.
27. Cecil H, Pinkerton SD, Bogart LM, Pavlovic J, Kimball AM. An empirical study of ordinal condom use measures. *J Sex Res*. 2005;42(4):353–8.
28. Higgins JA, Wang Y. The Role of Young Adults' Pleasure Attitudes in Shaping Condom Use. *Am J Public Health*. 2015;105(7):1329–32.
29. Brown LK, DiClemente R, Crosby R, et al. Project Shield Study Group. Condom use among high-risk adolescents: anticipation of partner disapproval and less pleasure associated with not using condoms. *Public Health Rep*. 2008;123(5):601–7.
30. Hill BJ, Janssen E, Kvam P, Amick EE, Sanders SA. The effect of condoms on penile vibrotactile sensitivity thresholds in young, heterosexual men. *J Sex Med*. 2014;11(1):102–6.
31. Kennedy SB, Nolen S, Applewhite J, Waiters E, Vanderhoff J. Condom use behaviors among 18–24 year-old urban African American males: a qualitative study. *AIDS care*. 2007;19:1032–8.
32. Noar SM, Webb E, Van Stee S, et al. Sexual partnerships, risk behaviors, and condom use among low-income heterosexual African Americans: a qualitative study. *Arch Sex Behav*. 2012;41:959–70.
33. Corbett AM, Dickson-Gomez J, Hilarion H, Weeks MR. A little thing called love: condom use in high-risk primary heterosexual relationships. *Perspect Sex Reprod Health*. 2009;41:218–24.
34. Tran BR, Thomas AG, Ditsela M, et al. Condom use behaviours and correlates of use in the Botswana Defence Force. *Int J STD AIDS*. 2013;24(11):883–92.
35. Umphrey L, Sherblom J. Relational commitment and threats to relationship maintenance goals: influences on condom use. *J Am Coll Health*. 2007;56:61–7.
36. Hill BJ, Amick EE, Sanders SA. Variations in young men's and women's attitudes and intentions to use condoms with different types of sexual partners. *JANAC*. 2012;5:454–9.
37. Kershaw T, Arnold A, Gordon D, Magriples U, Nicolai L. In the heart or in the head: relationship and cognitive influences on sexual risk among young couples. *AIDS Behav*. 2012;16:1522–31.
38. Crosby R, Milhausen R, Yarber WL, Sanders SA, Graham CA. Condom 'turn offs' among adults: an exploratory study. *Int J STD AIDS*. 2008;19:590–4.

39. Randolph ME, Pinkerton SD, Bogart LM, Cecil H, Abramson PR. Sexual pleasure and condom use. *Arch Sex Behav*. 2007;36:844–8.
40. Geter A, Crosby R. Condom refusal and young Black men: the influence of pleasure, sexual partners, and friends. *J Urban Health*. 2014;91(3):541–6.
41. Hill BJ, Amick EE, Sanders SA. Condoms and US college-aged men and women: briefly assessing attitudes toward condoms and general condom use behaviours. *Sex Health*. 2011;8(3):372–7.
42. Scott-Sheldon LAJ, Glasford DE, Marsh KL, Lust SA. Barriers to condom purchasing: effects of product positioning on reactions to condoms. *Soc Sci Med*. 2006;63:2755–69.
43. Helweg-Larsen M, Collins BE. The UCLA Multidimensional Condom Attitudes Scale: documenting the complex determinants of condom use in college students. *Health Psychol*. 1994;13(3):224–37.
44. Haddad L, Gallo MF, Jamieson DJ, Macaluso M. Condom type may influence sexual behavior and ejaculation and complicate the assessment of condom functionality. *Contraception*. 2012;86(4):391–6.
45. Adam BD, Husbands W, Murray J, Maxwell J. AIDS Optimism, condom fatigue, or self-esteem? explaining unsafe sex among gay and bisexual men. *J Sex Res*. 2005;42:2238–48.
46. Graham CA, Crosby RA, Yarber WL. Erection loss in association with condom use among young men attending a public STI clinic: potential correlates and implications for risk behaviour. *Sex Health*. 2006;3(4):255–60.
47. Richters J, Hendry O, Kippax S. When safe sex isn't safe. *Culture Health, and Sexuality*. 2003;5:37–52.
48. Warner L, Clay-Warner J, Boles J, Williamson J. Assessing condom use practices: implications for evaluating method and user effectiveness. *Sex Transm Dis*. 1998;6:273–7.
49. Graham CA, Crosby R, Sanders S, Milhausen R, Yarber WL. Condom-Associated Erection Problems: A Study of High-Risk Young Black Males Residing in the Southern United States. *Am J Mens Health*. 2016;10(2):141–5.
50. Yarber WL, Graham CA, Sanders SA, Crosby RA. Correlates of condom breakage and slippage among university undergraduates. *Int J STD AIDS*. 2004;15(7):467–72.
51. Sanders SA, Yarber WL, Kaufman EL, Crosby RA, Graham CA, Milhausen RR. Condom use errors and problems: a global view. *Sex Health*. 2012;9(1):81–95.
52. Crosby RA, Sanders SA, Yarber WL, Graham CA, Dodge B. Condom use errors and problems among college men. *Sex Transm Dis*. 2002;29(9): 552–7.
53. Sanders SA, Graham CA, Yarber WL, Crosby RA. Condom use errors and problems among young women who put condoms on their male partners. *J Am Med Womens Assoc*. 2003;58(2):95–8.
54. Haldar N, Cranston D, Turner E, MacKenzie I, Guillebaud J. How reliable is a vasectomy? Long-term follow-up of vasectomised men. *Lancet*. 2000;356:43–4.
55. Eisenberg ML, Henderson JT, Amory JK, Smith JF, Walsh TJ. Racial differences in vasectomy utilization in the United States: data from the national survey of family growth. *Urology*. 2009;74(5):1020–4.
56. HES. Hospital Episode Statistics, 2005 – 6. NHS.
57. Weiske WH. Vasectomy. *Andrologia*. 2001;33(3): 125–34.
58. Buchholz NP, Weuste R, Mattarelli G, Woessner B, Langewitz W. Post-vasectomy erectile dysfunction. *J Psychosom Res*. 1994;38(7):759–62.
59. Ezegwui HU, Enwereji JO. Attitude of men in Nigeria to vasectomy. *Int Health*. 2009;1(2):169–72.
60. Hofmeyr DG, Greeff AP. The influence of a vasectomy on the marital relationship and sexual satisfaction of the married man. *J Sex Marital Ther*. 2002 Jul-Sep;28(4):339–51.
61. Bertero E, Hallak J, Gromatzky C, Lucon AM, Arap S. Assessment of sexual function in patients undergoing vasectomy using the international index of erectile function. *Int Braz J Urol*. 2005;31(5):452–8.
62. Finkbeiner AE, Bissada NK, Redman JF. Complications of vasectomies. *Am Fam Physician*. 1977; 15:86–9.
63. Schmidt SS. Vasectomy by section, luminal fulguration and fascial interposition: results from 6248 cases. *Br J Urol*. 1995;76:373–4.
64. Frances M, Kovacs GT. A comprehensive review of the sequelae of male sterilization. *Contraception*. 1983;28: 455–73.
65. Leavesley JH. A study of vasectomized men and their wives. *Aust Fam Physician*. 1980;9:8–10.
66. Maschhoff TA, Fanshier WE, Hansen DJ. Vasectomy: its effect upon marital stability. *J Sex Res*. 1976;12:295–314.
67. Bass C, Rees D. Homosexual behaviour after vasectomy. *Br Med J*. 1980; 281: 1460.
68. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4659–67.
69. Meriggiola MC, Bremner WJ, Costantino A, Pavani A, Capelli M, Flamigni C. An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in men. *Fertil Steril*. 1997;68(5):844–50.
70. Gui YL, He CH, Amory JK, et al. Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in Chinese men. *J Androl*. 2004;25(5):720–7.
71. Wang C, Festin MP, Swerdloff RS. Male Hormonal Contraception: Where Are We Now? *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2016;5:38–47.
72. Hay CJ, Brady BM, Zitzmann M, Osmanagaoglu K, Pollanen P, Apter D. A multicenter phase IIb study of a novel combination of intramuscular androgen (testosterone decanoate) and oral progestogen (etonogestrel) for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2042–9.
73. Chao J, Page ST, Anderson RA. Male contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(6):845–57.

74. Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM. Male hormonal contraception: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2572–80.
75. Mahabadi V, Amory JK, Swerdloff RS, Bremner WJ, Page ST, Sitruk-Ware R. Combined transdermal testosterone gel and the progestin norethisterone suppresses serum gonadotropins in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2313–20.
76. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ. A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3642–7.
77. Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1910–5.
78. Anderson RA, Bancroft J, Wu FCW. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1503–7.
79. Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hines M. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. I. Mood and response to auditory sexual stimuli. *Horm Behav.* 1997;31:110–9.
80. Anderson RA, Martin CW, Kung AWC, et al. 7 α -Methyl-19-nortestosterone maintains sexual behavior and mood in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3556–62.
81. Gonzalo IT, Swerdloff RS, Nelson AL, Clevenger B, Garcia R, Berman N, Wang C. Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials: combination with transdermal and injectable testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3562–72.
82. Ilani N, Roth MY, Amory JK, et al. A new combination of testosterone and norethisterone transdermal gels for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3476–86.
83. O'Connor DB, Archer J, Wu FC. Effects of testosterone on mood, aggression, and sexual behavior in young men: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2837–45.
84. Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, Rivier JE, Bremner WJ. Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:561–7.
85. Davidson JM, Carmargo CA, Smith ER. Effects of androgens on sexual behavior of normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48:955–8.
86. Sjogren B, Gottlieb C. Testosterone for male contraception during one year: attitudes, well-being and quality of sex life. *Contraception.* 2001;64:59–65.
87. Herbst KL, Anawalt BD, Amory JK, Matsumoto AM, Bremner WJ. The male contraceptive regimen of testosterone and levonorgestrel significantly increases lean mass in healthy young men in 4 weeks, but attenuates a decrease in fat mass induced by testosterone alone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1167–73.
88. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, Stanton PG, de K, Pratis K. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl.* 2002;23(2):149–62.
89. Wang C, Cui YG, Wang XH, Jia Y, Sinha HA, Lue YH. Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3292–304.
90. Wang C, Wang XH, Nelson AL, Lee KK, Cui YG, Tong JS. Levonorgestrel implants enhanced the suppression of spermatogenesis by testosterone implants: comparison between Chinese and non-Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):460–70.
91. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet.* 2006;367(9520):1412–20.
92. Wu FC, Farley TM, Peregoudov A, Waites GM. Effects of testosterone enanthate in normal men: experience from a multicenter contraceptive efficacy study. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. *Fertil Steril.* 1996;65(3):626–36.
93. Bain J, Rachlis V, Robert E, Khait Z. The combined use of oral medroxyprogesterone acetate and methyltestosterone in a male contraceptive trial programme. *Contraception.* 1980;21(4):365–79.
94. Lindau ST, Gavrilova N. Sex, health, and years of sexually active life gained due to good health: evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. *BMJ.* 2010;340:c810.
95. Jennifer R. Berman, Laura A. Berman, Kym A. Kanaly. Female Sexual Dysfunction: New Perspectives on Anatomy, Physiology, Evaluation and Treatment. *EAU Update Series.* 2003;1:166–77.
96. Salonia A, Munarriz RM, Naspro R, et al. Women's sexual dysfunction: a pathophysiological review. *BJU Int.* 2004;93:1156–64.
97. Davis SR. Androgens and female sexuality. *J Gend Specif Med.* 2000;3:36–40.
98. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol.* 2000;163:888–93.
99. Hisasue SH, Kumamoto Y, Sato Y, Masumori N, Horita H, Kato R. Prevalence of female Sexual Dysfunction Symptoms and Its Relationship to Quality of Life: A Japanese Female Cohort Study. *Urology.* 2005; 65: 143–48.
100. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999;281:537–44.
101. Safarinejad MR. Female sexual dysfunction in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors. *Int J Impot Res.* 2006;18(4):382–95.

102. Song SH, Jeon H, Kim SW, Paick JS, Son H. The prevalence and risk factors of female sexual dysfunction in young Korean women: an internet-based survey. *J Sex Med.* 2008;5(7):1694-701.
103. Ponholzer A, Roehlich M, Racz U, Temml C, Madersbacher S. Female sexual dysfunction in a healthy Austrian cohort: prevalence and risk factors. *Eur Urol.* 2005;47(3):366-74;
104. Abdo CH, Oliveira WM, Moreira ED, Fittipaldi JA. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women--results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). *Int J Impot Res.* 2004;16(2):160-6.
105. Gómez MA, Sola A, Cortés MJ, Mira JJ. Sexual behaviour and contraception in people under the age of 20 in Alicante, Spain. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007;12(2):125-30.
106. Jones J, Mosher WD, Daniels K. Current contraceptive use in the United States, 2006-2020, and changes in patterns of use since 1995. *Nat Health Stat Rep.* 2012; 60:1-26.
107. Piccinino LJ, Mosher WD. Trends in contraceptive use in the United States: 1982-1995. *Fam Plann Perspect.* 1998;30:4-10.
108. World Contraceptive Use 2009 [Internet]. United Nations Population Division, Fertility and Family Planning Section. [cited 2014 Aug 25]. Available from: <http://www.un.org/esa/population/publications/WCU2009/Main.html>.
109. Fernandez H, Legendre G, Blein C. Tubal sterilization: pregnancy rates after hysteroscopic versus laparoscopic sterilization in France, 2006. *Eur J Obstet Gyn R B. Elsevier Ireland Ltd.* 2014;1-5
110. Bozkurt N, Ozkan S, Onan A, Korucuoğlu U, Aygün R, Himmetoğlu O. Distribution of contraceptive use in a Turkish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;131(1):52-6.
111. Townsend JW, Sitruk-Ware R, Williams K, et al. New strategies for providing hormonal contraception in developing countries. *Contraception.* Elsevier Inc, 83 (5) (2011 May 1), pp. 405-409.
112. He D, Zhang Y, Ji N, Zhou Y, Mao Q, Cheng Y. A cross-sectional study of contraceptive use among married women living in rural China. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118(2):129-32.
113. Echeverry MC, Arango A, Castro B, Raigosa G. Study of the prevalence of female sexual dysfunction in sexually active women 18 to 40 years of age in Medellín, Colombia. *J Sex Med.* 2010;7(8):2663-9.
114. Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Ulusoy E. The prevalence of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urol Int.* 2004;72(1):52-7.
115. Jaafarpour M, Khani A, Khajavikhan J, Suhrabi Z. Female sexual dysfunction: prevalence and risk factors. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2877-80.
116. Ishak IH, Low WY, Othman S. Prevalence, risk factors, and predictors of female sexual dysfunction in a primary care setting: a survey finding. *J Sex Med.* 2010;7(9):3080-7.
117. Escajadillo-Vargas N, Mezones-Holguín E, Castro-Castro J, et al. Sexual dysfunction risk and associated factors in young Peruvian university women. *J Sex Med.* 2011;8(6):1701-9.
118. Wallwiener CW, Wallwiener LM, Seeger H, et al. Are hormonal components of oral contraceptives associated with impaired female sexual function? A questionnaire-based online survey of medical students in Germany, Austria, and Switzerland. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):883-90.
119. Burrows LJ, Basha M, Goldstein A T. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: A review. *J Sex Med.* 2012; 9:2213-23.
120. Lobo RA, Stanczyk FZ. New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(5 Pt 2):1499-507.
121. Piccinino LJ, Mosher WD. Trends in contraceptive use in the United States: 1982-1995. *Fam Plann Perspect.* 1998;30(1):4-10, 46.
122. Zimmerman Y, Foidart JM, Pintiaux A, Minon JM, Fauser BC, Cobey K. Restoring testosterone levels by adding dehydroepiandrosterone to a drospirenone containing combined oral contraceptive: I. Endocrine effects. *Contraception.* 2015;91(2):127-33.
123. Greco T, Graham CA, Bancroft J, Tanner A, Doll HA. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 microg of ethinyl estradiol. *Contraception,* 76 (2007), pp. 8-17.
124. Warnock JK, Clayton A, Croft H, Segraves R, Biggs FC. Comparison of androgens in women with hypoactive sexual desire disorder: those on combined oral contraceptives (COCs) vs. those not on COCs. *J Sex Med.* 2006;3(5):878-82.
125. Alexander GM, Sherwin BB. Sex steroids, sexual behavior, and selection attention for erotic stimuli in women using oral contraceptives. *Psychoneuroendocrinology.* 1993;18(2):91-102.
126. Somboonporn W. Testosterone therapy for postmenopausal women: efficacy and safety. *Semin Reprod Med.* 2006;24 (2):115-24.
127. Visconti F, Zullo F, Marra ML, De Masellis G, Caiazza M, Cibarelli F. A new long-term reversible contraception method: sexual and metabolic impact. *Transl Med Unisa.* 2012;11(4): 86-9.
128. Skrzypulec V, Drosdzol A. Evaluation of the quality of life and sexual functioning of women using a 30-microg ethinylloestradiol and 3-mg drospirenone combined oral contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008;13(1):49-57.
129. Strufaldi R, Pompei LM, Steiner ML, Cunha EP, Ferreira JA, Peixoto S. Effects of two combined hormonal contraceptives with the same composition and different doses on female sexual function and plasma androgen levels. *Contraception.* 2010;82(2):147-54.
130. Graham CA, Ramos R, Bancroft J, Maglaya C, Farley TMM. The effects of steroidal contraceptives on

- the well-being and sexuality of women: a double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progesterone-only methods. *Contraception*. 1995;52:363-9.
131. Wallwiener M, Wallwiener LM, Seeger H, Mueck AO, Zipfel S, Bitzer J. Effects of sex hormones in oral contraceptives on the f[5]K. *Contraception*. 2010;82(2):155-9.
 132. Witting, P, Santtila, P, Jern. Evaluation of the Female Sexual Function Index in a population based sample from Finland. *Arch Sex Behav*. 2008;37:912-4.
 133. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, DiMari L, Cianci A. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 µg ethinylestradiol/60 µg gestodene. *Contraception*. 2004;69:234-7.
 134. Battaglia C, Battaglia B, Mancini F, et al. Sexual behavior and oral contraception: a pilot study. *J Sex Med*. 2012;9(2):550-7.
 135. Wallwiener CW, Wallwiener LM, Seeger H, Mück AO, Bitzer J, Wallwiener M. Prevalence of sexual dysfunction and impact of contraception in female German medical students. *J Sex Med*. 2010;7(6):2139-48.
 136. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception*. 2001;64:51-8.
 137. Davis SR, Bitzer J, Giraldo A, Palacios S, Parke S, Serrani M. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10(12):3069-79.
 138. Strufaldi R, Pompei LM, Steiner ML, Cunha EP, Ferreira JA, Peixoto S. Effects of two combined hormonal contraceptives with the same composition and different doses on female sexual function and plasma androgen levels. *Contraception*. 2010;82(2):147-54.
 139. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J Sex Med*. 2012;9(9):2213-23.
 140. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(1):27-43.
 141. Schaffir JA, Isley MM, Woodward M. Oral contraceptives vs injectable progestin in their effect on sexual behavior. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):545.e1-5.
 142. Battaglia C, Morotti E, Persico N, Battaglia B, Busacchi P, Casadio P. Clitoral vascularization and sexual behavior in young patients treated with drospirenone-ethinyl estradiol or contraceptive vaginal ring: a prospective, randomized, pilot study. *J Sex Med*. 2014;11(2):471-80.
 143. Shah MB, Hoffstetter S. Contraception and sexuality. *Minerva Ginecol*. 2010;62(4):331-47.
 144. Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, Hammar M. Hormonal contraception and sexual desire: A questionnaire-based study of young Swedish women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;25:1-10.
 145. Pazol K, Northcutt KV, Wilson ME, Wallen K. Medroxyprogesterone acetate acutely facilitates and sequentially inhibits sexual behavior in female rats. *Horm Behav*. 2006;49(1):105-13.
 146. Greco T, Graham CA, Bancroft J, Tanner A, Doll HA. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 microg of ethinyl estradiol. *Contraception*. 2007;76(1):8-17.
 147. Panzer C, Wise S, Fantini G, Kang D, Munarriz R, Guay A. Impact of oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and androgen levels: a retrospective study in women with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2006;3(1):104-13.
 148. Porcu P, Mostallino MC, Sogliano C, Santoru F, Berretti R, Concas A. Long-term administration with levonorgestrel decreases allopregnanolone levels and alters GABA(A) receptor subunit expression and anxiety-like behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;102(2):366-72.
 149. Santoru F, Berretti R, Locci A, Porcu P, Concas A. Decreased allopregnanolone induced by hormonal contraceptives is associated with a reduction in social behavior and sexual motivation in female rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(17):3351-64.
 150. Sassoè-Pognetto M, Follesa P, Panzanelli P, et al. Fluctuations in brain concentrations of neurosteroids are not associated to changes in gephyrin levels. *Brain Res*. 2007;1169:1-8.
 151. Slap GB. Oral contraceptives and depression: impact, prevalence and cause. *J Adolesc Health Care*. 1981;2(1):53-64.
 152. Egarter C, Topcuoglu MA, Imhof M, Huber J. Low dose oral contraceptives and quality of life. *Contraception*. 1999;59(5):287-91.
 153. Shahnazi M, Bayatipayan S, Khalili AF, et al. Comparing the effects of the second-and third-generation oral contraceptives on sexual functioning. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2015;20(1):47-55.
 154. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Sparacino L. Prospective study on sexual behavior of women using 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(1):19-23.
 155. Bjelica A, Kapamadzija A, Maticki-Sekulić M. Sex hormones and female sexuality. *Med Pregl*. 2003;56(9-10):446-50.
 156. Wynn V, Adams PW, Folkard J, Secd M. Tryptophan, depression and steroidal contraception. *J Steroid Biochem*. 1975;6:965-70.
 157. Trussell J, Westoff CF. Contraceptive practice and trends in coital frequency. *Fam Plann Prospect*. 1980;12:246-9.
 158. Oddens BJ. Women's satisfaction with birth control: a population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine

- devices, condoms, natural familyplanning, and sterilization among 1466 women. *Contraception*. 1999;59:277-86.
159. Visconti F, Zullo F, Marra ML, De Masellis G, Caiazza M, Cibarelli F, Buonomo B, Guida M. A new long-term reversible contraception method: sexual and metabolic impact. *Transl Med UniSa*. 2012;11(4):86-9.
 160. Davis AR, Castaño PM. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res*. 2004;15:297-320.
 161. McCoy NL, Matyas JR. Oral contraceptives and sexuality in university women. *Arch Sex Behav*. 1996;25(1):73-90.
 162. Klapilová K, Cobey KD, Wells T, Roberts SC, Weiss P, Havlíček J. Current hormonal contraceptive use predicts female extra-pair and dyadic sexual behavior: evidence based on Czech National Survey data. *Evol Psychol*. 2014;12(1):36-52.
 163. Tang CSK, Chung TKH. Psychosexual adjustment following sterilization: a prospective study on Chinese women. *J Psychosom Res*. 1997;42:187-96.
 164. Toorzani ZM, Zahraei RH, Ehsanpour S, Nasiri M, Shahidi S, Soleimani B. A study on the relationship of sexual satisfaction and common contraceptive methods employed by the couples. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2010 Summer;15(3):115-9.
 165. Osis MJ, Faúndes A, de Souza MH, Bailey P. Impact of contraceptive methods on women's lives: the case of tubal ligation. *Cad Saude Publica*. 1999;15(3):521-32.
 166. Sadatmahalleh ShJ, Ziaei S, Kazemnejad A, Mohammadi E. Evaluation of sexual function and quality of life in Iranian women with tubal ligation: a historical cohort study. *Int J Impot Res*. 2015; 27(5):173-7
 167. Bolourian Z, Ganjloo J. Evaluating Sexual Dysfunction and Some Related Factors in Women Attending Sabzevar Health Care Centers. *The Journal of Reproduction and Infertility*. 2007;8:163-70.
 168. Tang CS, Chung TK. Psychosexual adjustment following sterilization: a prospective study on Chinese women. *J Psychosom Res*. 1997;42(2):187-96.
 169. Li RH, Lo SS, Teh DK, Tong NC, Tsui MH, Cheung KB. Impact of common contraceptive methods on quality of life and sexual function in Hong Kong Chinese women. *Contraception*. 2004;70(6):474-82.
 170. Thonneau P, D'Isle B. Does vasectomy have long-term effects on somatic and psychological health status? *Int J Androl*. 1990;13(6):419-32.
 171. Shain RN, Miller WB, Holden AE, Rosenthal M. Impact of tubal sterilization and vasectomy on female marital sexuality: results of a controlled longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(3):763-71.
 172. Fataneh G, Marjan MH, Nasrin R, Taraneh T. Sexual function in Iranian women using different methods of contraception. *J Clin Nurs*. 2013; 22(21-22):3016-23.
 173. Sabatini R. NuvaRing and sexual comfort. *Giorn Ital OstetGinecol*. 2004;26:321-4.
 174. Caruso S, Cianci S, Malandrino C, Cicero C, Lo Presti L, Cianci A. Quality of sexual life of women using the contraceptive vaginal ring in extended cycles: preliminary report. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014;19(4):307-14.
 175. Skrzypulec V, Drosdzol A. Evaluation of quality of life and sexual functioning of women using levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive system—Mirena. *Coll Antropol*. 2008;32(4):1059-68.
 176. Panchalee T, Wongwananuruk T, Augsuwatana S, et al. Prevalence and associating factors of sexual dysfunction in women who use intrauterine device (IUD) for contraception. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(1): 20-7.
 177. Gracia CR, Sammel MD, Charlesworth S, Lin H, Barnhart KT, Creinin MD. Sexual function in first-time contraceptive ring and contraceptive patch users. *Fertil Steril*. 2010; 93(1): 21-8.
 178. Martin-Loeches M, Ortí RM, Monfort M, Ortega E, Rius J. A comparative analysis of the modification of sexual desire of users of oral hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2003;8(3):129-34.
 179. Enzlin P, Weyers S, Janssens D, Poppe W, Eelen C, Pazmany E. Sexual functioning in women using levonorgestrel-releasing intrauterine systems as compared to copper intrauterine devices. *J Sex Med*. 2012;9(4):1065-73.
 180. Guida M, Cibarelli F, Troisi J, Gallo A, Palumbo AR, Di Spiezio Sardo A. Sexual life impact evaluation of different hormonal contraceptives on the basis of their methods of administration. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1239-47.

Aşırı Aktif Mesane, İnterstisyel Sistit ve Üriner İnkontinansın Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi

23

Mehmet Yılmaz • Murat Dinçer

İçindekiler

Kadınlarda Cinsel İşlev ve Komorbid Mesane Hastalıkları	419
Cinsel İşlevin Değerlendirilmesi: Geçerli Sorgu Formları	421
Aşırı Aktif Mesane/Urge Üriner İnkontinans ve Eşlik Eden Cinsel İşlev Bozukluğu	421
Stres Üriner İnkontinans ve Eşlik Eden Cinsel İşlev Bozukluğu	423
Cinsel İlişki Sırasında (Coitus) İdrar Kaçırma	423
Ağrılı Mesane Sendromu ve Eşlik Eden Cinsel İşlev Bozuklukları	424
Mekanizma-Etiyopatogenez	425
Üriner Semptomların Tedavisinin Cinsel İşlevler Üzerine Etkileri	425
Sonuç	427
Kaynaklar	427

Kadınlarda Cinsel İşlev ve Komorbid Mesane Hastalıkları

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) cinsel sağlığı; fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal, iyi olma hali olarak tanımlamıştır. Genel sağlıkta olduğu gibi cinsel sağlık hakkı da en temel insan hakkı

olup, günlük ürojinekoloji pratiğinde, kadınlar bu işin uzmanlarıca sunulacak cinsel sağlık hizmetinden faydalanma hakkına sahiptir (1).

İnsan hayatında önemli bir yer tutan cinsel anatomik, biyolojik ve fizyolojik süreçlerle psikolojik, ailesel ve çevresel faktörlerin kompleks bir bütünüdür. Kadın cinsel döngüsü Mas-

ter ve Johnson tarafından tanımlanan linear modele göre istek/ heyecan, plato, orgazm ve çözülme olarak 4 bölümden oluşurken (2,3,4); yakın geçmişte Basson'un tanımladığı model; duygusal yakınlığı, cinsel uyarıyı ve ilişki tatminini bütünleyen ve erkek cinsel döngüsünün aksine non-linear bir modeldir (5).

Cinsel işlev bozukluğu (CFB) yaşam kalitesini etkileyen önemli bir parametre olup, morbiditesi her iki cinsiyette de yüksektir. Kadınlarda, erkeklerden daha fazla gözlenen cinsel işlev bozukluğu; fizyolojik, anatomik, psikolojik, medikal ve sosyal nedenler gibi multifaktöriyel sebeplerle cinsel davranışın arzu, heyecan, orgazm evrelerinden bir veya daha fazlasını etkilemesi ve/veya cinsel aktivite sırasında ağrı oluşması esasına dayanmaktadır (6).

Kısmen günlük ürojinekoloji pratiğinde klinisyenin zaman ve güncel pratiğinin yetersiz oluşu, kısmen de kadınların cinsel işlev bozuklukları hakkında konuşmaya gönülsüz olmaları, bu alanda tanı ve tedavide kanıta dayalı verilerin çok sınırlı olmasının en temel sebebidir (7,8). Kadınlarda cinsel işlev bozukluğu çok yaygın ve çok yönlü bir problem olmasına rağmen yetersiz tanı ve yetersiz tedavi sorunu devam etmektedir (6).

Laumann ve ark.ları, Amerikan toplumunda nüfus verilerine dayalı, yaşları 50-74 arasında değişen yaklaşık 10 milyon kadının cinsel işlev bozukluğu belirttiğini raporlamış ve kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun (%43), erkeklerden (%31) daha fazla olup; yaş, eğitim ve yetersiz duygusal-fiziksel sağlıkla ilişkili olduğunu belirtmiştir. Kadınlarda özgüven kaybı, bütünlük duygusunun kaybı ve sosyal izolasyona neden olabilen cinsel işlev bozukluğunun görülme sıklığı %19-50 arasında olup, bu oran, Öksüz ve arkadaşlarının çalışmasında ülkemizde % 48.3 olarak bulunmuştur (9,10). Pauls ve ark.ları ise, üroloji pratiğinde karşılaşılan cinsel aktif kadınların cinsel işlev bozukluğunun %64 olduğunu saptamıştır (11).

Kadın cinselliği üzerine yapılan objektif çalışmalar, nispeten yüksek prevalans oranları ile cinsel işlev bozukluğu raporlarken, cinsel sorunlardan kaynaklı sıkıntıları değerlendiren çalışmalar ise daha düşük semptom oranları belirtmektedir. Bu yüzden, bazı çalışmalarda tanımlandığı gibi cinsel işlev bozukluğu, toplumun gerçek cinsel işlev bozukluğu oranını doğru bir şekilde yansıtmayabilmektedir (12).

Artan yaşlı nüfusla birlikte ürojinekoloji pratiğinde daha fazla karşılaşılan, yaşam kalitesini bozan ve sosyal soyutlanmanın önemli bir nedeni olan üriner semptomlar, genel terminolojisi içinde aşırı aktif mesane (AAM), sıkışma, stres ve mikst tip üriner inkontinans ile ağırlı mesane sendromu, önemli oranda kadını etkilemektedir. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), sıklıkla kadınlarda cinsel işlev bozukluğu yada cinsel rahatsızlık ile ilişkili olup üriner inkontinanslı yada pelvik taban problemi (prolapsus gibi) olan kadınların %19 ila 50'sinde cinsel işlev bozukluğu, dispareni, cinsel istekte azalma ve cinsel aktivite sıklığında azalmanın görülebileceği belirtilmiştir (13,14,15,16). Alt üriner sistem semptomları ve cinsel işlev bozukluğu, artan yaşlı nüfusun yakın ilişki gösteren 2 parametresi olsa da bazı çalışmalar üriner semptomların her zaman cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olmadığını öne sürmektedir (17).

Yaygınlığına ve klinik önemine rağmen cinsel işlev bozukluğu, kadınlar için ürojinekolojik yardım almada tek başına yeterli görülmemekte olup CFB'li kadınların sadece %10'u medikal yardım için arayış içindedir (6,18). Amerikan Üroloji Derneğinin çalışmasında, cinsel işlev bozukluğuna sahip hastaların çok az bir kısmının değerlendirildiği ortaya çıkarılmıştır (19). Artan kanıt düzeyi ile cinsel ve üriner problemlerin yaşam kalitesini bozarak komorbid etki gösterdiği ve muhtemelen sinerjistik etkili bu iki parametreden üriner problemlerin düzeltilmesinin yaşam kalitesi ve cinsel işlevler üzerine iyileştirici etkisinin olacağı ortaya konulmuştur (20,21).

Literatüre göre, kadınların %11 ila 73'ü yaşamları boyunca herhangi bir üriner sistem semptomundan şikayet etmektedir (6,18). Üriner inkontinans prevalansı dünyada yaklaşık %5 ila %71 arasında iken, ülkemizde ise %25,8 ila %68,8 arasında değişmektedir (22, 23, 24). Kadınlarda yaygın bir şekilde görülen bir üriner işlev bozukluğu olan AAM'nin prevalansı, ABD 'de %16,9 olup 112 AAM'li kadında yapılan bir çalışmada %47 oranında CFB saptanmıştır (25). Bir diğer kronik inflamatuvar mesane hastalığı olan interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromunun prevalansı ise kadınlar arasında 100 binde 18 olup, bu grupta CFB %13 ila %87 arasında geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir (26, 27, 28, 29).

Cinsel İşlevin Değerlendirilmesi: Geçerli Sorgu Formları

Cinsel işlev bozukluğu, hayatı tehdit etmeyen ancak kişinin genel iyilik hali olan yaşam kalitesini bozan önemli bir parametredir. Geleneksel üroloji pratiğinde hastaların yeterli değerlendirilememesi, normal fizik muayene ve anatomik değerlendirmenin cinsel işlev bozukluğunu ekarte ettirmemesi, sorgu formlarının tanı ve tedavi yaklaşımındaki önemini ortaya koymaktadır. Bu sayede, tanı ve tedavi sürecinde cinsel sorunların daha net ve objektif kriterler ile tanımlanması, önemli bir süreç olan CFB'nin ulus-

lararası kullanılan kadın cinsel sorgulama formları ile varlığı, şiddeti ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisi, tedavi öncesi ve sonrası durumu, objektif kriterler ile değerlendirilmektedir (30).

Aşırı Aktif Mesane/Urge Üriner İnkontinans ve Eşlik Eden Cinsel İşlev Bozukluğu

AAM, acil işeme hissi ile işeme sıklığında artma ve gece işeme semptomlarının eşlik ettiği ve kanıtlanmış bir enfeksiyon ya da tanımlanmış patolojinin olmadığı bir antite olup, prevalansı her iki cinsiyette %11-19 civarındadır. Üriner inkontinans, AAM'li kadınların yaklaşık % 50'sinde görülmektedir ve yaşam kalite skorunu anlamlı derecede bozarak CFB oranını arttırmaktadır (32).

Özellikle, multiple skleroz (MS) ve spinal kord yaralanması (SKY) gibi nörojenik hastalıklara eşlik eden AAM'de üriner inkontinans oranları, MS'de %50,9, SKY'de %52,3, parkinson'da %33,1 ve serebrovasküler olaylarda %23,6 olarak saptanmıştır (32,33). Nörojenik AAM nin nedeni olduğu üriner inkontinansın kadınlarda yaşam kalitesini genel popülasyondaki üriner inkontinanslı yada kontinan nörojenik AAM'li hastalara göre daha fazla bozduğu belirtilmektedir (34).

Çalışmalar, AAM'nin diğer üriner sistem semptomlarına kıyasla daha fazla CFB yaptığını işaret etmektedir.

TABLO 1. Kadın Cinsel İşlev Değerlendirilmesinde kullanılan Sorgu Formlarından bazıları (31)

Sorgu Formu Orijinal İsim	Türkçe Uyarlama	Genel İçerik
Female Sexual Function Index (FSFI)	Kadın Cinsel İşlev Ölçeği	İstek, Lubrikasyon, Uyarılma, Orgazm, Ağrı, Memnuniyet
Brief Index of Sexual Function for Women (BISF-W)	Kısaltılmış Kadın Cinsel İşlev İndeksi Formu	İstek, Uyarılma, İlişki sıklığı, İlişkiyi başlatma, Memnuniyet, Partner uyumu, Orgazm, Cinsel problemler
The Golombok- Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS)	Golombok- Rust Cinsel Doyum Ölçeği	Orgazm olamama, İsteksizlik, İlişkiden kaçınma, Vajinismus, Memnuniyetsizlik
Pelvic Organ Prolapse/Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ)	Pelvik organ prolapsusu/inkontinans Cinsel sorgulama	Duygusal, Fiziksel, Partner ilişkili

İngiltere, İsveç ve ABD genel popülasyonundaki 8085 kadından oluşan çok merkezli bir çalışmada, (Uluslararası kontinans derneği sorgu formu kullanılarak saptanan) AAM'li hasta oranı %33-41 olup, AAM'li grubun %59'unun cinsel aktif iken inkontinansın eşlik ettiği, AAM grubunun ise %51'inin cinsel aktif olduğu görülmüş. AAM bulunmayan grupta cinsel aktivite oranının en yüksek olduğu (%65), AAM'nin azalmış cinsel haz açısından yüksek riske sahip olduğu ve CFB'ye önemli katkı sağladığı belirtilmiştir (35).

Çoksuer ve ark.'larının 118 cinsel aktif kadın ile yaptığı çalışmada, ürodinamik olarak saptanan üriner inkontinanslı AAM grubunun, PISQ-12 skorlamasında miks tip üriner inkontinans ve stres üriner inkontinans grubuna göre en yüksek (kötü) skora sahip oldukları saptanmıştır. Ancak çalışmada kontinan AAM'nin kaydedilmemiş olması CFB'nin saptanmasında bu çalışmanın önemli bir kısıtlamasıdır (36).

Kim ve ark.'larının Kore'de AAM ve üriner inkontinans hastalarını değerlendirdikleri çalışmada, her iki grupta da CFB saptanırken, AAM'nin stres üriner inkontinansa göre önemli ölçüde daha öngörücü (prediktif) olduğunu bulmuşlar (36). Benzer şekilde, Taiwan'da toplum bazlı yapılan bir çalışmada; stres üriner inkontinans (SUI), aşırı aktif mesane (AAM) ve miks tip üriner inkontinanslı (MÜİ) kadınlarda hem düşük yaşam kalitesi skoru hem de CFB saptanmıştır (37).

Ürodinamik olarak belirlenen AAM ve SÜİ'li kadınlarla yapılan çalışmada, hem genel evlilik uyum skoru (Dyadic Adjustment Scale ile değerlendirilmiş) hem de cinsel tatmin skoru (Derogatis Sexual Functioning Inventory ile değerlendirilmiş) normal kadınlara göre düşük çıkmıştır (38). İlginç olarak, Yip'in bu çalışmasında cinsel istek açısından AAM'li ve normal sağlıklı kadın grubunda anlamlı bir fark çıkmamıştır.

14400 erkek ve kadın üzerinde yapılan Epi-LUTS çalışmasında ise; AAM' nin erkekte erektil disfonksiyona, kadında cinsel istek ve haz kaybına neden olduğu, ayrıca her iki grupta da cinsel akti-

vite ve haz üzerine negatif bir etki yaptığı gösterilmiştir. Yine, inkontinan ve kontinan AAM'li kadınlarda azalmış cinsel hazzın; sırasıyla %25 ve %20 iken, minimal yada hiç üriner semptomu olmayan kadınlarda ise %2 olduğu bulunmuştur (39).

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve CFB arasındaki bariz ilişkiye rağmen patofizyoloji açık değildir. Üriner inkontinansın eşlik ettiği AAM'li kadınlarda cinsel aktivite boyunca devam eden idrar kaçırma endişesi ve pelvik tabandaki ritmik ve kontrol edilemeyen kasılmalar, orgazma ulaşmayı engelleyen önemli bir faktördür. Ayrıca, postmenopozal gruptaki hormonal seviyelerdeki değişim de hem üriner semptomlar hem de CFB'de önemli yer tutmaktadır. Benzer şekilde, nörojenik hastalıkların eşlik ettiği AAM'li hastalarda CFB; aşırı medikasyon, depresyon, azalmış kas gücü aktivitesi ve hormonal değişimler gibi multifaktöriyel nedenlere de bağlı olabilmektedir (6).

Nilsson ve ark.'larının 18-74 yaş arası urgency ya da urge üriner inkontinans'lı (UÜİ) cinsel aktif kadınlar üzerinde sorgu formları kullanılarak yaptıkları çalışmada; kadınların üçte birinin ilişki esnasında idrar kaçırdığını, yarısının cinsel ilişki esnasında idrar kaçırma endişesi nedeniyle cinsel yaşamının az ya da çok bozulduğunu ve neredeyse üçte ikisinin de koku ve çekici görünmeme korkusu taşıdığını ve bunun, psikolojik sağlık, orgazmik bozukluk ile cinsel birleşme esnasında idrar kaçırma endişesinin CFB ile olan yakın ilişkisine dikkat çekmişler (40).

UÜİ'ye bağlı CFB'yi destekleyen 19-99 yaş arası 2365 kadın ve erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada; azalmış cinsel aktivitenin, UÜİ'li AAM grubunda (%25) kontinan AAM grubuna (%14) göre önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır (41).

Amerika'da cinsel aktif 276 ikiz kız kardeş üzerine yapılan çalışmada, CFB için UÜİ ve parite bağımsız faktörler olarak bulunurken (42), yine İsveç'te 279 obez kadın ile yapılan olgu-kontrol

çalışma grubunda; UÜİ'nin, CFB (PISQ-12 ile değerlendirilen) için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (43). Jiann ve ark.larının FSFI sorgu formu kullanarak 2159 gönüllü kadın ile yaptıkları değerlendirmede; yaş ve UÜİ'nin, düşük vajinal lubrikasyon ve cinsel aktivite esnasında ağrı ile yakın ilişkili olduğu ve eşlik eden komorbid hastalıklardan diabetes mellitus hariç diğerlerinin cinsel arzu dışında bu iki parametre ile ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır (44).

Kore'li 40-89 yaş arası yetişkinler ile yapılan çoklu-değişkenli analizin bulguları, erkeklerin aksine UÜİ'nin kadınlarda cinsel işlevler üzerinde önemli bir risk faktörü olmadığını ortaya koymuştur (45).

Gerek EpiLUTS çalışması gerekse diğer küçük çaplı çalışma sonuçları göstermektedir ki UÜİ, her iki cinsiyette de bozulmuş cinsel işlev ile ilişkilidir. Klinik yaklaşımda UÜİ değerlendirilirken CFB göz ardı edilmemelidir, genel kadın sağlığı ve CFB'ye yeterli oranda zaman ayrılmalıdır.

Stres Üriner İnkontinans ve Eşlik Eden Cinsel İşlev Bozukluğu

Stres üriner inkontinans (SÜİ), hapsürme, öksürme gibi ya da karın içi basıncını ani artıran diğer manevralara bağlı olarak idrar kaçırma olup, özellikle de cinsel penetrasyon esnasında oluşabilen bu inkontinans tablosu, kadınların cinsel davranış biçimlerini olumsuz olarak etkilemektedir. Beji ve ark.ları, ilişki sırasında idrar kaçıran kadınları incelemişler ve %50'sinin inkontinansını partnerinden sakladığını, %28'inin cinsel ilişkiden kaçındığını, %25'inin mevcut durumu bir sağlık problemi olarak görmediğini, %19'unun ilişki öncesi idrar kesesini boşalttığını ve %19'unun ilişkiyi kısa kestğini, %6'sının da anal seksi tercih ettiğini saptamışlar (46).

Oh ve ark.larının çalışmasında, SÜİ'nin AAM'li kadınlara kıyasla daha fazla cinsel ilişki esnasında ağrıya sebep olduğu ayrıca, istatistiksel anlam göstermese de penetrasyon inkontinansı ve cinsel aktivitede sıkıntı bakımın-

dan SÜİ'li hastaların bu duruma daha yatkın olduğu bulunmuştur (47).

Sako ve ark.ları, SÜİ'nin diğer üriner semptomlara nazaran daha fazla oranda CFB ile ilişkili olduğunu belirttikleri hastanede çalışan kadınlar ile ilgili anket çalışmasında, SÜİ tanılı kadınların; cinsel arzu, heyecan ve vajinal kayganlık bakımından daha düşük FSFI skoruna sahip olduğu ayrıca, UÜİ ve diğer üriner semptomları taşıyan ya da taşımayan kadınlar arasında FSFI skoru için bir fark saptanmadığı belirtilmiştir (48).

Sonuç olarak, "bütün üriner semptomlar kadınlarda CFB'ye yol açabilmektedir" diye bir tahminde bulunmak yanıltıcı olmasa da inkontinansın eşlik ettiği AAM ya da miks tip üriner inkontinans tablosunda kadınlar, cinsel işlev açısından daha fazla etkilenebilmektedir. Ancak, bireysel, kültürel ve/ veya bölgesel farklılıklar da ön plana çıkabilmektedir (17,49).

Cinsel İlişki Sırasında (Coitus) İdrar Kaçırma

Cinsel aktivite esnasında idrar kaçırma olarak tanımlanan koital inkontinans, kadınlar arasında yaygın bir problem olup özellikle SÜİ grubunda daha sık görülmektedir (6). Serati ve ark.larının çalışmasında koital inkontinans oranı SÜİ grubunda %89 iken, AAM'li grupta %33 olarak saptanmıştır (50)

Koital inkontinans, vajinal penetrasyon esnasında ya da orgazm ilişkili idrar kaçırmaya göre 2 alt gruba ayrılabilir (tablo 2).

TABLO 2. Koital inkontinansın üriner inkontinans tiplerine göre prevalansı.

Hilton, 1988	Penetrasyon inkontinans	%70 SÜİ	%4 AAM
	Orgazm ilişkili inkontinans	%42 SÜİ	%3 AAM
Serati, 2008	Penetrasyon İnkontinans	%84 SÜİ	%9 AAM
	Orgazm ilişkili inkontinans	%5 SÜİ	%24 AAM

Çeşitli çalışmalardaki farklı yaygınlık oranlarına rağmen, genel olarak bulgular penetrasyon inkontinansı daha sıklıkla SÜİ ile ilişkili iken, orgazm sırasında gelişen inkontinans ise hem SÜİ hem de AAM durumunda gelişebileceğini göstermektedir (51). El azab ve ark.ları, ürodinamik olarak saptanan istemsiz detrusör kasılmalarının ya da bunların amplitüdünün koital inkontinans şiddeti ile ilişkisi olmadığını ve koital inkontinansın, parite, prolapsus ve SÜİ ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (52). Ayrıca, koital inkontinans tarifleyen AAM'li kadınların medikal tedaviye (antimuskarinik ajanlar) yanıtının pür AAM'li hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (53).

İlişki sırasında idrar kaçıran kadınlarda cinsel ilişkiden uzaklaşma oranı yüksek olup (%28) (46), koital inkontinansın kadınlarda öz güven kaybına, cinsel tatminsizliğe ve cinsel istek kaybına yol açtığı vurgulanmıştır (31).

Ağrılı Mesane Sendromu ve Eşlik Eden Cinsel İşlev Bozuklukları

İnterstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu (İS/AMS); pelvik ağrı, sık işeme hissi ve sık idrara çıkma ile karakterize, sebebi ve yörüngesi günümüze kadar tam olarak açıklığa kavuşmamış kronik bir sendrom'dur. Yaygınlığı 3-30/10000 olan AMS, kadınlarda erkeklerden 9 kat daha fazla tanı almaktadır. CFB, ABD'de alt üriner sistem semptomu ve pelvik taban hastalıkları ile ilişkili olarak kadınların yaklaşık %43'ünü etkilemektedir. AMS'li kadınların %93.6'sı hakkında değişen derecelerde alt karın, uretral, sırt ve vestibüler ya da vajinal ağrı raporlanırken, %75'inde cinsel ilişki ile üriner ve ağrı semptomlarının arttığı raporlanmıştır. Ayrıca, İS ile ilişkili kronik dispareni; libido kaybı, orgazm zorluğu ve cinsel heyecan ile ilgili sorunlar oluşturabildiği de ifade edilmiştir (54).

İngiltere'de kronik ağrı tanımlanan hasta grubunda %73 oranında ağrı ile ilişkili CFB saptanmış olup, benzer şekilde Kwan ve ark.ları da

151 kanser dışı kronik ağrılı hastayı incelemiş ve en yüksek CFB'nin en yüksek ağrı skoruna sahip olanlarda olduğu bulunmuştur (55,56).

Erkeklerde yaşam kalitesi için mihenk noktalardan birisi yeterli cinsel işlev iken, İS'li kadınlarda bu ilişkiyi destekleyen sadece birkaç çalışma mevcuttur. İngiltere'de İS destek grubunun kadın üyelerine mektup ile gönderilen anket formlarına cevap veren %30,4 lük kesimde AMS'nin cinsel yaşam üzerine etkisinin dikkate değer ölçüde olduğu saptanmış olup, başka bir çalışmada da düşük yaşam kalitesinin en güçlü belirteçlerinden birisinin refrakter İS olduğu saptanmıştır (27,54,57).

Kenneth ve ark.ları, referans merkezlerden seçilen 215 İS'li ve randomize seçilen 823 kontrol grubunda Kadın Cinsel Sıkıntı skalası (FSDS) ile cinsel işlev, arzu, orgazm ve ağrıyı içeren bir anket ile yaptıkları çalışmalarında, her iki grup yaş etnik köken ve yaşam tarzı olarak benzer olup her iki grupta cinsel arzu seviyesi ile orgazm sıklığı arasında belirgin istatistiksel fark saptanmamış. Ancak, İS'li grupta adolesan dönemindeki cinsel tecrübeye ağrı varlığı %39,8 ve yine bu grupta cinsel ilişki ile ağrı korkusu, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmış. Çalışmada, İS'li grubun %86'sı hastalık tanısı öncesi dönemde yüksek cinsel arzu tariflerken kontrol grubunda bu oran %78 çıkmış. İS tanısı sonrası hasta grubunda bu oran %40'a düşmüş. Benzer şekilde, orgazm sıklığı da kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. 15 ve üzeri skorların cinsel olarak hastalık durumu ile ilişkili olduğu (27) FSDS analizi, İS grubunda kontrole göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek çıkmış olup, İS grubunda 18,5 iken kontrol grubunda 8,3 olarak bulunmuş (54).

İS hasta grubunda, sadece pelvik ağrı değil aynı zamanda dispareni ve cinsel sorunlar ile cinsel arzu ve orgazm sıklığında anlamlı azalma beklenmektedir (54).

Bolong ve ark.ları, 80 İS'li hasta ile yaptıkları ve UPOINT (üriner,psikolojik, organ spesifik, infeksiyon, nörolojik ya da sistemik ve hassasiyet) sınıflama sistemine CFB'yi eklemenin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada, CFB'nin İS semptom indeksi (ICSI), ağrı skoru ve yaşam kalite indeksi skoru üzerine önemli bir etki gösterdiğini raporlamış ve CFB eklenmiş modifiye UPOINT(S) alanları ve ICSI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır (58).

Kas tonus artışı ile ilgili olarak İS'li hasta grubunda yaygın olan hipertonic pelvik taban işlev bozukluğu ile disparoni, vulvodini ve vajinismusta yaygın olan kontrakte kas yapıları, kadın cinsel işlevlerinde önemli bir rol oynayan pelvik taban kaslarının terapisine eğilmenin önemini ortaya koymaktadır (59,60).

Ottem ve ark.ları, 75 İS'li ve 22 sağlıklı kadında günlük işeme volümü, Pelvik Ağrı ve Sıkışma/Frekans anket skoru ve FSFI skorlarını kullanarak yaptıkları çalışmada, toplam FSFI skoru 20.2+/-9,6'ya karşılık 29,0+/-6,8 ($p<0,01$) bulunmuş olup, eşik değer 26.55 alındığında kontrol grubundaki 3 hastaya (%14) karşılık İS'li grupta %68(51 hasta) anormal FSFI skoru saptanmış. Ayrıca, İS'li grupta FSFI'deki tüm alanlardaki skor istatistiksel olarak kontrol grubundan düşük bulunmuş. İS'li kadın hastaların kontrol grubuna göre daha fazla CFB gösterdiği saptanmıştır (61).

146. 231 İS tanısı almış kadının tarandığı epidemiyolojik RICE (Rand interstisyel sistit epidemiyolojisi) çalışması, genel popülasyona kıyasla İS'li hastalarda artmış CFB olduğunu göstermiştir. Genel popülasyonda %43 olan CFB'nin İS'li kadınlarda %88 olduğu ifade edilmiş. Ayrıca, genel Amerikan toplumunda kadınların %31'inde cinsel istek kaybı, %19'unda cinsel heyecan güçlüğü ve %15'inde cinsel ilişkide bir problem olarak ağrı varken, RICE çalışmasında İS'li grupta sırasıyla cinsel istek kaybı %64, cinsel heyecan güçlüğü %61 ve cinsel ilişkide bir problem olarak ağrı üçte ikisinde; cinsel

ilişki öncesi ve ya sonrası mesane ağrısı yaklaşık yarısında pozitif bulunmuş. Çok değişkenli sonuçlar göstermektedir ki, CFB, İS semptomları ile değişkenlik göstermekte ve cinsel aktivite İS semptomlarını arttırabilmektedir (62,63).

Mekanizma-Etiyopatogenez

CFB ve eşlik eden alt üriner sistem semptomlarında etiyopatogenez tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Özellikle geçmişinde cinsel aktivite esnasında idrar kaçırma tecrübesi olması ya da gelecekte tekrarlama korkusu, kadınlarda özellikle anksiyete-cinsel istek kaybı ile yakın ilişkilidir. Özellikle İS gibi depresif tablo oluşturan mesane sendromları, cinsel arzu ve tatmin kaybına yol açmaktadır. Pelvik taban kası seviyesindeki orgazmik faz kasılmaları üriner inkontinanslı AAM'li hastalarda idrar kaçırma ile sonuçlanabildiği için bu grup hastalar orgazm fazını yaşayamayabilmektedir. Ayrıca, postmenopozal dönemde kadınlardaki hormonal yetersizlikler de her iki patolojinin alt yapısını oluşturabilmektedir (14, 49).

Özellikle nörolojik hastalıkların olduğu kadınlarda, daha spesifik potansiyel patolojik sebepler tanımlanabilmiş olup, örneğin felç geçirmiş popülasyonda fiziksel ve psikolojik faktörlerin CFB ve cinsel tatminde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuş. Benzer şekilde, multiple skleroz'lu (MS'li) kadınlardaki CFB, %40-74 oranında olup, nörolojik işlev kaybı, depresyon, ilaç yan etkileri, kas zayıflığı ve yorgunluk gibi fiziksel faktörler sorumlu tutulmaktadır (6,64,65).

Üriner Semptomların Tedavisinin Cinsel İşlevler Üzerine Etkileri

Üriner semptomların tedavisindeki öncelikli konservatif yaklaşımlar, cinsel işlevler üzerine olumlu sonuçlar verebilmektedir (66).

AAM'li hastalarda medikal tedavinin koital inkontinansı azaltması nedeniyle CFB'yi düzelt-

tiği ancak medikasyon yan etkisi nedeniyle oluşan CFB'nin artabileceği de unutulmamalıdır.

30 AAM'li hastadan oluşan ve Arizona Sexual Experience Scale'sı kullanılarak yapılan küçük bir çalışmada, tedavi öncesi %70 oranında CFB bildirilmiş olup 3 aylık tolterodin tedavisi sonrası CFB'nin takipte kalan 28 hastada %13'e gerilediği ve cinsel arzu, heyecan, orgazm, lubrikasyon ve orgazm tatmini gibi parametrelerde düzelme olduğu ve bu düzelmenin özellikle üriner semptomu en şiddetli hasta grubunda olduğu saptanmıştır (67).

12 haftalık randomize plasebo kontrollü 330 AAM ve ÜÜ'lü hasta grubunda, tolterodin ile plasebo karşılaştırılmış olup cinsel işlev sonuçları PISQ-12 ve SQLF (açılımı?) formları ile değerlendirilmiş. Tolterodin, AAM ve ÜÜ semptomlarını düzeltmede etkili bulunmuş ve SQLF ile PISQ-12 fiziksel alanında da iyileşmeler sağlamıştır. Sonuç olarak, tolterodin tedavisi alan kadınlarda CFB, plasebo grubuna kıyasla oldukça anlamlı düzelme göstermiştir (68).

Pelvik taban şikayetlerine bağlı periferik perkütan tibial sinir stimülasyonu uygulanan 76 kadın hastanın 61'i AAM tanılı olup tedavi öncesi ve 12 haftalık takip periyodunda 9 soruluk anket formu ile cinsel işlevlerin değerlendirildiği çalışmada, başlangıçta cinsel işlev açısından hoşnutsuz grupta, artmış cinsel işlev skoru ve cinsel aktivitede düzelme saptanırken; tedavi öncesi CFB tariflemeyen ya da nötral olarak ifade edilen grupta anlamlı bir değişim saptanmamıştır (69).

SÜİ için monoterapi ya da diğer tedavilere ek olarak, pelvik taban rehabilitasyonu oldukça başarılı olup aynı zamanda CFB semptom skorunu da düzeltici etkiye sahiptir. Küçük bir çalışma serisinde, 5'i koital inkontinansa sahip 16 SÜ'lü kadın biofeedback, işlevsel elektrik stimülasyonu (pelvik taban kasları için) ve vajinal koni (cone) gerginliği ile güçlendirici egzersizlerini içeren kapsayıcı pelvik taban egzersizleri sayesinde %81 başarı ile (koital inkontinans

tamamen düzelmiş) tedavi edilmiş. FSFI skoru tedavi öncesi döneme göre 5. ayda oldukça yükselmiş. Başka bir seride, 70 SÜ'lü kadın 12 ay boyunca pelvik taban egzersizi ile tedavi edilmiş ve inkontinans epizotları %38.1'e kadar gerilemiş. FSFI skoru da 20.3'ten 26.8'e yükselmiş. Her iki çalışmanın tedavi öncesi ve sonrası subjektif cinsel işlev değerlendirmesinin yer alması, bu çalışmaların önemli bir sınırlamasıdır (70,71).

SÜİ'ye yönelik cerrahi tedavinin cinsel işlev üzerine olumlu etkisi genellikle koital inkontinans düzeltme potansiyeline bağlanırken, postoperatif oluşabilen urgency tablosu, mesh erozyonu, dispareni, klitoral kan akımının azalmasına bağlı azalmış cinsel duyarlılık ve anterior vajinal duvar elastikiyetinin kaybı gibi istenmeyen durumlara bağlı CFB, daha da artabilmektedir (12).

2011 yılına ait pelvik organ prolapsusu olmayan suburetral sling ile tedavi edilmiş 1578 SÜİ hastasının meta analizinde, cinsel işlevlerde %32 düzelme, %13 kötüleşme saptanmış. CFB artışının en sık sebepleri ise postoperatif ortaya çıkan dispareni ya da de novo sıkışma semptomu (urgency) olduğu bulunmuş (72). Ayrı bir çalışmada, cerrahi sling tedavisi sonrası penetrasyon inkontinansında %80 düzelme ile sonuçlandığı bildirilmiştir (73).

Naumann ve ark.ları, TVT ya da tek insizyon sling uygulanan 150 SÜ'lü hasta ile yaptıkları randomize çalışmada, her iki prosedürün de kontinans ve cinsel işlev üzerine dikkate değer iyileşme sağladığı ancak FSFI ile belirlenen vajinal kayganlık ve orgazm değerlendirmesinde TVT'nin daha üstün olduğu saptanmış (74).

50 hastalık küçük bir çalışmada, SÜİ nedeniyle üçte birinde uretral sling tedavisi yapılan hastaların 2 yıllık takip sonundaki subjektif ve objektif (FSFI ile) cinsel semptomları değerlendirilmiş olup, tamamının inkontinansının düzeldiği ve başlangıçta %44 olan subjektif cinsel sıkıntının takipte %12'ye gerilediği görülmüş.

Ancak, postoperatif 2 takip yılı sonu subjektif değerlendirmede, cinsel arzu, heyecan, orgazm sıklığı kaybı çok düşük oranda ve cinsel çekicilik hissi ve cinsel tatmin gibi parametrelerde artış belirten kadınlarda FSFI skoru %62'sinde 26.55'ten düşük çıkmış. Bu mütevazi çalışma, FSFI'nin cinsel sıkıntı değerlendirmesindeki güven sınırlarını işaret etmesi açısından önemlidir (75).

Mesanenin kronik inflamatuvar bir hastalığı olan İS, yaşam kalitesini ve cinsel işlevi olumsuz etkileyen, etiyojisi belirsiz bir patoloji olup, çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi tedavinin şekline bağımsız olarak (oral, intravezikal vs.) terapi sonrası İS semptom skoru düzelmesine paralel cinsel işlevlerin de anlamlı bir şekilde düzeldiği saptanmıştır. Nickel ve ark.ları, çok merkezli, randomize, çift kör klinik çalışmalarında 32 hafta boyunca günlük 300 mg pentozan polisülfat sodyum verilmiş olan 128 İS'li hastayı retrospektif olarak değerlendirmişler. 8., 16. ve 32. haftalarda, hastaların İS semptom indeksi (ICSI), İS problem indeksi (ICPI), hayat kalitesi kısa form-12 (short form 12 QoL) ve cinsel işlev skalası (Medical Outcomes Study Sexual Functioning Scale ile) değerlendirilmiş. Semptom indeksinde %30'dan fazla azalma elde eden hastalarda aynı zamanda anlamlı cinsel işlev düzelmesi de görülmüş. Semptom indeksinde yanıt göstermeyenlerde ise cinsel işlev düzelmesi -0.49 bulunmuştur (28).

Çok merkezli prospektif bir çalışmada, tedaviye dirençli 103 İS'li kadın hastanın intravezikal hiyalüronik asit (HA) tedavisi ile cinsel işlevlerdeki değişim PISQ-9 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire) sorgu formu ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş olup, skorlar İS'nin mesane septomları ile ilgili ICSI, ICPI ve VAS(vizüel ağrı skoru) skorlarıyla karşılaştırılmış. ICSI, ICPI ve VAS skorlarının, tedavinin 1. ve 6. ayında oldukça düzeldiği, benzer şekilde cinsel aktif 87 kadının (%84,5) PISQ-9 skorunun da tedavi ön-

cesi, 1. ay ve 6. ay sonuçları sırasıyla 18.9 ± 6.4 , 20.4 ± 5.8 ve 21.5 ± 5.6 olup istatistiksel anlamlı düzelme saptanmış. Çalışmada, HA ile hem İS semptomları hem de CFB'nin düzelebileceği ifade edilmiştir (76).

Sonuç

Komorbid iki parametre olduğu için alt üriner sistem semptomlu kadınlar değerlendirilirken CFB, mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle birlikte gözlenen bu patolojilerin herhangi birinin tedavisi diğer semptomu da düzeltici yönde pozitif etki gösterebilmektedir (66). Buna karşın, tedaviye bağlı olarak oluşan yan etki ya da komplikasyonlar, CFB'yi daha da arttırabilmektedir (77;78). Bu nedenle, üriner semptomların tedavisi öncesinde CFB varlığı ya da seviyesi saptanmalıdır. Tedavide ilk adım, eğitim ve tavsiyelerden oluşan konservatif önlemler olmalıdır. Zamanlı işeme, aşırı sıvı alımından sakınma, cinsel aktivite öncesi işeme ve kayganlaştırıcıların kullanımı gibi konservatif yöntemler, CFB yönetiminde iyi sonuçlar verebilmektedir (66). Üriner semptomların düzelmesi, cinsel işlevler üzerine olumlu netice verebileceği gibi bazen tedaviye bağlı cinsel yaşam kalitesi daha da bozulabilmektedir (6).

Kaynaklar

1. World Health Organization, and Department of Reproductive Health and Research (RHR) : Gender and Reproductive Rights
2. Masters W.H., and Johnson V.E.: Human sexual response. Boston: Little Brown, 1966
3. Kaplan H.S.: Hypoactive sexual desire. J Sex Marital Ther. 1977; 3: 3-9
4. Leif H.I.: Inhibited sexual desire. Med Aspects Hum Sex. 1977; 7: 94-95
5. Basson R.: Female sexual response: the role of drugs in the management of sexual dysfunction. Obstet Gynecol. 2001; 98: 350-353
6. Giulia C, Francesco M and Andrea S. Sexual and bladder comorbidity in women. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 130 (3rd series) Neurology of Sexual and Bladder Disorders D.B. Vodus'ek and F. Boller, Editors © 2015. Elsevier B.V.

7. I. Goldstein. Female Sexual Function and Dysfunction. Female Urology. Shlomo Raz, Larissa V. Rodriguez. 3rd Edition;2008;505-524.
8. Basson R, Althof S, Davis S, et al: Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med.* 2004; 1: 24-34
9. Glavind K, Tetsche MS; Sexual function in women before and after suburethral sling operation for stress urinary incontinence: a retrospective questionnaire study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:965-8.
10. Oksuz E, Malhan S; Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. *J Urol.* 2006;175:654-8.
11. Pauls RN, Segal JL, Silva WA, Kleeman SD, Karam MM. Sexual function in patients presenting to a Urogynecology practice. *Int J Urogyn.* 2006;17(6):576-580.
12. Jaclyn Chen, Genevieve Sweet, Alan Shindel. Urinary Disorders and Female Sexual Function. MEN'S HEALTH (J. Mulhall, Section Editor) *Curr Urol Rep.* 2013; 14:298-308 DOI 10.1007/s11934-013-0344-7.
13. Salonia A, Zanni G, Nappi RE et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a crosssectional study. *Eur Urol.* 2004; 45 (5): 642-648, discussion 648
14. Lukacz ES, Whitcomb EL, Lawrence JM et al. Are sexual activity and satisfaction affected by pelvic floor disorders? Analysis of a community-based survey. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 88.e1-88.e6.
15. Nilsson M, Lalos O, Lindkvist H et al. How do urinary incontinence and urgency affect women's sexual life? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90: 621-628
16. Handa VL, Harvey L, Cundiff GW et al. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 751-756.
17. Patel AS, O'Leary ML, Stein RJ, Leng WW, Chancellor MB, Patel SG, et al. The relationship between overactive bladder and sexual activity in women. *Int Braz J Urol.* 2006;32(1):77-87.
18. Shindel, Alan W., MD, MAS; Goldstein, Irwin, MD. Sexual Function and Dysfunction in the Female; Campbell-Walsh Urology. Published January 1, 2016. Pages 749-764.e9. © 2016.
19. Pauls, Rachel N; Kleeman, Steven D; Segal, Jeffrey L; Silva, W Andre; Goldenhar, Linda M; Practice Patterns of Physician Members of the American Urogynecologic Society Regarding Female Sexual Dysfunction: Results of a National Survey. *International Urogynecology Journal.* 16.6 Dec 2005; 460-7.
20. J Chen, G Sweet, A Shindel. Urinary disorders and female sexual function. - Current urology reports. 2013 - Springer
21. Stewart, W.F., Van Rooyen, J.B., Cundiff, G.W., Abrams, P., Herzog, A.R., Corey, R. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20: 327-336
22. Godfrey J. A. Walker, Prasanna Gunasekera. Pelvic organ prolapse and incontinence in developing countries: review of prevalence and risk factors. *International Urogynecology Journal.* February 2011, Volume 22, Issue 2, 127-135.
23. N Özerdoğan, NK Beji, Ö Yalçın. Urinary incontinence: its prevalence, risk factors and effects on the quality of life of women living in a region of Turkey. - Gynecologic and obstet. Invest. 2004;(58)3:145-50.
24. Koçak, I., Okyay, P., Dündar, M., Erol, H., Beser, E. Female urinary incontinence in the west of Turkey: Prevalence, risk factors and impact on quality of life. *European Urolog.* 2005; 48: 634-641.
25. Zahariou A, Karamouti M, Tyiligada E, Papaioannou P. Sexual function in women with overactive bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2010;16(1):31-6.
26. Koziol JA: Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 7-20
27. Nickel JC, Tripp D, Teal V, et al: Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol.* 2007; 177: 1832-1836
28. JC Nickel, CL Parsons, J Forrest, et al. Improvement in sexual functioning in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *The journal of sexual Med.* 2008;5(2):394-9
29. R Patel, EA Calhoun, RT Meenan et al. Incidence and clinical characteristics of interstitial cystitis in the community. *International Urogynecology Journal of Pelvic Floor Dysfunction.* 2008;19(8):1093-6.
30. Tola B. Omotosho Rebecca G. Rogers. Shortcomings/strengths of specific sexual function questionnaires currently used in urogynecology: a literature review. *International Urogynecology Journal.* May 2009; Volume 20, Supplement 1, 51-56
31. (31) Mehmet Yılmaz SALMAN, Adem FAZLIOĞLU. The Affects of Urinary Incontinence, Over Active Bladder and Bladder Pain Syndrome on Female Sexual Dysfunctions. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics.* 2015;8(3):45-51
32. Haab F. Chapter 1: The conditions of neurogenic detrusor overactivity and overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn.* 2014; 33 (Suppl 3): S2-S5
33. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology.* 2013; 41: 146-155.
34. Tapia Cl, Khalaf K, Berenson K et al. Health-related quality of life and economic impact of urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2013; 11: 13.
35. Coyne KS, Sexton CC, Thompson C, Kopp ZS, Milson I, Kaplan SA. The impact of OAB on sexual health in men and women: results from EpiLUTS. *J Sex Med.* 2011;8(6):1603-15.

36. Coksuer H, Ercan CM, Haliloglu B et al. Does urinary incontinence subtype affect sexual function? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159: 213–217.
37. Kim YH, Seo JT, Yoon H. The effect of overactive bladder syndrome on the sexual quality of life in Korean young and middle aged women. *Int J Impot Res.* 2005;17: 158–163.
38. Yip SK, Chan A, Pang S et al. The impact of urodynamic stress incontinence and detrusor overactivity on marital relationship and sexual function. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1244–1248.
39. Coyne KS, Sexton CC, Thompson C et al. The impact of OAB on sexual health in men and women: results from EpiLUTS. *J Sex Med.* 2011; 8: 1603–1615.
40. Nilsson M, Lalos O, Lindkvist H et al. How do urinary incontinence and urgency affect women's sexual life? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90: 621–628.
41. Heidler S, Mert C, Wehrberger C et al. Impact of overactive bladder symptoms on sexuality in both sexes. *Urol Int.* 2010; 85: 443–446.
42. Botros SM, Abramov Y, Miller JJ et al. Effect of parity on sexual function: an identical twin study. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 765–770.
43. Melin I, Falconer C, Rossner S et al. Sexual function in obese women: impact of lower urinary tract dysfunction. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32: 1312–1318.
44. Jiann BP, Su CC, Yu CC et al. Risk factors for individual domains of female sexual function. *J Sex Med.* 2009; 6: 3364–3375.
45. Choo MS, Ku JH, Lee JB et al. Cross-cultural differences for adapting overactive bladder symptoms: results of an epidemiologic survey in Korea. *World J Urol.* 2007; 25: 505–511.
46. Beji, N. K., Yalcin, O., Erkan, H. A. The effect of pelvic floor training on sexual function of treated patients. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003;14: 234–38
47. Oh SJ, Ku JH, Choo MS, Yun JM, Kim DY, Park WH. Healthrelated quality of life and sexual function in women with stress urinary incontinence and overactive bladder. *Int J Urol.* 2008;15(1):62–7. discussion 7.
48. Sako T, Inoue M, Watanabe T, Ishii A, Yokoyama T, Kumon H. Impact of overactive bladder and lower urinary tract symptoms on sexual health in Japanese women. *Int Urogynecol J.* 2011;22(2):165–9.
49. Cohen BL, Barboglio P, Gousse A. The impact of lower urinary tract symptoms and urinary incontinence on female sexual dysfunction using a validated instrument. *J Sex Med.* 2008;5(6):1418–23
50. Serati M, Salvatore S, Uccella S et al. Urinary incontinence at orgasm: relation to detrusor overactivity and treatment efficacy. *Eur Urol.* 2008; 54: 911–915
51. Pace G, Vicentini C. Female sexual function evaluation of the tension-free vaginal tape (TVT) and transobturator suburethral tape (TOT) incontinence surgery: results of a prospective study. *J Sex Med.* 2008; 5: 387–393.
52. El-Azab AS, Yousef HA, Seifeldin GS. Coital incontinence: relation to detrusor overactivity and stress incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2011; 30: 520–524.
53. Serati M, Salvatore S, Uccella S et al. Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? *Eur Urol.* 2009b; 55: 713–719.
54. Kenneth M. Peters, Kim A. Killinger, Donna J. Carrico, Ibrahim A. Ibrahim, Ananias C. Diokno and Alessandra Graziottin. Sexual Function and Sexual Distress in Women with Interstitial Cystitis: A Case-Control Study. *Urology*, 2007-09-01; Volume 70, Issue 3, Pages 543-547, Copyright © 2007 Elsevier Inc.
55. Ambler N., Williams A.C., Hill P., et al: Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain.* 2001; 17: 138-145
56. Kwan K., Roberts L.J., and Swalm D.M.: Sexual dysfunction and chronic pain: the role of psychological variables and impact on quality of life. *Eur J Pain.* 2005; 9: 643-652
57. Tincello D., and Walker A.: Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 118: 91-95
58. Liu B, Su M, Zhan H, Yang F, Li W, Zhou X.: Adding a sexual dysfunction domain to UPOINT system improves association with symptoms in women with interstitial cystitis and bladder pain syndrome. *Urology.* 2014;84(6):1308-13. doi: 10.1016/j.urology.2014;08.018.
59. Graziottin A.: Sexual pain disorders: dyspareunia and vaginismus. In Porst H., and Buvat J. (eds): ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book: Standard Practice in Sexual Medicine. Oxford, United Kingdom: Blackwell, 2006; 342-350
60. Peters K.M., and Carrico D.J.: Frequency, urgency, and pelvic pain: treating the pelvic floor versus the epithelium. *Curr Urol Rep.* 2006; 7: 450-4
61. Ottem D.P., Carr L.K., Perks A.E., et al: lterstitial cystitis and female sexual dysfunction. *Urology.* 2007; 69: 608-610
62. Laura M. Bogart, Marika J. Suttrop, Marc N. Elliott, J. Quentin Clemens and Sandra H. Berry. Prevalence and Correlates of Sexual Dysfunction Among Women With Bladder Pain Syndrome/Interstitial cystitis. *Urology*, 2011-03-01; Volume 77, Issue 3, Pages 576-580, Copyright © 2011 Elsevier Inc.
63. Laumann E.O., Paik A., and Rosen R.C.: Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 281: 537-544
64. Bronner G, Elran E, Golomb J et al. Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurol Scand.* 2010;121: 289–301.
65. Rosenbaum T, Vadas D, Kalichman L. Sexual function in post-stroke patients: considerations for rehabilitation. *J Sex Med.* 2014;11: 15–21

66. Wehbe SA, Kellogg S, Whitmore K. Urogenital complaints and female sexual dysfunction (Part 2). *J Sex Med.* 2010b;7:2304–2317
67. Hajebrahimi S, Azaripour A, Sadeghi-Bazargani H. Tolterodine immediate release improves sexual function in women with overactive bladder. *J Sex Med.* 2008;5(12):2880–5.
68. Rogers R, Bachmann G, Jumadilova Z, Sun F, Morrow JD, Guan Z, et al. Efficacy of tolterodine on overactive bladder symptoms and sexual and emotional quality of life in sexually active women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(11):1551–7
69. Van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BL. Sexual functioning in patients with lower urinary tract dysfunction improves after percutaneous tibial nerve stimulation. *Int J Impot Res.* 2006;18(5):470–5. discussion 6.
70. Rivalta M, Sighinolfi MC, Micali S, De Stefani S, Bianchi G. Sexual function and quality of life in women with urinary incontinence treated by a complete pelvic floor rehabilitation program (biofeedback, functional electrical stimulation, pelvic floor muscles exercises, and vaginal cones). *J Sex Med.* 2010;7(3):1200–8
71. Zahariou AG, Karamouti MV, Papaioannou PD. Pelvic floor muscle training improves sexual function of women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(3):401–6.
72. Jha S, Ammenbal M, Metwally M. Impact of incontinence surgery on sexual function: a systematic review and metaanalysis. *J Sex Med.* 2012;9(1):34–43.
73. Serati M, Salvatore S, Uccella S, Nappi RE, Bolis P. Female urinary incontinence during intercourse: a review on an understudied problem for women's sexuality. *J Sex Med.* 2009;6(1):40–8.
74. Naumann G, Steetskamp J, Meyer M, et al. Sexual function and quality of life following retropubic TVT and single-incision sling in women with stress urinary incontinence: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287(5):959–66
75. Witek A, Drosdzol-Cop A, Nowosielski K, Solecka A, Mikus K. Long-term impact of surgical repair for stress urinary incontinence on female sexual functions, distress and behaviours. *J Clin Nurs.* 2013;22(11–12):1591–8.
76. Hung MJ, Su TH, Lin YH, et al. Changes in sexual function of women with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome after intravesical therapy with a hyaluronic acid solution. *J Sex Med.* 2014; 11(9):2256–63. doi: 10.1111/jsm.12507.
77. Barber MD, Dowsett SA, Mullen KJ et al. The impact of stress urinary incontinence on sexual activity in women. *Cleve Clin J Med.* 2005;72: 225–232.
78. Moore CK. The impact of urinary incontinence and its treatment on female sexual function. *Curr Urol Rep.* 11: 299–303.

İnfertilite Tanı ve Tedavisinin Kadın Cinsel İşlevlerine Etkisi

24

Faruk Küçükdurmaz

İçindekiler

Tanım ve Prevalansı	431
Türkiye’de Kadın Cinsel İşlev Bozukluğunun Sıklığı ve Risk Faktörleri	432
İnfertilite ve Kadın Cinsel İşlevleri ile ilişkisi	432
İnfertilite Tanı ve Tedavisinin Cinsel İşlevlere Etkisi.	434
Sonuç.	436
Kaynaklar	437

Tanım ve Prevalansı

Kadın cinsel işlev bozukluğu yaşla birlikte artan, progresif seyir gösteren ve kadınların %30-50’sini ilgilendiren, anatomik, fizyolojik ve psikolojik etkenlerle ilişkili multifaktoriyel bir sorundur ve kadının özgüvenini, mental durum ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (1). Kadınlarda görülen cinsel işlev bozuklukları cinsel istekte belirgin azalma ve cinsel ilişkiden kaçınma ile karakterize istek ve uyarılma bozukluğu; orgazma ulaşamama olarak tariflenen orgazm bozukluğu ve ilişki sırasında ağrının tanımlandığı ağrı bozukluğu

olarak sınıflandırılmaktadır (2). Bunlar arasında en sık karşılaşılan bozukluk istek ve uyarılma bozukluğudur. Cinsel istekle ilgili yapılan çalışmalarda normal çiftler arasında kadınlar %35 oranında cinsel isteksizlikten yakınmaktadırlar. Cinsel uyarılma problemleri ise toplumda kadınlarda %11-48 oranında görülmektedir (3). Orgazm olamama kadınların %30’unda bildirilmiştir. Cinsel ağrı bozukluğu da kadınlarda ortalama %8 oranında bulunmaktadır. Kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun sebepleri olarak depresyon, anksiyete, yetersiz uyarılma, kognitif savunmalar ve ilişki problemleri sayılmaktadır.

İnsan cinselliği ile ilgili ilk kapsamlı araştırma Kinsey ve arkadaşları tarafından yapılsa da daha ayrıntılı bilgiler ilk kez Master ve Johnson tarafından laboratuvar ortamındaki incelemeler sonucunda ortaya çıkmıştır (4). Cinsel işlev bozukluğu ile ilgili oranlar ülkeler arasında bazı farklılıklar göstermektedir. Dünyadaki en büyük epidemiyolojik çalışma Amerika'da yapılmış ve kadın cinsel işlev bozukluğunun prevalansı % 43 olarak tespit edilmiştir. Yine cinsel işlev bozukluğu prevalansının yaşla birlikte arttığı ve en sık 50 – 74 yaş aralığındaki kadınlarda olduğu görülmüştür (5).

Türkiye'de Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu Sıklığı ve Risk Faktörleri

Ülkemizde kadın cinsel işlev bozukluğu sıklığı ile buna sebep olabilecek faktörlerin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda birinde 18-66 yaş arası 179 kadın yaş gruplarına göre 5 kategoriye ayrılmış ve katılımcılardan Kadın Cinsel İşlev İndeksi (FSFI) anketini doldurmaları istenmiştir (6). Çalışma sonunda kadın cinsel işlev bozukluğu sıklığı %46.9 olarak bulunmuş ve bu sıklığın yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada sigara kullanımı, evlilik yaşı, ve kontrasepsiyon yöntemleri ile cinsel işlev bozukluğu arasında ilişki saptanamamış; buna karşın ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, multiparite, işsizlik ve menapoz cinsel işlev bozukluğu gelişimi için olası risk faktörleri olarak bildirilmiştir.

Türkiye'deki daha kapsamlı bir çalışmada 518 kadın yine FSFI ile değerlendirilmiş ve sıklığın yaşla birlikte arttığı rapor edilmiştir (7). Katılımcılarda cinsel işlev bozukluğu oranı genel olarak % 48.3 iken bu oran 46-55 yaş arası kadınlarda %67.9'a kadar çıkmıştır. Cinsel işlev bozukluğu tarifleyen kadınlarda istek bozukluğu %48.3, uyarılma bozukluğu %35.9, orgasm bozukluğu %42.7 ve ağrı bozukluğu %42.9 oranında oranlarında tespit edilmiştir. Çalışmada

risk faktörleri olarak yaşın yanı sıra beslenme tarzı, medeni durum, menapoz varlığı ve sigara kullanımı bildirilmiştir.

Yerel cinsel işlev bozukluğu prevalansı ve risk faktörleri ile ilgili diğer bir çalışmada 352 infertil ve 301 sağlıklı kadın FSFI ile değerlendirilmiş ve infertil kadınlarda cinsel işlev bozukluğu prevalansı %32.9, sağlıklı kadınlarda ise %17.2 olarak bulunmuştur (8). Yine infertil kadınlarda cinsel işlev parametrelerinde sağlıklı kadınlara oranla belirgin düşüklük gözlenmiştir. Ek olarak evlilik ve infertilite süresinin 3 yıldan uzun olması ile daha önce infertilite tedavisi almış olmak cinsel işlev bozukluğu gelişimi için risk faktörleri arasında sayılmıştır.

İnfertilite ve Kadın Cinsel İşlevleri ile İlişkisi

İnfertilite bir yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması hali olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite, her altı çiftten birini ilgilendiren, önemli bir halk sağlığı sorunudur (9). Dünya genelinde infertilite prevalansını tespit etmek için yapılan çok merkezli bir çalışmada, infertilite oranlarının gelişmiş ülkelerde %3.5 ile %16.7 aralığında iken daha az gelişmiş ülkelerde ise %6.9 ile %9.3 aralığında olduğu belirtilmiştir. Genel prevalans ise %9 civarında olup bu oran dünya çapındaki kadınların 70 milyondan fazlasını oluşturmaktadır (10). Türkiye'de evli çiftler arasında infertilite prevalansının yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (11). Vakaların yaklaşık yarısında kadın faktörü bulunduğu tahmin edilmektedir.

İnfertilite çiftlerin fiziksel, psikolojik ve ekonomik durumları üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Bu durum özellikle kadınlarda özgüven kaybı ve ümitte azalma, sağlık ve sosyal ilişkilerde bozulma ile kendini göstermektedir. Yine infertil kadınlarda depresyon, anksiyete, suçluluk ve kırgınlık hislerinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda da,

infertil çiftlerde psikiyatrik belirti ve bulgulara, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla rastlandığı gösterilmiştir (12,13). Karlıdere ve ark. yaptıkları çalışmada 103 primer infertil çifti değerlendirmiş ve kadınlarda depresif semptom şiddeti ile sürekli kaygısının erkeklerden daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (14). Bunun dışında infertilite süresinin de kadınlarda depresyona sebep olabileceği düşünülmüş; infertilite süresinin 2-3 yıl arasında değiştiği 338 kadın ile sağlıklı 39 kadının karşılaştırıldığı bir çalışmada infertil kadınlarda depresyon sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (15). Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada fertilitate tedavisi uygulanan 281 kadınla sağlıklı 289 kadın karşılaştırılmış ve depresyon sıklığı infertil grupta daha yüksek saptanmıştır (16). Buna karşın daha güncel bir çalışmada fertilitate tedavisi alan kadınlarda depresyona sık rastlanmadığı bildirilmiştir (17).

İnfertilite etiyolojisinin belirlenmesi ile depresyon gelişimi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada 564 çift değerlendirilmiş ve vakaların %27'sinin idiyopatik infertil olduğu belirlenmiştir. Çalışmada infertil grubun depresyon ve anksiyete düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. İdiyopatik infertil grupta da diğer infertillerden farklı bir yön görülmemiştir (18). IVF tedavisi alan 217 hastayla yapılan bir çalışmada, duygudurum ile tedavi başarısı ilişkisi incelenmiş, bu grubun %25'inin depresif semptomlar gösterdiği tespit edilmiş ve depresif grupta 1 yıl içinde gebe kalma oranı %13 iken, depresif semptom göstermeyen grupta gebelik oranı %29 bulunmuştur (19). İnfertilitede tedavi süresinin de psikolojik sorunlarla ilgili süreçte önemi büyüktür. İki- üç yıllık infertilite hikayesi olanların 1 yıldan az ve 6 yıldan uzun süreli tedavi olanlara göre depresyon puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca infertilite etiyolojisi bilinenlerin infertilite sebebi açıklanamayan ya da henüz etiyolojik tanı almamış gruba göre daha depresif oldukları gözlenmiştir (20).

İnfertilite kadının hayat kalitesine doğrudan etki eden ve özgüven eksikliği, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik bozukluklara yol açabilen önemli bir antitedir. Aynı zamanda evlilik ilişkisini de etkilediğinden, genellikle bunu takiben cinsel işlev ve memnuniyette bozulmalar ortaya çıkmaktadır (21). İnfertil kadınlarda cinsel problemlerin bildirilen sebepleri arasında ağırlı ilişki, progesteron veya progestine bağlı cinsel istekte azalma, takvimli seks yaşantısının oluşması, sekse amaç dahil etme, bozuk beden imajı, depresyon ve suçluluk duygusu yer almaktadır. Özellikle siklusun fertil zamanlarında ilişkiye girme zorunluluğu, cinsel ilişkinin doğallığının yitirilip ev ödevi şeklinde yaşanmasına yol açabilir. Kişi infertilitesinden dolayı cinsel olarak kendini yetersiz hissedebilir, evlilik ve cinsel ilişkiden duyduğu haz ve ilginin kaybolmasıyla sonunda depresif hale gelebilir. Çiftler evlilik öncesi ya da evlilik dışı ilişkilerinden, korunma yöntemlerinden, cinsellikle ilgili diğer yaşantılarından dolayı cezalandırıldıkları düşüncesine kapılabilirler. Özellikle gebelik açısından ümitlen beklenen premenstruel dönemde gebeliğin gerçekleşmediğini gösteren menstruasyonun başlaması, ciddi depresif bulguların ortaya çıkmasına yol açabilir (22). İnfertilite ile ilişkili stresin evlilik çatışmalarına, cinsel ilişki sıklığında azalmaya ve bir kadın/erkek olarak "yetersizlik" algısına neden olduğu ileri sürülmektedir (23).

İnfertil kadınlarda cinsel işlev bozuklukları; cinsel istek kaybı, cinsel uyarılma bozukluğu, ağırlı cinsel ilişki, orgazm olamama biçiminde ortaya çıkmaktadır. Nijerya'da 97 infertil kadınla yapılan bir araştırmada cinsel isteksizlik %78.4, disparoni %57.7, uyarılma bozukluğu %20.6, ve orgazm olamama %20.6 oranlarında görülmüştür (24). İran'da infertil 300 kadınla yapılan çalışmada ise en yaygın cinsel işlev bozukluğu olarak anorgazmi (%83.8), cinsel istek bozukluğu (%80.7), vajinismus (%76.7) ve disparoni (%67.7) gösterilmiştir (25).

İnfertilite Tanı ve Tedavisinin Cinsel İşlevlere Etkisi

İnfertilitenin hem cinsel işlevler hem de duygu durum ile ilişkisi iki yönlü olarak değerlendirilmektedir. Cinsel işlev bozuklukları bir taraftan infertil çiftlerin küçük bir bölümünde infertilitenin temel sebebi olabilirken (26) diğer taraftan sıklıkla infertilite ve tedavi uygulamaları sırasında gelişen depresyon ve anksiyeteye bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (27). Kaygı ve depresif semptomlar için de benzer durum söz konusu olup bu duygusal problemler infertilitenin sebebi ya da sonucu olabilmektedir (28). Ayrıca emosyonel durumun gebelik oluşumuna etkisi bulunmadığını belirten araştırmaların (29) aksine kadınların tedavi başlangıcındaki yüksek kaygı düzeyi ve depresif semptom şiddetinin gebelik şansını azaltabildiğini gösteren sonuçlar da bulunmaktadır (30). Bu nedenle üreme merkezlerine başvuru sırasında sorunu olanlara tedavi ve destek verilmesinin gebelik şansını arttırabileceği ileri sürülmektedir (31).

İnvitro fertilizasyon yöntemi, infertil bir çiftin karşısına çıkan son seçenek, ya da uzun ve yıpratıcı bir sürecin son noktası olduğundan ayrıcalıklı bir öneme sahiptir. İnfertilite tedavisi gören çiftlerin sürekli ovulasyon ve menstrüel döngü hakkında uyanık olmak zorunda kalmaları ve cinselliğin "üreme" amacından kurtulamamasının, fertil zamanların dışındaki zamanlarda, cinselliğin özellikle kadınlar için anlamsız hale gelmesine neden olabileceği ileri sürülmektedir (32). Ayrıca infertilitede gebelik takibi peşinde koşmanın bazı erkekler için cinselliği ilgi çekici olmaktan çıkarabileceği, performans baskısının anksiyeteye yol açıp ereksiyon sorunlarına, gebeliğe yönelik zıt duyguların ise ejakülasyon bozukluklarına neden olabileceği ileri sürülmektedir (32).

In-vitro fertilizasyon (IVF) tedavisine başvuran çiftlerde yapılan bir çalışmada çiftlerin %47'si infertilitenin ilişkilerinde yakınlaşma,

güçlenme ve iletişimlerinde artmaya sebep olduğunu bildirirken, %20'si olumsuz etkilerini dile getirmiştir. İnfertil kadınlarda yapılan bir çalışmada %58 oranında cinsel ilgide azalma bulunduğu ve sebebin de programlanmış cinsel ilişki olduğu bildirilmiştir (33). Kadınların %37'si cinsel yaşamlarıyla ilgili tatminsizlik sebebini infertilite tedavisine dayandırmaktadırlar. Bir internet araştırmasında da katılımcıların %53'ü çocuk isteğinin tatmin edici cinsel ilişki ile bağdaşmadığını bildirmiş; infertilite tedavisi öncesi haftada bir veya birkaç kez ilişkiye giren çiftlerde bu sıklığın tedavi sonrasında yarı yarıya azaldığı bildirilmiştir (34). Millheiser ve ark. yaptıkları araştırmada infertilite tanısının konması sonrası kadınların %34'ünün cinsel hayat memnuniyetlerinde azalma olduğunu ortaya koymuştur (35). Başka bir çalışmada da infertilite tanısı aldıktan sonra çiftlerin %50'sinde koitus sıklığında azalma olduğu belirtilmiştir (25).

İnfertilite nedeni ile tedavi altında olan 121 çiftin değerlendirildiği bir çalışmada depresyon oranı %32, cinsel işlev bozukluğu oranı ise %26 bulunmuştur. Aynı çalışmada erkekler de değerlendirilmiş ve kadın cinsel işlev bozukluğu ile erkek cinsel işlevleri arasında anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir (36).

İnfertil çiftlerdeki cinsel yaşamın değerlendirildiği ve 40 infertil çiftin katıldığı bir çalışmada çocuksuz geçen yıl sayısı arttıkça ilişki kalitesinin artmasına rağmen cinsel ilişki sıklığının azaldığı bildirilmiştir (37).

Hindistan'da 200 infertil kadınla yapılan bir çalışmada 105 kadında bir veya birden fazla cinsel problemi olduğu bildirilmiştir. En sık bildirilen şikayetler ilişki sıklığında azalma ve anorgazmi olarak rapor edilmiştir (27).

Önceden tatminkar olan cinsel yaşam tedavi etkilerine, infertilitenin yarattığı psikolojik baskı ve anksiyeteye bağlı olarak negatif yönde etkilenmektedir (38). Çiftlerin cinsel yaşamı, kullanılan ilaçların da etkisiyle bozulmakta ve çiftler kendilerini "üreme makinası" gibi dü-

şünmelerine neden olmaktadır. Slade ve ark yaptığı çalışmada IVF tedavisine başlanan 144 çift değerlendirilmiş ve kadınlarda cinsel memnuniyetsizlik oranının erkeklere oranla anlamlı olarak daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (31). Yine Möller ve ark.ları, karşılanamayan çocuk isteğinin kadınlarda daha fazla olmak üzere çiftlerin yarısının cinsel yaşamlarında olumsuzluğu neden olduğunu rapor etmişlerdir (39).

İnfertilitenin kadın cinsel işlevleri üzerine etkisinin incelendiği çalışmalardan birinde 18-45 yaş arası 119 infertil ve 99 sağlıklı kadın FSFI ile değerlendirilmiş ve cinsel işlev bozukluğu oranı infertil ve fertil grupta sırasıyla %25 ve %40 olarak bulunmuştur. Yine istek ve uyarılma parametreleri infertil grupta belirgin düşük saptanmıştır (35).

Drosdzol ve ark. tarafından yapılan çalışmada 206 infertil ve 190 fertil çift FSFI, IIEF ve 36 soruluk bir sağlık anketiyle değerlendirilmiş ve kadınlar arasında cinsel işlev bozukluğu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (40). Yapılan başka bir çalışmada ise primer infertil 40 çift değerlendirilmiş; kadınların %50'sinde menstrüel siklusun fertil fazında cinsel işlev bozukluğu saptanmış ve libido eksikliği, cinsel işlev bozukluğunun temel sebebi olarak belirlenmiştir (41). Türkiye'de yapılan ve infertilite süresinin cinsel işlevlere etkisinin incelendiği bir çalışmada 174 primer infertil ve 635 normal kadın FSFI ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında FSFI skorları benzer bulunmuştur (42). Buna karşın infertil kadınlar infertilite süresine göre 2 yıldan az, 2-5 yıl ve 5 yıldan fazla infertil hastalar olarak 3 gruba ayrıldığında FSFI skorlarının infertilite süresi arttıkça azaldığı belirlenmiş ve infertilite süresinin kadın cinsel işlev bozukluğu için anlamlı bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. İran'da yapılan ve 100 infertil çiftin değerlendirildiği bir çalışmada ise cinsel uyarılma bozukluğunun normal popülasyona göre iki kat fazla (%80.2) ve orgazm bozukluğunun %22.8 olduğu bildirilmiştir (43).

Başka bir çalışmada infertilite tedavisinin yol açtığı temel problemler arasında aylık tedavi sonucunu bekleme (%40) ve cinsel ilişkinin spontanlığının kaybedilmesi (%30) sayılmıştır (44). Fertilite tedavisinin cinselliğe etkisinin incelendiği 281 kadını içeren bir çalışmada cinsel istek, tatmin ve memnuniyet skorları ile ilişki sıklığının infertil kadınlarda aynı yaştaki anne olmuş kadınlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (16).

Takip süresi 2-3 yıl olan, başarılı veya başarısız fertilite tedavisi almış 116 kadının katıldığı bir çalışmada yanıt veren katılımcıların %59'u sürecin cinsel hayatlarına olumsuz etki ettiğini bildirmişlerdir (45). Buna karşın takip süresi 10 yıldan fazla olan ve IVF anneleri, evlat edinen anneler ve çocuk sahibi olamayan kadınlar arasında cinsel memnuniyet yönünden fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (46). Ancak genel olarak üremeye yardımcı tekniklerin cinsel yaşam üzerine etkileri cinsel istek ve memnuniyette azalma şeklinde görülmektedir (47). Yine İran'da yapılan güncel bir çalışmada, 604 infertil kadında cinsel işlev bozukluğu prevalansı ve risk faktörleri değerlendirilmiş; cinsel işlev bozukluğu prevalansı %56 ve ileri yaş, depresyon ile sekonder infertilite ana risk faktörleri olarak saptanmıştır (48). Benzer şekilde 50 infertil ve 50 fertil kadının depresyon ve cinsel işlev bozukluğu açısından değerlendirildiği bir çalışmada, cinsel işlev bozukluğu oranı infertil grupta %90, fertil grupta %26 olarak bulunmuştur. Ek olarak infertil kadınlarda daha yüksek depresyon skorlarının saptandığı bildirilmiştir (49).

Türkiye'deki infertil kadınlarda cinsel işlev bozukluğu oranının araştırıldığı bir çalışmada, 352 infertil ve 301 fertil kadın değerlendirilmiş, infertil kadınlarda oran %32.9 olarak tespit edilmiştir (8). Cinsel işlev bozukluğuna sebep olan faktörler olarak evlilik ve 3 yıldan uzun infertilite süresi ile başarısız infertilite tedavileri gösterilmiştir. Yine Oskay ve ark. tarafından yapılan bir

çalışmada infertil kadınlarda cinsel işlev bozukluklarının; kadının yaşı, evlilik süresi, infertilite süresi, infertilite tedavisinin süresi ve cinsel birleşme sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (50). Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada primer infertil 122 ve sekonder infertil 51 kadın cinsel işlev bozukluğu prevalansı açısından karşılaştırılmış ve cinsel işlev bozukluğu oranları sırasıyla %64.8 ve %76.5 olarak bulunmuştur (51). Çalışmada bu farkın oluşumunda partner yaşı, evlilik süresi ve düşük oranının etkili olabileceği öngörülümüşse de anlamlı bir etken bulunamamıştır. Yine Türkiye’de infertil 200 kadının incelendiği bir çalışmada cinsel işlev bozukluğu oranı %35.5 olarak bildirilmiş ve ilişkili faktörler arasında kadının eğitim düzeyi, çalışma ve gelir durumu ile depresyon varlığı sayılmıştır (52).

Güncel bir çalışmada, erkek infertilitesinin kadınlardaki cinsel işlevler üzerine etkisi incelenmiş; bu amaçla infertil partneri olan 65 kadın ile çocuk sahibi 48 kadın çalışmaya dahil edilmiştir (53). Çalışma sonunda infertil eşe sahip olan kadınlarda cinsel işlev bozukluğu oranının diğer grupla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir.

Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada, 142 kadın infertilite etiyojisine göre kadın ve erkek infertilitesi ile açıklanamayan infertilite gruplarına ayrılmıştır. Çalışma sonunda gruplar arasında cinsel işlev bozukluğu prevalansı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde depresyon oranları da gruplar arasında farklılık göstermemiş ancak cinsel işlev bozukluğu olan kadınların daha fazla depresif semptomlar gösterdiği belirlenmiştir (54).

Güncel bir çalışmada, 382 infertil kadın infertilite etiyojisine göre sadece erkek ve sadece kadın kaynaklı ve kombine olarak gruplandırılmış; kadınlar ayrıca yaş, infertilite süresi, primer-sekonder infertilite gibi değişkenler açısından da değerlendirilmiştir (55). Çalışma sonunda 40 yaş altı kadınlar ile kadın kaynaklı infertil olgularda cinsel işlevlerin daha fazla et-

kilendiği, yine primer infertile olgular ile infertilite süresinin 5 yılın üzerinde olduğu kadınlarda cinsel işlevlerin daha olumsuz gerçekleştiği tespit edilmiştir.

İnfertilite tedavi ve araştırmalarının farklı evrelerinde psikiyatrik yakınmaların derecesinin farklı olduğu ileri sürülmektedir. IVF tekniği kullanılarak oosit toplanması ve embriyo transferi aşamasında 200 hastayla yapılan bir çalışmada anksiyete düzeylerinin arttığı saptanmıştır (22). Kadınlarda infertilite tedavi aşamaları süresince duygu durumu ve mental durum değişmektedir. Bu durumdan hormonal değişiklikler ve tedaviye bağlı kilo alımına bağlı bozulmuş vücut imajı sorumlu tutulmaktadır. En yüksek stres düzeyi gebelik testi ve embriyo transferi ve oosit toplanması aşamalarında yaşanmaktadır. İran’da yapılan ve 385 infertil kadının dahil edildiği diğer bir çalışmada önceki başarısız fertilitte tedavilerinin cinsel işlevler üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (56).

Özetle İnfertil kadınlardaki cinsel işlev bozukluğu sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirildiği tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında demografik veriler arasında yer alan eğitim düzeyi ve gelir durumu, evlilik ve infertilite süresi ile sekonder infertilite varlığı olası risk faktörleri arasında sayılmaktadır. İnfertilite tanısı çiftlerin cinsel ilişki sıklığı ve memnuniyetinde azalmaya yol açmaktadır. Yine fertilitte tedavisinin değişik aşamalarında cinsel işlev bozukluğuna yol açması muhtemel anksiyete ve duygudurum bozukluklarında artış görülebilmektedir.

Sonuç

Kadınlarda cinsel işlev bozukluğu, kadının ruhsal durumunu, özgüvenini, yaşam kalitesini etkileyen ve sık rastlanılan bir durumdur. Cinsel işlev bozukluğu, infertilite gelişimi için bir risk faktörü olabileceği gibi infertiliteye bağlı olarak da ortaya çıkabilen bir patolojidir. Cinsel işlev bozukluğu ve depresyon infertil kadınlarda

sıklıkla görülebilmektedir. İnfertilite tanısı konduktan sonra kadınlarda cinsel memnuniyet ve ilişki sıklığında azalma görülmektedir. Fertilité tedavisinin değişik aşamalarında depresyon ve cinsel problemlerde artış olabilmektedir. İnfertil kadınlarda cinsel işlev bozukluğu için risk faktörleri arasında ileri yaş, sekonder infertilite, evlilik ve infertilite süresi ile tedaviye bağlı hormonal değişiklikler ve kilo alımına bağlı bozulmuş vücut imajı yer almaktadır. Kadın cinsel işlev bozukluğu ile infertilite arasında kompleks bir ilişki vardır ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Bronner G. Female sexual function and chronic diseases. *Harefuah* 2006;145(2):114–116.
- American Psychiatric Association, editor. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed, Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Kaplan SA. Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology* 1999; 53 3: 481–486.
- Masters WB, Johnson VE. *Human Sexual Behavior*. İnsan Cinsel davranış. Sayın. Ü. (Çev. ed), İstanbul, Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı 1994.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281(6):537–44.
- Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Uluşoy E. The prevalence of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urol Int* 2004;72(1):52–7.
- Oksuz E, Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. *J Urol* 2006 Feb;175(2):654–8; discussion 658
- Turan V, Kopuz A, Özcan A, Kocakaya B, Sahin C, Solmaz U. Sexual dysfunction in infertile Turkish females: prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;182 :128–31.
- Yenilmez C. İnfertilite olgularında psikiyatrik danışmanlık. içinde: Hassa H. editör. İnfertil olgulara klinik yaklaşım ve IVF laboratuvar uygulamaları. 1. baskı. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Yayınları; 2003. s.353–368.
- Balen A. Infertility in practice third edition. UK: Informa Healthcare; 2008. p. 11–22.
- Turkey Health Statistics. The Ministry of Health, health statistics report; 2006.
- Lee TY, Sun GH. Psychosocial response of Chinese infertile husbands and wives. *Arch Androl* 2000;45:143–148.
- Özçelik B, Karamustafaloğlu O, Özçelik A. İnfertilitenin psikolojik ve psikiyatrik yönü. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007;8:140–148.
- Karlıdere T, Bozkurt A, Yetkin S, et al. [Is there gender difference in infertile couples with no axis one psychiatric disorder in context of emotional symptoms, social support and sexual function?]. *Turk Psikiyatri Derg* 2007;18(4):311–22.
- Domar AD, Broome A, Zuttermeister PC, Seibel M, Friedman R. The prevalence and predictability of depression in infertile women. *Fertil Steril* 1992 Dec;58(6):1158–63.
- Oddens BJ, den Tonkelaar I, Nieuwenhuys H. Psychosocial experiences in women facing fertility problems—a comparative survey. *Hum Reprod* 1999 Jan;14(1):255–61.
- Brasile D, Katsoff B, Check JH. Moderate or severe depression is uncommon in women seeking infertility therapy according to the beck depression inventory. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33(1):16–8.
- Bernt H, Bernt WD, Tacke S. Sterility—a woman's concern? Coping behavior and partnership structure of sterile couples of various diagnostic groups. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1992 Jul;42(7):236–41.
- Thiering P, Beaurepaire J, Jones M, Saunders D, Tennant C. Mood state as a predictor of treatment outcome after in vitro fertilization/embryo transfer technology (IVF/ET). *J Psychosom Res* 1993 Jul;37(5):481–91.
- Matsubayashi H, Hosaka T, Izumi S, Suzuki T, Makino T. Emotional distress of infertile women in Japan. *Hum Reprod* 2001 May;16(5):966–9.
- Downey, JI. Infertility and the New Reproductive technologies. in: NL Stotland, DE Stewart (Eds.) *Psychological Aspects of Women's Health Care: The Interface Between Psychiatry and Obstetrics and Gynecology*. 2nd Ed. American Psychiatric Press, Washington, DC; 2001:205–218.
- Freidman T. (1989). Infertility and assisted reproduction. *Bailliere's Clinical Obst and Gyne Scandinavica*, 66:517–521.
- Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology* 2004 Jan;63(1):126–30.
- Audu BM. Sexual dysfunction among infertile Nigerian women. *J Obstet Gynaecol* 2002;22 (6):655–657 14.
- Tayebi N, Ardakani Y. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions in infertile women. *Eur J Gen Med* 2009;6(2):74–77.
- Boivin J, Appleton TC, Baetens P, et al. Guidelines for counselling in infertility: outline version. *Hum Reprod* 2001;16(6):1301–4.
- Ramezanzadeh F, Aghssa MM, Jafarabadi M, Zayeri F. Alterations of sexual desire and satisfaction in male partners of infertile couples. *Fertil Steril* 2006;85(1):139–43.

28. Saleh RA, Ranga GM, Raina R, Nelson DR, Agarwal A. Sexual dysfunction in men undergoing infertility evaluation: a cohort observational study. *Fertil Steril* 2003;79(4):909-12.
29. Anderheim L, Holter H, Bergh C, Möller A. Does psychological stress affect the outcome of in vitro fertilization? *Hum Reprod* 2005;20(10):2969-75.
30. Gulseren L, Cetinay P, Tokatlioglu B, Sarikaya OO, Gulseren S, Kurt S. Depression and anxiety levels in infertile Turkish women. *J Reprod Med* 2006;51(5):421-6.
31. Slade P, Emery J, Lieberman BA. A prospective, longitudinal study of emotions and relationships in in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1997 Jan;12(1):183-90.
32. Eliot S. The relationship between fertility issues and sexual problems in men. *Can J Hum Sex* 1998;7:295-303.
33. Oğuz HD. İnfertilite tedavisi gören kadınlarda infertilitenin ruh sağlığına, evlilik ilişkilerine ve cinsel yaşama etkileri. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları eğitim ve araştırma Hastanesi, Uzmanlık tezi. İstanbul: 2004.
34. Breitbach E. Sex und kinderwunsch: Auswertung der umfrage. 2008. Available at: <http://www.wunschkind.net / aktuell/ gesellschaft/mann-und-frau/sex-und-kinderwunschauswertung-der-umfrage-238> (accessed October 20, 2009).
35. Millheiser LS, Helmer AE, Quintero RB, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Is infertility a risk factor for female sexual dysfunction? A case-control study. *Fertil Steril* 2010;94(6):2022-2025 13.
36. Nelson CJ, Shindel AW, Naughton CK, Ohebshalom M, Mulhall JP. Prevalence and predictors of sexual problems, relationship stress, and depression in female partners of infertile couples. *J Sex Med* 2008 Aug;5(8):1907-14.
37. Nene UA, Coyaji K, Apte H. Infertility: A label of choice in the case of sexually dysfunctional couples. *Patient Educ Couns* 2005;59:234-8.
38. Wischmann TH. Sexual disorders in infertile couples. *J Sex Med* 2010;7:1868-1876.
39. Möller A. Infertility and sexuality—An overview of the literature and clinical practice. *Scand J Sexol* 2001;4:75-87.
40. Drosdzol A, Skrzypulec V. Quality of life and sexual functioning of Polish infertile couples. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13(3):271-281
41. Hurwitz MB. Sexual dysfunction associated with infertility. A comparison of sexual function during the fertile and the non-fertile phase of the menstrual cycle. *S Afr Med J* 1989;76(2):58-61.
42. Iris A, Aydogan Kırmızı D, Taner CE. Effects of infertility and infertility duration on female sexual functions. *Arch Gynecol Obstet* 2013 Apr;287(4):809-12.
43. Khademi A, Alleyassin A, Amini M, Ghaemi M. Evaluation of sexual dysfunction prevalence in infertile couples. *J Sex Med* 2008 Jun;5(6):1402-10.
44. Benyamini Y, Gozlan M, Kokia E. Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments. *Fertil Steril* 2005;83:275-83.
45. Hammarberg K, Astbury J, Baker HWG. Women's experience of IVF: A follow-up study. *Hum Reprod* 2001;16:374-83.
46. Leiblum Sr, Aviv A, Hamer R. Life after infertility treatment: a long term investigation of marital and sexual function. *Hum Reprod* 1998; 13(12): 3569-3574.
47. Burns LH. Sexual counseling and infertility. In: Covington SH, Burns LH, eds. *Infertility counseling a comprehensive handbook for clinicians*. 2nd edition. New York: Parthenon Publishing; 2006:212-36.
48. Pakpour AH, Yekaninejad MS, Zeidi IM, Burri A. Prevalence and risk factors of the female sexual dysfunction in a sample of infertile Iranian women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Dec;286(6):1589-96.
49. Czyżkowska A, Awruk K, Janowski K. Sexual Satisfaction and Sexual Reactivity in Infertile Women: The Contribution of The Dyadic Functioning and Clinical Variables. *Int J Fertil Steril* 2016;9(4):465-76.
50. Oskay YU, Beji NK, Serdaroglu H. The issue of infertility and sexual function in Turkish women. *Sex Disabil* 2010;28:71-79
51. Keskin U, Coksuer H, Gungor S, Ercan CM, Karasahin KE, Baser I. Differences in prevalence of sexual dysfunction between primary and secondary infertile women. *Fertil Steril* 2011 Nov;96(5):1213-7.
52. Tashbulatova D, Arıdoğan İA, İzol V, Seydaoğlu G, Ürünsak İF, Doran Ş. İnfertil kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu: Depresyon ve demografik faktörler ile ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(1):91-7.
53. Ozkan B, Orhan E, Aktas N, Coskuner ER. Sexual dysfunction and depression among Turkish women with infertile husbands: the invisible part of the iceberg. *Int Urol Nephrol* 2016;48(1):31-6.
54. Kucur Suna K, İlay G, Aysenur A, et al. Effects of Infertility Etiology and Depression on Female Sexual Function. *J Sex Marital Ther* 2016 Jan 2;42(1):27-35.
55. Winkelman WD, Katz PP, Smith JF; Infertility Outcomes Program Project Group. The Sexual Impact of Infertility Among Women Seeking Fertility Care. *Sex Med* 2016 May 7. pii: S2050-1161(16)30022-8.
56. Keramat A, Masoomi SZ, Mousavi SA, Poorolajal J, Shobeiri F, Hazavhei SM. Quality of life and its related factors in infertile couples. *J Res Health Sci* 2014;14(1):57-63.

Kadınlarda Cinsel Eş Nedenli Cinsel İşlev Bozuklukları

25

Erkan Efe • Sefa Resim

İçindekiler

Giriş	439
Eretil Disfonksiyonun Kadın Cinsel İşlevlerine Etkisi	440
ED Tedavisinin Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarına Etkisi	442
Prematür Ejakülasyonun Kadın Cinsel İşlevlerine Olan Etkisi	443
Prematür Ejakülasyon Tedavisinin Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarına Etkisi	445
Kaynaklar	445

GİRİŞ

Kadın cinsel işlev bozukluğu; bütün yaştaki kadınları etkileyebilen, kompleks ve tam anlaşılammış bir sorundur. Cinsel işlevler; sosyal, fizyolojik, hormonal ve biyolojik faktörlerden etkilenen siklik bir durum olarak kavramsallaştırılmıştır (1). Cinsel problemler; cinsel şikâyetler, disfonksiyonlar ya da bozukluklar olarak sınıflanabilmektedir. Bozukluklar, kişisel sıkıntılar ile ilişkili işlev bozukluklarını kapsamaktadır. Bu nedenle, anormal işlev ya da cinsel hoşnutsuzluk, bir bozukluk oluşmadan da ortaya çıkabilmektedir (1). Kadın cinsel işlev bozukluğu, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV) tarafından; cinsel

arzu, cinsel dürtü, orgazmik ve cinsel ağrı bozuklukları olarak dört grupta sınıflandırılmıştır. 2013'deki DSM-V'de ise yapılan bazı değişiklikler ile, Cinsel istek ve uyarılma bozuklukları tek bir başlık altında toplanarak "cinsel istek/uyarılma bozukluğu" adı verilmiştir (2). Kadınlarda cinsel işlev bozuklukları yüksek oranlarda gözlenmektedir ve epidemiyolojik çalışmalarda bu oranlar, % 20-60 arasındadır. En yaygın cinsel işlev bozuklukları; arzu bozukluğu %64 (%16-75), orgazm güçlüğü %31.8 (%16-64), uyarılma zorluğu %31 (%12-64) ve ağırlı cins ilişki %26 (%7-58)'dir (3).

Kadınlarda hayat kalitesi ve yaşam tarzı cinsel işlevleri etkilemektedir. Fazla fiziksel eg-

zersiz yapan kadınların cinsel arzu düzeylerinin yüksek olduğunu belirtilmektedir. Fiziksel aktivitesi zayıf kadınlarda ise orgazm problemlerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diyabeti olan kadınlarda ise, cinsel arzu, orgazmik bozukluk, ağırlı cinsel ilişki ve kayganlık sorunları daha fazla görülmektedir. Hipertansiyonu olan ve tansiyon ilacı kullanan kadınlarda da orgazm ve kayganlık sorunları, azalmış cinsel ilgi kadar fazla gözükmektedir. Stres üriner inkontinansın da kadın cinsel işlevlerini olumsuz olarak etkilediği bilinmektedir. Psikiyatrik rahatsızlıkların orgazm bozuklukları ve ağırlı cinsel ilişki ile alakalı olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Keza, anksiyete ve depresyon, cinsel işlev bozukluğuna neden olabilmektedir. Bununla birlikte, kullanılan depresyon ilaçları da cinselliği olumsuz olarak etkileyebilmektedir (4). Yalnız olan kadınlarda cinsel ilgide ve vajinal kayganlıkta bozulma, orgazm ve cinsel ilişkide ağırlı problemleri daha fazla görülmektedir (5).

Evlilikleri ile ilgili zorlukları ve eşi ile problemleri olan kadınlarda cinsellikle ilgili sorunlar daha yaygın olarak görülmektedir (4). Ereksiyon bozukluğu, emisyon, ejakülasyon ya da orgazm sorunlarını içeren erkek cinsel işlev bozuklukları ise erkek hastalıkları arasında oldukça yaygındır. Erektile disfonksiyon (ED) ve prematür ejakülasyon (PE) daha fazla görülmeyle birlikte gecikmiş ejakülasyon, retrograd ejakülasyon veya anorgazmi şeklinde de ortaya çıkabilmektedir (6). Eşlerinde bu cinsel işlev bozukluklarından bir ya da fazlası olan kadınlarda bir ya da daha fazla cinsel işlev bozukluğu görülmektedir. (Tablo 1). Yapılan bir çalışmada eşlerinde cinsel işlev bozukluğu olan kadınlarda olmayanlara göre cinsel dürtü düzeylerinin düşük olduğu ve cinsel faaliyetlerinin daha az olduğu ortaya konmuştur (7). Başka bir çalışmada Davison ve ark.ları, cinsel yönden memnun olan kadınların, memnun olmayan kadınlardan subjektif olarak kendilerini daha iyi hissettiklerini bulmuştur (8). Kadınlarda yaşam memnuniyetinin önemli

TABLO 1. Erkek cinsel işlev bozukluklarının partnerinde neden olduğu cinsel işlev bozuklukları

Orgazmik bozukluklar
Vajinismus
Kayganlık sorunları
Ağırlı cinsel ilişki
Cinsel istek ve tatminde azalma
Cinsel ilişkiden kaçınma

ölçüde cinsel tatmin, cinsel sıkıntılar ve ilişkisel tatmin ile korele olduğu ve yaşam memnuniyetinde cinsel tatminin ilişkisel tatminden daha önemli olduğunu bulunmuştur (9). Cinsel işlev bozukluğu bulunan çiftlerin ilişkilerinde ve cinsel yaşamlarında azalmış emosyonel ve fiziksel yakınlık ve düşük tatmin ile karşılaştıklarını belirtilmektedir (10,11).

Yukarıda da bahsedildiği gibi kadın cinsel işlevlerini etkileyen yaş, eğitim, depresyon, cinsel istismar ya da cinsel yolla bulaşan hastalıklar, çok eşlilik, menopoza ve genel sağlık durumu gibi birçok faktör vardır. Tüm bunlara ek olarak, cinsel eşinin cinsel işlev bozukluklarının etkisi de göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Bu bölümde, cinsel eşinde cinsel işlev bozukluğu olan kadınların cinsel olarak bu durumdan nasıl etkilendikleri üzerinde durulacaktır.

Erektile Disfonksiyonun Kadın Cinsel İşlevlerine Etkisi

Erektile disfonksiyon (ED), memnun edici cinsel performansa ulaşmak ya da sürdürmek için gerekli penil ereksiyonu sağlayamamaktır (12). ED, erkek ve eşini yakından ilgilendiren, ciddi depresyon ve anksiyeteye neden olabilen ve yaşam kalitesini önemli oranda olumsuz olarak etkileyen bir durumdur. ED, ilişkide yetersiz fiziksel ve emosyonel yakınlığa neden olmak suretiyle ilişki tatmininde düşüklüklere neden olabilmektedir. Birçok çalışmaya göre, 40-70 yaş arası erkeklerin yarısına yakınında ED gö-

rülebilmektedir. 30-39 yaş arası erkeklerde %10 oranında ED saptanırken, bu oran 70-79 yaş aralığında %59 gibi prevalanslara çıkmaktadır (13).

Prevalansı yaşlanmayla birlikte artan ED, erkekler için ciddi sorun oluşturmanın yanında onların eşlerini de hem fiziksel hem psikolojik olarak etkilemekte ve yaşam kalitelerini düşürmektedir. Bu durum fark edildikten sonra eşlerinde erektil disfonksiyon olan kadınlarla yapılan çalışmalarda, eşlerinde ED olmayan kadınlar ile karşılaştırıldıklarında ED'li bir eşe sahip olan kadınlarda cinsel işlev bozukluğu (FSD) skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (14). Eşlerinde erektil disfonksiyon olan kadınların FSD prevalansını araştıran bir çalışmada; çalışmaya katılan kadınların %55'i bir miktar cinsel işlev bozukluğundan yakınırken, %35' i birden fazla cinsel işlev yakınmasının olduğunu belirtmiştir (15). En yaygın olarak belirtilen problemler ise, orgazm olma zorluğu ve azalmış cinsel istektir. Fakat burada bir kısır döngü olduğu ve eşlerden birisindeki cinsel işlev bozukluğunun diğerini olumsuz olarak etkilediği bildirilmekte ve cinsel işlev bozukluğu olan eşlerin birlikte değerlendirilmeleri gerektiği vurgulanmıştır. Çünkü bu gibi durularda cevabı tam olarak bilinmeyen bazı sorular bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi, cinsel işlev bozukluğu önce hangisinde başladığı ve birbirlerini nasıl etkilediğidir.

Chevret ve ark.ları, eşlerinde ED olan kadınların cinsel tatmin ve arzularını ölçmek için Index of Sexual Life (ISL) anketini geliştirmişler ve bu anket formunu kullanarak yaptıkları çalışmalarında, eş probleminin kadının kendi cinsel arzu ve tatmininde önemli rolü olduğunu ortaya koymuşlardır. Yaptıkları analizde, kadının yaşından bağımsız olarak erektil disfonksiyonun kadın cinsel hayatını etkileyen önemli bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır. Bir ilişkide cinsel işlev bozukluğunun eşleri birlikte etkileyebileceğinden bir erkekte erektil disfonksiyon varlığında

kadının da ilişkide ciddi bir şekilde etkilenebileceği belirtilmiştir (16). Çayan ve ark.ları tarafından Female Sexual Function Index (FSFI) kullanılarak yapılan çalışmada, erektil disfonksiyonu olan erkeklerin partnerlerinde kontrol grubuna göre cinsel dürtü, lubrikasyon, orgazm ve tatmin düzeyinin önemli ölçüde düşük olduğu ve disparoni prevalansının yüksek olduğunu bulunmuştur. Bu çalışmada sadece gruplar arasında cinsel arzu açısından farklılık gözlenmemiştir (14). Female Experience of Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (FEMALES) çalışması, eşlerinde ED gelişen kadınların ED öncesi döneme göre ilişki sıklıklarında anlamlı düşme olduğunu göstermiştir (17). Yine bir başka çalışmada, eşlerinde ED olan kadınlarda cinsel işlev bozukluğu olduğu ya da tamamen ilişkiden vazgeçtiği ortaya konulmuştur (18). Şili'de, yaşları 40-64 yaş arasında değişen 534 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, 45 yaş altındaki grupta ilişkiyi bırakmanın en yaygın nedeni olarak ED'nin gösterildiği saptanmıştır (18). Finlandiya' da yapılan bir çalışmada ise, yaşları 50-70 arasında değişen erkekler haftada en azından bir defa ilişkiye girenler ve girmeyenler olmak üzere iki gruba ayrılmış. Minimal ED'si olan erkeklerde cinsel ilişki etkilenmez iken orta ya da ciddi ED si olanlarda cinsel ilişki sıklığı azalmış olarak bulunmuş. Ayrıca, ED si olamayanlar ile ciddi ED si olanlar karşılaştırıldığında evlilik durumu ve yaş dışında düzensiz haftalık ilişki için en önemli faktör olarak ED'nin varlığı bulunmuş (19).

Eşlerinde organik nedenli ED olan ile organik nedenli ED si olmayan kadınları karşılaştıran bir çalışmada, eşlerinde organik nedenli ED'si olmayan kadınlarda ağırlı cinsel ilişki ve vajinusmus oranlarının daha yaygın olduğunu göstermiştir (20). Yapılan bir çalışmada, erektil disfonksiyonu olan erkeklerin eşlerinde orgazmik işlev bozukluğu, vajinusmus, disparoni ve azalmış cinsel ilgi gibi cinsel problemlerin prevalansı % 62 olarak bildirilmiştir (21).

FEMALES çalışmasının sonuçlarından biri de, eşlerinde ED olan kadınların erektil disfonksiyon oluşmadan önceki durum ile karşılaştırıldığında önemli bir şekilde düşük cinsel arzu, uyarılma, orgazm ve cinsel memnuniyete maruz kaldıklarıdır (17).

Yapılan bazı çalışmalarda, eşlerinde ED gelişen kadınların disparoni yakınmalarında değişiklik olmadığını ya da eşlerin ED tedavisi sonrası ağrının minimal fakat anlamsız olarak iyileştiğini veya partner tedavisi ile önemli iyileşme olduğunu belirtilmiştir (17,22,23). Conoglen ve ark.larının yaptıkları çalışmada, kadınların FSFI ağrı skorlarındaki değişimin eşlerinin ED problemi ile ilişkili olabileceği gibi kendi jinekolojik sıkıntılarıyla da alakalı olabileceğini ortaya koymaktadır. Bir kadının ilişki sırasında eş nedenli ağrı ve anksiyete gibi yakınmaları bulunmakta ise, eşinin PDE inhibitörleri ile tedavi edilmesinden fayda görebileceğini, fakat ağrının nedeni fiziksel faktörlerden kaynaklanıyorsa eş tedavisinin ağrıları etkilemeyeceği belirtilmiştir (24). Bu bulgular, yakınması olan kadınlarda eşinin ereksiyon durumunun da sorgulanması ve tartışılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

ED Tedavisinin Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarına Etkisi

Cinsel işlev bozuklukları ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar, öncelikli olarak ereksiyon ile ilgili problemlerin tedavisinin erektil disfonksiyonu olan erkeklerin yaşam kalitesini ve özgüvenleri üzerindeki önemli etkisini vurgulamaya ve bu etkiyi anlamaya odaklanmıştır (25). McCabe ve Matric adlı araştırmacılar, erkeğin ED'sinin onun özgüvenini, ilişkisini, erkekliğini ve cinsel isteğini olumsuz olarak etkilediğini ortaya koymuşlardır (26). Eretil disfonksiyonun, kişiler arası ilişkileri olumsuz olarak etkilediğinin ortaya konulmasından sonra yapılan çalışmalarda, kadın partnerin bakış açısı üzerine odaklanılmıştır (25). Oral ED tedavi

ajanlarının kadın partnerin görüşü alınarak etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar nadirdir. Bu çalışmalarda, kadınlara erektil disfonksiyonu olan eşlerinin kullanmış olduğu çeşitli tedavilerin etkileri hakkında sorular sorulmuş. Sildenafil kullanan erkeklerin eşlerinde yapılan bir çalışmada, partnerlerin cevaplarıyla erkeklerin tedavisinin etkinliği doğrulanmıştır. Çalışmada, erkeklerin penetrasyon yeteneği ile ilgili bilgi almak için Sexual Encounter Profile [SEP] 1 ve ilişki esnasındaki ereksiyonu sürdürebilmesi ile ilgili bilgi almak için SEP 2 formları kullanılmıştır (27). Eşlerin dahil edildiği retrospektif anket çalışması olan MALES çalışmasında ise, eşlerinde ED gelişen kadınlarda daha düşük cinsel aktivite olduğu ve cinsel tatmin düzeylerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışma da, erektil disfonksiyon tedavi edildikten sonra eşlerinin yaşam kalitesinin düzeldiği ortaya konulmuştur (17). Sonuç olarak, ereksiyon sorunlarının erkeğin hayatını olumsuz olarak etkilediği gibi eşinde de cinsel işlev bozukluklara neden olacağından, erkeğin ED'sinin tedavi edilmesi ile aynı zamanda eşinin de cinsel işlev bozukluğunun tedavi edilmiş olacağı aşikardır. FEMALES çalışmasında, eşleri PDE5 inhibitörü kullanan kadınlar, kullanmayanlar ile karşılaştırıldıklarında; arzu, uyarılma ve orgazm gibi cinsel deneyimlerinin daha iyi olduğu ortaya konulmuştur (17). Vardanafil ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, ED nedeniyle 12 hafta vardanafil kullanan erkeklerin eşleri ile plasebo kullanan erkeklerin eşleri kadın cinsel işlev indeksi (FSFI) skorları açısından değerlendirildiğinde, eşleri vardanafil kullanan kadınlarda daha yüksek cinsel güven ve zevk, cinsel yaşam kalitesi ve orgazm skorlarının olduğu saptanmıştır (28). Sildenafil ile yapılan çok merkezli çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise, 180 ED'li erkeğin partnerlerinde ED'nin sildenafil ile tedavisi sonrası FSFI memnuniyet alanı skorlarında ciddi iyileşme olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, ED Inventory of Treatment Satisfaction

partner versiyonu ile de (EDITS-partner) memnuniyette önemli bir iyileşme olduğunu gösterilmiştir (29). Çayan ve ark. larının çalışmasında da, ED nedeniyle sildenafil tedavisi verdikleri erkeklerin eşlerinde cinsel dürtü, lubrikasyon, orgazm ve memnuniyet düzeylerinde önemli bir iyileşme olduğu belirtilmiştir (14).

PDE5 inhibitörleri ile yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, PDE5 inhibitörü kullanan ED'li erkeklerin hem kendilerinde hem de eşlerinde cinsel ilişki memnuniyetinde pozitif ve önemli bir etkinin olduğu görülmektedir. Bu da, PDE5 inhibitörlerinin cinsel işlev bozukluğundan yakınan çiftlerin tedavisinde tercih edilebileceğini göstermektedir.

ED tedavisinde oral farmakoterapinin dışında intrakavernozal enjeksiyon, vakum cihazları ve penil protez implantasyonu da diğer tedavi alternatifleridir. Althof ve ark.ları, ED nedeniyle intrakavernozal enjeksiyon ya da vakum cihazı kullanımının erkeklerin partnerleri üzerindeki cinsel etkilerini araştırmışlar ve intrakavernozal enjeksiyon ve vakum cihazı tedavisinin ereksiyonu düzelttiği ve buna sekonder olarak kadınlardaki cinsel işlevleri de iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır (30,31). Çayan ve ark.ları, ED nedeniyle penil protez implantasyonu yapılan erkeklerin partnerlerinin total FSFI skorlarının anlamlı bir şekilde iyileştiğini göstermişlerdir (14,31).

Birçok kadın, eşlerinde erektil disfonksiyon geliştiğinde cinsel deneyimlerinin bir parçası olacak şekilde ön sevişme ilgili bazı değişiklikler yapmak suretiyle yeni zorluklara adapte olarak cinsel ilişkilerini sürdürebilmektedir. İhtiyaçlarına yönelik olarak ve de yavaş sevişme ile kendileri için iyi bir cinsel deneyim elde edebilmektedirler. Penetrasyon olmadan kendisi ve eşleri ile samimi bir şekilde ilişkilerini devam ettirebilmektedirler. Bu bulgular, ED' si olan erkeklerin tedavisinde teröpatik yaklaşım arayışında olan klinisyenler için sadece medikal tedavinin yeterli olmadığını, cinsel ilişki ile

ilgili bazı pratik önerilerin de yararlı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle klinisyen, ED için medikal tedavi başlarken sadece medikal tedavinin yeterli olmayabileceğini göz önünde bulundurarak çiftlere bazı özel önerilerde de bulunmalıdır (25).

Prematür Ejakülasyonun Kadın Cinsel İşlevlerine Olan Etkisi

Prematür ejakülasyon (PE), erkeklerde sık görülen bir cinsel işlev bozukluğudur ve prevalansı %20-30 aralığındadır. Son zamanlarda yapılan gözlemsel çalışmaların sonuçlarına göre, PE prevalansı, coğrafik lokalizasyon ve etnik kökene göre değişiklik göstermektedir. The Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GSSAB) çalışmasına göre, 40-80 yaş aralığındaki erkeklerde PE prevalansı Orta Doğu' da %12, Güneydoğu Asya'da ise %30'dur (32). Mc Mahon ve ark.ları, Asya- Pasifik bölgesinde olası PE ve PE olan erkek oranını %31 olarak belirtmişlerdir (33). Ahn ve ark.ları, Kore'de PE prevalansını %11; Park ve ark.ları ise, genç ve orta yaş erkeklerde PE prevalansını %27.5 olduğunu saptamışlardır (32,34).

PE, erektil disfonksiyondan farklı olarak bir hastalık veya bir medikal durumla ilişkili değildir ve genç yaştaki erkekleri de etkileyen bir cinsel işlev bozukluğudur (3). PE konusunda günümüze kadar birçok tanımlama yapılmıştır. Uluslararası Cinsel Tıp Dergisi (ISSM), 2013 Kılavuzunda PE; ilk cinsel deneyimden başlayarak, ejakülasyonun daima ve hemen hemen daima vajinal girişten önce veya vajinal girişten sonraki yaklaşık bir dakika içinde oluşmasına yaşam boyu PE; normal bir ejakülasyon işlevi döneminden sonra ejakülasyon geciktirme süresinin sıklıkla üç dakika ve altına inmesine ise kazanılmış PE şeklinde tanımlanmıştır (35).

Prematür ejakülasyon, diğer canlılarda cinsel ilişki sadece üremeye yönelik olduğundan, tüm memeli grupları içerisinde sadece insanı

ilgilendiren bir cinsel işlev bozukluğu ve sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsanlarda cinsel ilişki, üremenin yanında zevk için de yapılmaktadır. İlişkide hem erkeğin hem de kadının tatmin olması önemlidir. PE, kadın orgazmının keşfedilmesiyle beraber bir bozukluk olarak görülmeye başlanmış ve kadın orgazmının sağlanabilmesi için erkeğin prematür ejakülasyonu engellenmeye çalışılmıştır (31,35).

Eşinde prematür ejakülasyon olan kadınlara önemli düzeyde sıkıntısı, kişiler arası zorlukları ve cinsel ilişki ile ilgili memnuniyetsizlikleri olabilmektedir. Son çalışmalar, bütün çiftlerde prematür ejakülasyon ve cinsel memnuniyetsizlik arasında güçlü ilişki ve kişiler arası zorluklarda düşük derecede ilişki olduğu belirtilmektedir. Bu sıkıntının gerçek nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ejakülasyon kontrolünün yetersizliği mi yoksa ejakülasyon süresinin kısalığı mı sıkıntı nedeni olduğu ya da PE'nin dolaylı etkisiyle erkekte oluşan, "eşinin ihtiyaçlarını karşılayamama korkusunun mu", sorunun nedeni olduğu net değildir (36). Fakat, erkekte oluşan, eşinin cinsel ihtiyacını karşılayamama korkusu durumu daha da kötüleştirmekte ve erkekte ilişkiden kaçınmaya kadar varan sorunlara neden olmaktadır. PE yakınması olan erkekte eşinin bu durumdan rahatsızlık duyması, PE için erkeğin tedavi arayışına girmesinin en önemli nedenidir.

PE, erkeklerde özgüven kaybına, kendisinde ve partnerinde cinsel tatminsizliğe, cinsellikten kaçınmaya, psikolojik sorunlara ve hayat kalitesinde bozulmaya neden olabilmektedir. PE ve hatta sadece kısa ilişki süresinin (tanımlanabilir PE yokluğunda), erkekler ve onların kadın partnerlerinde azalmış memnuniyet ile ilişkili olduğu bulunmuştur (36-39). Kadınlara orgazm süreleri kişiden kişiye değişkenlik gösterdiğinden dolayı, kadınların büyük birçoğunun anorgazmik olduğu ya da sadece penetrasyonun orgazm için yeterli olmadığını belirtmektedir. İlişki süresini uzun tercih eden kadınlar, erkeğin

boşalmasını kontrol edememesinin orgazm sıklığı ve iyi orgazm açısından kendilerinde sıkıntı oluşturduğunu belirtmektedirler (36). 152 çiftin katılımıyla yapılan bir çalışmada, ideal ilişki süresini kadınlar 14.34 dakika, erkekler 18.45 dakika olarak belirtmişlerdir (40).

Birçok çalışma, eşlerinde PE olan kadınlarda olmayanlara göre önemli derecede kötü cinsel işlev olduğunu ortaya koymuştur (3,41). Hobbs ve ark.ları, PE'li erkeklerin partnerlerinin %77.7'sinde en az bir cinsel işlev bozukluğu görülürken, kontrol grubunda bu oranın %42.7 olduğunu belirtmişlerdir. PE'li erkeklerin partnerlerinde en sık cinsel problemler, uyarılmadığı (%55,2) ve orgazm (%51,9) bozuklukları gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, PE'li erkeklerin partnerlerinin kontrol grubundakilere göre daha zayıf cinsel yaşam kalitesine ve cinsel ilişkiye sahip oldukları ortaya konulmuştur (3). Farklı ülkelerden 20-50 yaş arası 1453 kadının katılımıyla yapılan bir anket çalışmasında; ilişki memnuniyeti ve kalitesi, cinsel işlevler ve tatmin sorgulanarak kadın bakış açısıyla PE araştırılmış. Ciddi cinsel problemleri olmayan kadınların bile ejakülasyon kontrolünün önemli olduğunu ve prematür ejakülasyon ile ilişkili ciddi sıkıntılara sahip oldukları saptanmıştır. Kadınlar cinsel sıkıntı nedeni olarak erkeklerin dikkat eksikliğini ve odaklanmamalarını %47,6; penetrasyon ile ejakülasyon arasındaki sürenin kısalığını %39,9 ve ejakülasyon kontrolünün olmamasını %24.1 olarak belirtmişlerdir. Çalışmaya katılan kadınların yaklaşık dörtte biri (%22,8) erkeğin ejakülasyon probleminin ayrılığa neden olduğunu bildirmiştir (36).

Cinsel işlev bozukluğu olan kadınlar sorgulandığında, bir kısmında nedenin partnerinin ejakülasyon bozukluğu olduğu saptanmaktadır. Riley ve Riley yaptıkları bir veri tabanı incelemesinde, cinsel problemleri olan kadınların partnerlerinde yüksek oranda (%21,8) PE olduğunu tespit etmişlerdir. Cinsel istek bozukluğu olan kadınların %29,9'unun, uyarılma ve

lubrikasyon bozukluğu olanların %42,7'sinin, anorgazmi olanların %47,8'inin ve seksten hoşlanmayanların %51,5'inin eşlerinde PE olduğu saptanmıştır (31,42). Yapılan bir çalışmada PE'li erkeklerin eşleriyle PE'si olmayanların eşlerinin FSFI skorları karşılaştırılmış. PE'si olmayan erkeklerin eşlerinin total FSFI skorları 6.10 ± 5.41 , PE'li erkeklerin eşlerinin ise 22.42 ± 4.50 olduğu bulunmuştur (43).

Eşlerinde prematür ejakülasyon olan kadınlar, daha yüksek düzeyde cinsel memnuniyetsizliğe ve negatif emosyonel etkilere sahiptir. Bu kadınlarda cinsel yaşam kalitelerinde düşüklük ve cinsel ilişkilerinde zayıflık görülmektedir. Bu durum, kadının kendisindeki cinsel işlev bozukluğunun yansımından ya da eşinin PE'sinden dolayı kendi arzu, heyecan ve tatminini yaşayamamasından kaynaklanabilmektedir. PE'li erkeğin eşindeki memnuniyetsizlik sadece psikolojik olmayabilmekte, eşinin prematür ejakülasyonunun ve cinsel performansı ile ilişkili bozulmuş samimiyet ve hayal kırıklığının bir sonucu da olabilmektedir (3).

PE Tedavisinin Kadın Cinsel İşlev Bozukluklarına Etkisi

Kadın cinsel işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde PE önemli bir yere sahiptir. Erkeklerdeki PE tedavi edildiğinde; sadece erkeğin anksiyetesi, ilişkiye olan isteksizliği ve ilişkiden kaçınma davranışı ortadan kalkmakla kalmayıp aynı zamanda partnerinin de cinsel hayatı olumlu yönde etkilenmektedir. Bu konuda fazla çalışma olmamakla birlikte Althof ve ark.larının, prematür ejakülasyonu klomipramin ile tedavi ettikleri 15 çiftlik çift kör çapraz çalışmada, hastalarında sadece boşalmayı geciktirmeme zamanının iyileşmediği aynı zamanda erkeklerin ve partnerlerinin, yaşadıkları intrakoital orgazm düzeyinde de iyileşme ile cinsel memnuniyet skorlarında önemli düzelmeye olduğu bulunmuşlar (31,44).

Prematüre ejakülasyon, erkek ve cinsel eş üzerinde ED kadar etkili ve yüksek düzeyde psikolojik sıkıntı oluşturan bir durumdur. PE'nin daha iyi tanınması, bir çift problemi olarak kabul edilmesi ve daha fazla cesaret ile etkili tedavilere ulaşılabilmesi, yaşam kalitesi ve ilişkiler üzerindeki PE'nin olumsuz etkisini önemli ölçüde azaltabilecektir.

Sonuç olarak, kadın cinsel işlev bozukluğuna neden olabilecek çok sayıda faktörün olduğunu bilmekteyiz. Fakat bunlardan en önemlilerinden birisinin, erkekteki cinsel işlev bozukluklarının olduğunu unutmamalıyız. Cinsellik, çiftler arasında ve aile mutluluğunda önemli bir yer tutmaktadır. Eşlerden birinde ki cinsel işlev bozukluğu diğerinde de bir cinsel işlev bozukluğuna neden olabilmektedir. Cinsel işlev bozuklukları değerlendirilirken eşler birlikte değerlendirilmelidir. Kadınlarda cinsel işlev bozukluğu nedenleri araştırılırken sadece kadın sorgulanmamalı, erkek partnerinin cinsel durumu da sorgulanmalıdır. Aynı şekilde cinsel işlev bozukluğu olan bir erkek hasta geldiğinde mutlaka eşinin de cinsel işlevleri sorgulanmalıdır. Çiftlerden birinde ki cinsel işlev bozukluğu tedavi edildiğinde eşinin de cinsel işlevlerinin olumlu yönde etkileneceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, erkek ya da kadın cinsel işlev bozuklukları birlikte ele alınmalı ve birlikte tedavi edilmelidir. Erkeklerde en sık görülen cinsel işlev bozuklukları olan ED ve PE'dir. Çalışmalarda, genellikle bu rahatsızlıkların tedavisinde sadece erkek faktörü üzerinde durulmuştur. ED ve PE'nin, aynı zamanda cinsel eşlerinde de cinsel işlev bozukluk nedeni olabileceği akılda tutulmalıdır ve bizler ED ve PE'nin tedavisini yaptığımızda bu kişilerin eşlerini de tedavi edebileceğimizi göz önünde bulundurmalıyız.

Kaynaklar

1. Frank JE, Mistretta P, Will J. Diagnosis and Treatment of Female Sexual Dysfunction. Am Fam Physician 2008;77(5):635-642

- Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ*. 2005;172(10):1327-1333.
- Hobbs K, Symonds T, Abraham L, May K, Morris MF. Sexual dysfunction in partners of men with premature ejaculation *Int J Impot Res*. 2008 Sep-Oct;20(5):512-7
- Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1598-1607
- Fugl-Meyer AR, Sjögren Fugl-Meyer K. Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year-old Swedes. *Scand J Sexol* 1999; 2:79-105.
- Bella AJ, Lue F. Male Sexual Dysfunction. In: Tanagho EA, McAninch JW eds. *Smith's General Urology*. 17th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2008. P. 589-610
- Derogatis LR, Meyer JK, Gallant BW. Distinctions between male and female invested partners in sexual disorders. *American Journal of Psychiatry* 1977;134(4): 385-390.
- Davison SL, Bell RJ, LaChina M, Holden SM, Davis, S. R. The relationship between self-reported sexual satisfaction and general well-being in women. *J Sex Med* 2009;6(10):2690-7.
- Stephenson KR, Meston CM. The Conditional Importance of Sex: Exploring the Association Between Sexual Well-Being and Life Satisfaction. *J Sex Marital Ther* 2015;41(1):25-38
- Frank E, Anderson C, Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in "normal" couples. *N Engl J Med* 1978;299(3):111-5.
- Leiblum SR. After sildenafil: Bridging the gap between pharmacologic treatment and satisfying sexual relationships. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(5):17-22.
- NIH Consensus Conference. Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence. *Journal of the American Medical Association*, 1993; 270: 83-90.
- Hehemann MC, Kashanian JA. Can lifestyle modification affect men's erectile function? *Transl Androl Urol*. 2016;5(2):187-94.
- Cayan S, Bozlu M, Canpolat B, Akbay E. The assessment of sexual functions in women with male partners complaining of erectile dysfunction: Does treatment of male sexual dysfunction improve female partner's sexual functions? *J Sex Marital Ther* 2004;30:333-41.
- Greenstein A, Abramov L, Matzkin H, Chen J. Sexual dysfunction in women partners of men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006; 18: 44-46.
- Chevret M, Jaudinot E, Sullivan K, Marrel A, De Gendre AS. Impact of erectile dysfunction (ED) on sexual life of female partners: Assessment with the Index of Sexual Life (ISL) questionnaire. *J Sex Marital Ther* 2004;30:157-72.
- Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, Sand M, Goldstein I. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: The female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. *J Sex Med* 2005;2(5):675-84.
- Blumel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Romero H, Aprikian D, Sarra S. Impairment of sexual activity in middle-aged women in Chile. *Menopause* 2004;11:78-81.
- Koskimaki J, Hakama M, Huhtala H, Tammela TL. Effect of erectile dysfunction on frequency of intercourse: A population based prevalence study in Finland. *J Urol* 2000;164:367-70
- Speckens AE, Hengeveld MW, Nijeholt G, van Hemert AM, Hawton KE. Psychosexual functioning of partners of men with presumed non-organic erectile dysfunction: Cause or consequence of the disorder? *Arch Sex Behav* 1995;24:157-72.
- Renshaw D. Coping with an impotent husband. *Illinois Medical Journal* 1981;159(1):29-33.
- Goldstein I, Fisher WA, Sand M, et al. Women's sexual function improves when partners are administered vardenafil for erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2005; 2: 819-832.
- Conaglen HM, Williamson AR, Conaglen JV. Effect of erectile dysfunction medications on coexisting sexual dysfunctions in couples: Partners' Preference Study. *Sexual and Relationship Therapy* 2009; 24: 316-332.
- Conaglen HM, O'Connor EJ, McCabe MP, Conaglen JV. An Investigation of Sexual Dysfunction in Female Partners of Men with Erectile Dysfunction: How Interviews Expand on Questionnaire Responses. *Int J Impot Res*. 2010;22(6):355-362.
- Conaglen HM, Conaglen JV. The impact of erectile dysfunction on female partners: a qualitative investigation. *Sexual and Relationship Therapy* Vol. 2008; 23(2): 147-156
- McCabe M.P, Matic H. Erectile dysfunction and relationships: Views of men with erectile dysfunction and their partners. *Sexual and Relationship Therapy*, 2008; 23: 51-60.
- Goldstein I, Lue T.F, Padma-Nathan, H, Rosen R.C, Steers W.D, Wicker P.A. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 1998; 338: 1397- 1404.
- Fisher W, Rosen R, Brock G, et al. Vardenafil improves treatment satisfaction and sexual pleasure in men with erectile dysfunction and their partners. *Eur Urol* 2005;138(suppl 4):A543
- Heiman JR, Talley DR, Bailen JL, et al. Sexual function and satisfaction in heterosexual couples when men are administered sildenafil citrate (Viagra) for erectile dysfunction: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2007;114(4):437-47.
- Althof SE, Turner LA, Levine SB, Bodner D, Kursh ED, Resnick MI. Through the eyes of women: The sexual and psychological responses of women to

- their partner's treatment with self-injection or external vacuum therapy. *Journal of Urology* 1992; 147(4):1024–1027.
31. Efe E. Erkek Cinsel İşlev Bozukluklarının Partnerinin Cinsel Yaşamı Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri*. 2015;8(3):62-6
 32. Park HJ, Park JK, Park K, et al. Prevalence of premature ejaculation in young and middle-aged men in Korea: a multicenter internet-based survey from the Korean Andrological Society. *Asian J Androl* 2010; 12:880-9
 33. McMahon CG, Lee G, Park JK, Adaikan PG. Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region. *J Sex Med* 2012;9:454-65
 34. Ahn TY, Park JK, Lee SW, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Korean men: results of an epidemiological study. *J Sex Med* 2007;4:1269-76
 35. Şimşek A, Kandemir E. Prematür ejakülasyona güncel bakış ve tedavisindeki yenilikler. *Adroloji Bülteni* 2014; 56(1): 1-7
 36. Burri A, Giuliano F, McMahon C, Porst H. Femalepartner's perception of premature ejaculation and its impact on relationship breakups, relationship quality, and sexual satisfaction. *J Sex Med* 2014;11(9):2243–55.
 37. Martin-Morales A, Gutierrez-Hernandez P, Romero-Otero J, Romero-Martin JA. Duration of erection: Does it really matter? A randomized, double-blind clinical trial to assess the impact of vardenafil ODT on duration of erection and its correlation with patients' and partners' sexual quality of life and duration of intercourse: The VADEOPEN study. *J Sex Med* 2014;11(6):1527–38.
 38. Brody S, Weiss P. Vaginal orgasm is associated with vaginal (not clitoral) sex education, focusing mental attention on vaginal sensations, intercourse duration, and a preference for a longer penis. *J Sex Med* 2010;7(8):2774–81.
 39. Weiss P, Brody S. Women's partnered orgasm consistency is associated with greater duration of penile-vaginal intercourse but not of foreplay. *J Sex Med* 2009;6(1):135–41.
 40. Miller SA, Byers ES. Actual and desired duration of foreplay and intercourse: Discordance and misperceptions within heterosexual couples. *J Sex Res* 2004;41:301–9.
 41. Hartmann U, Schedlowski M, Krüger TH. Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: Differences between dysfunctional and functional men. *World J Urol* 2005; 23:93–101.
 42. Riley A, Riley E. Premature ejaculation: presentation and associations. An audit of patients. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1482–1487.
 43. Hwang I, Yang DO, Park K. Self-Reported Prevalence of and Attitudes toward Premature Ejaculation in a Community-Based Study of Married Couples. *World J Mens Health*. 2013 ;31(1):70-5
 44. Althof SE, Levine SB, Corty EW, Risen CB, Stern EB, Kurit DM. A double-blind cross over trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(9): 402–407.

Kadın Cinselliği ve Yaşam Boyunca Değişimi

26

Levent Gürkan

İçindekiler

Giriş	449
Ergenlikte Cinsellik	449
Gebelik ve Gebelik Sonrası Erken Dönemde Cinsellik	452
Orta Yaşta Kadın Cinselliği	454
Menopozda Kadın Cinselliği	455
Sonuç	458
Kaynaklar	458

GİRİŞ

Kadın cinselliği, çok boyutlu bir sorundur ve biyopsikososyal faktörlerin kompleks etkileşmesi ile hem cinsellikle ilgili sorunların hem de bu sorunların yaratacağı kaygı ve sıkıntının düzeyinde belirleyici olmaktadır. Bütün cinsel yaşam boyunca kişisel ve kişiler arası ilişkilerde yaşananlar nöroendokrin ve nörovasküler yol arklarını biçimlendirmektedir ve bu durum genetik ve epigenetik mekanizmalara dayanmaktadır (1). Yaşamı boyunca kadının karşılaştığı olaylar onun cinselliğini şekillendirecektir. Bu yazıda, tüm olayları kapsamak mümkün olmasa da

kadın yaşamının en önemli dönemlerindeki kadın cinselliği, yayınlanmış makaleler eşliğinde irdelenmeye çalışılmıştır.

ERGENLİKTE CİNSELLİK

Bir kadının, cinselliği ile ilk defa tanıştığı ergenlik dönemindeki en sık cinsel uygulaması masturbasyon'dur (2). Cinsel gelişimde son derece önemli bir basamak olmasına rağmen, çoğunlukla cinsel eğitimden bilimsel araştırmalara kadar göz ardı edilen masturbasyonun, uygulama oranları kültürler arasında büyük farklılıklar göstermektedir ve ABD'deki liberal

kesimde yapılan kesitlemelerde karşılaşılan %85 gibi yüksek değerlerden(2) Çin'in erkek hakim kesimlerinde %13 gibi düşük değerlere(3) kadar geniş bir yelpazeyi içermektedir. Hangi kültürde olursa olsun masturbasyon uygulamaları hakkında olan bazı ortak ayrıntılar dikkat çekicidir. En belirgin olanı, kadınların hemen her kültürde erkeklerden daha seyrek masturbasyon yaptıklarıdır. Bu durumu açıklamaya yönelik birçok açıklama yapılmıştır. En yaygın kabul gören teorilerden biri olan "cinsel kurgulama", temel olarak cinselliğe yaklaşımda erkeğin daha haz odaklı iken kadın için cinselliğin daha ilişki temelli olduğuna dikkat çekmektedir (4). Bu durumda erkek, haz duyacağı mekanik masturbasyona daha fazla eğilim gösterip hazza yönelirken, kadının ise sonunda bir ilişki ödülü elde edemeyeceği masturbasyona aynı derecede yönelmemesi anlaşılabilir bir durum olarak görülmektedir. Plante'nin bu konudaki açıklaması ise, daha çok her iki cinsin cinsellikleri ile tanışmalarına odaklanmaktadır (5). Buna göre, cinselliği ile haz veren meni gelişile tanışan erkeğe kıyasla cinselliği ile kanama ve ağrı ile karşılaşan kadının masturbasyona daha az ilgi göstermesi beklenecek bir sonuçtur. Burada ilginç olan noktalardan birisi, ergenlerin de kadın-erkek arasındaki bu farkın bilincinde olmalarıdır (6). Hangi teori kurulursa kurulsun, kadınların bağımsızlığı arttıkça, bir dine bağımlılık azaldıkça ve sosyal güç düzeyindeki eşitlik arttıkça kadınlarla erkekler arasındaki masturbasyon sıklığındaki fark belirgin olarak azalmaktadır (7). Yine de, kadın ve erkeğin masturbasyona yaklaşımlarındaki mevcut belirgin farklılıklar korunmaktadır. Kadınlara odaklandığımızda, beklendiği gibi masturbasyon sırasında erkeklerden daha sık obje kullanan kadınlarda obje kullanım oranı ortalama %46,3 düzeyindedir ve bu oran gençlerde daha azken, ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır (8). Yine, şaşırtıcı bir şekilde düzenli bir cinsel eşi olan erkeklerde masturbasyon sıklığı azalırken

kadınlarda bu durumun, sıklığı belirgin olarak etkilemediği görülmektedir (2). Her ne kadar masturbasyon sırasında yaşanan orgazm, bir sonraki masturbasyon isteğini tetikleyerek sıklığı arttırsa da sık masturbasyon yapan ve masturbasyon sırasında düzenli orgazm yaşayan kadınlar bile %72 oranında en keyifli orgazmlarını başka yollarla yaşadıklarını belirtmişlerdir. Bu, muhtemelen mekanik olan bu uygulamanın eşli yaşanan orgazmda olduğu gibi bir ilişki doygunluğu yaratmamasından kaynaklanıyor olabilmektedir (9).

Romantik ilişki yaşanan partnerin, kişinin dış görünüşü ile ilgili söylediklerinin kadının özgüveni, cinsel gücü ve vücudunu kabullenmesi üzerine çok büyük etkilerinin olduğu (10) ergenlik dönemi, genellikle cinsel ilişki ile de ilk defa tanışılan dönemdir. Yurtdışı veriler göz önüne alındığında 12 yaşına gelmiş ergenlerden sadece %2'si bir tür cinsellik yaşamışken 15 yaşına gelmişlerde bu oran %16'ya, 16 yaşına gelmişlerde yaklaşık %30'a, 17 yaşında %48'e, 18 yaşına gelmişlerde %61'e ve 19 yaşına gelmişlerde de %71'e ulaşmaktadır (11).

Türkiye'de bu konudaki veriler daha kısıtlı olmasına rağmen, Türkiye Nüfus ve Sağlık Çalışmasının (TNSA) 1998 tarihli verisinde, erkekler için cinselliğe başlama yaşı kentlerde 18,8 iken, kızlarda yerel çalışmalarda 19 yaş olarak tespit edilmiştir (12). Sağlık Bakanlığı yayınlarından da bu yaşın düşmekte olduğuna dair yorumlarda bulunulmasına rağmen (13), 2006 yılında Cinsel Eğitim ve Araştırma Derneğinin (CETAD) yaptığı araştırmada; erkekler için cinselliğe başlama yaşı 18 Kadınlar için ise 18,5 olarak tespit edilmiştir. 2010 Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması raporunda ise 15-24 yaş grubunda ilk cinsel ilişkisini yaşamış olanların oranı %48'e çıkmıştır (14).

Türkiye'deki bu ilk cinsel aktivite yaşının düşmesi yönündeki eğilime rağmen, Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı çalışmalar son yıllarda bu eğilimin tersine döndüğünü ve 1995 yı-

ında hiç evlenmemiş kadınlarda cinsel ilişkiye girmiş oranını %19'ken bu oranın 2006-2008'de %11'e düştüğü ve cinsel ilişkiye başlama yaşının tekrar yükseldiğini ortaya koymaktadır (15).

Erken yaşta cinsel ilişki kuran bu ergen kadınlar, eş olarak %70 oranında uzun süreli ilişkide oldukları erkekleri seçmektedirler ve ilk cinsel ilişkilerini isteyerek kurmaktadır. Kendi isteği dışında ilk cinsel ilişkisini yaşamış kadın ergen oranı %11'ler düzeyindedir (16).

İlginç bir noktada, aynı araştırmada 18-19 yaş grubundaki kadınların %8'i kendini homocinsel veya bicinsel olarak tanımlarken, %12'si kendi cinsiyetinde biri ile cinsel temas tanımlamaktadır. Bu da, bu dönemde kurulan cinsel ilişkilerin, deneysel yapısı açısından altı çizilmesi gereken bir veridir (15).

Bu dönemde; genç yaş, partner desteği, bir gün önce cinsel ilişkide bulunmuş olmak, bir önceki haftada sık cinsel ilişkide bulunmak ve mutlu ruh halinin cinsel aktiviteyi olumlu olarak etkilediği görülmektedir (16).

Dünyadaki obezite eğiliminin artması ile kızlarda cinsel olgunlaşma, erkeklerin aksine daha erken yaşlara gerilemektedir. Son zamanlarda yayınlanmış bir makalede, vücut kitle indeksinin (BMI) artması ile; meme gelişmesi, iskelet yaşının ilerlemesi, pubik kıllanmada artış ve insülin direncinde artış olduğu görülmektedir. İnsülin direncinde artış, aynı zamanda over hacimlerindeki artış ile paralellik göstermektedir (17).

Ne yazık ki, bu cinsel olgunlaşmaya, prefrontal korteks olgunlaşması aynı hızla eşlik etmemektedir ve sekonder seks karakterleri gelişerek olgun görünüm kazanan bu çocuklar yoğun olarak sosyal ve duygusal etki altında kaldıkları bu dönemde bu baskıları dengelemek için yeterli içsel donanıma sahip olmadıklarından riskli davranışlar gösterebilmektedirler (18). Ergenlikte, ödüllendirme ile ilişkili beyin bölümleri yüksek duyarlılığa sahipken, kontrol ile ilgili prefrontal alanlar 20'li yaşların başları-

na kadar tam olgunluğa erişmemektedir. Böyle bir dengesizlik, hemen elde edilecek kazancın uzun dönemde karşılaşılabilecek zararlara rağmen tercih edilmesine yol açmaktadır (19). Bu tür yüksek riskli kararlara yol açabilecek nöronal aktivitenin objektif olarak ortaya konulması için işlevsel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları yapılmaktadır, fakat bu henüz sadece deneysel kullanım aşamasındadır (20).

Bir anlamda ergenin beyinde çalışmayan kontrol merkezinin görevini üstlenerek kuralara uyması konusuna yaptırımcı tavırlar gösteren ebeveynlerinin dikkatli gözetimi altında olan ve bunu da bilen ergenlerde cinsel ilişkiye girme yaşı, doğum kontrol yöntemi kullanımı ve prezervatif kullanımı artmakta iken (21), ebeveyn gözetiminden uzak olarak ülke dışında tatil amaçlı seyahat edenlerde ağır alkol tüketimi ile de artan, duygusal bağ içermeyen gerçekleştirilen cinsel ilişkilerin daha sık görüldüğü ve bu riskli ilişki tipinde dahi prezervatif kullanım oranının %52'lere düştüğü tespit edilmiştir (22).

Benzer bir şekilde, ilk cinsel ilişkide alkol kullanımı da gençlerde riskli partner seçimine, cinsel ilişkinin daha negatif olarak değerlendirilmesine ve ilişkinin kadının rızası göz önüne alınmaksızın gerçekleşmesine neden olmaktadır. Şaşırtıcı şekilde, alkol kullanımı ile prezervatif kullanımı arasında olumsuz bir ilişki bulunmamıştır (23).

Bunların dışında, 18-19 yaş grubunda yapılan bir çalışmada, ilgi çekici bir şekilde ergenlerin kiloları arttıkça, bir yılda cinsel ilişkiye girdikleri hafta sayısı değişmemesine rağmen, düzenli doğum kontrol yöntemi kullanımlarının anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür. Bu, ergenlerde kilo arttıkça azalan özgüvenin bir sonucu olabileceği gibi obezitenin temel nedenlerinden biri olan yoksulluğun beraberinde getirdiği düzenli doğum kontrol yöntemlerine ulaşmadaki güçlük veya ekonomik yetersizlik de olabilmektedir (24).

Sonuç olarak, nedeni ne olursa olsun bu tür riskli cinsel ilişkilerin en önemli istenmeyen sonuçlarından biri olan erken gebelik, Türkiye'de de ciddi bir sorundur. TNSA-2003 (25) verilerine göre 19 yaşına gelmiş her 5 kadından biri, ya ilk çocuğunu doğurmuş ya da ilk çocuğuna gebedir. Erken gebelik, sadece sosyal bir sorun olarak kabul edilmemektedir. Adolesan dönem gebeliği, daha sık olarak gebeliğin hipertansif hastalığı ve prematür veya düşük doğum tartılı bebekler ile ilişkilidir. Belki daha da önemli bir nokta, bu adolesan annelerin bebekleri büyüdüklerinde daha sık uyuşturucu kullanmakta, daha sık evden kaçmakta, daha sık suç işlemekte ve bunların ötesinde kendileri de daha sık adolesan dönemde gebe kalıp çocuk doğurmakta ve bu şekilde döngü tekrarlanmaktadır (26).

Bu sorun, erişkinler tarafından ciddi bir sorun olarak görülse de, adolesanların aynı şekilde hissetmediği yine şaşırtıcı olarak karşımıza çıkmaktadır. ABD kaynaklı bir çalışmada, cinsel aktif her 7 adolesandan birinin gebeliğe pozitif yaklaştığını göstermiştir. Ayrıntılarına inildiğinde görülmektedir ki, gebeliğe pozitif yaklaşanlar; daha fazla sosyal güvenliğe sahiptir, daha yoksuldu, menarşi daha erken yaşta yaşamıştır ve daha az oranda cinsel ilişkiye zorlanma yüküleri bulunmaktadır (27).

Bu yaşlardaki beklenmedik gebelikler, beraberinde kürtaj gerçeğini de getirmektedir. ABD'de sadece 2010 yılında 155.000'in üzerinde kürtaj ve bunların da %5'i adolesanlarda gerçekleştirilirken, ülkemizde de sağlık bakanlığı verilerine göre, yıllık yasal olarak kayıtlı 70000 civarında kürtaj gerçekleştirilmektedir (28).

Kürtaj, kadınlar için ciddi psikolojik yükü de beraberinde getirmektedir. Bu deneyimi yaşamış çiftlerdeki ilişkiler incelendiğinde, ciddi ilişkisel ve cinsel problemler yaşandığı görülmektedir. 2004'te Rue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Rus örneklerin %6,2'si ve Amerikan

örneklerin %24'ü doğrudan kürtaj deneyimine bağlı oldukları cinsel işlev bozukluğu yaşamaktadırlar (29). Benzer bir şekilde İsviçre kaynaklı bir çalışmada da, kürtajdan 6 ay sonra incelenen çiftlerde %31 oranında cinsel işlev bozukluğu olduğu ortaya konmuştur. Bir yıl sonrasına baktığımızda ise çiftlerin %5 ile 20'sinde hala cinsel işlev bozukluğu olduğu görülmüştür (30). Bu çalışmalarda en sık etkilenen cinsel işlev bileşenlerinin; cinsel istek, cinsel istek sıklığı, orgazm kapasitesi ve cinsel tatmin olduğu görülmektedir. Yine benzer bir şekilde, daha yeni bir çalışmada kürtaj deneyimine uyum sağlamakta zorluk çeken kadınların %30 ila 50'sinde, kürtajdan hemen sonra başlayan ve üç aydan uzun süren cinsel ilişkiden zevk alamama, artmış ağrı ve cinsel ilişkiden hatta genel olarak erkeklerden kaçınmayı da içerecek şekilde cinsel işlev bozukluğu olduğu görülmektedir (31). Dikkat çekici bir şekilde, bu konuda ne olduğuna dair yaygın literatür varken neden olduğuna dair çok daha kısıtlı araştırma yapılmıştır. Neden sorusunun cevabı olarak en dikkat çekici öğeler; değersiz hissetme, yas ve partner'den yetersiz destek almış olma hissi olarak ortaya çıkmaktadır (32). İstemsiz bebek kayıplarında ortaya çıkan %60'lar düzeyindeki cinsel işlev bozukluğu göz önüne alındığında, ortak karara dayanan kürtajın görece olarak cinsel işlevi daha az etkilediği söylenebilmektedir.

GEBELİK VE GEBELİK SONRASI ERKEN DÖNEMDE CİNSELLİK

Gebelik, kadın cinselliğinin bir sonucu olması yanında cinselliği hem fizyolojik hem de psikolojik olarak çok boyutlu bir şekilde etkilemektedir.

Oldukça yeni yapılmış bir başka çalışmada, üçüncü trimesterde daha belirgin olarak tüm gebelik boyunca artan bir şekilde istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm ve tatmin skorlarında düşüş gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, cinsel

ilişki sıklığı belirgin olarak düşmektedir. Bunun nedeni incelendiğinde; azalmış cinsel istek, partnerin isteksizliği ve gebeliğe bağlı dış görünümdeki değişiklikler kendini ana sebepler olarak göstermektedir. Bu dönemde doyurucu olmayan partner ilişkisi, cinsel ilişkinin kalitesini etkileyen önemli bir başka faktör olarak dikkat çekmektedir (33).

İlgi çekici nokta, bazı yayınlarda gebeliğin ilerlemesinin cinsel ilişki sıklığının azalmasında tek bağımsız faktör olarak ortaya çıktığı gözlenmektedir. %58 gibi yüksek bir oranda, kadınlar cinsel isteklerinde bir azalma tarif ederken, %49'unun cinsel ilişkinin gebeliğe zarar vereceğini düşünmesi dikkate değerdir. Bu endişe, gebelik ilerledikçe artmaktadır. Bu endişeye sahip kadınlardan sadece %29'u doktorları ile bu konuyu konuşmaktadır (34).

188 gebenin değerlendirildiği bir başka çalışmada, en sık cinsel ilişkinin %44,7 ile ilk trimesterde gerçekleşirken bunu %35,6 ile ikinci trimesterin takip ettiğini görmekteyiz. Sadece %10,1 gebe, en sık olarak üçüncü trimesterde ilişkiye girdiklerini belirtmişlerdir. İncelenen kadınlardan %55'i, üçüncü trimesterde cinsel aktivitede bir düşüş tarif etmiştir. Bu grupta cinsel ilişkiden korku %23,4 oranında görülmektedir. İncelenen kadınlardan %48,4'ü, cinsel doyumda ve %38,8'i, cinsel istekte bir değişiklik tarif etmezken, %27,7'si, cinsel doyumda ve %32,5'i, istekte azalma tarif etmiştir. Uygulanan ilişki şeklinde %98,3 ile vajinal ilişki birinci sırayı alırken çiftlerden %38,1'i oral seksi, %20,4'ü masturbasyonu ve %6,6'sı ise çoğu Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı tarafından önerilmemesine rağmen anal ilişkiyi tercih etmiştir (35).

Gebelik döneminde cinsellik konusunda Türkiye'den yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, dünya literatürü ile uyumlu şekilde birinci ve ikinci trimesterlerde incelenen gebelerde benzer kadın cinsel işlev indeksi (FSFI) skorları görülürken üçüncü timesterde skorda belir-

gin bir düşme olduğu dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın dikkat çekici bir başka yönü ise, gebelerin; testosteron, serbest testosteron ve dihidroepiandro-sterone açısından incelenmesinde bu ölçümlerin hiçbir trimesterde cinsel işlev ile korelasyon göstermemesidir. Bu bulgu, cinselliği esas etkileyen faktörlerin hormonal olmasından çok genel fiziksel sağlık, dış görünüm algısı ve özgüven kaynaklı olduğuna işaret etmektedir (36).

Oldukça yakın tarihte Türkiye'den yapılmış bir başka çalışmada gebelik döneminde benzer bulgular ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre; hamilelik döneminde cinsel ilişki sıklığı (haftada 3,07'den 2,4'e) masturbasyon oranı (%4,9'dan %3,6'ya) ve libido skoru (7,31+/-0,04'ten 6,38+/-0,04'e) düşerken, hiç orgazm olmamış kadın oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktadır (%10,8'den %21,7'ye). Gebelik öncesinde olduğu gibi gebelik döneminde de cinsel ilişkiyi başlatan tarafın erkek olduğu saptanmış (37).

Doğum sırasında doğum şekli ve genital organ yaralanmasının gebelik sonrası cinsel işlevlere etkisi de kapsamlı olarak araştırılmıştır. Özellikle doğum şekli, klinik uygulamalar açısından da yol gösterici olacağından yaygın araştırma konusu olmuştur ama sonuçlar tutarlı değildir. Bunun arkasındaki sebep, muhtemelen cinsel ilişkiyi etkileyecek yaş, kaçınıcı doğum olduğu, komorbiditeler gibi faktörlerin sonuçları bulanıklaştırması ve geçerli sorgulama formlarının her zaman kullanılmamasıdır (38). Bunun yanında birçok çalışma, kadının gebe kalmadan önceki cinsel işlevini değerlendirmemektedir, oysa ki Türkiye'den yapılan oldukça yeni tarihli bir çalışmada gösterilmiştir ki, gebelik öncesi cinsel işlev bozukluğu yaşayan kadınlar gebelik ve gebelik sonrası dönemde de daha çok cinsel sorun yaşamaya eğilimlidirler (39). Doğumdan sonraki 3. ayda kadınlar değerlendirildiklerinde, sezaryen doğum yapanlarda cinsel işlev bozukluğunun

vajinal doğum yapanlara göre daha az görül-
mekte olduğu ve bunların daha kısa sürede
cinselliğe başladıkları vurgulanmıştır. Bu fark,
birinci yılda ortadan kalkmaktadır. Tayland
kaynaklı epizyotomi ile doğum yapmış kadın-
larda cinsel işlevin değerlendirildiği çalışmada;
3. ayda cinsel işlev bozukluğu %66,7 oranın-
da görülürken, bu oran 6. ayda %31,0'a ve 12.
ayda 14,9'a düşmektedir (40). Bunun arkasında
yatan sebebin, perineal hasarın yarattığı cinsel
birleşme sırasında oluşan ağrının olduğu
düşünülmektedir. Vajinal doğum yapanlar ara-
sında, forseps ve vakum kullanımının gerekli
olduğu operatif vajinal doğumların en yüksek
cinsel işlev bozukluğu ile sonuçlandığı görül-
mektedir (41). Bunun aksine, epizyotomi yapılmamış
veya doğum sırasında spontan perineal yırtık
gelişmemiş kadınlarda ise perineal ağrı daha az
olmakta ve bu kadınlar daha kısa sürede cinsel
aktiviteye geri dönmektedirler (42). Hatta son
dönemlerde yapılmış çalışmalarda, perinenin
korunduğu spontan vajinal doğum yapmış kadınların
sezaryen geçirmiş kadınlardan dahi daha erken
cinsel aktiviteye döndükleri yönünde yayınlar
artmaktadır (43). Vajinal doğumun, perineal
hasar dışında pudental sinire de özellikle, doğumun
ikinci basamağının uzadığı durumlarda bası sonucu
hasar vererek doğumdan sonra sinirin rejenere
olması için gereken 2 ila 6 aylık dönemde cinsel
işlev bozukluğuna neden olabildiği görülmektedir
(44). Doğum yapan kadınların %80 ila 93'ü,
doğumdan 3 ay sonra cinsel aktivitelerine tekrar
başlamaktadırlar ve bir yılın sonunda cinsel
işlev bozuklukları büyük ölçüde gerilemiş
olmaktadır (45).

Doğum sonrası emzirmenin ise cinsellik
üzerine etkisi karmaşıktır. Hormonal açıdan bakıldığında
yüksek prolaktin seviyesi ile düşük östrojen ve
progesteron seviyeleri vajinal kuruluğa ve isteksizliğe
yol açacağından cinselliği geciktirecektir. Buna rağmen,
artan boyut ve hassasiyet yanında emzirmenin doğrudan uya-

ricı etkisi genital uyarılmayı beraberinde getire-
bilmektedir (46). Hatta emziren kadınların %33
ila 50'si, emzirmeyi erotik olarak tanımlamaktadı-
r (47). Tüm bu bulgulara rağmen, 6. haftada
emzirmeyen kadınların emzirenlerle karşılaştırıldığında
daha sık olarak cinsel aktiviteye başladıkları ve daha az
cinsel problem yaşadıkları gözlenmiştir (48).

Tüm bu çalışmalar, temelde sağlıklı doğum
yapmış gebelerin doğum sonrası cinsel yaşamlarını konu
almaktadır. Doğumları sırasında sepsis, kanama veya
eklampsi gibi sorunlar yaşamış gebeler göz önüne
alındığında, bu kadınların doğumdan 6-12 ay sonra genel
sağlık durumlarının daha kötü olmasının yanında cinsel
aktiviteye dönüşlerinin geciktiği ve daha yüksek oranda
cinsel işlev bozukluğu yaşadıkları görülmektedir (49).

ORTA YAŞTA KADIN CİNSELLİĞİ

Orta yaşın olgun cinselliği, sadece türün devamlılığı
sağlayan bir üreme aktivitesinden öte fiziksel haz ve
duygusal yakınlığın da kaynağıdır. Bu dönemde, çiftler
arasında cinselliğin kaybı depresyonun veya evlilik sorunlarının
bir habercisi olabilmektedir (50). Enteresan olan, çiftler
arasında basitçe iletişimin artırılması ile kadın cinsel
işlevinde düzelme, cinsellik kaynaklı sıkıntıda azalma ve
ilişkide düzelme sağlanabilmektedir. Bu dönemde, çiftler
arasında karşılıklı iletişimin korunması cinsel ve ilişki
sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (51).

25-45 yaş arası kadınlar incelendiğinde, ABD'de ortalama
ayda 5 ila 6,5 kez cinsel aktivitede buldukları görülmüştür (52).

Bu dönemde yaşanan cinsellik, duygusal ve psikolojik
sağlık yanında fiziksel sağlıkla da doğrudan ilişkilidir.
İlginç olan, bu ilişkinin iki yönlü olmasıdır. Bir yönden
kişisel olarak veya partnerin fiziksel olarak sağlıklı olması
cinsel ilişki sıklığını olumlu yönde etkilerken, sürdür-

rülen cinsel aktivite kardiyolojik ve duygusal sağlığı desteklemektedir (53).

Sağlıklı ruh hali ve sağlıklı cinsel yaşamın ilişkisi de özellikle bu yaş grubunda yaygın olarak araştırma konusu olmuştur. Uzun süreli ke-sitsel çalışmalarda, anksiyete ve depresyonun cinsel işlevler üzerine benzer şekilde negatif bir etkisi olduğu, anksiyöz kadınların olmayanlardan %33-50 oranında daha fazla istekte, uyarılmada ve orgazmda azalma ile belirginleşen cinsel problem yaşadıkları raporlanmıştır (54,55). Son dönem çalışmalarında, anksiyete ve depresyonun, ortak bir “genel sıkıntı” (üzüntü ve korku gibi) parçası içermelerine rağmen, depresyonun kendine özgü bir “anhedoni” (genel isteksizlik ve hayattan zevk alamama gibi), anksiyetenin ise kendine özgü olarak “anksiyöz uyarılma” (kalp çarpıntısı ve huzursuzluk hissi gibi) içerdiği Clark ve Watson’un modellemesinin kullanıldığı öalışmada gösterilmiştir (56). Bu modelleme ile çalışıldığında, özellikle “anhedoni” yaşayan kadınlarda; cinsel aktivite isteğinde azalma, daha az uyarılma, daha az zevk ve daha az tatmin gözlemlenirken, “anksiyöz uyarılma”nın cinsel işlev üzerine kötü etkisinin aynı düzeyde olmadığı görülmektedir. “Genel sıkıntı”nın cinsel işlev üzerine etkisi ise anlamlı düzeyde değildir (57).

Bu dönemde cinsel ilişki sıklığını etkileyen faktörler hakkında yapılan incelemeler farklı sonuçlar verse de genel olarak, evlilik veya beraber yaşamının bunu pozitif yönde etkilerken uzun ilişkinin ve yaşlanmanın negatif yönde etkilediği görülmektedir (58). Dikkat çekici bir nokta ise, kadınlarda görülen evliliğin cinsel aktivite sıklığı üzerine olumlu etkisinin erkeklerde görülmemesidir. Bunların yanında, yapılan araştırmalarda diğer bir ilgi çekici nokta da eğitim ve zenginlik arttıkça cinsel aktivite sıklığının azaldığıdır (53).

Şaşırtıcı olmayarak kadının dış görünümünün etkilendiği obezite ve gebelik de cinsel aktiviteyi olumsuz olarak etkilemektedir (53).

Şaşırtıcı olan ise, hem cinsel ilişki sıklığını hem de cinsel isteği azaltan obezitenin cinsel işlevsellikle doğrudan bir ilişkisinin gösterilememesidir (59).

Obezitenin yaygınlaşması, sadece dış görünüm ile değil aynı zamanda metabolik sendroma yol açması ile de cinselliği negatif yönde etkilemektedir. Orta yaş kadınlarda, kadın cinsel işlev indeksine (FSFI) ile metabolik sendrom risk faktör sayısı arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüş ve en ciddi faktör olarak, trigliserit seviyesinin olduğu gözlemlenmiştir (60). Türkiye’de yapılan benzer bir çalışmada ise, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda, metabolik sendromu olanların cinsel işlevleri, metabolik sendromu olmayanlarla karşılaştırılmış ve metabolik sendroma sahip kadınların premenopozal grupta da post menopozal grupta da metabolik sendroma sahip olmayanlara göre daha kötü cinsel işlev skoruna sahip oldukları ve yüksek açlık kan şekerinin doğrudan düşük skor ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

MENOPOZDA KADIN CİNSELLİĞİ

Yaşam beklentisinin uzaması ve daha sağlıklı yaşlanma ile beraber, kadınlarda hormonlarda ve doğurganlıkta dolayısıyla cinsellikte ani değişikliğe neden olan menopoz, hayatın sonunda ve hayattan beklentilerin azaldığı bir dönemde yaşanan, yaşlanmanın sonucu olarak kabullenilen bir durum olmaktan çıkıp, henüz aktif ve sağlıklı olan kadının hayatında keskin farklılıklara yol açan bir durum haline gelmiştir. Kırk ila altmış yaş arası olarak tanımlanan orta yaştaki kadının cinselliğinden bahsederken üzerinde durulması gereken en önemli konunun menopoz olduğu ve bu durumun kadında meydana getireceği farklılıkların olması da doğaldır.

Kadın hayatında menopoz, ovaryen folikül sayısında azalmaya paralel olarak gelişen hor-

monal değişiklikler ve doğurganlıkta kayıp olmaktan öte, aynı zamanda kadın rolünün tekrar tanımlanmasını, kendine güvenin değişmesini, ilişkilerde değişiklikleri, aile ve sosyal yapının tekrar kurulmasını beraberinde getiren yeni bir hayat dönemini ifade etmektedir.

Genel inanın tersine, sağlıklı ve eşi olan kadınların ciddi bir bölümü menopoza sonrası cinselliklerini korumaktadır. Çalışmalar, temelde kadınların daha özgür ve bağımsız olduğu, cinselliğin tabu olmadığı batı dünyasından kaynaklanmaktadır. Avrupa ve ABD kaynaklı çalışmalar, 57-64 yaş aralığında %61,6-73 oranında cinsel aktif olan kadınların dörtte birinin 80'li yaşlarına ulaştıklarında bile şartlar el verdiğinde aktivitelerini koruduklarını göstermektedir. Bu, tabii ki toplumun kültürü ve cinselliğe ve yaşlılığa yaklaşımı ile yakından bağlantılıdır. Örneğin, Brezilya kaynaklı bir yayında, 50 yaşından yaşlı kadınların sadece %36,7'sinin cinselliklerine devam ettikleri ama devam edenlerin %53,3'ünün cinsel yaşamını iyi veya çok iyi olarak nitelendirdiği görülmektedir (62).

Yine de, yapılan çalışmaların çoğu ilerleyen menopoza ile cinsel işlevin kötüleştiğini göstermektedir (63). Vajinal kuruluğun, menopoza geçişteki cinsel işlev bozulmasında kilit rol oynadığı düşünülmektedir (64).

Olgun orta yaş olarak tanımlayacağımız bu 40-60 yaş grubundaki kadınlarda libido ve orgazmı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, yaşın ilerlemesi ve cinsel partner yokluğu isteği negatif yönde etkilerken, partnerle yaşanan tatminin yüksekliği ve daha iyi eğitimin (daha genç yaşlarda olanın tersine) isteği olumlu yönde etkilediği görülmektedir. Aynı şekilde, orgazm da yüksek tatmin skorundan, partnerle olan duygusal yakınlıktan ve hormonal yetersizlik olmaması ve buna bağlı olarak yeterli lubrikasyonun olmasından olumlu yönde etkilenmektedir (65). Genel olarak, yapılan çalışmaların sonuçları derlendiğinde, genel sağlık durumunun iyi olmasının, aktif partnerin varlığı-

ğının, depresif semptomların görülmemesinin ve ruh hali iyiliğinin yanında yüksek sosyoekonomik düzeyin de cinselliği bu dönemde olumlu olarak etkilediği görülmektedir (63).

Cinsel işlevde olan bu bozulmaya rağmen, ilgi çekici bir şekilde cinsel tatmin bu bozulmadan etkilenmemekte ve ilişki tatmininden, partner ile iletişimden ve sekse verilen değerden pozitif yönde etkilenmektedir (66).

Menopoza döneminde cinselliği masturbasyon açısından değerlendirmek parlak bir fikir olabilir, çünkü böyle bir yaklaşım partner gerekliliğini ve cinsel birleşme sırasında olabilecek bir ağrı korkusunu ortadan kaldırdığından gerçek anlamda cinsel isteği izole edebilmektedir. Gerçekten de menopoza ile hafta bir veya daha fazla cinsel ilişki isteği duyma oranı %58,4'ten %35'e düşerken masturbasyon oranı çok daha ılımlı bir seyir ile %49,4'ten %43,8'e gerilemektedir. Son çalışmalar, testosteron seviyesinin masturbasyon sıklığı ile ilişkili olduğunu gösterirken, östrojen seviyesi ile arada bir ilişki saptanmamıştır. Yine de belirtmek gerek ki, bu konuda yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir ve konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (67).

Menopozal dönem, karşımıza 40'lı yaşlardan önce de Prematür Ovaryen Yetmezlik (POY) veya Prematür Menopoz (PM) olarak karşımıza çıkabilmektedir. Amenore, gonadotropin seviyesinde yükselme ve östrojen seviyesinde düşme triadı ile tanımlanan prematür menopoz, özellikle daha erken yaşta yaşandığında veya cerrahi gibi overlerin ani kaybı ile gerçekleştiğinde genç yaşta kadınlar daha sıkıntı vericidir ve fiziksel semptomları daha yoğun olarak yaşanmaktadır. Kırk yaş altındaki kadınlardan yaklaşık olarak %1'i, spontan POY yaşarken; %3,4 ila 4,5'i de benign veya malign nedenlerle iyatrojenik menopozla yüze kalmaktadır. Bu hastalarda sık olarak; cinsel istek azlığı, lubrikasyon problemleri ve orgazm bozukluğuna rastlanmaktadır. Spon-

tan POY'un tersine iyatrojenik nedenlerle menoz yaşayan hastalar, hormonlarda ani ve sert düşüş nedeniyle sempomları daha abartılı olarak yaşamaktadırlar. Özellikle bu durum malign bir hastalık sonucu gelişmiş ve buna bağlı kemoterapi ve / veya radyoterapi ihtiyacı geliştirse, semptomlar daha da kötüleşmektedir (68). Özellikle dikkat çekici olan, cerrahiye bağlı beden algısı bozulması uzun dönemde cinsel istek üzerine etkisizken cerrahi sonucu menozun gerçekleşmesi doğrudan ve yüksek derecede etkilidir (69). Bu durum, sadece hastayı değil partnerin algısını da etkilemektedir. Partnerlerin %64'ü, menozu giren eşinin cinsel isteğinin azalacağını öngörürken, %66'sı da bu durumun ilişkileri üzerine yük olacağına inanmaktadır (70). İyatrojenik menozun bu kadar cinsel hayat üzerine etkili olması, özellikle son 10 yılda daha yoğun olarak gündeme gelen over kanseri açısından yüksek riskli hastalarda koruyucu salpingo-ooforektomi cerrahisinde önem kazanmaktadır. Beklendiği gibi bu hastalarda cerrahi ile ciddi menozal semptomlar gelişmekte ve hormonal tedaviler ile belirgin bir düzelmeye sağlanabilmektedir. Bu grupta ilgi çekici olan, bilinçli olarak böyle bir seçimi yapan hastalarda medikal tedavinin yanında cinsel eğitim, farkındalık ve gevşeme egzersizlerini kapsayan kognitif tedavi yaklaşımlarının belirgin bir iyileşme sağlamasıdır (71). Aynı grupta ki kadınlar genç ve sağlıklı bir partnerle PM öncesi sağlıklı bir cinselliğe sahipler ise geçirilen bu olaydan daha az etkilenmektedirler (72). İyatrojenik menozun, cinsellik üzerine etkisi net olarak ortaya konulabilirken, doğal menozun cinsellik üzerine etkisi hakkındaki yayınlar kesin bir yargıdan daha uzaktır. Oldukça yeni tarihli, hormon tedavisi alan ve almayan postmenozal kadınlarla premenozal kadınları cinsellikleri açısından değerlendiren bir yayında, bunların arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulamayan araştırmacılar, menoz sonrası yaşanan

negatif cinsel etkinin hormonal veya biyolojik etkilerden çok, negatif algı ve beklentilerden kaynaklandığı yorumunda bulunmuştur (73). Buna rağmen, bu çalışmaların kuzey Avrupa kaynaklı olduğu unutulmamalıdır. Ülkemizde yapılan araştırmalarda, menoz sonrası kadınların en yoğun yaşadıkları vajinal kuruluk şikayetine yönelik olarak hemen hiç tedavi girişiminde bulunmadıkları göz önüne alındığında, bu gruptan menoz sonrası cinselliğe kuzey Avrupalı hemcinsleri ile aynı yaklaşımı gösterdiklerini düşünmek uygun olmayacaktır (74). Nitekim ülkemizde bu yönde yapılmış bir çalışmada, menozal semptomların şiddeti arttıkça cinsel işlev bozukluğunun da arttığı gösterilmiştir (75). Ülkemizdekine benzer şekilde yapılan metabolik sendromun menozal kadınlarda cinsel işlev üzerine etkisini değerlendiren daha kapsamlı bir çalışmada, Türkiye kaynaklı çalışmanın aksine ilk planda yapılan iki değişkenli istatistiksel değerlendirmede; 50 yaşından yaşlı olmak, partner sahibi olmamak, post menozal olmak, sıcak basmalarının olması, partnerin 50 yaşından yaşlı olması, daha çok cinsel problem için etkin gözükürken çoklu regresyon analizinde sadece 50 yaş üzerinde olmanın cinsel işlevi etkilediği görülmektedir ve metabolik sendromun cinsel işlev üzerine etkin görülmediği saptanmıştır. Araştırmacılar, bu durumu kısmen metabolik sendromun bu yaş grubunda çok sık görülmesine bağlamaktadır. Bu çalışmanın bir başka ilgi çekici sonucu, bu yaş grubunda aktif veya pasif olarak oral seks uygulayan kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun görülmemiş olmasıdır (76).

Pelvik sağlığın cinsellik üzerine etkisi çok tartışmalı başka bir alandır. Geleneksel yayınlar, daha çok pelvik sağlığın cinsellik üzerine etkisine odaklanmak yerine pelvik yapının onarılmasının cinsel yaşam üzerine olan etkisine eğilmiştir. Soru yanlı sorulunca cevabın da karmaşık bir hal alması kaçınılmaz olmaktadır. Nitekim yayınlar, cerrahi sonrası ciddi bir iyileş-

me raporlarken bir kısmı değişiklik olmadığını ve hatta kötüleşme olduğunu göstermiştir. Oysaki, pelvik taban bozukluklarının cinsellik üzerine doğrudan etkisi sorgulandığında, bu hastaların daha az cinsel aktif oldukları fakat regresyon analizinden sonra cinsel tatmin ve aktivite açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (77). Pelvik organ prolapsusu, üriner inkontinans ve fekal inkontinansı içeren pelvik taban bozuklukları, doğrudan cinsel bozukluğa yol açmasalar da üriner inkontinans hastalarında cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma korkusu, III. ve IV. seviye prolapsuslarda ise daha az çekici göründükleri düşüncesi ile hastaların cinsel ilişkiden kaçınmalarını beraberinde getirebilmektedir (78). Sonuç olarak cinsel işlev, kadının kendi vücudunu beğenmesi ile doğrudan ilişkilidir (79). Buna benzer sonuçlar, Türkiye kaynaklı çalışmada da gösterilmiştir. Bu grubun çalışmasında, prolapsus derecesinden ziyade aşırı aktif mesane semptomlarının, hastaların cinsel işlevleri üzerine negatif etkisi olduğu bildirilmiştir (80). Özellikle vurgulanması gereken noktalardan biri de yukarıda kaynak gösterilen hemen tüm çalışmalarda daha iyi gelir düzeyine sahip, kronik hastalığı olmayan, daha genç ve sağlıklı partnere sahip kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun daha seyrek görüldüğünün bildirilmesidir. Bu, menopoz ve yaşlılığa bağlı cinsel işlev kaybının organik olduğu kadar zihinsel yönünün de olduğunun bir kanıtı olarak görülebilir. İleri yaşta gelişen cinsel işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde böyle bir noktanın göz ardı edilmesi hastaların tedavilerini derinden etkileyebilmektedir (81).

Menopozal dönemde, sadece fiziksel aktivitenin varlığı dahi hormonal bir girişime gerek kalmadan cinsel problemler ve vajinal kuruluk dahil menopozal semptomlarda iyileşme sağlanmaktadır (82).

Menopozun geç dönemindeki kadınlar değerlendirildiğinde, Avustralya'da ortalama

70 yaşındaki 230 kadın değerlendirildiği bir çalışmada, %49,8'inin cinsel aktif olduğu görülmüştür. Bu yaş grubunda, bir cinsel partnerin olması, hiç depresyon geçirmemiş olmak, az miktarda veya hiç alkol kullanımının olmaması ve zihinsel aktivitenin korunmuş olması, iyi prognostik kriterler olarak göze çarpmaktadır. Erken menopoz dönemi ile karşılaştırıldığında, %18 kadının daha cinsel aktiviteyi bıraktığı dikkat çekse de cinsel aktivitesine devam eden kadınlarda Short personal Experience Scale (SPEQ) ve Female Sexual Distress Scale (FSDS) skorlarının değişmediği halde cinsel aktivite sıklığının azaldığı ve partner bulma güçlüğü'nün arttığı tespit edilmiştir (83). İlgili çekici nokta, ileri yaşta cinsel aktivite kadından daha çok erkek partnerin pozitif yaklaşımına bağlıdır (84).

SONUÇ

Kadın cinselliği; hormonal, fizyolojik ve psikolojik yapıyı içeren karmaşık bir olaydır ve hayat boyunca değişim göstermektedir. Bu değişimin anlaşılması cinsel işlev bozukluklarının doğru tanı ve tedavisinde önemli rol oynayacaktır.

Kaynaklar

1. Nappi RE, Domoney C. Pharmacogenomics and sexuality: a vision. *Climacteric*.2013;16 Suppl 1:25-30
2. Herbenick D, Reece M, Schick V, Sanders SA, Dodge B, Fortenberry JD Sexual behavior in the United States: results from a national probability sample of men and women ages 14-94. *J Sex Med*. 2010;7 Suppl 5:255-65.
3. Das A, Parish WL, Laumann EO. Masturbation in urban China. *Arch Sex Behav*.2009;38(1):108-20
4. Oliver MB, Hyde JS. Gender differences in sexuality: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 1993;114(1):29-51.
5. Plante R.F. 2015 Sexualities in context: A social perspective. New York NY Routledge
6. Saliars E, Wilkerson JM, Sieving RE, Brady SS. Sexually Experienced Adolescents' Thoughts About Sexual Pleasure. *J Sex Res*. 2016;27:1-15.
7. Petersen JL, Hyde JS. Gender differences in sexual attitudes and behaviors:a review of meta-analytic results and large datasets. *J Sex Res*. 2011;48(2-3):149-65

8. Herbenick D, Reece M, Sanders S, Dodge B, Ghassemi A, Fortenberry JD. Prevalence and characteristics of vibrator use by women in the United States: results from a nationally representative study. *J Sex Med.* 2009;6(7):1857-66.
9. Driemeyer W, Janssen E, Wiltfang J, Elmerstig E. Masturbation Experiences of Swedish Senior High School Students: Gender Differences and Similarities. *J Sex Res.* 2016;4:1-11.
10. Goldsmith KM, Byers ES. Perceived impact of body feedback from romantic partners on young adults' body image and sexual well-being. *Body Image.* 2016;17:161-70.
11. Finer LB, Philbin JM. Sexual initiation, contraceptive use, and pregnancy among young adolescents. *Pediatrics.* 2013;131(5):886-91
12. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/pdf/TNSA1998-AnaRapor.pdf>
13. <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/63/6303.pdf>
14. <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/a%C3%A7sap9.pdf>
15. Martinez G, Copen CE, Abma JC. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2006-2010 national survey of family growth. *Vital Health Stat 23.* 2011;(31):1-35.
16. Fortenberry JD, Temkit M, Tu W, Graham CA, Katz BP, Orr DP. Daily mood, partner support, sexual interest, and sexual activity among adolescent women. *Health Psychol.* 2005;24(3):252-7
17. Crocker MK, Stern EA, Sedaka NM, Shomaker LB, Brady SM, Ali AH, Shawker TH, Hubbard VS, Yanovski JA. Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):E1519-29
18. Nelson EE, Leibenluft E, McClure EB, Pine DS. The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychol Med.* 2005;35(2):163-74. Review.
19. Blakemore SJ, Robbins TW. Decision-making in the adolescent brain. *Nat Neurosci.* 2012;15(9):1184-91.
20. Hensel DJ, Hummer TA, Acruerio LR, James TW, Fortenberry JD. Feasibility of functional neuroimaging to understand adolescent women's sexual decision making. *J Adolesc Health.* 2015;56(4):389-95.
21. Dittus PJ, Michael SL, Becasen JS, Gloppen KM, McCarthy K, Guilamo-Ramos V. Parental Monitoring and Its Associations With Adolescent Sexual Risk Behavior: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(6):e1587-99.)
22. Sundbeck M, Emmelin A, Mannheimer L, Mörner H, Agardh A. Sexual risk-taking during travel abroad - a cross-sectional survey among youth in Sweden. *Travel Med Infect Dis.* 2016;12. pii: S1477-8939(16)30006-0.
23. Livingston JA, Testa M, Windle M, Bay-Cheng LY. Sexual risk at first coitus: Does alcohol make a difference? *J Adolesc.* 2015;43:148-58.
24. Chang T, Davis MM, Kusunoki Y, Ela EJ, Hall KS, Barber JS. Sexual Behavior and Contraceptive Use among 18- to 19-Year-Old Adolescent Women by Weight Status: A Longitudinal Analysis. *J Pediatr.* 2015;167(3):586-92
25. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/pdf/TNSA2003-AnaRapor.pdf>
26. Meade CS, Kershaw TS, Ickovics JR. The intergenerational cycle of teenage motherhood: an ecological approach. *Health Psychol.* 2008;27(4):419-29.
27. Lau M, Lin H, Flores G. Pleased to be pregnant? Positive pregnancy attitudes among sexually active adolescent females in the United States. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(4):210-5.
28. <http://www2.tbmm.gov.tr/d24/7/7-47140sgc.pdf>
29. Rue VM, Coleman PK, Rue JJ, Reardon DC. Induced abortion and traumatic stress: a preliminary comparison of American and Russian women. *Med Sci Monit.* 2004;10(10):SR5-16
30. Bradshaw Z, Slade P. The effects of induced abortion on emotional experiences and relationships: a critical review of the literature. *Clin Psychol Rev.* 2003;23(7):929-58. Review.
31. Fok WY, Siu SS, Lau TK. Sexual dysfunction after a first trimester induced abortion in a Chinese population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126(2):255-8.
32. Törnborn M, Möller A. Repeat abortion: a qualitative study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1999;20(1):21-30.
33. Gałazka I, Drosdzol-Cop A, Naworska B, Czajkowska M, Skrzypulec-Plinta V. Changes in the sexual function during pregnancy. *J Sex Med.* 2015;12(2):445-54.
34. Bartellas E, Crane JM, Daley M, Bennett KA, Hutchens D. Sexuality and sexual activity in pregnancy. *BJOG.* 2000;107(8):964-8.
35. Pauleta JR, Pereira NM, Graça LM. Sexuality during pregnancy. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 1):136-42.
36. Erol B, Sanli O, Korkmaz D, Seyhan A, Akman T, Kadioglu A. A cross-sectional study of female sexual function and dysfunction during pregnancy. *J Sex Med.* 2007;4(5):1381-7.
37. Efe H, Bozkurt M, Sahin L, Mutlu MF, Api M, Çetin A. The effects of pregnancy on the sexual life of Turkish women. *Proc Obstet Gynecol.* 2014;4(1):Article 5 [11 p.].
38. Safarinejad MR, Kolahi AA, Hosseini L. The effect of the mode of delivery on the quality of life, sexual function, and sexual satisfaction in primiparous women and their husbands. *J Sex Med.* 2009;6(6):1645-67.
39. Yıldız H. The relation between prepregnancy sexuality and sexual function during pregnancy and the postpartum period: a prospective study. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(1):49-59.
40. Chayachinda C, Titapant V, Ungkanungdech A. Dyspareunia and sexual dysfunction after vaginal delivery in thai primiparous women with episiotomy. *J Sex Med.* 2015;12(5):1275-82.

41. Safarinejad MR, Kolahi AA, Hosseini L. The effect of the mode of delivery on the quality of life, sexual function, and sexual satisfaction in primiparous women and their husbands. *J Sex Med.* 2009;6(6):1645-67.
42. Leeman L, Fullilove AM, Borders N, Manocchio R, Albers LL, Rogers RG. Postpartum perineal pain in a low episiotomy setting: association with severity of genital trauma, labor care, and birth variables. *Birth.* 2009;36(4):283-8.
43. McDonald EA, Brown SJ. Does method of birth make a difference to when women resume sex after childbirth? *BJOG.* 2013;120(7):823-30.
44. Lien KC, Morgan DM, Delancey JO, Ashton-Miller JA. Pudendal nerve stretch during vaginal birth: a 3D computer simulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1669-76.
45. Connolly A, Thorp J, Pahel L. Effects of pregnancy and childbirth on postpartum sexual function: a longitudinal prospective study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005;16(4):263-7.
46. Abdool Z, Thakar R, Sultan AH. Postpartum female sexual function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(2):133-7.
47. von Sydow K. Sexuality during pregnancy and after childbirth: a metacontent analysis of 59 studies. *J Psychosom Res.* 1999;47(1):27-49.
48. Rowland M, Foxcroft L, Hopman WM, Patel R. Breastfeeding and sexuality immediately post partum. *Can Fam Physician.* 2005;51:1366-7.
49. Waterstone M, Wolfe C, Hooper R, Bewley S. Postnatal morbidity after childbirth and severe obstetric morbidity. *BJOG.* 2003;110(2):128-33.
50. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med.* 2007;357(8):762-74.
51. Pazmany E, Bergeron S, Verhaeghe J, Van Oudenhove L, Enzlin P. Dyadic sexual communication in pre-menopausal women with self-reported dyspareunia and their partners: associations with sexual function, sexual distress and dyadic adjustment. *J Sex Med.* 2015;12(2):516-28.
52. Janicki DL, Kamarck TW, Shiffman S, Sutton-Tyrrell K, Gwaltney CJ. Frequency of spousal interaction and 3-year progression of carotid artery intima medial thickness: the Pittsburgh Healthy Heart Project. *Psychosom Med.* 2005;67(6):889-96.
53. Eisenberg ML, Shindel AW, Smith JF, Breyer BN, Lipshultz LI. Socioeconomic, anthropomorphic, and demographic predictors of adult sexual activity in the United States: data from the national survey of family growth. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 1):50-8.
54. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):970-8.
55. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clin Psychol Rev.* 2009;29(7):573-85.
56. Kalmbach DA, Ciesla JA, Janata JW, Kingsberg SA. Specificity of anhedonic depression and anxious arousal with sexual problems among sexually healthy young adults. *J Sex Med.* 2012;9(2):505-13.
57. Kalmbach DA, Pillai V, Kingsberg SA, Ciesla JA. The Transaction Between Depression and Anxiety Symptoms and Sexual Functioning: A Prospective Study of Premenopausal, Healthy Women. *Arch Sex Behav.* 2015;44(6):1635-49.
58. Brewis A, Meyer M. Marital coitus across the life course. *J Biosoc Sci.* 2005;37(4):499-518.
59. Nackers LM, Appelhans BM, Segawa E, Janssen I, Dugan SA, Kravitz HM. Associations between body mass index and sexual functioning in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2015;22(11):1175-81.
60. Alvisi S, Baldassarre M, Lambertini M, et al. Sexuality and psychopathological aspects in premenopausal women with metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2014;11(8):2020-8.
61. Otuntemur A, Dursun M, Ozbek E, Sahin S, Besiroglu H, Koklu I, Polat EC, Erkok M, Danis E, Bozkurt M. Effect of metabolic syndrome on sexual function in pre- and postmenopausal women. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(4):440-9.
62. Valadares AL, Santos Machado VS, da Costa-Paiva LS, de Souza MH, Osis MJ, Pinto-Neto AM. Sexual activity in Brazilian women aged 50 years or older within the framework of a population-based study. *Menopause.* 2014;21(3):295-300.
63. Thomas HN, Thurston RC. A biopsychosocial approach to women's sexual function and dysfunction at midlife: A narrative review. *Maturitas.* 2016;87:49-60.
64. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2009;16(3):442-52.
65. González M, Viáfara G, Caba F, Molina T, Ortiz C. Libido and orgasm in middle-aged woman. *Maturitas.* 2006;53(1):1-10.
66. Thomas HN, Hess R, Thurston RC. Correlates of Sexual Activity and Satisfaction in Midlife and Older Women. *Ann Fam Med.* 2015;13(4):336-42.
67. Randolph JF Jr, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):258-66.
68. Murthy V, Chamberlain RS. Menopausal symptoms in young survivors of breast cancer: a growing problem without an ideal solution. *Cancer Control.* 2012;19(4):317-29.

69. Ochsenkühn R, Hermelink K, Clayton AH, et.al. Menopausal status in breast cancer patients with past chemotherapy determines long-term hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med.* 2011;8(5):1486-94.
70. Sayakhot P, Vincent A, Teede H. Breast cancer and menopause: partners' perceptions and personal experiences--a pilot study. *Menopause.* 2012 Aug;19(8):916-23.
71. Bober SL, Recklitis CJ, Bakan J, Garber JE, Pate-naude AF. Addressing sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy: effects of a brief, psychosexual intervention. *J Sex Med.* 2015;12(1):189-97.
72. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause.* 2004;11(6 Pt 2):766-77.
73. Ringa V, Diter K, Laborde C, Bajos N. Women's sexuality: from aging to social representations. *J Sex Med.* 2013;10(10):2399-408.
74. Sen S, Guneri SE, Sevil U, Cengel S. The effects of Femore™ cream on sexual dysfunction in Turkish women. *J Clin Nurs.* 2014;23(9-10):1395-402.
75. Senturk Erenel A, Golbasi Z, Kavlak T, Dilbaz S. Relationship between menopausal symptoms and sexual dysfunction among married Turkish women in 40-65 age group. *Int J Nurs Pract.* 2015;21(5):575-83.
76. Politano CA, Valadares AL, Pinto-Neto A, Costa-Paiva L. The metabolic syndrome and sexual function in climacteric women: a cross-sectional study. *J Sex Med.* 2015;12(2):455-62.
77. Lukacz ES, Whitcomb EL, Lawrence JM, Nager CW, Contreras R, Lubner KM. Are sexual activity and satisfaction affected by pelvic floor disorders? Analysis of a community-based survey. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):88.e1-6.
78. Ratner ES, Erekson EA, Minkin MJ, Foran-Tuller KA. Sexual satisfaction in the elderly female population: A special focus on women with gynecologic pathology. *Maturitas.* 2011;70(3):210-5.
79. Lowenstein L, Gamble T, Sanses TV, et.al. Fellow's Pelvic Research Network. Sexual function is related to body image perception in women with pelvic organ prolapse. *J Sex Med.* 2009;6(8):2286-91.
80. Karabulut A, Ozkan S, Koçak N, Alan T. Evaluation of confounding factors interfering with sexual function in women with minimal pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;127(1):73-6.
81. Ratner ES, Erekson EA, Minkin MJ, Foran-Tuller KA. Sexual satisfaction in the elderly female population: A special focus on women with gynecologic pathology. *Maturitas.* 2011;70(3):210-5.
82. Tan MN, Kartal M, Guldal D. The effect of physical activity and body mass index on menopausal symptoms in Turkish women: a cross-sectional study in primary care. *BMC Womens Health.* 2014;14(1):38.
83. Lonnée-Hoffmann RA, Dennerstein L, Lehert P, Szoeke C. Sexual function in the late postmenopause: a decade of follow-up in a population-based cohort of Australian women. *J Sex Med.* 2014;11(8):2029-38.
84. Waite LJ, Iveniuk J, Laumann EO, McClintock MK. Sexuality in Older Couples: Individual and Dyadic Characteristics. *Arch Sex Behav.* 2015 Dec 29. [Epub ahead of print]

KISIM 5

ANDROLOJİK ACİLLER

Priapizm

27

Tunç Ozan • İrfan Orhan

İçindekiler

Tarihçe	465	1. Basamak Tedavisi (Kavernozal Tedaviler)	470
Priapizmin Fizyopatolojisi	466	2. Basamak Tedavisi (Cerrahi Tedavi) (Şant Cerrahisi)	471
İskemik Priapizm	466	Perkütan Distal Şantlar (Korporo-glanüler)	471
Yüksek Akımlı (Arteriyel) Priapizm	466	Açık Distal Şantlar (Korporo-glanüler)471	
Tanım, İnsidans ve Etiyoloji	467	Açık Proksimal Şantlar (Korporo-spongiozal)	472
Priapizm Tipleri	467	Ven Anastomozları/ Şantları	472
İskemik Priapizm	467	Yüksek Akımlı Priapizm Tedavisi	473
Yineleyici (Stuttering, Intermittan) Priapizm	468	Tekrarlayan (Stuttering Priapizm) Tedavisi	474
Non- İskemik (Yüksek Akımlı) Priapizm	468	Priapizm Sonrası Cinsel Fonksiyonlar	475
Tanı ve Değerlendirme	468		
Tedavi	470		
İskemik Priapizm Tedavisi	470		

Tarihçe

Priapizm, etimolojik olarak Yunan mitolojisindeki büyük fallusu olan ve bereket tanrısı olarak kabul edilen Priapos kelimesinden kaynaklanmaktadır. Ancak, medikal literatürde kavramsal olarak ilk kez 1845 yılında Tripe tarafından kullanılmıştır (1). Güncel literatürde patolojik ta-

nımlaması 1914 yılında Frank Hinmann tarafından yapılmış olup, 1960 yılında Frank Hinmann Jr., priapizmin patofizyolojik olarak venöz staz ve artmış kan vizkozitesi sonucu oluştuğunu bildirmiştir.

Özellikle 1980'li yıllarda ereksiyon fizyolojisinin ayrıntılı olarak tanımlanması ve erektil disfonksiyon patofizyolojisinin ortaya konma-

sından sonra, kompartman sendromu olarak tanımlanan priapizm, patofizyolojik zeminde daha ayrıntılı olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Orak hücre anemili hastalarda tekrarlayan priapizm ataklarında yeni tedavi modellerinin geliştirilmesi ve hastaların erektil kapasitelerinin korunmasına yönelik yaklaşımlar, gerek deneysel gerekse klinik modellerde güncel araştırma konularıdır.

PRIAPİZMİN FİZYOPATOLOJİSİ

Bir kompartman sendromu olarak tanımlanan priapizm, etiyolojik, patofizyolojik ve tedavi yaklaşımı açısından iki ana grupta sınıflandırılmaktadır: Bunlar korpus kavernozumlarında veno-oklüziv mekanizmaların disfonksiyonu sonucu gelişen iskemik (düşük akımlı) priapizm ve artmış/ düzensiz arteriyel kan akımı sonucu ortaya çıkan non-iskemik tip (yüksek akımlı) priapizmdir. Tedavi yaklaşımları tamamen farklı olan bu iki tip priapizmin etiyoloji ve patofizyolojileri de farklı temellerden kaynaklanmaktadır.

İskemik (veno-oklüziv, düşük akımlı) Priapizm

Ürolojik bir acil patoloji olan iskemik priapizm, %95 oranında en sık saptanan priapizm türüdür (2). Bir kompartman sendromu olan iskemik priapizmde, zamanla kavernoza dokularda iskemik değişiklikler ortaya çıkmakta ve sonuçta süreç penil fibrozis ile sonlanmaktadır.

Histolojik olarak; 12 saatte kavernoza dokularda interstisyel ödem, sinüzoidal endotelde hasar, 24. saatte bazal membran destrüksiyonu ve tromboza eğilim, 48. saatte sinüzoidal trombus, kavernoza düz kas nekrozu ve fibrozis saptanmaktadır (1,3). Bütün bu sürece sebep olan, veno-oklüziv mekanizmaların disfonksiyonu sonucu intrakorporal basınç artışı ve bu basınç artışının sistemik kan basıncı üzerine çıkmasıyla arteriyel kan akımının durmasıdır.

Fizyolojik olarak, insan vücudundaki tüm düz kaslar, istirahatte relaksasyon, fonksiyon anında kontraksiyon halinde bulunmaktadır. Bu duruma tek istisna, penil kavernoza düz kaslardır. Penil kavernoza düz kaslar, detümesans durumunda kontraksiyon, ereksiyon sırasında ise relaksasyon halinde bulunmaktadır. Dolayısıyla, penil kavernoza düz kaslardaki fizyolojik süreçler, hem ereksiyon hem de priapizm etiopatogenezinde etkin rol oynamaktadır. Düz kas kontraksiyonuna sebep olacak mekanizmalardaki artışlar erektil disfonksiyona sebep olabileceği gibi düz kas relaksasyonundaki disfonksiyonlar da priapizme neden olabilecektir. Dolayısıyla, penil düz kas tonusunun fizyolojik regülasyonunu düzenleyen NO/ cGMP, Rho/ ROK, adozin, heme proteini ve endotelin, priapizm etiopatogenezinde etkin rol oynamaktadır. Ayrıca, hipoksi sonucu indüklenen bazı büyüme faktörlerinin iskemik priapizm sonucu penil kavernoza dokularda ortaya çıkan fibroziste, rol oynadığı belirlenmiştir (4,5). Özellikle, TGF-β'nin, hipoksi sonucunda penil dokulardaki fibroziste etkili olduğu ve antagonize edilmesinin tedavi alternatifi olabileceği bildirilmektedir (6,7).

Yüksek Akımlı (Arteriyel) Priapizm

Yüksek akımlı (arteriyel) priapizmde, venöz staz ve intrakorporal basıncın artması sonucu penil arteriyel kan akımının azalmasıyla karakterize olan iskemik (düşük akımlı) priapizmin tersine, kavernoza dokularda artmış ve düzensiz kan akımı mevcuttur. İskemik priapizme nazaran çok düşük oranlarda saptanan yüksek akımlı priapizm de, en sık saptanan etiyolojik patoloji, travmalara bağlı olarak kavernoza arter yada korpus kavernozumdaki kavernoza arter dallarının laserasyonu sonucu oluşan fistüllerdir (1,8). Penil kan akımında artış olması nedeniyle iskemi ve nekroz gelişmediği için, yüksek akımlı priapizm de ereksiyon ağrısız ve penil rijidite

nispeten daha yumuşaktır. Acil müdahale gerektirmeyen bu priapizm tipinde tedavi yaklaşımı da iskemik priapizmden tamamen farklılık göstermektedir.

TANIMI, İNSİDANSI VE ETİYOLOJİSİ

Cinsel uyarı olmaksızın, 4 saatten uzun süren istemsiz ereksiyon olarak tanımlanan priapizm, ürolojik acil bir patolojidir (2). Genel popülasyonda 0,5- 0,9/ 100 000 oranlarında saptanan priapizm, özellikle orak hücre anemili hastalar gibi bazı hematolojik hasta popülasyonların da umulandan daha sık saptanmaktadır (9,10). Priapizm, gerek patofizyoloji gerekse tedavi açısından iki ana grupta ve üç farklı klinik tabloda sınıflandırılmaktadır:

1. İskemik (Düşük akımlı) Priapizm
2. Yineleyici (Stuttering/İntermittan) Priapizm
3. Non-iskemik (Yüksek akımlı) Priapizm

1. İskemik (Düşük akımlı) Priapizm

İskemik priapizm olgularında en sık saptanan etiyolojik sebepler; idiyopatik, madde kullanımı, travma ve orak hücre anemisi'dir (11). Özellikle orak hücre anemisi ve bazı hematolojik diskrazilerde tekrarlayan priapizm ataklarının saptanması, klinik olarak önemli bir tablodur. Çocukluk çağıında saptanan priapizm olgularının yaklaşık %63'ünde orak hücre anemisi saptanabileceği bildirilmekle birlikte, bu oran erişkin priapizm olgularında %23 oranlarında bildirilmektedir (12). İskemik priapizm etiyolojisinde rol oynayan önemli bir etiyolojik faktör de, tanı ve tedavi için kullanılan intrakavernozal (papaverin, PGE₁) enjeksiyonlar'dır (1,13-15). Özellikle tanı için papaverin uygulanan hastalarda %35'lere varan oranlarda priapizm görülebileceği bildirilmektedir (16). Prostaglandin enjeksiyonlarından sonra ise uzamış ereksiyon %5, priapizm %1 oranlarında gelişebilmektedir

TABLO 1. İskemik Priapizm'de Potansiyel Etiyolojik Faktörler (2)

1. İdiyopatik
2. Hematolojik Diskraziler (Orak Hücre Hastalığı, Talasemi, Lösemi, Multipl Miyelom, Olmsted Hemoglobin Varyantı, Hiperalbuminemi sırasında gelişen yağ embolisi, hemodiyaliz, G6PD Eksikliği, Faktör 5 Leiden Mutasyonu)
3. Enfeksiyonlar (toksin içeriği) (Örn: Akrep ve örümcek ısırması sonucu, Kuduz, Sıtma)
4. Metabolik Hastalıklar (Örn: Amiloidoz, Fabry Hastalığı)
5. Nörojenik Hastalıklar (Örn: Sifiliz, Spinal Kord Yaralanması, Kauda Ekuina Sendromu, Otonomik Nöropati, Lomber Disk Hernisi, Spinal Stenoz, Serebrovasküler Hastalık, Beyin Tümörleri, Spinal Anestezi)
6. Neoplazmlar (metastatik veya bölgesel infiltrasyon) (Örn: Prostat, uretra, testis, mesane, rektum, akciğer, böbrek)
7. İlaçlar
<ul style="list-style-type: none"> • Vazoaktif erektil ajanlar (Örn: Papaverin, Fentolamin, Prostaglandin E1/Alprostadiil kombinasyonu ile uygulanan intrakavernöz tedaviler) • Alfa-Adrenerjik reseptör antagonistleri (Örn: Prazosin, Terazosin, Doksazosin, Tamsulosin) • Anksiyolitikler (Hidroksizin) • Antikoagülanlar (Heparin, Varfarin) • Antidepresanlar ve Antipsikotikler (Örn: Trazodon, Bupropion, Fluoksetin, Sertralin, Lityum, Klozapin, Risperidon, Olanzapin, Klorpromazin, Tioridazin, Fenotiazinler) • Antihipertansifler (Örn: Hidralazin, Guanetidin, Propranolol) • Hormonlar (Örn: Gonadotropin-releasing hormon, Testosteron) • Keyif Verici Maddeler (Örn: Alkol, Mariuana, Kokain [intranasal ve topikal], Crack, Kokain)

(14). Papaverin, prostaglandin ve fentolamin kombinasyonu ile uygulanan intrakavernozal protokollerde ise priapizm %5- 35 oranlarında saptanabilmektedir (16).

Günümüzde, erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan PDE5'lerine bağlı olarak priapizm gelişmesi açısından tartışmalar devam etmektedir. Geniş hasta serili çalışmalarda PDE5i kullanımı sonucu priapizm saptanmadığı bildirilmesine rağmen, FDA raporunda bu grup ilaçların kullanılmasında priapizm açısından uyarıda bulunulmuştur (17,18). Ancak, PDE5i kullanımı sonucu priapizm geliştiği bildirilen olguların temelinde az da olsa orak hücre anemisi, spinal kord yaralanması gibi patolojilerin olduğu saptanmıştır. (19-28) (tablo 1).

2. Yineleyici (Stuttering/Intermittan) priapizm

Yineleyici priapizm, patofizyolojik zeminde iskemik priapizmin tekrarlayan atakları ile karakterizedir. Daha ziyade orak hücre anemili hastalarda saptanan yineleyici priapizm de etkin patofizyolojik süreçler, NO-cGMP-PDE5 yolundaki olası defektif/ disfonksiyonel mekanizmalardır (29,30). Özellikle, bazal NO seviyesindeki defekt nedeniyle oluşan PDE5 enziminin disfonksiyonu, tekrarlayan priapizm ataklarına sebep olmaktadır. Orak hücre anemili hastaların hayat boyu priapizm geçirme oranları %29- 42 olarak bildirilmektedir (1,31,32). Pediyatrik yaş grubundaki hastalarda %63, erişkin yaş grubundaki hastalarda ise %23 oranında tekrarlayan priapizm etiyojisinde saptanacak patoloji, orak hücre anemisi (12).

3. Non-iskemik (Yüksek akımlı) priapizm

Düzensiz kavernozal kan akımıyla karakterize olan non-iskemik (yüksek akımlı) priapizm, acil bir patoloji olmayıp iskemik priapizme göre daha az sıklıkta saptanmaktadır. Özel-

likle pelvik bölgedeki ata biner tarzda oluşan travma sonucu ortaya çıkacak arteriyel lase-rasyonlar etiopatolojideki en önemli sebeptir (33,34). Koital travma, pelvik fraktür, tümöral infiltrasyonlar gibi patolojiler de etiyojide rol oynayabilmektedir. Ayrıca iskemik priapizm tedavisindeki bazı şant tekniklerinden sonra da non-iskemik tip priapizm gelişebileceği bildirilmektedir (35,36). Korporoplasti ve penil revaskülarizasyon operasyonlarından sonra iyatrojenik priapizm gelişmesi ihtimal dahilinde saptanabilmektedir (37,38).

TANI VE DEĞERLENDİRME

Priapizm tanısında asıl olan iskemik ve non-iskemik priapizm ayırımının yapılmasıdır. Çünkü, iskemik priapizm ürolojik acil bir patoloji olmasına rağmen, non-iskemik tipte daha ziyade geç dönemde müdahale gerekmektedir.

Anamnez, fizik muayene ve bazı laboratuvar tetkikleri klinik sınıflamada tam olarak yol gösterici olmaktadır (1,8).

Anamnezde; priapizmin süresi, ağrı, kullanılan ilaç veya tedavi alternatifleri, hematolojik bir patolojinin olup olmadığı ve olası travma ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Giderek artan ağrılı bir ereksiyon, vazoaktif ajan kullanımı, orak hücre anemi varlığı öncelikli olarak iskemik priapizmi, ağrısız ve travma sonrası gelişmiş priapizm de daha ziyade non-iskemik priapizmi düşündürmelidir.

Her priapizm olgusunda ayrıntılı bir genital muayene yapılmalıdır. Palpasyonla sert ve ağrılı bir ereksiyon, iskemik priapizmin en kardinal fizik muayene bulgusu olup, korpus spongiyozum ve glans penis ise nisbeten daha yumuşak olarak palpe edilmektedir. Peniste hassasiyet ve ağrının olmaması ve parsiyel bir ereksiyon saptaması öncelikli olarak non- iskemik priapizmi düşündürmelidir (1,39) (tablo 2).

Priapizmin tanısında acil olarak önerilen en önemli tanı yöntemlerinden biri de korporeal kan gazının değerlendirilmesidir. İskemik

priapizmde; hipoksik, hiperkapnik ve asidotik, non-iskemik tipte ise daha fizyolojik sınırlarda kan gazı tablosu saptanması beklenmektedir (tablo 3). Tam kan sayımı, koagulasyon profili gibi hematolojik değerlendirmeler ise özellikle tekrarlayan priapizm ataklarında

mutlaka bakılması gereken parametrelerdir. Priapizm ayırıcı tanısında önerilen görüntüleme yöntemi, renkli Doppler ultrasonografidir. İskemik priapizmde azalmış veya durmuş kan akımı, non-iskemik priapizmde ise düzensiz veya artmış kavernoza kan akımı, saptanacak

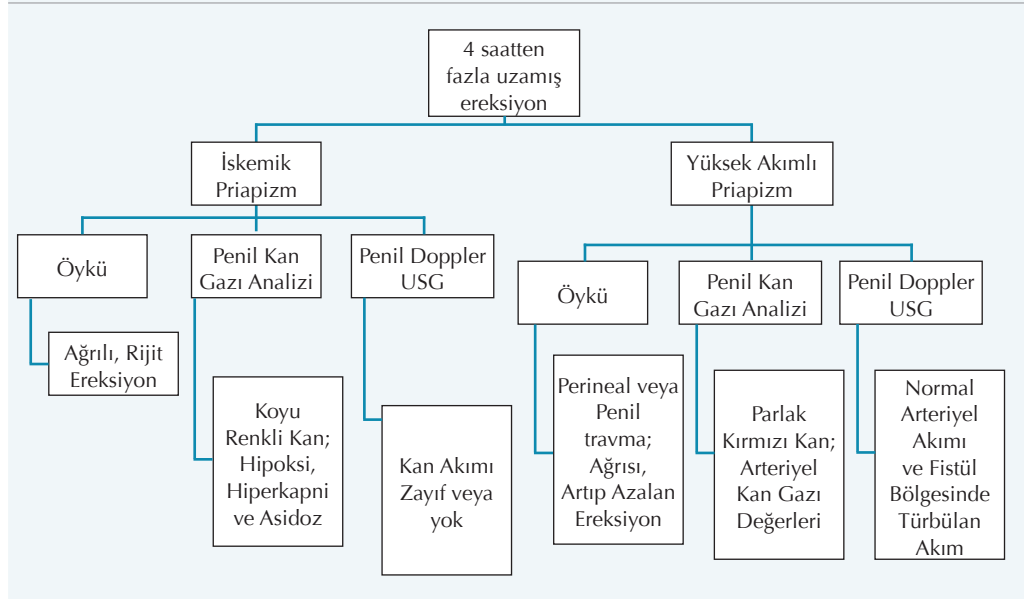
TABLO 2. Priapizm Tanısındaki Klinik Bulgular (2)

	İskemik Priapizm	Non-İskemik Priapizm
Rijit Ereksiyon	Sıklıkla	Nadir
Penil Ağrı	Sıklıkla	Nadir
Anormal Penil Kan Gazı	Sıklıkla	Nadir
Hematolojik Anomaliler	Sıklıkla	Nadir
Yakın zamanda intrakorporeal enjeksiyon	Bazen	Bazen
Perineal Travma	Nadir	Sıklıkla

TABLO 3. İskemik ve Noniskemik Priapizm'de Saptanacak Kan Gazı Bulguları (2)

	pO2 (mmHg)	pCO2 (mm Hg)	pH
Normal Arteriyel Kan (oda ısısı)	>90	< 40	7.40
Normal Mixt Venöz Kan (oda ısısı)	40	50	7.35
İskemik Priapizm (ilk korporal aspirat)	<30	>60	<7.25

TABLO 4. Priapizm Tanısında Algoritmik Yaklaşım (2)



başlıca bulgulardır (16). Renkli Doppler ultrasonografi, iskemik priapizm de tedavi sonrası takip açısından da önerilen bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle şant işlemleri sonrası persistan iskemi, penil ödem ve yüksek akımlı priapizm ayırımında renkli Doppler ultrasonografi etkin olarak belirleyici olmaktadır (40). Görüntüleme yöntemi olarak penil anjiyografi, rutin görüntüleme ziyade, non- iskemik priapizmde embolizasyon tedavisi açısından önerilen bir başka görüntüleme yöntemidir (tablo 4).

Son yıllarda MRI, priapizm tanısında kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle iskemik priapizmde tedaviye yol gösterici olarak, kavernozaal düz kas nekrozunu belirlemede MRI tanısal bir yöntem olarak kullanılabilir (41).

TEDAVİ

Farklı iki patofizyolojik form olarak belirlenen priapizm de, tedavi yaklaşımı da farklılık göstermektedir. Ürolojik acil bir patoloji olan iskemik priapizmde medikal ve cerrahi tedavilerin acil olarak uygulanması gerekirken, non- iskemik priapizm tedavisinde konservatif yaklaşımlar daha ön plandadır.

İskemik Priapizm Tedavisi

Penil kavernozaal dokularda arteriyel kan akımının azalması veya hiç olmaması ile karakterize olan iskemik priapizm tedavisinde amaç, hem detümesansı sağlamak hem de penil erektil dokuyu korumaktır (2,3).

İskemik priapizmde uygulanacak tüm tedavi modellerinde prognozu belirleyen en önemli parametre, iskeminin süresidir. Özellikle 24 saatten daha kısa süren priapizm olgularında tedaviye yanıt tama yakınken, 24- 48 saat arası priapizmi devam eden olgularda bu oran %55'e, 96 saatten uzun süren olgularda ise detümesans sağlanmasının olası olmadığı

bildirilmektedir (2,3). Bu patofizyolojik sürecin temelinde yatan mekanizmalar, özellikle kavernozaal dokulardaki iskeminin yol açtığı morfolojik ve ultrastrüktürel değişikliklerdir. Özellikle 48 saatten uzun süren priapizm olgularındaki kavernozaal biyopsi sonuçlarında, yaygın penil düz kas nekrozunun ve fibrozisin saptanması, tedavi ve cevabın belirlenmesinde en önemli parametredir. Zira, detümesans, normal kasılma özelliğine sahip kavernozaal kas dokusunun bulunması ile gerçekleşmektedir.

Lokal soğuk uygulaması, egzersiz, miksiyon, ejakülasyon önerileri gibi tarihsel bazı tedavi önerilerinin, priapizmin güncel ve kanıta dayalı tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Ayrıca, kılavuzlarda olmamasına rağmen bazı oral ilaçların (terbutalin gibi), 4 saatten kısa süren priapizm olgularında %28-36 oranlarında etkin olabileceği de bildirilmektedir (42).

1. Basamak Tedavisi (Kavernozaal Tedaviler)

İskemik priapizmde ilk basamak tedavisi, kavernozaal yaklaşımlardır (2,8). Amaç, kavernozaal dokularda aspirasyonla dekompresyonu sağlayıp, kompartman patolojisini ortadan kaldırmak ve yapılacak sempatomimetik enjeksiyonlarla kavernozaal düz kas kontraksiyonunu arttırmaktır.

Aspirasyon yapılması, özellikle detümesansın sağlanması ve ağrının giderilmesi açısından erken dönem priapizm tedavisinde etkin bir yöntemdir. Glans penis veya lateral penil şafta perkütan olarak (16-18G) yapılan aspirasyon işlemine, taze oksijenize kan aspire edilene kadar devam edilmesi önerilmektedir (2,8). Sadece aspirasyonla %36 oranında detümesansın sağlanabileceği gibi, aspirasyona ek olarak kavernozaal dokunun serum fizyolojiklerle irrigasyonunun tedavi başarısını %66'ya kadar çıkarabileceği bildirilmektedir (2,43,44). Özellikle son yıllarda, hem tanı hem de tedavi modeli olarak uygulanan intrakavernozaal enjeksiyon-

lar, iskemik priapizm etiyojijisinde önemli bir grubu oluşturmaktadır. Enjeksiyon sonrası gelişen iskemik priapizm olgularında, aspirasyon yapmadan 30G iğne ile fenilefrin veya etilefrin enjeksiyonu yapılması önerilen tedavi modelidir (8).

Aspirasyondan sonra kavernoza dokulara sempatomimetik ajan enjeksiyonu, priapizmin medikal tedavisinde standart bir işlem olarak tanımlanmıştır (1,8). Sempatomimetik ajan enjeksiyonundaki amaç kavernoza düz kas kontraksiyonunu arttırarak detümesansı sağlamaktır.

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda priapizmdeki iskemi süresiyle kavernoza düz kaslarda sempatomimetik ajanlara cevabın ters orantılı olduğu belirlenmiştir (45-47). Bunun sebebi, kavernoza dokulara azalmış veya durmuş olan kan akımı sonucu, kavernoza kas dokusunda glikopeni ve ATP depleasyonu oluşmasıdır. Düz kas tonusunun sağlanmasında asli rol oynayan ATP, yaklaşık 6 saat sonra deplase olmakta ve bunun sonucu olarak da kavernoza kasların sempatomimetik ajanlara cevabı azalmaktadır (46).

Priapizm tedavisinde kavernoza enjeksiyonlar için kullanılacak sempatomimetik ajanların kardiyak yan etkilerini azaltmak için, α_1 -adrenerejik agonistlere selektif olması tercih sebebidir (2). Bu amaçla öncelikli olarak fenilefrin önerilmekle birlikte, etilefrin, adrenalin, noradrenalin ve metaraminol önerilen diğer ajanlardır (1,48-54). Tedavi başarısının %43- 81 oranlarında bildirildiği bu uygulamalarda, özellikle dozaj ve titrasyona dikkat edilmesi ve fenilefrin toplam dozunun 1 mg'ı aşmaması önerilmektedir (1). Uygulanacak toplam miktarın 5 veya 10 ayrı dozda uygulanması önerilmekle birlikte, olası yan etkilerden olan hipertansiyon, taşikardi, refleks bradikardi ve kardiyak ritm açısından da hastalar monitörize edilmelidir (tablo 5).

TABLO 5. İskemik Priapizm'de Medikal Yaklaşımlar (2)

İlaçlar	İlaç Dozu ve Kullanımı
Fenilefrin	- Her 3-5 dakikada bir 200 µg. - Maksimum doz saat başına 1 mg. - İleri derecede kardiyovasküler patolojisi olanlar ve çocuklarda daha düşük dozlar uygulanmalıdır.
Etilefrin	- 1-2 ml izotonik içerisinde 2.5 mg olacak şekilde intrakavernoza enjeksiyon olarak uygulanır.
Metilen Mavisi	- 50-100 mg dozda 5 dakika süreyle intrakavernoza enjeksiyon olarak uygulanır, daha sonra aspire edilir ve penise 5 dakika süreyle kompresyon uygulanır.
Adrenalin	- 2 ml. 1/100,000' lik çözeltisi 20 dakika içerisinde 5 sefere kadar uygulanabilir.
Terbütalın	- 2.5 saatten uzun süren ereksiyonlarda 5 mg. oral form vazoaktif ajanların intrakavernoza enjeksiyonu sonrasında kullanılabilir.

2. Basamak Tedaviler (Cerrahi Tedaviler- Şant Cerrahisi)

Birinci basamak (kavernoza) tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda uygulanacak 2. basamak tedavilerinin ana prensibi, korpus kavernoza ve korpus spongioza arasında şant oluşturmaktadır. Birinci basamak tedavilerin yetersizliği ile ilgili kriterler tam olarak tanımlanmamışsa da, birinci basamak tedaviden bir saat sonra rijid ereksiyonun devamı, aspirasyondan sonra asidoz ve diğer parametrelerin düzelmemesi, renkli Doppler ultrasonografide kan akımının olmaması, tedavide yetersizlik kriteri olarak kabul edilmektedir (2).

İskemik priapizm tedavisinde uygulanacak şantlar:

1. Perkütan Distal Şantlar (Korporo –glandüler)
2. Açık Distal Şantlar (Korporo –glandüler)

3. Açık Proksimal Şantlar (Korporo-spongiozal)
4. Venöz Şantlar, olarak sınıflandırılmaktadır.

Şant cerrahisi sonrası tedavi başarısı priapizm süresiyle ters orantılıdır. Özellikle 36 saatten daha uzun süren priapizm olgularında uygulanacak şant işlemleri, erektil fonksiyonları koruma açısından fazla etkin olmamaktadır (2,8). Bu nedenle, priapizm tedavisinde şant işlemlerinin 72 saatten daha kısa süreli priapizm olgularına uygulanması önerilmektedir (1,8). Şant prosedürleri içerisinde distal korporoglandüler şantlar, uygulama kolaylığı nedeniyle genellikle ilk planda tercih edilmektedir.

Perkütan distal şantlardan olan Winter şantında, biopsi iğnesi (Tru-cut) ile glans penisten girilerek korpus kavernozum ve korpus spongiozum arasında multipl şant oluşturulması amaçlanmaktadır. Bu işlemde başarı diğer şant işlemlerinden nisbi olarak daha düşüktür. Ebbenhøj prosedüründe ise, perkütan şant oluşturmak için tru-cut iğne yerine 11 numara bistüri kullanılmaktadır (1).

Özellikle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlayan diğer bir perkütan distal şant tipi, T-şantdır (55). Bu teknikte, 10 numara bistüri ile korpus kavernozum ve glans penis arasında T şeklinde ve 50 mm²'lik şant oluşturulmaktadır. Tek taraflı uygulanabildiği gibi yetersiz cevapta iki taraflı T şantı uygulanması, işlemin etkinliğini arttırmaktadır. Ayrıca, 36 saatten daha uzun süren priapizm olgularında T şanta ek olarak, korpus kavernozumların 20 F dilatatörlerle kanülasyonu, geç dönem priapizm olgularında umut verici olmuştur. Zacharakis ve ark. T-şantın 24 saatten daha kısa süreli tüm priapizm olgularında yeterli olduğu, ancak 48 saat uzun sürmüş olan olgularda etkinliğin %30 olduğunu bildirmişlerdir (3).

Priapizm tedavisinde perkütan distal şantların başarısız olduğu durumlarda, açık distal şant uygulamaları önerilen bir başka tedavi

alternatifidir. Bu şantlar arasında yer alan Al-Ghorab tekniğinde, distal tunika albugineanın dairesel koni bölümlerinin eksizyonu yapılmaktadır. Son yıllarda Burnett ve arkadaşlarının önerdiği ve Al-Ghorab tekniğinin modifikasyonu olarak uygulanan "Korporeal Snake" prosedürü ise, dirençli priapizm olgularında kabul gören bir tedavi alternatifi olmuştur (2,56). Bu uygulamada Al-Ghorab işlemine ek olarak korpus kavernozumlar 7/8 Hegar dilatatörlerle kanüle edilmektedir.

Açık proksimal şantlar; trans-skrotal veya perineal olarak uygulanan şantlardır. Bu şantlar, korpus kavernozum ve korpus spongiozum arasında, tek taraflı (Quackles) veya bilateral (Sacher) uygulanabilmektedir (1). İşlem sırasında, olası uretral yaralanmalardan kaçınmak için şant alanının tam olarak ortaya konması önem arz etmektedir.

Priapizm şant cerrahisinde yaygın olarak kullanılmayan bir diğer prosedür ise venöz şant uygulamalarıdır. İşlem sırasında derin dorsal ven veya safen ven, tunika albuginea'da açılacak bir pencereye anastomoz edilmektedir. Ancak, özellikle safen ven şantlarından sonra safenofemoral ve pulmoner emboli olası riskler arasındadır (1,2).

İskemi süresi 48- 72 saatten daha uzun olan priapizm olgularında, kavernozaal düz kas nekrozu sonucu erektil disfonksiyonun ve penil fibrozisin kaçınılmaz olması nedeniyle erken penil protez uygulanması, iskemik priapizm'de önerilen diğer bir tedavi alternatifidir (1,2,8). Priapizm sonrası geç dönem protez uygulanmasında gözlenebilen penil kısalık, erozyon ve infeksiyon gibi olası komplikasyonların, erken dönemde protez uygulamalarında daha az görülebileceği bildirilmektedir (1,3,8,57-59).

Bundan dolayı, kılavuzlarda 36 saatten daha uzun süren iskemik priapizm olgularında penil protez implantasyonu önerilen bir tedavi alternatifidir (2, 8) (tablo 6) (tablo 7).

TABLO 6. İskemik Priapizmin Tedavisi (2)

Konservatif Tedaviler
<ul style="list-style-type: none"> • Penise lokal anestezi uygulaması • Kelebek iğne ile korpus kavernoza girilmesi (16-18G) • Parlak kırmızı arteriyel kan gelinceye kadar kavernoza kanın aspire edilmesi
↓
Kavernoza İrrigasyon
%0.9 İzotonik çözelti
↓
Intrakavernoza Tedavi
<ul style="list-style-type: none"> • İntrakavernoza adrenoreseptör agonist enjeksiyonu • İlk basamak tedavi fenilefrindir. 200 mikrogramlık dozlar ile her 5-10 dakikada bir detümesans sağlanana kadar uygulanır. [Maksimum doz saat başında 1 mg.]
↓
Cerrahi Tedavi
<ul style="list-style-type: none"> • Cerrahi Şant İşlemi • 36 saatten uzun süren priapizm olgularında penil protez uygulaması birincil tedavi olarak düşünülmelidir.

TABLO 7. EAU Kılavuzuna Göre Priapizm Tedavisinde Tanımlanan Yaklaşımlar ve Öneri Dereceleri (2)

Öneriler	
İskemik priapizm ürolojik bir acildir ve hemen müdahale edilmesi zorunludur.	B
İskemik priapizme müdahale mümkün olan en kısa süre içerisinde (4-6 saat içerisinde) basamaklı bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Erektile fonksiyonun korunması priapizm süresi ile doğrudan orantılıdır.	B
Başlangıç tedavisi penisin aspirasyon ile dekompresyon edilmesidir. İşlem, parlak kırmızı kan gelinceye kadar devam etmelidir.	C
Priapizm, vazodilatör ajanların intrakavernoza enjeksiyonu sonucunda geliştirse aspirasyon işlemi yerine sempatomimetik ajanların intrakavernoza enjeksiyonu ilk basamak tedavisi olarak uygulanabilir.	C
Cerrahi tedavi, aspirasyon ve sempatomimetik ajanların intrakavernoza enjeksiyonunun başarısız olduğu ve priapizmin 72 saatten uzun süre devam ettiği olgularda düşünülmelidir.	C
Başlangıcı üzerinden 36 saatten fazla süre geçen priapizm vakalarında ya da tüm uygulamaların başarısız olduğu ve ereksiyonun giderilemediği olgularda hasta ile erken zamanda penil protez implantasyonu seçeneği konuşulmalıdır. İleri dönemde yapılacak olan penil protez implantasyonu, gelişmiş olan korporal fibrozis nedeni ile zor olabilmektedir.	B

Yüksek Akımlı Priapizm Tedavisi

Yüksek akımlı priapizm, spontan olarak düzelmemesi ve non-iskemik olmasından dolayı acil bir patoloji olarak kabul edilmemektedir (1,8). Bundan dolayı, tedavide ilk planda izlem ve

perine bölgesine soğuk kompres uygulanması gibi konservatif yaklaşımlar önerilmektedir (1,2,8).

Yüksek akımlı priapizmde asıl tedavi, artmış ve/veya düzensiz akıma sebep olan arterin embolizasyonu'dur. Bu işlemde, otolog veya

TABLO 8. Noniskemik Priapizm'de Tedavi Yaklaşımları ve Öneri Dereceleri (2)

Öneriler	
Yüksek akımlı priapizmin tedavisi acil kapsamında değildir ve son basamak tedavisi elektif şartlarda planlanabilmektedir.	B
Konservatif tedavi, perine bölgesine buz ve kompresyon uygulamasını içermektedir. Bu metod özellikle çocuklarda başarılı olmaktadır. Androjen baskılama tedavisi gelişmiş fistülün kapanmasını sağlayarak spontan ve uyku ile ilişkili ereksiyonların azalmasına olanak sağlayabilmektedir.	C
Kalıcı veya kalıcı olmayan ajanlar ile uygulanacak selektif arteriyel embolizasyon önerilen tedavi modalitesidir ve yüksek başarı oranlarına sahiptir. Cinsel fonksiyonun korunması açısından en iyi emboli materyalinin hangisi olduğu yönünde kesin bir bilgi bulunmamaktadır.	B
Fistülün cerrahi olarak ligate edilmesi işlemi embolizasyon işlemi başarısız olduğunda son tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.	C

sentetik koiller kullanılabilir. Embolizasyon sonrası en önemli komplikasyon, iyatrojenik olarak gelişecek erektil disfonksiyon olup, geçici embolizasyonlar sonrası erektil disfonksiyon oranı %5, kalıcı embolizasyonlarda bu oran %39 olarak bildirilmektedir (60,61). Ancak perineal Doppler ultrasonografi eşliğinde selektif embolizasyon, embolizasyon sonrası gelişebilecek olası erektil disfonksiyon oranlarını düşürebilmektedir (61).

Açık cerrahi müdahale, noniskemik priapizm olgularında önerilen rutin bir tedavi yaklaşımı değildir (1,8). Psödokapsül oluşumu gelişen olgularda, kavernoza dokuya direk cerrahi yaklaşım önerilmekte ise de, iyatrojenik arter yaralanmaları açısından işlemin dikkatli uygulanması gerekmektedir (62-64) (tablo 8).

Tekrarlayan (stuttering) Priapizm Tedavisi

İskemik priapizm atakları şeklinde ortaya çıkan tekrarlayan (stuttering) priapizm tedavisinde amaç, atak sırasında priapizmi sonlandırmak ve yeni atakların oluşmasını engellemektir. Tekrarlayan priapizm de atak dönemindeki yaklaşım, iskemik priapizm tedavi yaklaşımıyla aynı prensipler doğrultusunda yapılmaktadır. Bunun; aspirasyon, enjeksiyon ve şant işlemleri şeklinde

algoritmik olarak uygulanması önerilmektedir (2,8).

Tekrarlayan priapizm tedavisindeki asli amaçlardan biri de atakların önlenmesidir (1,8). Oral terbutalin, digoksin, baklofen, gabapentin, hormonal manipülasyonlar ve α -adrenerjik agonistler yanında son yıllarda özellikle PDE5i kullanım yaygınlığı giderek artmaktadır (2). Bir β -agonist olan terbutalin, vasküler düz kas relaksasyonunda etkin bir ajan'dır. Oral uygulamada, %36 oranında detümesans sağladığı bildirilmişse de baş ağrısı, çarpıntı, bulantı olası yan etkilerindedir (65).

Damar düz kas tonus regülasyonunda rol oynayan digoksinin 0,25- 0,5 mg günlük dozlarda uygulanmasının libido ve penil rijidite üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (32,66). Ancak, uygulama sırasında özellikle kardiyak ve gastrointestinal sistem yan etkileri dikkate alınmalıdır.

Baklofen, kas gevşetici etkisi olan gama amino bütirik asit derivesi bir ajan'dır. Erkek reproduktif traktında hem ereksiyon hem de ejakülasyon üzerine inhibe edici etkisi bulunmakla birlikte, tekrarlayan ereksiyonları önleyici etkinliği mevcuttur. Ancak, konfüzyon, bulantı, baş ağrısı gibi olası yan etkileri bulunmaktadır (2,32,67,68).

Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına etki etmek suretiyle analjezik ve anti epileptik olarak kullanılan gabapentin, 300 mg idame dozuyla tekrarlayan priapizm ataklarının önlenmesinde de önerilen bir ajandır (66). Ayrıca, 400 mg dozlarda günde dört defa kullanımının akut ataklarda detümesans sağlanmasında etkin olduğu bildirilmektedir (2).

Tekrarlayan priapizm ataklarının önlenmesinde en çok araştırılan yöntemlerden birisi de hormonal manipülasyonlardır. Özellikle, Gn-RH agonist/ antagonistleri, antiandrojenler, 5- α redüktaz inhibitörleri, önerilen başlıca ajanlardır. Ancak, hormonal manüplasyonların etkileri (erektile disfonksiyon, libido kaybı, jinekomasti vb.) ve prepubertal dönemde kullanımındaki sakıncalar, yaygın kullarımdaki başlıca kısıtlayıcı nedenlerdir (69-72). Priapizm ataklarında kavernozaal injeksiyon ajanı olarak kullanılan psödoefedrin ve etilefrinin günlük oral dozlarda kullanımının, %72 oranında priapizm ataklarını önlemede etkili olduğu bildirilmişse de kardiyovasküler yan etkileri kullanımı kısıtlamaktadır (73,74).

Orak hücre anemisi, gerek çocuk yaş grubunun gerekse erişkin yaş grubunun tekrarlayan priapizm etiyojisinde en önemli sebeplerdendir. Bu hasta grubunda, NO- cGMP disfonksiyonu sonucu PDE5 disrregülasyonunun tekrarlayan priapizm ataklarında etkin olduğu

belirlenmiştir (32,66). Bazal NO seviyesinin defektif olması sonucunda, cGMP ve PDE5 arasındaki uyumsuzluk, nokturnal veya normal ereksiyon sonrası ortaya çıkan cGMP/PDE5 orantısızlığı, priapizm ve tekrarlayan ataklara sebep olmaktadır. Günlük 25 mg sildenafil ve haftada üç doz 5 mg tadalafil kullanımının atak önlenmesinde etkinliği bildirilmektedir (75) (tablo 9).

Priapizm Sonrası Cinsel İşlevler

İskemik ve tekrarlayan priapizm, hem istenmeyen ağırlı ereksiyon hem de iskemi süresine bağılı olarak gelişecek olası erektile disfonksiyon nedeniyle acil tedavi gerektiren ürolojik bir patolojidir. Acil tedavideki amaç, detümesansı sağlamakla birlikte erektile dokuyu korumaktır. Bir kompartman sendromu olan priapizmin tedavisi sonrası ereksiyon prognozunu belirlemede en önemli faktörler, priapizm öncesi erektile kapasite ve priapizmin süresidir. Priapizm sonrası penil kavernozaal dokulardaki geri dönüşümsüz değişikliklerin ortaya çıkma süresiyle ilgili tartışmalar olmasına rağmen, özellikle ilk 6 saatte hipoksi, asidoz ve glikope-ni nedeniyle kavernozaal düz kas kontraksiyon disfonksiyonu, 12. saatte trabeküler interstisyel ödem belirginleşmektedir (3). Hipoksi süresinin uzamasıyla 24. saatte sinüzoidal endotel hasarı, bazal membranın açığa çıkması ve trombosit

TABLO 9. Tekrarlayıcı Priapizm Ataklarında Tedavi Yaklaşımları ve Öneri Dereceleri (2)

Öneriler	
İntermittan priapizm'li hastanın tedavisinde en önemli hedef ileride oluşabilecek yeni atakları farmakolojik olarak engellemektir.	B
Akut atakların tedavisi iskemik priapizmde uygulanan ile benzerdir.	B
Hormonal tedaviler (özellikle gonadotropin-reseptör hormon agonistleri veya antagonistleri ve/veya antiandrojenler) ileride gelişecek atakları önleyebilmektedir. Bu ilaçlar prepubertal ve pubertal dönemde kullanılmamalıdır.	C
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE5i) özellikle de idiyopatik priapizm ve orak hücre anemili hastalarda yineleyen priapizmi engellemede paradoksal bir etkisi bulunmaktadır. Tedavi, sadece penisin flask konumunda bulunması halinde kullanılmalıdır.	C

adezyonu oluşurken 36. saatte kavernozaal düz kaslarda yaygın nekroz ve 48. saatte de fibrozis belirginleşmektedir. Priapizm sonrası erektil kapasitenin prognozunun, fonksiyonel kavernozaal düz kas oranına bağlı olmasından dolayı, 48 saatten uzun süren priapizm olgularında detümesansı sağlayacak tedavi yaklaşımlarından sonra erektil fonksiyonun korunması olası değildir (3). İlk 24 saatte tedavi edilen olguların %92'sinde erektil kapasitenin korunabileceği, ancak 96 saatten sonraki tüm olgularda potens kaybının belireceği bildirilmektedir. Ancak, farklı tedavi modeli ve hasta serilerinde, priapizm sonrası yedinci günde bile %22 oranında erektil fonksiyonun korunabileceğinin bildirilmesi, patofizyolojik zeminde paradoksal bir yoruma sebep olmaktadır. Ralphe ve ark. larının priapizm sonrası 48. saatte kavernozaal dokuda yaygın nekrozun ortaya çıktığını belirlemiş olmalarına rağmen, yedinci günden sonra detümesans sağlanan olgularda erektil fonksiyonların korunuyor olması, süreçte farklı patofizyolojik mekanizmaların etkin olacağını ortaya koymaktadır. Bu farklılık, bazal erektil kapasitenin durumu ve iskeminin süresi yanında, iskeminin derecesiyle de ilgili değişkenlik gösterebileceği şeklinde açıklanabilecektir.

Priapizm tedavisi sonrası cinsel işlevlere yönelik en etkin yaklaşım, erken dönem penil protez uygulamasıdır. Ralphe ve ark.,ları, erken dönem protez (<7 gün) uygulanmasında penil kısıklık ve revizyon gereksinim oranlarının, geç dönem protez uygulanmasına (>5 ay) göre anlamlı olarak daha düşük, cinsel tatminin de daha yüksek oranlarda saptandığını bildirmişlerdir. Ayrıca, enfeksiyon, erozyon ve malfonksiyon açısından da erken protez uygulanmasının avantaj sağladığı belirtilmektedir (76).

Priapizm tedavisi sonrası uygulanan ve devamlılığı süren şantların kapatılması çeşitli münferit araştırmalarda bildirilmişse de, bunun standart uygulamaları ve etkinliği geniş serilerde değerlendirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med.* 2010; 7: 476-500.
2. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Moncada I, Hatzimouratidis K. European Association of Urology guidelines on priapism 2015.
3. Zacharakis E, Raheem AA, Freeman A, et. al. The efficacy of the T-shunt procedure and intracavernous tunneling (snake maneuver) for refractory ischemic priapism. *J Urol.* 2014; 191:164-8.
4. Jin YC, Gam SC, Jung JH, Hyun JS, Chang KC, Hyun JS. Expression and activity of heme oxygenase-1 in artificially induced low-flow priapism in rat penile tissues. *J Sex Med.* 2008; 5:1876-82.
5. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol.* 1995; 153: 826-34.
6. Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, et.al. A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol.* 2000; 163:1992-8.
7. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, et.al. TGF-b1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *International Journal of Impotence Research* 2004; 16: 492-497.
8. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, et. al. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol.* 2014; 65:480-9.
9. Kulmala RV, Lehtonen TA, Tammela TL. Priapism, its incidence and seasonal distribution in Finland. *Scand J Urol Nephrol.* 1995; 29:93-6.
10. Eland IA, van der Lei J, Stricker BH, Sturkenboom MJ. Incidence of priapism in the general population. *Urology.* 2001; 57:970-2.
11. Pohl J, Pott B, Kleinhans G. Priapism: A threephase concept of management according to etiology and prognosis. *Br J Urol* 1986;58:113.
12. Nelson JH, Winter CC. Priapism: Evolution of management in 48 patients in a 22 years series. *J Urol* 1977;117:455-8.
13. Junemann KP, Persson-Junemann C, Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Semin Urol* 1990;8:80-93.
14. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996;155:802-15.
15. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int* 2012;110:1787-91.
16. Broderick GA, Lue TF. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kav-

- ussi AR, Novick AC, eds. Campbell's urology. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002:1619–71.
17. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998;10:69–73.
 18. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E. Longterm safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004; 45:339–45.
 19. Aoyagi T, Hayakawa K, Miyaji K, Ishikawa H, Hata M. Sildenafil induced priapism. *Bull Tokyo Dent Coll* 1999;40:215–7.
 20. Sur RL, Kane CJ. Sildenafil citrate-associated priapism. *Urology* 2000;55:950.
 21. Kassim AA, Fabry ME, Nagel RL. Acute priapism associated with the use of sildenafil in a patient with sickle cell trait. Letter to the editor. *Blood* 2000;95:1878–9.
 22. Goldmeier D. Prolonged erection produced by dihydrocodeine and sildenafil. *BMJ* 2002;524:1555.
 23. McMahon CG. Priapism associated with concurrent use of phosphodiesterase inhibitor drugs and intracavernous injection therapy. *Int J Impot Res* 2003;15:383–4.
 24. Wilt TJ, Fink HA. Is antidepressant plus sildenafil a recipe for priapism? *Postgrad Med* 2004;116:11–2.
 25. Galatti L, Fioravanti A, Salvo F. Interaction between tadalafil and itraconazole. *Ann Pharmacother* 2005;39:200.
 26. Kumar R, Jindal L, Seth A. Priapism following oral sildenafil abuse. *Natl Med J India* 2005;18:49.
 27. King SH, Hallock M, Strote J, Wessells H. Tadalafil associated priapism. *Urology* 2005;66:15–8.
 28. Wills B, Albinson C, Wahl M, Clifton J. Sildenafil citrate ingestion and prolonged priapism and tachycardia in a pediatric patient. *Clin Toxicol* 2007;45:798–800.
 29. Champion HC, Bivalacqua TJ, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1661–6.
 30. Sauzeau V, Rolli-Derkinderen M, Marionneau C, Loirand G, Pacaud P. RhoA expression is controlled by nitric oxide through cGMP-dependent protein kinase activation. *J Biol Chem* 2003;278:9472–80.
 31. Nelson III JH, Winter CC. Priapism: evolution of management in 48 patients in a 22-year series. *J Urol* 1977;117:455–8.
 32. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, Burnett AL. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. *J Sex Med* 2012;9:79–87.
 33. de Jesus LE, Dekermacher S. Priapism in children: Review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr*. 2009;85:194–200.
 34. Burgu B, Talas H, Erdevi O, Karagol BS, Fitoz S, Soygur TY. Approach to newborn priapism: A rare entity. *J Pediatr Urol* 2007;3:509–11.
 35. McMahon CG. High flow priapism due to an arterial-sinusoidal fistula complicating initial venoocclusive priapism. *Int J Impot Res* 2002;14:195–6.
 36. Bertolotto M, Ciampalini S, Martingano P, Mucelli FP. High flow priapism complicating ischemic priapism following iatrogenic laceration of the dorsal artery during a Winter procedure. *J Clin Ultrasound* 2009;37:61–4.
 37. Liguori G. High flow priapism secondary to Nesbit operation: Management by percutaneous embolization and colour Doppler guided compression. *Int J Impot Res* 2005;17:304–6.
 38. Wolf JS, Lue TF. High flow priapism and glans hypervascularization following deep dorsal vein arterialization for vasculogenic impotence. *Urol Int* 1992;49:227–9.
 39. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: new concepts in medical and surgical management. *Urol Clin North Am* 2011;38:185–94.
 40. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi AR, Novick AC, eds. Campbell's urology. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002:1610–96.
 41. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, Freeman A, Rees R. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol* 2009;56:1033–38.
 42. Lowe FC, Jarow JP. Placebo-controlled study of oral terbutaline in management of prostaglandin E1 induced prolonged erections. *J Urol* 1993;42:51–3.
 43. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American Urological Association Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. Urological association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003;170:1318–24.
 44. Ateyah A, Raham El-Nashar A, Zohdy W, Arafa M, Saad El-Den H. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. *J Sex Med* 2005;2:248–53.
 45. Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM. Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: A model for ischemic priapism. *J Urol* 1994;151:259–62.
 46. Broderick GA, Harkaway R. Pharmacologic erection: Time-dependent changes in the corporal environment. *Int J Impot Res* 1994;6:9–16.
 47. Muneer A, Cellek S, Dogan A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Impot Res* 2005;17:10–8.
 48. Burnett AL, Sharlip ID. Standard operating procedures for priapism. *J Sex Med* 2013;10:180–94.
 49. Munarriz R, Wen CC, McAuley I, Goldstein I, Traish A, Kim N. Management of ischemic priapism with high-dose intracavernosal phenylephrine: from bench to bedside. *J Sex Med* 2006;3:918–22.
 50. Muneer A, Minhas S, Freeman A, Kumar P, Ralph DJ. Investigating the effects of high-dose phenylephrine

- ne in the management of prolonged ischaemic priapism. *J Sex Med* 2008;5:2152–9.
51. Davila HH, Parker J, Webster JC, Lockhart JL, Carrion RE. Subarachnoid hemorrhage as complication of phenylephrine injection for the treatment of ischemic priapism in a sickle cell disease patient. *J Sex Med* 2008;5:1025–8.
 52. Muruve N, Hosking DH. Intracorporeal phenylephrine in the treatment of priapism. *J Urol* 1996;155:141–3.
 53. Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, Rogers ZR, Buchanan GR. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood* 2000;95:78–82.
 54. Roberts JR, Price C, Mazzeo T. Intracavernous epinephrine: a minimally invasive treatment for priapism in the emergency department. *J Emerg Med* 2009;36:285–9.
 55. Lue TF, Pescatori ES. Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism. *J Sex Med* 2006;3:749–52.
 56. Burnett A, Pierorazio P. Corporal “snake” maneuver: Corporoglanular shunt surgical modification Priapism: Pathogenesis, Epidemiology, and Management for ischemic priapism. *J Sex Med* 2009;6:1171–6.
 57. Upadhyay J, Shekarriz B, Dhabuwala CB. Penile implant for intractable priapism associated with sickle cell disease. *Urology* 1998;51: 638–9.
 58. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol* 2009;56:1033–8.
 59. Salem EA, El Aasser O. Management of ischemic priapism by penile prosthesis insertion: prevention of distal erosion. *J Urol* 2010;183:2300–3.
 60. Savoca G, Pietropaolo F, Scieri F, Bertolotto M, Mucelli FP, Belgrano E. Sexual function after highly selective embolisation of cavernous artery in patients with high-flow priapism: Long-term follow-up. *J Urol* 2004;172:644–7.
 61. Alexander Tønseth K, Egge T, Kolbenstvedt A, Hedlund H. Evaluation of patients after treatment of arterial priapism with selective microembolization. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:49–52.
 62. Mulhall J. Priapism-guidelines for surgical management of priapism in standard practice of sexual medicine. In: Porst H, Buvat J, eds. *Standard Practice in Sexual Medicine*. Oxford: Blackwell Science; 2006:180–90.
 63. Ji MX, He NS, Wang P, Chen G. Use of selective embolization of the bilateral cavernous arteries for post-traumatic arterial priapism. *J Urol* 1994;151:1641.
 64. Berger R, Billups K, Brock G, Broderick GA, Dhabuwala CB, Goldstein I, Hakim LS, Hellstrom W, Honig S, Levine LA, Lue T, Munarriz R, Montague DK, Mulcahy JJ, Nehra A, Rogers ZR, Rosen R, Seftel AD, Shabsigh R, Steers W, AFUD Thought Leader Panel on Evaluation and Treatment of Priapism. Report of the American Foundation for Urologic Disease (AFUD) Thought Leader Panel for evaluation and treatment of priapism. *Int J Impot Res* 2001;13(suppl 5):S39–43.
 65. Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *Int J Impot Res* 2004;16:424–6.
 66. Pohl J, Pott B, Kleinhans G. Priapism: A threephase concept of management according to etiology and prognosis. *Br J Urol* 1986;58:113.
 67. Vaidyanathan S, Watt JW, Singh G, et al. Management of recurrent priapism in a cervical spinal cord injury patient with oral baclofen therapy. *Spinal Cord* 2004;42:134–5.
 68. D’Aleo G, Rifici C, Kofler M, Saltuari L, Bramanti P. Favorable response to intrathecal, but not oral, baclofen of priapism in a patient with spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:E127–9.
 69. Perimenis P, Athanasopoulos A, Papatheanasopoulos P, Barbalias G. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. *Int J Impot Res* 2004;16:84–5.
 70. Shamloul R, el Nashaar A. Idiopathic stuttering priapism treated successfully with low-dose ethinyl estradiol: a single case report. *J Sex Med* 2005;2:732–4.
 71. Rachid-Filho D, Cavalcanti AG, Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJ. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. *Urology* 2009;74:1054–7.
 72. DeCastro BJ, Costabile RA, McMann LP, Peterson AC. Oral ketoconazole for prevention of postoperative penile erection: a placebo controlled, randomized, double-blind trial. *J Urol* 2008;179:1930–2.
 73. Mocniak M, Durkin CM, Early K. The use of Sudafed for priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs* 2012;27:82–4.
 74. Okpala I, Westerdale N, Jegede T, Cheung B. Etilerifrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002;118:918–21.
 75. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med* 2006;3:1077–84.
 76. Zacharakis E, Garaffa G, Raheem AA, Christopher AN, Muneer A, Ralph DJ. Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. *BJU Int*. 2014;114:576–81.

Penil ve Skrotal Yaralanmalar

28

Faruk Küçükduymaz • Sefa Resim

İçindekiler

Giriş	479	Fimozis-Parafimozis	485
Penil Yaralanmalar	480	Fimozis.	485
Penil Travma	480	Sünnet	485
Penil Fraktür	480	Sünnet Komplikasyonları	486
Delici - Kesici Penil Yaralanmalar.	481	Parafimozis	488
İnsan ve Hayvan Isırıkları	482	Androlojik Aciller Sonrası Erektile	
Penil Amputasyon	482	Fonksiyonlar.	489
Skrotal ve Testiküler Yaralanmalar	483	Kaynaklar	489
Hematosel	484		

Giriş

Genito-üriner yaralanmalar, her iki cinsiyette ve her yaş grubunda meydana gelebilmektedir. Ürolojik travmaların büyük bir kısmında eksternal genital organların etkilendiği görülmektedir (1). Genital yaralanmalar, orta yaş grubundaki erkeklerde daha sık görülmektedir. Bunda, anatomik farklılıkların yanı sıra trafik kazaları, ağır sporlar ve savaş durumları da rol oynamaktadır (2). Genito-üriner yaralanmalar, sıklıkla künt travmalara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (%80). Travmalar, erkeklerde daha sık görülmele birlikte komşu organ yaralanmaları

kadınlarda daha fazla görülmektedir. Erkeklerde künt travmalar sıklıkla tek taraflı gelişmektedir; bilateral skrotal ve testiküler yaralanma oranı ise yaklaşık %1 civarındadır (3). Yakın temas olan sporlarda koruyucu aksesuarların kullanılmaması da genital yaralanma riskini arttırmaktadır. Motosiklet kazaları, futbol ve amerikan futbolu gibi sporlarda künt skrotal travmalara oldukça sık rastlanmaktadır (4-6). Penetran yaralanmalar, genito-üriner travmaların yaklaşık %20'sini oluşturmakta ve bunların % 40-60'ında eksternal genital organlar etkilenmektedir (7,8). Ateşli silah yaralanmalarının üçte

birinde genital organlar da etkilenmektedir (3). Savaş dönemindeki genitoüriner yaralanmaların değerlendirildiği bir çalışmada, operasyonların yaklaşık %70'inde genital organların da etkilendiği bildirilmiştir (9). Penetran skrotal yaralanmalarda % 30 oranında testisler etkilenmekte iken, bu oran künt travmalarda %1 civarındadır (3,10). Psikolojik sorunları olanlar ile transseksüellerde eksternal genital organların bizzat kendisi tarafından yaralanmasına rastlanabilmektedir (11). Genital yanıklar, sıklıkla endüstriyel madde ve kimyasallara bağlı olarak gelişmektedir (12). Genital piercing uygulayan erkeklerde hem genital travma hem de hepatit B ve C gibi enfeksiyonların gelişim riski daha fazladır (13). Biz bu bölümde; penis, skrotum ve testis gibi erkek genital organlarının travmalarını irdeleyeceğiz.

PENİL YARALANMALAR

Penil Travma

Flask penise künt travma durumunda tunikal yırtılma genellikle görülmemektedir. Bu hastalarda sadece subkutan hematoma gelişebilmektedir.

Penil Fraktür

Künt penil travma, en sık penil fraktür olarak karşımıza çıkmaktadır. Penil fraktür, tunika albuginea'nın yırtılması ve korpus kavernozum rüptürü ile birlikte. Bu durum, batı toplumunda sıklıkla penis erekte iken cinsel aktivite ile gerçekleşmekte iken, orta doğu ülkelerinde ise yaygın olarak uygulanan ve **"takaandan"** (taqaandan [kütletmek]) olarak bilinen detümesans sağlamak için penisin bükülmesi sırasında gelişmektedir (14). Olguların yüzde 60'ı, cinsel aktivite sırasında gerçekleşmektedir (15). Penil fraktür, tunika albuginea rüptürüne bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve olguların yaklaşık %20'sinde subkutan hematoma, korpus spongiosum ve uretra yaralanmaları ile birliktelik

gösterebilmektedir (16,17). Tunika albuginea, iç sirküler ve dış longitudinal olmak üzere bilaminar yapıya sahiptir ve kollajen ile elastin liflerini içermektedir. Penil shaft boyunca değişmekle birlikte dış tabaka, tunikanın kalınlık ve dayanıklılığını belirlemektedir (18, 19). Flask halde 2 mm olan tunika kalınlığı, ereksiyon halinde 0.25- 0.5 mm'ye kadar düşmekte ve bu da yaralanma riskini arttırmaktadır (20,21). Tunikanın gerilme mukavemeti o kadar yüksektir ki intrakavernözal basınç 1500 mmHg'ye ulaşana kadar bu direnç devam etmektedir (22). Erekte penis, anormal olarak büküldüğünde, intrakavernözal basınçtaki ani artış, tunikanın mukavemet gücünü aşarak yırtılma ile sonuçlanmaktadır.

Penil fraktür; şiddetli bir kırılma sesi, ağrı ve ani detümesansla birlikte. Penil fraktür varlığında, penis shaftındaki hafif şişlik büyük bir hematomaya dönüşebilmektedir. Kanama, penis shaftındaki fasyalar arasında devam edebilmekte ve eğer Buck's fasyası da yırtılmışsa hematoma, alt abdominal duvara kadar ilerleyebilmektedir. Şiddetli olmayan penil yaralanmalar ise, detümesansın olmaması ile penil fraktürden ayırt edilebilmektedir.

Genelde, detaylı anamnez ve fizik muayene tanı için yeterlidir ancak bazı olgularda görüntüleme gerekebilmektedir. Kavernoziyografi, ultrason (US) ya da manyetik rezonans inceleme (MRI), tunikal yaralanmaların belirlenmesinde veya tunikanın sağlam olduğunun kanıtlanmasında katkı sağlayabilmektedir (23). Eşlik eden uretral yaralanmadan şüpheleniliyorsa retrograd uretrografi ve gerektiğinde fleksibl sistoskopi uygulanmalıdır. Tunikanın intakt olduğu durumlarda, subkutan hematoma için cerrahi müdahale önerilmemektedir. Böyle durumlarda, buz uygulaması ve non-steroid analjeziklerle tedavi uygulanmaktadır. Buna karşın, penil fraktür varlığında yırtılan tunikanın cerrahi onarımı gereklidir. Genelde, koronal sulkus proksimalinden yapılan sirkumsizyon ile penis

deglove edilmektedir. Eğer uretral yaralanma şüphesi varsa fraktür sahasına lokal longitudinal insiyonlar yapılarak fleksibl sistoskop ile lokalizasyon tam olarak belirlenebilmektedir. Tunikal rüptür, uzun dönemde yan etkisi düşük ve potense katkısı yüksek olan absorbe edilebilir sütürlerle kapatılmalıdır. Postoperatif komplikasyonlar, %9 oranında görülmekte ve bunlar arasında yara yeri enfeksiyonu ile empotans yer almaktadır (%1.3) (15,24). Konservatif yaklaşımlar penil fraktür tedavisinde kullanılmamaktadır, çünkü bu durumda penil abse, saptanmayan uretral hasar, penil kurvatur ve cerrahi müdahale gerektiren dirençli hematoma gelişimi görülebilmektedir (24). Konservatif yaklaşımın geç komplikasyonları arasında, penil fibrozis ve kurvatur (%35) ile impotans (%62) yer almaktadır (15,24). Güncel bir çalışmada, penil fraktür ile başvuran ve cerrahi onarım yapılan 21 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 4 yıllık takip sonunda hastaların %83'ünün tatmin edici bir cinsel aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (25). İran'da yapılan başka bir çalışmada ise, cerrahi onarım yapılan, partneri olan 217 penil fraktür hastasının uzun dönem takibinde potens oranının %98.5 olduğu bildirilmiştir (26). Başka bir seride de, opere edilen 42 hastanın 5 yıllık takibinde ED oranı %4.8 olarak rapor edilmiştir (27). ED oranlarının düşük olarak rapor edildiği bu yayınlara karşın Avrupa'da yapılan bir çalışmada, penil fraktür onarımı yapılan 13 hastanın 4 yıl sonunda %61,5'inde erektil fonksiyonlarda bozulma olduğu ve bunların da yarısının medikal tedaviye gereksinim duyduğu bildirilmiştir (28). Penil fraktür sonrası ED gelişimi, yırtılan tunikal bölgeden cerrahi onarıma rağmen venöz kaçığın devam etmesine bağlanmaktadır. Mısır'da yapılan ve takip süresinin 106 ay olduğu çalışmada, cerrahi uygulanan 180 hasta değerlendirilmiş ve 11 hastada ED saptanmış; 3 hastada arteriyel ve 4 hastada ise veno-okluziv yetmezlik saptanmıştır (29). ED gelişimi için temel risk

faktörleri olarak; ileri yaş (50 üstü) ve bilateral korporal tutulum sayılmıştır. Pelvik fraktürlerde eşlik eden uretral yaralanma da ED gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (30). Burada temel mekanizmanın, nörovasküler yaralanma olduğu öne sürülmektedir. Yine, hasar gören uretra segmentinin uzunluğunun 2.5 cm üzerinde olmasının da ED ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Literatürde, penil fraktür nedeni ile tedavi edilen hastaların psikolojik durumu ile ilgili fazla bilgi bulunmamaktadır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, penil fraktür tedavisi yapılan hastalar sağlıklı erkeklerle karşılaştırılmış ve iki grup arasında anksiyete, depresyon, prematür ejakülasyon ve cinsel memnuniyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır (32).

Delici - Kesici Penil Yaralanmalar

Bu tip yaralanmalar, genelde izole olarak değil çoklu organ yaralanmalarına özellikle de ateşli silah yaralanmalarına bağlı olarak görülmektedir. Olguların yaklaşık %80'inde eşlik eden genito-üriner, abdominal, pelvik ve vasküler yaralanmalar tespit edilmiştir (33). Ateşli silah yaralanmalarında sebep olan silahın tipinin ve etkinliğinin bilinmesi fayda sağlamaktadır. Yüksek hızlı mermiler, büyük miktarda enerji taşımaktadır ve yara yerinin dışındaki organlara da hasar verebilmektedir. Silahlı yaralanma sonucu oluşan defekt, yabancı cisim ve enfekte materyalin yerleşmesi için de zemin hazırlamaktadır (1). Tedavide; profilaktik antibiyotik, acil eksplorasyon, yoğun irrigasyon ve yabancı cisimler ile nekrotik dokuların debridmanı ve uygun cerrahi kapama prensipleri izlenmelidir. Ciddi penil yaralanma durumunda dokuların biraraya getirilmesi bile kanlanması oldukça fazla olan peniste kabul edilebilir iyileşme sağlayabilmektedir (11). Kanlanması şüpheli olan dokular, daha sonraki cerrahi müdahaleler düşünülerek çıkarılmamalıdır. Daha sonraki cerrahi işlem, hasarın lokalizasyonuna ve şiddetine göre travmadan 4-6 hafta sonra uygulanmalı-

dır. Genel olarak, cerrahi ve estetik sonuçlar yüz güldürücüdür (34).

Ateşli silah yaralanmalarında %15-50 arasında uretral tutulum olduğu bildirilmiştir (34,35). Meatusta kan görülmesi, yüksek hızlı mermilerin isabet etmesi, idrar yapmada güçlük olması durumlarında uretral yaralanmalardan şüphelenilmeli ve retrograd uretrografi mutlaka çekilmelidir (36). Peroperatif retrograd yolla uretral metilen mavisi enjekte edilerek de yaralanma yeri tespit edilebilir ve uygun bir şekilde kapatılabilir. Uretral yaralanmalarda, başarı oranı oldukça yüksek olan standart uretrotoplasti teknikleri kullanılarak primer onarım tercih edilmelidir (37).

İnsan ve Hayvan Isırıkları

Eksternal genital organlarda hayvan ısırıklarına bağlı yaralanmalar nadiren görülmektedir. Bu yaralar genelde küçüktür ancak enfekte olma riski taşımaktadır. Enfeksiyonların yarısından, köpek ısırığı ile bulaşan *Pasturella multocida* patojeni sorumlu tutulmuştur (38). Bunun dışında *E.coli*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Veillonella parvula*, *Bacteroides* and *Fusobacterium* türleri de enfekte eden patojenler arasındadır (38,39). Tedavide; yoğun irrigasyon, debridman ve geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi ile primer onarım aşamaları uygulanmalıdır. İlk tercih, penisilin+klavulanik asit kombinasyonudur. Daha sonra ise, iki haftalık doksisisiklin, sefalosporin veya eritromisin tedavileri uygulanabilir (40). Kuduz riski göz önünde tutulmalı ve şüphe durumunda mutlaka aşı yapılmalıdır. Tüm bunların yanında, yara bakımı prensipleri de ihmal edilmemelidir (41). İnsan ısırıkları, penil yaralanma nedenleri arasında son sıralarda yer almasına rağmen riskli hastalarda enfeksiyon gelişme olasılığı mevcuttur. Uygun hastalarda hepatit B aşısı/ immüno globulin ve HIV profilaksisi önerilmelidir (42).

Penil Amputasyon

Penil amputasyon, en ciddi androlojik acillerden bir tanesi olarak kabul edilmektedir. Bu tip yaralanmalar, çoğunlukla kendi kendini yaralama şeklindedir. Ayrıca, iş kazaları ve saldırılara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Yaralanmaların %65-87'si, psikotik bir atak anında oluşmaktadır ve bu durumlarda psikiyatri konsültasyonu mutlaka yapılmalıdır (43). Aşırı kan kaybı ile gelen hastalarda resüsitasyonu takiben hasta cerrahi reimplantasyon için hazırlanmalıdır. Cerrahi müdahale tüm hastalar için düşünülmeli ve ilk 24 saat içinde uygulanmalıdır. İlk olarak, kopmuş penis steril solusyonla yıkanmalı, gazlı beze sarılarak steril bir kaba konmalı ve buzlu suya yerleştirilmelidir (44). Ancak, termal hasar gelişebileceği için penis doğrudan buzla temas etmemelidir. Hastanın transfer edilemediği durumlarda McRoberts ve arkadaşlarının tanımladığı primer tunikal anastomoz tekniği uygulanabilir (45). Bu ve benzeri çalışmalarda, mikrovasküler cerrahi uygulanmasa da kabul edilebilir sonuçlar bildirilmiştir (45,46). Penil amputasyon gelişen ve transfer edilebilecek durumda olan hastaların mikrocerrahi uygulanabilecek merkezlere sevk edilmeleri gerekmektedir. Mikrocerrahi yöntemleriyle uretra rekonstrüksiyonu ve nörovasküler yapıların onarılması korpus kavernozum anastomozu yapılabilen hastalarda belirgin ölçüde iyi sonuçlar alınmaktadır. Başarılı bir reimplantasyon için, soğuk iskemi süresinin 16 saatin, sıcak iskemi süresinin ise 6 saatin altında olmasının gerektiği bildirilmektedir (47).

Nörovasküler yapıların mikrocerrahi ile rekonstrüksiyonu, estetik sonuçlarının yanı sıra uretra darlığı, cilt kaybı, hissizlik gibi komplikasyonların daha az olması ve fonksiyonel sonuçları açısından da yüz güldürücüdür. Mikrovasküler anastomoz yapılan olguların yarısından fazlasında yeterli ereksiyonun sağlandığı bildirilmiştir (43,47). Makroskopik reimplantasyon yapılan hastaların ancak %10'unda penil his du-

yusu normale dönmektedir (48). Bu oran, mikroskopik olgularda %80'e ulaşmaktadır (44,47).

Cerrahi öncesi kanama kontrolünü sağlamak için ampute olan kısmın proksimaline baskılı pansuman ya da turnike uygulanmalıdır. Mikrocerrahi yöntemde ilk olarak, korpus kavernozumlar ve uretra birbirine yaklaştırılmalı ve onarılmalıdır. Daha sonra, dorsal penil arterler, dorsal ven ve dorsal sinirler anastomoz edilir. Kavernozaal arterler, genelde anastomoz edilemeyecek kadar küçüktür. Fasya ve cilt kat kat kapatılır ve hem uretral hem de suprapubik kateter yerleştirilir. Kopan penisin bulunamadığı ya da cerrahiye uygun olmadığı durumlarda parsiyel penektomide olduğu gibi uç kısım kapatılır ve uretra spatüle edilerek neomeatus oluşturulur. Sonrasında penisi uzatma amaçlı suspensor ligamentin kesilmesi ve V-Y plasti, yarı-kat cilt grefti, psödoglans oluşturma gibi cerrahi işlemler uygulanabilmektedir. Geç dönemde, penisin çok küçük ve nonfonksiyone olduğu durumlarda falloplasti gibi major cerrahi seçenekler gündeme gelmektedir.

Penil yaralanmalarda genital derinin elastik olması doku kaybı durumunda kullanılacak materyal açısından fayda sağlamaktadır. Ancak, cilt dokusu kaybının fazla olduğu durumların tedavisi oldukça komplikedir. Travma sonrası kullanılacak dokunun lezyonu kaplaması, kanlanması iyi olması ve rekonstruksiyona uygun olması gerekmektedir. Split-thickness cilt greftleri oldukça dayanıklıdır ve hasarı iyi kapatmaktadır. Buna karşın, tam kat greftlere oranla daha fazla kontrakte olmaktadır ve bu nedenle de penis shaftında fazla tercih edilmemelidirler. McAninch ve ark. ları, kontraksiyonu engelleyebilmek için en az 0.4 mm kalınlıkta cilt greftlerinin kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (11). Penis shaftında tam kat greftler daha az kontraktür, daha iyi kozmetik görünüm ve ilişki sırasında daha fazla direnç sağlamaktadır. Greft, cerrahin tercihi ve hasarın tipine göre batın, kalça veya omuzdan alınabilmektedir. Derin doku kaybı veya protez

yerleştirilmesi durumunda flepler damar yatakları ile birlikte kullanılmalıdır.

Perovic ve ark. larının, 43 hastayı değerlendirdiği ve trafik kazası, penil fraktür, yanık, amputasyon ve ateşli silah yaralanması gibi farklı nedenlere bağlı gelişen penil yaralanmaları içeren çalışmalarında, cerrahi tedavide penis cildi, skrotal flepler ve tam kat greftler ile rekonstruksiyon teknikleri ve ön kol ya da bacak grefti ile falloplasti uygulamışlardır (49). Kavernozaal yaralanma saptanan dört hastaya penil protez yerleştirilmiş ve bunların birinde enfeksiyon, diğerinde de protrüzyon gelişmiştir. Genel olarak, hasta memnuniyet oranlarının %80 oranında olduğu bildirilmiştir.

SKROTAL ve TESTİKÜLER YARALANMALAR

Skrotal bölgedeki yaralanmalarda testisler; refleks kremasterik kas kontraksiyonu, sert fibröz tunika albuginea ve skrotumun mobilize olabilmesi gibi anatomik özellikleri sayesinde çoğu zaman korunmaktadır. Buna karşın, skrotuma күnt travmada ise; testis dislokasyonu, hematosele, testis rüptürü, testis torsiyonu ve skrotal hematoma gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. Testis yaralanmalarının %75'inden күnt travmalar, geri kalanından ise penetran travmalar sorumludur (11,48).

Kүnt skrotal yaralanmalarda her iki testisin birlikte etkilenme oranı % 1-1.5 iken, bu oran penetran travmalarda %30'a kadar çıkabilmektedir (10). Penetran skrotal travmaların çoğunluğu kalça, penis, perine, uretra ve femoral damar yaralanmaları ile birlikte (50). Savaş dönemlerinde, güçlü patlayıcı silahlar ve skrotumun koruyucu zırh alanı dışında kalması nedeni ile genital yaralar ürolojik yaralanmaların büyük bir kısmını oluşturmuştur.

Testisin travmatik dislokasyonu oldukça nadir bir antitedir ve genellikle motorsiklet kazaları sırasında gelişmektedir (51,52). Bilateral testiküler dislokasyon, olguların %25'inde görül-

mektedir (52). Dislokasyon, yüzeysel dış inguinal halka, inguinal kanal ve karın boşluğuna doğru olabilmektedir. Travmatik olgularda manuel yerleştirme ve sekonder orşiopeksi ile tedavi uygulanmaktadır. Eğer manuel replasman başarılı olamazsa, acil orşiopeksi uygulanmalıdır.

Hematosel: Karşı testisin üç katı kadar büyüklüğüne kadar hematoseller konservatif yollarla tedavi edilebilmektedir (53). Büyük hematosellerde, genellikle konservatif yaklaşımlar başarısız olmaktadır ve geç cerrahi müdahale önerilmektedir. Testis rüptürü söz konusu olmasa da geç dönemde cerrahi uygulanan hastalarda orşiektomi oranları erken dönemde opere olan hastalarla kıyaslandığında daha yüksektir (48,54). Erken cerrahi müdahale ile olguların %90'ında testisler korunmakta iken, geç opere edilen olgularda orşiektomi oranları %45-55 arasındadır (48). Ek olarak, konservatif yaklaşım, uzamış hospitalizasyon süreleri ile birliktedir. Bu nedenle, testis rüptürü olsun yada olmasın büyük hematoseller cerrahi olarak düzeltilmelidir. En azından, tunika vajinalisteki kan pıhtıları temizlenmeli ve iyileşme süreci hızlandırılmalıdır. Erken dönemde konservatif yöntemlerle izlenen hastalarda enfeksiyon ya da geçmeyen ağrı durumunda cerrahi müdahale gerekebilmektedir.

Skrotuma künt ya da penetran travmalar da skrotal ekimoz, şişkinlik ya da fizik muayenede testis konturlarının net olmaması testis rüptürünü düşündürmelidir. En spesifik bulgu, ultrasonda testis konturlarının belirsizliği ve parankim heterojenliğindeki artıştır ve bu bulgular cerrahi girişimin gerekliliğini de göstermektedir. Erken müdahale ve onarım, testiküler atrofi ve enfeksiyon gibi komplikasyonları da engellemektedir. Testis rüptüründe konservatif yaklaşımlar; enfeksiyon, nekroz, atrofi ve orşiektomi ile sonuçlanmaktadır. Konservatif yöntemler, cerrahi ile karşılaştırıldığında orşiektomi oranının 3-8 kat daha fazla olduğu görül-

mektedir. Yine, konservatif yöntemlerle takip edilen hastalarda testis kurtarma oranları %33 ve geç dönem orşiektomi oranları %21-55 arasında iken, yaralanmanın ilk 3 gününde opere edilen hastalarda testisi kurtarma oranları %90'ın üzerindedir (55-57). Konservatif izlenen hastaların yarısı; ağrı, enfeksiyon ve dirençli hematoma gibi nedenlerle opere edilmektedir (48,55). Yine, erken dönemde cerrahi müdahale uygulanan hastaların iyileşme ve işe dönüş süreleri anlamlı olarak azalmaktadır. Künt travmaların aksine penetran yaralanmalarda gonad korunma oranları %32-65 arasındadır (1,50,58). Bu hastaların büyük çoğunluğunda hormon ve fertilitate fonksiyonları korunmaktadır. Bilateral testis rüptürü olgularında dahi uygun şekilde onarım yapıldığında sperm üretiminin devam ettiği gösterilmiştir (1,59).

Skrotal yaralanmaların cerrahisi esnasında, nekrozlu dokular debride edilmeli, olabildiğince fazla canlı doku bırakılmalı ve mümkünse tunika albuginea kapatılmalıdır. Primer kapatmanın mümkün olmadığı durumlarda ise tunika vajinalis grefti kullanılabilir. Penetran skrotal travmalarda da acil cerrahi müdahale ve debridman ile komplikasyonları azaltmak için onarım önerilmektedir. Yaygın genital cilt kaybı veya enfeksiyon ve yanıklara bağlı hasarlarda, cansız dokuların debridmanı ve greft uygulaması yapılmalıdır. Genital cilt, gelişmiş vasküler yapısı sayesinde gelişen kollateraller ile canlı kalmaya devam etmektedir. Bu hastalarda kesin sonuca ulaşmak için birden fazla cerrahi girişime ihtiyaç duyulabileceği akıld tutulmalıdır. Bu işlemler arasında; primer kapama ve ilerletme flepleri, cilt greftleri, serbest doku flepleri ve pediküllü flepler yer almaktadır. Yara bakımında; negatif basınçlı pansuman setleri ve topikal antibiyotikler kullanılabilir.

Skrotumun penetran yaralanmalarında, vasküler yapılarla vaz deferensin değerlendirilmesi için cerrahi eksplorasyon önerilmektedir. Skrotal ateşli silah yaralanmalarında vaz

deferensin etkilenme oranı %7- 9 arasında değişmektedir (1,60). Hasar gören vaz deferens, absorbe edilemeyen sütürlerle bağlanmalı ve gerekli olgularda geç dönemde rekonstruktif operasyon uygulanmalıdır.

FİMOZİS-PARAFİMOZİS

Fimozis, prepusyumun glans penis üzerine retrakte edilememesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Prepusyum ve glans penis arasında bulunan doğal yapışıklıklar nedeni ile doğumda fizyolojik fimozis veya sünnet derisini retrakte edememe durumu ile karşılaşılabilir. İlk aylarda penisin büyümesiyle birlikte prepusyumda epitelyal debris (smegma) birikmekte ve sünnet derisi ile glans ayrılmaya başlamaktadır. Aralıklı penil ereksiyonların da katkısı ile prepusyum tamamen retrakte edilebilir hale gelmektedir. Bir yaşında prepusyum, çocukların yarısında glandular sulkus seviyesine retrakte edilebilmektedir. Bu oran, 3 yaşında %90'a kadar ulaşmaktadır. Fimozis insidansı, 6-7 yaş çocuklarda %8, 16 yaş üzeri erkeklerde ise %1'in altında rapor edilmiştir (61-62). Erken dönemde kuvvet uygulanarak prepusyum derisinin retraksiyonunun glans ile prepusyum arasında rekürren adezyon ve skar gelişimine neden olacağı öngörüldüğünden önerilmemektedir. Fimozis, skar bulgusu olmadan gelişen primer tipte olabileceği gibi, balanitis xerotica obliterans (BXO) gibi skar gelişimi ile karakterize olan sekonder tipte de olabilmektedir (61). Liken skleroz olarak da bilinen BXO, fimozis ile gelen 10 yaş altı çocukların yaklaşık %17'sinde bulunmaktadır. Klinik görünüm, histopatolojik bulgular ile uyumlu olmayabilmektedir. En sık bulgu, kronik enflamasyondur (63). Balanit gelişen ve 4-5 yaşından büyük çocuklarda 6 hafta boyunca günde 3-4 kez topikal steroid kullanımı (0.1% triamsinolon), olguların %70-80'inde fimozisin açılmasını ve manuel retraksiyonu sağlamaktadır (64). Bunun dışında, topikal betametazon kullanılan farklı tedavi re-

jimleri de yüksek başarı oranlarına sahiptir (65). 7-8 yaşından büyük olan ve topikal steroidlere dirençli fimozis saptanan sünnetsiz çocuklarda veya rekürren balanit gelişen olgularda sünnet ya da prepusyoplasti uygulanabilmektedir (66).

Sünnet, glans penisini saran prepusyum ya da sünnet derisi denen içi mukoza kaplı deri parçasının kesilerek çıkarılmasıdır. Bu işlem, dünya tarihinde muhtemelen üzerinde en çok tartışılan, en eski cerrahi müdahalelerden biridir (67). Sünnet, öncelikle dünyanın belirli bölgelerinde dini ve kültürel inançlar sebebiyle yapılırken bazen de tıbbi amaçlarla belirli endikasyonlarda ya da tıbben yararlı olduğu düşünülerek yapılmaktadır (68). Sünnetin kesin tıbbi endikasyonları; patolojik fimozis, parafimozis, bazı penis travmaları ve çocuklarda tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) olarak kabul edilmektedir (61,67,68). Bunların dışında; fizyolojik fimozis, çok uzun sünnet derisi, tekrarlayan balanit ve balanopostit ile üriner sistemdeki konjenital anomali, sünnet için göreceli endikasyonlardır (68,69). Çok merkezli yapılan bir çalışmada, veziko-üreteral reflü ya da prenatal hidronefroz tespit edilen sünnetsiz çocuklarda ÜSE, %63 oranında gözlenirken, sünnetlilerde bu oran %19 olarak saptanmıştır (70). Eğer, konjenital ürolojik anomali ile doğan çocuk, yaşadığı ülke kültürü dahilinde zaten sünnet olacaksa bu çocuklarda bu anomali tespit edildiğinde sünnet de yapılmalıdır. Sünnet; prematüre bebekler, ailede ya da bebekte kanama diyatezi olanlar ve gelecekteki operasyonda sünnet derisinin kullanılabilmesi için dış genital anomalileri olan bebeklerde yapılmamalıdır. Bu anomaliler; hipospadias, epispadias, çökük penis, "webbed penis", megaloüretra, kordi ve penoskrotal füzyondur (68,71). Özellikle webbed penis ve penoskrotal füzyon, rutin muayene esnasında gözden kaçabilmektedir (68). Bu anomalilere sahip çocukların rutin sünnet yapılmaları halinde ileride penis için cilt greftlerine gerek duyulabilmektedir. Penoskro-

tal füzyonlu bir bebekte rutin sünnet yapılması ise iyatrojenik çökük penis oluşumuna neden olacaktır.

Sünnet için pek çok teknik tanımlansa da en sık kullanılan yöntem sleeve veya iki yüzlü insizyon tekniğidir. Bu teknikte, önce prepusyum geriye retrakte edilmekte ve aradaki smegma ve yapışıklıklar temizlenmektedir. Sonrasında, dış sünnet derisi koronal sulkusun üzerinden cilt altı dokusunu da içerecek şekilde insize edilmektedir. İnsizyon, ventral tarafta frenulum üzerinde V şeklinde yapılmalıdır. Prepusyum retrakte edildikten sonra iç prepusyum koronal sulkustan yaklaşık 0.5-1 cm uzaklıktan çepçevre insize edilir. İnsizyonlar arasında kalan deri eksize edilerek çıkarılır. Diğer yöntem, dorsal slit tekniğidir ve prepusyumun retrakte edilemediği olgularda tercih edilmektedir. Önce, korona üzerinden prepusyum dış derisine çepçevre bir insizyon yapılır; bu kesi frenulum üzerinde V şeklinde yapılmalıdır. Sonra dorsal prepusyum derisine uzunlamasına tam kat bir insizyon yapılır ve önceki sirkumsizyonel kesi üzerinden prepusyum eksize edilir.

Sünnetsiz erkeklerde görülen problemler arasında parafimozis, üriner enfeksiyon, ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve penil kanser yer almaktadır. Penis kanseri neredeyse sadece sünnetsiz erkeklerde görülmektedir. Fimozis de penis kanseri için belirgin bir risk faktörüdür (72). İnvaziv penis kanseri gelişen hastaların ancak %2'sinin sünnetli olduğu bildirilmiştir (73). Buna karşın, ABD'de penis kanseri insidansının 100 binde 0-2,1 olarak saptanması ve bu oranın sünnetin çok nadir yapıldığı bir ülke olan Japonya'da 100 binde 0,3 olması penis kanserinde hijyen gibi diğer etiyolojik faktörlerin de çok önemli olduğunu düşündürmektedir (74).

Sünnetsiz çocuklar, üriner enfeksiyon gelişimi açısından risk altındadır. Günümüzde sünnetin kabul edilmiş en önemli faydası çocuklarda ÜSE riskini azaltmasıdır ve bu fayda özellikle 1 yaş altı çocuklarda daha belirgindir

(68,69). Çocuklarda ÜSE'nin en sık nedeni olan fimbriyalı E coli, glansa değil sünnet derisine tutunmaktadır. Wiswell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan itibaren bu konuda birçok araştırma yapılmış ve sünnet olan çocuklarda ÜSE geçirme oranının, olmayanlara göre 10 kat ile 3,7 kat oranında düştüğü saptanmıştır (75-76). Ayrıca, ÜSE geçiren çocukların %10'unda bakteriyemi ve %3-5'inde menenjit oluşmaktadır (77). Burada vurgulanması gereken, sünnetin sadece ÜSE riskini azalttığı değil bu enfeksiyona ait önemli ve hayatı tehdit eden komplikasyonları da önlemiş olacaktır (75-78). Yine, sünnet maliyetinin üriner enfeksiyonu tedavi etmenin maliyetinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir (79).

Sünnet, ÜSE yanında lokal penis enfeksiyonlarından korunmada da önemlidir. Sünnet olmamış bir çocuğun yapılan çalışmalara göre, hayatı boyunca balanit gibi lokal penis enfeksiyonu geçirme oranı %3,5 olarak saptanmıştır (80). Bu oranın, sünnetin çok nadir yapıldığı ülkelerden biri olan Finlandiya'da %7,1 olarak saptanması sünnetin koruyucu özelliğini açıkça ortaya koymaktadır (77). Sünnetin, cinsel yolla bulaşan hastalıkların gelişme riskini azaltması ile ilgili bilgiler tartışmalı olmakla birlikte, Cochrane veri tabanı, sünnet sayesinde HIV gelişme riskinin %38-66 arasında azaldığını bildirmektedir (81).

Sünnet Komplikasyonları

Sünnet sonrası komplikasyon gelişme oranı %0.2 - 5 arasındadır (82,83). Komplikasyonlar erken dönemde olabileceği gibi sünnetten aylar hatta yıllar sonra da gelişebilmektedir. En sık görülen komplikasyon, **kanama**'dır (%0.1) ve sıklıkla büyük çocuklarda görülmektedir. Kanama, genelde frenulumdan bazen de penis shaftındaki damarlardan kaynaklanmaktadır. **Enfeksiyon**, nadir görülen diğer bir komplikasyondur ve sünnet sonrası antibiyotikli kremlerin kullanılması ile bu risk anlamlı ölçüde azaltılabilmektedir. Eksize edilen cilt miktarı da çeşitli

komplikasyonlara yol açabilmektedir. **Yetersiz yada asimetrik eksizyonlar**, kozmetik problemlere sebep olmaktadır. Lokal anestezi ile yapılan sünnetin aksine sünnet revizyonu için genel anestezi gerekmektedir. Aşırı doku eksizyonu; penil kordi, torsiyon ve lateral deviasyon ile sonuçlanabilmektedir. Bu durumlarda, penil cilt flepleri ve z-plasti uygulanması gerekebilmektedir. **Glanüler adezyonlar** da sünnetin sık görülen komplikasyonları arasında yer almaktadır. Normal sünnetlerde bile görülebilen bu durum penisin fizyolojik retraksiyonu ve bez irritasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Glanüler adezyon insidansı yaşla birlikte azalmaktadır; süt çocuğu döneminde %71 olan bu oran, 9 yaş üstü çocuklarda %2'nin altında saptanmıştır (84). **Meatal stenoz**, primer olarak çoğunlukla süt çocukluğu döneminde yapılan sünnetlerde görülmektedir. Sekonder meatal stenoz gelişimi için ileri sürülen hipotezler arasında meatal enflamasyon ve skar dokusu oluşumu yer almaktadır. Diğer sebepler; frenular devaskularizasyon, bez irritasyonuna bağlı meatit ve korunmamış meatus'tur (85). BXO, meatal stenozun diğer bir nedenidir. Yenidogan döneminde sünnet olan çocukların çok az bir kısmında stenoz gelişmektedir. Semptomlar arasında; idrar akımının yukarıya doğru ve ince olması ile idrar yapmaya başlarken gelişen ağrı yer almaktadır. Görüntüleme yöntemleri çoğunlukla obstruksiyonu göstermez. Stenoz, lokal anestezi ile uygulanabilen meatotomi veya meatoplasti yöntemleri ile ya da genel anestezi altında yapılan ventral insizyonla düzeltilebilmektedir (86). Uretral mukozanın glansa ince absorbe edilebilir dikişlerle sütüre edilmesi rekürrens riskini azaltmaktadır. Sünnetin en ciddi komplikasyonları; **uretra hasarı, glans ya da penis shaftı eksizyonu ve penil nekroz**'dur. Uretra hasarı, uretrotomi ile düzeltilebilmektedir. Glans eksizyonu durumunda, eksizyon edilen parça genellikle ilk 8 saat içinde ve mikrocerrahiye gerek kalmadan primer olarak sütüre edilir

(87). Penil nekroz ise sıklıkla termal hasara bağlı olarak gelişmektedir ve bu durumda penil rekonstrüksiyon operasyonları gündeme gelebilmektedir. Yine, sünnet ile ilgili olarak sıkça sorulan sorulardan biri de sünnetin cinsel hayat üzerine etkisidir. Sünnetli erkeklerin daha geç boşaldığı ve sünnetin cinsel fonksiyonları doğrudan olumsuz etkilemediği bilinmektedir (88). Sünnet derisinin parmak ucu ve dudaklarda bulunan "meissner" cisimcikleri denen özelleşmiş sinir uçlarını içerdiği bilinmektedir (89). Kimi yazarlar bu ve henüz anlaşılmamış bazı etkilerinden dolayı bu parçanın alınmasının erkeğin cinsel hazzını azaltabileceğini ve fizyolojik olan erektil, erojen, ve belki de glans penisi koruyucu etkisi olan sünnet derisinin alınmasının zararlı ya da gereksiz olduğunu savunmaktadırlar (89,90). Sünnetin penis sensitivitesi ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Masters ve Johnson yaptıkları çalışmada, glansın dokunma hissinde sünnetli ve sünnetsiz erkekler arasında belirgin fark saptanmamıştır (91). Benzer şekilde Payne ve ark.larının çalışmalarında, sünnetli ve sünnetsiz erkekler arasında penil sensitivite açısından fark bulunmamıştır (92). Aynı çalışmada, sünnetsiz erkeklerde penis ısısının daha düşük olduğu ancak cinsel uyarı sonrası ısının sünnetli erkeklerle oranla anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, sünnet olan erkeklerden sünnet öncesine göre cinsel fonksiyonlarını değerlendirmeleri istenmiş ve hastaların yarısından fazlası sünnet sonrası penil his ve orgazma ulaşma kolaylığında artış olduğunu bildirmişlerdir (93). Buna karşın, sünnetli 1059 ve sünnetsiz 310 erkekte cinsel fonksiyonları karşılaştıran kohort çalışmasında sünnetli erkeklerde glans sensitivitesinin, cinsel haz ve orgazm yoğunluğunun daha az olduğu, ağrı ve his kaybı ile orgazm için harcanan eforun ise daha fazla olduğu saptanmıştır (94). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, kendi isteği ile sünnet olan 20 erkeğin sünnet

derisi incelenmiş ve glansa yaklaştıkça serbest sinir uçlarının yoğunluğunun arttığı belirlenmiştir (95). Buna karşın, sünnet öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ise ejakülasyon süreleri açısından fark bulunmamıştır. Sünnetin, cinsel fonksiyonlar üzerine etkisinin incelendiği diğer bir çalışmada da, sünnetsiz erkeklerle sünnetli erkekler karşılaştırılmış ve bir yıllık takip sürecinde sünnetli erkeklerde ejakülasyon kontrolü ve süresi ile cinsel memnuniyet parametrelerinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir (96). Güncel bir sistematik derlemede, 36 çalışma ve yaklaşık 40.000 erkek değerlendirilmiş ve sünnetin cinsel memnuniyet, haz, penil sensitivite ve ağrı üzerine olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir (97). Yine, Amerikan Pedyatri Akademisinin (AAP) yaptığı değerlendirmede, sünnetin penil sensitivite ve cinsel fonksiyonlar ve memnuniyet üzerine herhangi olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (98).

Sünnetin yaşı ile ilgili olarak önerilen kesinleşmiş ve net bir ideal yaş henüz bulunmamasına rağmen, 1.5-4 yaşları arasında sünnet yapılmasının çocuğun psikolojik gelişimi açısından sakıncalı olduğu belirtilmektedir. Yine, sünnet yaşının cinsel fonksiyonlara pek fazla etkisinin olmadığını bildiren önceki çalışmaların aksine puberte sonrası sünnet olan erkeklerde cinsel hazzın daha az, ağrının ise daha fazla olduğu bildirilmiştir (99). Puberte öncesinde yapılan sünnet sonrası denerve olan sinir hücrelerinin puberte ile birlikte kompanse edildiği düşünülmektedir. Sünnetin, kadınların cinsel yaşamları üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada ise, HIV'den korunma amacı ile sünnet edilen 455 erkeğin partneri ile görüşülmüş ve kadınların yalnızca %2.9'u, sünnet sonrası kendi cinsel memnuniyetlerinde azalma olduğunu ifade etmişlerdir (100).

Sünnetin en önemli tıbbi faydasının ÜSE'den korunma olduğuna göre, erken yaşlarda sünnet önerilebilir. Genel olarak da, genital bölgeyle ilgili olarak yapılacak müdaha-

leler için önerilen yaş < 18 ay'dır. Son yıllarda ülkemizde de yaygınlaşmakta olan yenidoğan sünnetinin bazı avantajları bulunmaktadır (101). Özellikle ilk günlerde, yenidoğan bebeklerin kanında doğum travması nedeniyle strese hazırlık olarak yükselmiş olan kortikosteroid, epinefrin, androjen, tirosin ve endorfin düzeyleri bu dönemde yapılacak sünnet için bir avantajdır (101). Bu dönemde, yara iyileşmesi daha hızlıdır ve özel klemler kullanılarak yapılan sünnetlerde dikiş izi kalmamaktadır. Tecrübeli ellerde yapıldığında komplikasyon oranları da düşüktür. (<%0,5) (101). İleri yaşlarda yapılan sünnetler; daha komplike, komplikasyon oranları daha yüksek ve daha maliyetlidir.

Parafimozis, ürolojik acillerden biri olarak kabul edilmektedir. Dar prepusyumun glansın gerisinde koronal sulkus proksimaline retrakte edilmesiyle penil shaft sıkışmakta ve retrakte prepusyum ile glans peniste ödem meydana gelmektedir. Kan akımının engellenmesi sonucunda prepusyal nekroz gelişebilmektedir. Parafimozis, her yaşta gelişebilmektedir ancak adolesan dönemde daha sıktır ve insidansı %0.7 olarak bildirilmiştir (102). Parafimozis reduksiyonu için çok sayıda noninvaziv yöntem tanımlanmıştır. Bunlar arasında; glansın retrakte prepusyuma doğru manuel kompresyonu, soğuk uygulama, osmotik ajanlar ve kompresyon sargıları yer almaktadır. Konservatif yöntemlerde kullanılan ağrı kesiciler arasında, topikal ajanlar %2 lidokain jel ya da EMLA (%2.5 lidokain ve %2.5 prilokain) krem bulunmaktadır. Bu ajanlar, reduksiyondan bir saat önce uygulanabilir. Topikal ajanların yetersiz kaldığı durumlarda doz ayarlaması yapılarak oral ve intravenöz ajanlar kullanılabilir. Gerekli durumlarda invaziv olmakla birlikte dorsal penil bloğun da uygulanabileceği akılda tutulmalıdır. Yine, klemlerle yapılacak reduksiyon işlemi öncesinde doğrudan cilt altına epinefrinsiz %1'lik lidokain enjeksiyonu ile anestezi sağlanabilir (103-104). Genel anestezi, çeşitli tedavi yön-

temlerinin başarısız olduğu hastalar da tercih edilmelidir. Konservatif yöntemler başarısız olursa dorsal slit, glans aspirasyonu ve ödemli cilt üzerine yapılan çoklu insizyonlarla glansın redükte edilmesi gibi cerrahi işlemler uygulanmalıdır. Uygun olgularda hasta ve ailesinin de onayı ile sünnet yapılabilir. Dorsal slit, prepusyumun retrakte edilemediği veya parafimozis gelişen olgularda dorsal cilt üzerine yapılan kısa, longitudinal bir insizyondur. Sünnet yapılmasının istenmediği durumlarda uygulanacak alternatif yöntemler arasında prepusyoplasti, V-Y plasti ile T-V plasti gibi prosedürler yer almakta ve başarı oranları %80, rekürrens oranları ise %5-10 arasında rapor edilmektedir (105).

ANDROLOJİK ACİLLER SONRASI EREKTİL FONKSİYONLAR

Penil fraktür ve amputasyon sonrası erektil fonksiyonlar ile ilgili bilgiler, olgu bildirimlerine ya da kısa olgu serilerine dayanmaktadır. Penil fraktür sonrası hastaların %80'ine yakını bir dereceye kadar erektil disfonksiyon tariflemektedir ancak bu oran ortalama %50 olarak bildirilmektedir (106-108). Etiyolojisi multifaktöriyel olmakla birlikte en çok kavernoöz sinir hasarı, arteriyel yetmezlik, venöz kaçak ve doğrudan korporal hasar suçlanmaktadır (108-109). Bazı cerrahi serilerde, postoperatif yeni başlayan ya da kötüleşen erektil fonksiyonlar bildirilse de bu durumun pelvik hasara mı yoksa yapılan cerrahi işlememi bağlı olduğunu belirlemek güçtür (111). Fleksibl endoskopların icadından önce primer onarım ile erektil disfonksiyon ve inkontinans riskinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda modern endoskopik işlemlerle gecikmiş açık cerrahiler karşılaştırıldığında empotans oranları benzer bulunmuştur (108,112). Bu çalışmalar da, komplikasyonların, tedaviden ziyade doğrudan hasarın kendisine bağlı olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir (113,114). Yaralanma sonrası empotans gelişen hastaların

bir kısmında 1-2 yıl sonra spontan düzelme olduğu görülmüştür (112). Pelvik fraktür sonrası empotans gelişen hastaların çoğunda arteriyel yetmezlik saptanmıştır (115). Posterior uretroplasti sonrası bulbar iskemiye bağlı restenoz gelişme riski yüksek olan hastalarda operasyon öncesi doppler yapılarak revaskülarizasyon yapılacak hastaların belirlenmesi önerilmektedir (116). Buna karşın, travma sonrası empotans için penil revaskülarizasyon endikasyonları oldukça sınırlıdır.

Penil amputasyon sonrası erektil fonksiyonlara dair bilgiler olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Başarılı mikrovasküler cerrahi geçiren hastalarda normale yakın erektil fonksiyonlara ulaşılabilirdiği bildirilmiştir (117). Mikrovasküler anastomoz ve makro reimplantasyon uygulanan hastaların yarısından fazlasında yeterli ereksiyon sağlanabilirdiği tespit edilmiştir (118). Erektil fonksiyonlardaki yeterliliğe rağmen bu hastalarda peniste duyu kaybı ve uretral striktür gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Kaynaklar

1. Brandes SB, Buckman RF, Chelsky MJ, et al. External genitalia gunshot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases. *J Trauma* 1995; 39(2):266-71.
2. Summerton DJ, Kitrey ND, Lumen N, Serafetinidis E, Djakovic N; European Association of Urology. EAU guidelines on iatrogenic trauma. *Eur Urol* 2012; 62(4): 628-39.
3. Monga M, Hellstrom WJ. Testicular Trauma. *Adolesc Med* 1996; 7(1):141-148.
4. de Peretti F, Cambas PM, Veneau B, et al. [Fuel tanks of motorcycles. Role in severe trauma of the pelvis.] *Presse Med* 1993; 22(2):61-3.
5. Herrmann B, Crawford J. Genital injuries in prepubertal girls from inline skating accidents. *Pediatrics* 2002; 110(2 Pt 1):e16.
6. Lawson JS, Rotem T, Wilson SF. Catastrophic injuries to the eyes and testicles in footballers. *Med J Aust* 1995; 163(5):242-4.
7. Selikowitz SM. Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part I. Statistics mechanism and renal wounds. *Urology* 1977; 9(4):371-6.
8. Phonsombat S, Master VA, McAninch JW. Penetrating external genitalia trauma: a 30-year single institution experience. *J Urology* 2008; 180(1):192-5.
9. Hudak SJ, Hakim S. Operative management of wartime genitourinary injuries at Balad Air Force Theater Hospital, 2005 to 2008. *J Urol* 2009; 182(1):180-3.

10. Cass AS, Ferrara L, Wolpert J, et al. Bilateral testicular injury from external trauma. *J Urol* 1988; 140(6): 1435-6.
11. McAninch JW, Kahn RI, Jeffrey RB, et al. Major traumatic and septic genital injuries. *J Trauma* 1984; 24(4):291-8.
12. Michielsen D, Van Hee R, Neetens C, et al. Burns to the genitalia and the perineum. *J Urol* 1998;159(2):418-9.
13. Nelius T, Armstrong ML, Rinard K, et al. Genital piercings: diagnostic and therapeutic implications for urologists. *Urology* 2011; 78(5):998-1007.
14. Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshah, Iran: report of 172 cases. *J Urol* 2000; 164(2):364-6.
15. Haas CA, Brown SL, Spirnak JP. Penile fracture and testicular rupture. *World J Urol* 1999; 17(2):101-6.
16. Nicolaisen GS, Melamud A, Williams RD, et al. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. *J Urol* 1983;130(5):917-9.
17. Tsang T, Demby AM. Penile fracture with urethral injury. *J Urol* 1992;147(2):466-8.
18. Hsu GL, Brock G, Martínez-Piñero L, von Heyden B, Lue TF, Tanagho EA. Anatomy and strength of the tunica albuginea: its relevance to penile prosthesis extrusion. *J Urol* 1994; 151(5):1205-8.
19. Brock G, Hsu GL, Nunes L, von Heyden B, Lue TF. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease. *J Urol* 1997;157(1):276-81.
20. Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia RJ. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. *Urology* 1998; 51(4):616-9.
21. Lee SH, Bak CW, Choi MH, et al. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. *BJU Int* 2008; 101(2):211-5.
22. Bitsch M, Kromann-Andersen B, Schou J, Sjøntoft E. The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa. *J Urol* 1990;143(3):642-5.
23. Fedel M, Venz S, Andreessen R, et al. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. *J Urol* 1996;155(6):1924-7.
24. Orvis BR, McAninch JW. Penile rupture. *Urol Clin North Am* 1989;16(2):369-75.
25. Nason GJ, McGuire BB, Liddy S, et al. Sexual function outcomes following fracture of the penis. *Can Urol Assoc J* 2013; 7(7-8):252-7.
26. Zargooshi J. Sexual function and tunica albuginea wound healing following penile fracture: An 18-year follow-up study of 352 patients from Kermanshah, Iran. *J Sex Med* 2009;6:1141-50.
27. Reis LO, Cartapatti M, Marmioli R, de Oliveira Júnior EJ, Saade RD, Fregonesi A. Mechanisms Predisposing Penile Fracture and Long-Term Outcomes on Erectile and Voiding Functions. *Adv Urol* 2014;2014:768158. doi: 10.1155/2014/768158.
28. Hatzichristodoulou G, Dorstewitz A, Gschwend JE, Herkommer K, and Zantl N. Surgical management of penile fracture and long-term outcome on erectile function and voiding. *J Sex Med* 2013;10: 1424-30.
29. El-Assmy A, El-Tholoth HS, Abou-El-Ghar ME, Mohsen T, Ibrahim EHI. Risk factors of erectile dysfunction and penile vascular changes after surgical repair of penile fracture. *Int J Impot Res* 2012; 24: 20-5.
30. Harwood PJ, Grotz M, Eardley I, Giannoudis PV. Erectile dysfunction after fracture of the pelvis. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 281-290.
31. Koraitim MM. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. *Urology* 2013; 81: 1081-5.
32. Penbegül N, Bez Y, Atar M, et al. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. *Int J Impot Res* 2012; 24: 26-30.
33. Bandi G, Santucci RA. Controversies in the management of male external genitourinary trauma. *J Trauma* 2004; 56(6): 1362-70.
34. Goldman HB, Dmochowski RR, Cox CE. Penetrating trauma to the penis: functional results *J Urol* 1996; 155(2): 551-3.
35. Mohr AM, Pham AM, Lavery RF, Sifri Z, Bargman V, Livingston DH. Management of trauma to the male external genitalia: the usefulness of American Association for the Surgery of Trauma organ injury scales. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1): 2311-5.
36. Zaid UB, Bayne DB, Harris CR, Alwaal A, McAninch JW, Breyer BN. Penetrating Trauma to the Ureter, Bladder, and Urethra. *Curr Trauma Rep* 2015; 1(2):119-124.
37. Tausch TJ, Cavalcanti AG, Soderdahl DW, Favorito L, Rabelo P, Morey AF. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1346-8.
38. Donovan JF, Kaplan WE. The therapy of genital trauma by dog bite. *J Urol* 1989; 141(5):1163-5.
39. Presutti RJ. Prevention and treatment of dog bites. *Am Fam Physician* 2001; 63(8):1567-72.
40. Presutti RJ. Bite wounds. Early treatment and prophylaxis against infectious complications. *Postgrad Med* 1997; 101(4):243-4, 246-52, 254.
41. Dreesen DW, Hanlon CA. Current recommendations for the prophylaxis and treatment of rabies. *Drugs* 1998; 56(5): 801-9.
42. Harrison M. A 4-year review of human bite injuries presenting to emergency medicine and proposed evidence-based guidelines. *Injury* 2009; 40(8): 826-30.
43. Aboseif S, Gomez R, McAninch JW. Genital self-mutilation. *J Urol* 1993; 150(4):1143-6.
44. Jezior JR, Brady JD, Schlossberg SM. Management of penile amputation injuries. *World J Surg* 2001; 25(12): 1602-9.
45. McRoberts JW, Chapman WH, Ansell JS. Primary anastomosis of the traumatically amputated penis: case report and summary of literature. *J Urol* 1968; 100(6):751-4.
46. Morey AF, Metro MJ, Carney KJ, Miller KS, McAninch JW. Consensus on genitourinary trauma: external genitalia. *BJU Int* 2004; 94(4): 507-15.

47. Lowe MA, Chapman W, Berger RE. Repair of a traumatically amputated penis with return of erectile function. *J Urol* 1991; 145(6):1267-70.
48. Cass AS, Luxenberg M. Testicular injuries. *Urology* 1991; 37(6): 528-30.
49. Perovic SV, Djinic RP, Bumbasirevic MZ, Santucci RA, Djordevic ML, Kourbatov D. Severe penile injuries: a problem of severity and reconstruction. *BJU Int* 2009; 104: 676-87.
50. Cline KJ, Mata JA, Venable DD, Eastham JA. Penetrating trauma of the male external genitalia. *J Trauma* 1998; 44(3): 492-4.
51. Lee JY, Cass AS, Streitz JM. Traumatic dislocation of the testes and bladder rupture. *Urology* 1992; 40(6): 506-8.
52. Nagarajan VP, Pranikoff K, Imahori SC, Rabinowitz R. Traumatic dislocation of testis. *Urology* 1983; 22(5): 521-4.
53. Tiguert R, Harb JF, Hurley PM, et al. Management of shotgun injuries to the pelvis and lower genitourinary system. *Urology* 2000; 55(2): 193-7.
54. Cass AS, Luxenberg M. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. *J Urol* 1988; 139(4):746-7.
55. Del Villar RG, Ireland GW, Cass AS. Early exploration following trauma to the testicle. *J Trauma* 1973; 13(7): 600-1.
56. Schuster G. Traumatic rupture of the testicle and a review of the literature. *J Urol* 1982; 127(6): 1194-6.
57. McAleer IM, Kaplan GW. Pediatric genitourinary trauma. *Urol Clin North Am* 1995; 22(1): 177-88.
58. Bickel A, Mata J, Hochstein LM, Landreneau MD, Aultman DF, Culkin DJ. Bowel injury as a result of penetrating scrotal trauma: review of associated injuries. *J Urol* 1990; 143(5): 1017-8.
59. Pohl DR, Johnson DE, Robison JR. Bilateral testicular rupture: report of a case. *J Urol* 1968; 99(6): 772-3.
60. Gomez RG, Castanheira AC, McAninch JW. Gunshot wounds to the male external genitalia. *J Urol* 1993; 150(4): 1147-9.
61. Gairdner D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. *Br Med J* 1949; 2(4642):1433-7.
62. Oster J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. *Arch Dis Child* 1968; 43(228): 200-3.
63. Kuehhas FE, Miernik A, Weibl P, et al. Incidence of balanitis xerotica obliterans in boys younger than 10 years presenting with phimosis. *Urol Int* 2013; 90(4): 439-42.
64. Yang SS, Tsai YC, Wu CC, Liu SP, Wang CC. Highly potent and moderately potent topical steroids are effective in treating phimosis: a prospective randomized study. *J Urol* 2005; 173 (4): 1361-3.
65. Palmer LS, Palmer JS. The efficacy of topical betamethasone for treating phimosis: a comparison of two treatment regimens. *Urology* 2008; 72(1): 68-71.
66. Dessanti A, Ginesu G, Iannuccelli M, Balata A. Phimosis. Preputial plasty using transversal widening on the dorsal side with EMLA local anesthetic cream. *J Pediatr Surg* 2005;40(4):713-5.
67. Dunsmuir WD, Gordon EM. The history of circumcision. *BJU Int* 1999; 83: 1-12.
68. Lerman SE, Liao JC. Neonatal circumcision. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1539-57.
69. Hutcheson JC. Male neonatal circumcision: indications, controversies and complications. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 461-7.
70. Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF, Gonzales ET, Baker LA, Docimo SG. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999; 162: 1203-8.
71. McGregor TB, Pike JG, Leonard MP. Pathologic and physiologic phimosis: approach to the phimotic foreskin. *Can Fam Physician* 2007; 53: 445-8.
72. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12(3): 267-77.
73. Schoen EJ, Oehrli M, Colby Cd, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatrics* 2000; 105(3): E36.
74. Williams N, Kapila L. Complications of circumcision. *Br J Surg* 1993; 80: 1231-6.
75. Wiswell TE, Smith FR, Bass JW. Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics* 1985; 75: 901-3.
76. Houle AM. Circumcision for all: the pro side. *Can Urol Assoc J* 2007; 1: 398-400.
77. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, et al. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 1989; 2: 403-7.
78. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005; 116(3): 644-8.
79. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000; 105(4 Pt 1): 789-93.
80. Reynolds SJ, Shepherd ME, Risbud AR, et al. Male circumcision and risk of HIV-1 and other sexually transmitted infection in India. *Lancet* 2004; 363(9414):1039-1040.
81. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 15;(2): CD003362
82. Baskin LS, Canning DA, Snyder HM, Duckett JW. Treating complications of circumcision. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12(1):62-8.
83. Ben Chaim J, Livne PM, Binyamini J, Hardak B, Ben-Meir D, Mor Y. Complications of circumcision in Israel: a one year multicenter survey. *Isr Med Assoc J* 2005; 7(6):368-70.
84. Ponsky LE, Ross JH, Knipper N, Kay R. Penile adhesions after neonatal circumcision. *J Urol* 2000 Aug;164(2):495-6.

85. Persad R, Sharma S, McTavish J, Imber C, Mouriquand PD. Clinical presentation and pathophysiology of meatal stenosis following circumcision. *Br J Urol* 1995; 75(1):91-3.
86. Cartwright PC, Snow BW, McNees DC. Urethral meotomy in the office using topical EMLA cream for anesthesia. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 2):857-8.
87. Sherman J, Borer JG, Horowitz M, Glassberg KI. Circumcision: successful glanular reconstruction and survival following traumatic amputation. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 2):842-4.
88. Bhattacharjee PK. Male circumcision: an overview. *Afr J Paediatr Surg* 2008; 5: 32-6.
89. Cantu S Jr. Circumcision. *e Medicine Journal* [serial online] Updated 2004. Available at <http://www.emedicine.com>.
90. Viens AM. Value judgment, harm, and religious liberty. *J Med Ethics* 2004; 30: 241-7.
91. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston: Little Brown and Company; 1996: 189-91.
92. Payne K, Thaler L, Kukkonen T, Carrier S, Binik Y. Sensation and sexual arousal in circumcised and uncircumcised men. *J Sex Med* 2007; 4:667-74.
93. Krieger JN, Mehta SD, Bailey RC, et al. Adult male circumcision: effects on sexual function and sexual satisfaction in Kisumu, Kenya. *J Sex Med* 2008; 5: 2610-22.
94. Bronselaer GA, Schober JM, Meyer-Bahlburg HFL, T'Sjoen G, Vlietinck R, Hoebeke PB. Male circumcision decreases penile sensitivity as measured in a large cohort. *BJU Int* 2013; 111: 820-7.
95. Malkoc E, Ates F, Tekeli H, Kurt B, Turker T, Basal S. Free nerve ending density on skin extracted by circumcision and its relation to premature ejaculation. *J Androl* 2012; 33(6):1263-7.
96. Gao J, Xu C, Zhang J, et al. Effects of Adult Male Circumcision on Premature Ejaculation: Results from a Prospective Study in China. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 417846
97. Morris BJ, Krieger JN. Does male circumcision affect sexual function, sensitivity, or satisfaction?—a systematic review. *J Sex Med* 2013; 10(11): 2644-57.
98. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Circumcision policy statement. *Pediatrics* 2012; 130(3):585-6.
99. Aydur E, Gungor S, Ceyhan ST, Taiimaz L, Baser I. Effects of childhood circumcision age on adult male sexual functions. *Int J Impot Res* 2007; 19:424-31.
100. Kigozi G, Lukabwe I, Kagaayi J, et al. Sexual satisfaction of women partners of circumcised men in a randomized trial of male circumcision in Rakai, Uganda. *BJU Int* 2009; 104:1698-1701.
101. Schoen EJ. Should newborns be circumcised? Yes. *Can Fam Physician* 2007; 53: 2096-8.
102. Herzog LW, Alvarez SR. The frequency of foreskin problems in uncircumcised children. *Am J Dis Child* 1986; 140(3): 254-6.
103. Little B, White M. Treatment options for paraphimosis. *Int J Clin Pract* 2005; 59(5):591-3.
104. Choe JM. Paraphimosis: current treatment options. *American Family Physician* 2000; 62: 2623-6.
105. Hayashi Y, Kojima Y, Mizuno K, Kohri K. Prepuce: phimosis, paraphimosis, and circumcision. *Scientific World Journal* 2011 3; 11:289-301.
106. Flynn BJ, Delvecchio FC, Webster GD. Perineal repair of pelvic fracture urethral distraction defects: experience in 120 patients during the last 10 years. *J Urol* 2003; 170(5): 1877-80.
107. Koraitim MM. Predicting risk of erectile dysfunction after pelvic fracture urethral injury in children. *J Urol* 2014; 192: 2519-23.
108. Açı R, Sarikaya S, Büyükalpelli R, Saylik A, Yilmaz AF, Yildiz S. Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33(4): 228-33.
109. Munarriz RM, Yan QR, ZNehra A, Udelson D, Goldstein I. Blunt trauma: the pathophysiology of hemodynamic injury leading to erectile dysfunction. *J Urol* 1995; 153(6): 1831-40.
110. Shenfeld OZ, Kiselgorf D, Gofrit ON, et al. The incidence and causes of erectile dysfunction after pelvic fractures associated with posterior urethral disruption. *J Urol* 2003; 169(6): 2173-6.
111. Tunc HM, Tefekli AH, Kaplancan T, Esen T. Delayed repair of post-traumatic posterior urethral distraction injuries: long-term results. *Urology* 2000; 55(6): 837-41.
112. Koraitim MM. On the art of anastomotic posterior urethroplasty: a 27-year experience. *J Urol* 2005; 173(1): 135-9.
113. Elliott DS, Barrett DM. Long-term followup and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. *J Urol* 1997; 157(3): 814-6.
114. Corriere JN. 1-Stage delayed bulboprostatic anastomotic repair of posterior urethral rupture: 60 patients with 1-year followup. *J Urol* 2001; 165(2): 404-7.
115. Armenakas NA, McAninch JW, Lue TF, Dixon CM, Hricak H. Posttraumatic impotence: magnetic resonance imaging and duplex ultrasound in diagnosis and management. *J Urol* 1993; 149(5 Pt 2):1272-5.
116. Matthews LA, Herbener TE, Seftel AD. Impotence associated with blunt pelvic and perineal trauma: penile revascularization as a treatment option. *Semin Urol* 1995; 13(1): 66-72.
117. Riyach O, El Majdoub A, Tazi MF, et al. Successful replantation of an amputated penis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2014 9; 8: 125.
118. Fuoco M, Cox L, Kinahan T. Penile amputation and successful reattachment and the role of winter shunt in postoperative viability: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9(5-6): E297-9.

KISIM 6

ERKEK ve KADIN CİNSEL SAĞLIĞINDA DİĞER KONULAR

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

29

Mustafa Zafer Temiz • Ömer Onur Çakır • Engin Kandıralı

İçindekiler

Giriş	495	Bakteriyel Vajinozis	505
1. Genital Ülser ile Karakterize Hastalıklar 495		Trikomoniyazis	506
Şankroid	496	Vulvovaginal Kandidiyazis	507
Genital Herpes	498	4. Epididimit	508
Granüloma Inguinalis (Donovanosis) . 499		5. Genital Siğiller	509
Lenfogranüloma Venereum	500	6. Ektoparazitik Hastalıklar	510
2. Sifiliz	500	Pedikulozis Pubis	510
3. Genital Akıntılı Hastalıklar	503	Scabies (Uyuz)	510
Uretrit ve Servisit	503	Kaynaklar	511

Giriş

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) terimi, cinsel aktivite yoluyla edinilebilen ve taşınabilen patojen mikroorganizmaların neden olduğu çeşitli enfeksiyonları ve klinik sendromları adlandırmak için kullanılmaktadır (1). CYBH, literatürde cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) olarak da adlandırılmaktadır. Nitekim Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1999 yılında CYBH yerine bu ismin kullanılması öne-

rilmıştır (2). Kitabın bu bölümünde, DSÖ önerisi dikkate alınarak CYBE terimi tercih edilmiştir. CYBE tüm dünyada 15-49 yaş arası erkek ve kadınlarda her yıl yaklaşık 340 milyon yeni vakanın izlendiği bir klinik problemdir (3). Dünyada CYBE, bildirim zorunlu hastalıklar arasında yer alırken, ülkemizde ise bu hastalıkların sadece bir kısmı bu sınıfta yer almaktadır (4, 5). Türkiye’de, kayıt ve bildirim sisteminin yeterli olmaması nedeniyle ülke verilerinin ve izlemin kısıtlı olmasına bağlı olarak insidans ve pre-

valans gibi net epidemiyolojik veriler bulunmamaktadır (4). Hekimler ve diğer yardımcı sağlık personelleri, CYBE'nin önlenmesinde ve tedavisinde kritik bir rol üstlenmektedir. CYBE; akut, semptomatik bir enfeksiyöz hadiseden; kronik, asemptomatik malign bir duruma kadar oldukça geniş bir klinik yelpazede ortaya çıkabilmektedir. Özellikle kadınlarda ve infantlarda CYBE'nin; infertilite, üreme sistemi kanserleri, pelvik inflamatuvar hastalık (PİH) ve kötü perinatal sonuçlar gibi kronik ve ciddi neticeleri ortaya çıkabilmektedir (6). CYBE'te neden olabilen 30' dan fazla bakteriyel, viral veya parazitik patojen tanımlanmıştır. Bu ajanlardan bazıları cinsel aktivite dışında farklı yollarla da edinilebilmekle beraber, insandan insana bulaş yolunda cinsel aktivite en önemli rolü üstlenmektedir.

Düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyen, erkeklerde sünnetsiz olmak, birden fazla cinsel partner, yeni cinsel partner, eşcinsel aktivite, düzensiz kondom kullanımı, alkol ve ilaç kullanımı ile birlikte cinsel aktivite ve para veya herhangi bir ilaç-madde karşılığı cinsel aktivite CYBE için risk faktörleridir (5, 7).

CYBE, diğer hastalıkların çoğunda olduğu gibi sıklıkla çeşitli kategorilere ayrılarak sınıflandırılmaktadır. Sınıflandırma, etiyolojik patojenlere göre veya klinik özelliklere göre yapılmaktadır (8). CYBE, kitabın bu bölümünde klinik açıdan değerlendirileceğinden klinik özelliklere göre sınıflandırma tercih edilmiştir (Tablo 1). PİH, viral hepatitler, HIV/AIDS, gastrointestinal enfeksiyonlar, neoplaziler, fetal ve neonatal enfeksiyonlar bu bölümde kapsam dışı olduğundan tartışılmayacaktır.

1. Genital ülser ile karakterize hastalıklar

Amerika birleşik devletleri'nde (ABD), genital ülserli cinsel aktif genç hastaların çoğu genital herpes veya sifilize sahiptir. Bu bölgede her iki hastalığın sıklığı yöresel değişiklikler gösterse

TABLO 1. CYBE'nin sınıflandırılması

1. Genital ülser ile karakterize hastalıklar
2. Sifiliz
3. Genital akıntılı hastalıklar
4. Epididimit
5. Genital siğiller
6. Ektoparazitik hastalıklar
7. PİH
8. Viral hepatitler
9. HIV /AIDS
10. Gastrointestinal enfeksiyonlar
11. Neoplaziler
12. Fetal ve neonatal enfeksiyonlar

de genital herpes, genital ülserle karakterize hastalıkların en sık görüleni'dir. Bazen, birden fazla etiyolojik ajan (ör: herpes ve sifiliz) genital ülser oluşumuna neden olabilmektedir. Daha nadir görülen enfeksiyöz genital ülser hastalıkları ise, şankroid ve donovanosis' dir. Genital herpes, sifiliz ve şankroid aynı zamanda, artmış insan immün yetmezlik virus -Human immunodeficiency virus (HIV)- bulaştırıcılığı riski ile de karakterizedir. Bu artmış risk, bazı enfeksiyöz olmayan ve dolayısıyla cinsel yolla bulaşmayan genital ülseratif hastalıklarda (ör: travma, karsinom, genital aft, fiks ilaç erupsiyonu ve sedef hastalığı) da bulunmaktadır (1)

Bu grup hastalıklarda, fizik muayene sıklıkla yanıltıcı olmaktadır ve tanı sadece hastanın tıbbi özgeçmişine dayanmaktadır. Bu nedenle, genital ülser ile başvuran tüm hastalarda serolojik sifiliz testi ve genital herpesse yönelik tanısal değerlendirme yapılmalıdır (Özellikle özgeçmişinde risk faktörü bulunan hastalarda). Şankroidin yaygın olduğu yörelerde, etkeni olan Haemophilus ducreyi için de test yapılması gerekmektedir. Bu hasta grubunun değerlendirilmesinde kullanılan özgün testler arasında; sifiliz için seroloji ve karanlık saha mikroskopisi;

genital herpes için kültür veya polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi ve özgün Herpes simplex virus (HSV) antikörlerine yönelik serolojik testler bulunmaktadır. Alışlageldik olmayan veya başlangıç tedavisine yanıt vermeyen genital ülserli hastalarda biyopsinin uygulanması, etiyojinin aydınlatılmasına yardımcı olabilmektedir. Ayrıca, genital ülserle başvuran HIV enfeksiyonu tanısı olmayan tüm hastalarda HIV e yönelik testler de uygulanmalıdır (1).

Bu grup hastalıklarda test sonuçları beklenmeden şüpheli vakalarda halk sağlığı hususu açısından varsayımsal bir tedavi başlanmalıdır (örneğin sifilizde erken tanı ve tedavi, hastalığın yayılma olasılığını azaltması veya genital herpeste başarılı tedavinin tedaviye başlangıç hızına bağlı olması nedeniyle). Buna göre, klinik bulgulara dayanarak (örn. genital herpesde lezyonlar vezikül şeklinde, primer sifilizde ise papül başlangıç göstermektedir) tedavi seçilmelidir (1).

Şankroid

Etkeni, *Haemophilus ducreyi* olan hastalık, cinsel yolla bulaşan enfektif genital ülserlerin en yaygın nedenidir (9). Mikroorganizma, sağlıklı veya aşınmış ciltten invazyon yoluyla bulaşmaktadır. İlginç olarak, laboratuvar şartlarında etkenin parmaklardan inokulasyonu ile de çok nadirde olsa bulaştığı gözlenmiştir (10). Erkeklerde, kadınlardan 3-7 kat daha sık izlenen bu hastalığın enkübasyon süresi 1-21 gün arasında değişmektedir (9, 10). Ağrılı, endüre olmayan genital ülserlere ve genellikle tek taraflı hassas lenfadenopatiye neden olmaktadır (9). Zamanında başlanmayan ve etkin olmayan tedavi varlığında, lenfadenopati süpürasyonla spontan rüptüre (bubon) olabilir (10). Genital ülser, başlangıçta ağrılı papül olarak başlar, püstüler bir hal aldıktan sonra iki gün içinde ülsere dönüşür. Ülseler, erkeklerde genellikle penil koronal sulkusda

kadınlarda ise vulvada izlenmektedir (10). Kesin tanı için, etkeni olan *Haemophilus ducreyi*'nin özgün besiyeri kültüründe mikrobiyolojik olarak gösterilmesi gerekmektedir (duyarlılığı < %80). Şankroid için, henüz geçerliliği kabul edilmiş bir PCR testi bulunmamaktadır. Ağrılı genital ülser ve hassas inguinal, iltihabi lenfadenopati kombinasyonu şankroid tanısını düşündürmelidir. Özellikle, ülser eksudasından alınan örneğin karanlık saha mikroskopisinde sifiliz etkeni *Tropenema pallidum* izlenmeyen veya ülserin başlangıcından en az yedi gün sonra yapılan sifiliz serolojisi negatif olan ve HSV için ülser eksudasından yapılan PCR sonucu negatif gelen ağrılı genital ülser + hassas, inguinal lenfadenopatili hastalarda tanı olasılıkla şankroid'dir (1).

Hastalığın tedavisinde; tek doz 1gr oral (PO) azitromisin; 250 mg tek doz intramuskuler (IM) seftriakson; günde 2 kez, 500 mg PO siprofloksasin (3 gün); günde 3 kez 500 mg PO eritromisin (7 gün) rejimlerinden birisi önerilmektedir. İlk iki tedavi rejimi, tek doz olması nedeniyle daha avantajlıdır. Ayrıca, siprofloksasin ve eritromisine dirençli *Haemophilus ducreyi* suşları bildirilmiştir. Ancak, tanıda kültür uygulamasının rutin olmaması nedeniyle antibiyotik direnç oranları ile ilgili güncel veriler sınırlıdır. Sünnetsiz erkeklerde ve HIV pozitif hastalarda tedavi başarısı daha düşük olabilmektedir. Tedavi bitiminden 3-7 gün sonra kontrol muayenesi önerilmektedir. Başarılı bir tedavi ile ülserler semptomatik olarak 3 gün içinde, nesnel olarak ise 7 gün içerisinde gerilemektedir.

Tedavi başarısızlığında; 1. yanlış tanı, 2. başka bir CYBE etkeni ile eş zamanlı enfeksiyon, 3. olası HIV pozitifliği, 4. düzgün olmayan ilaç kullanımı, 5. antimikrobiyal direnç gibi durumlar akla getirilmelidir. Büyük ülserlerde tam iyileşme 2 haftadan uzun sürebilmektedir. Ayrıca bazı sünnetsiz erkeklerde, prepusyumu iç mukozasındaki ülserlerde gecikmiş iyi-

leşme izlenebilmektedir. Lenfadenopatinin ise klinik olarak gerilemesi ülserlerden daha uzun sürmektedir ve bazen iğne aspirasyonu veya insizyon ve drenaj gerekebilmektedir. Semptomatik olsun veya olmasın, hasta ile semptomların ortaya çıkışından 10 gün öncesine kadar temas eden cinsel partnerler de, yukarıdaki tedavi rejimlerinden birisi ile tedavi edilmelidir (1).

Genital Herpes

Kronik, yaşam boyu süren bir viral enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın etkeni, Herpes simpleks virüsüdür (HSV) ve tip 1 ve tip 2 olarak adlandırılan iki tipi hastalığa neden olabilmektedir (1). Tekrarlayan genital herpes hastalığında en sık etken tip 2 HSV'dir. Olguların yaklaşık %85-90'ında etken HSV tip 2 iken, %10-15 inde HSV tip 1' dir. HSV tip 1, sıklıkla oral-genital cinsel ilişki ile bulaşmaktadır. Enkübasyon süresi, 1-26 gün arasında değişmekle birlikte sıklıkla 4 gün kadar sürmektedir (9). HSV ile enfekte insanların çoğu, genital herpes tanısı almazlar ve bu hastaların bir çoğunda henüz tanı almamış enfeksiyon bulunması nedeniyle anal-genital alana aralıklı olarak virüs yayılımı olmaktadır. Bu nedenle, genital herpes enfeksiyonlarının çoğu, hastalığından haberi olmayan asemptomatik insanlar tarafından cinsel partnerlerine bulaştırılmaktadır (1). Primer enfeksiyon; ağrılı genital ülserler ve iki taraflı ağrılı lenfadenopati ile karakterizedir. Başlangıç semptom ve bulguları, HSV tip 1 ve tip 2 enfeksiyonlarında aynıdır. Eritemli alan üzerinde, sinir dağılımı ile ilgisi olmayan gruplar halindeki veziküller, tanı koydurucudur. Ayırıcı tanıda; primer sifiliz, şankroid gibi diğer CYBE hastalıkları ve crohn hastalığı, travma, liken planus, sedef hastalığı, eritema multiforma gibi non-enfeksiyöz hastalıklar akla getirilmelidir. Başlangıç semptomları, grip benzeri bir tablo olarak görülmekle birlikte, özellikle uretral lezyonlar kadınlarda

geçici üriner retansiyona neden olabilmektedir. Tekrarlayan hastalık, genellikle sadece genital ülserlerin izlendiği daha sakin bir tablo ile kendini göstermektedir. Ciddi hastalıkta; pnömoni, menenjit, yaygın bir hastalık, hepatit ve ensefalit gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bazen kadın hastalarda, klasik ülserasyon dışında aşınma, fissür ve kaşıntı gibi atipik lezyonlar da izlenebilmektedir (9). Hastalığın klinik olarak tanısı düşük duyarlılığa sahiptir ve özgün değildir. Çoğu hastada, klasik ağrılı veziküller veya ülseratif lezyonlar bulunmamaktadır. HSV tip 2 enfeksiyonlarda, tekrarlayan enfeksiyonlar ve subklinik viral yayılım daha sık gözlenmektedir. Bu nedenle, tanıda viral tipin belirlenmesi de önem kazanmaktadır. Tanı için, tipe özgü serolojik ve virolojik testler kullanılmaktadır. Hücre kültürü veya PCR, önemli virolojik testlerdir. Hücre kültürü, özellikle tekrarlayan lezyonlarda düşük duyarlılığa sahipken, PCR yöntemiyle HSV DNA tayini, duyarlılığı yüksek ve kolay uygulanabilirliğe sahiptir (1). Özellikle asemptomatik hastalarda, kültür veya PCR ile HSV saptanamaması, enfeksiyon olmadığı anlamına gelmemektedir. Genital lezyonlar veya servikal uterusun PAP smear örneklerinde, HSV'ye ait hücresel değişikliklerin incelenmesi tanı için duyarlılığı düşük ve özgün olmayan bir yöntemdir. Her iki virüs tipine ait olan özgün glikoproteinlere karşı anti-HSV IgG antikoları, enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkmakta ve devamlı olarak varlığı devam etmektedir. Tipe özgü olmamaları nedeniyle IgM antikolarının tanıda değeri düşüktür. HSV tip 1 sero-pozitifliği olan asemptomatik hastalarda, oral bir hastalık olabileceğinden her zaman genital herpesden bahsedilememektedir ve bu iki durum sıklıkla birbirinden ayırt edilememektedir.

Semptomatik hastaların çoğunda, antiviral tedavi ile klinik fayda sağlanmaktadır. Sistemik antiviral tedavi, primer veya tekrarlayan hastalık tedavisinde ya da günlük baskılama

tedavisinde kullanılsa da klinik semptom ve bulguların sadece kısmi kontrolünü sağlayabilmektedir. Bu tedavi rejiminde, antiviral ilaçların bırakılmasından sonra gizli larak var olan (latent) virüs enfeksiyonu yok edilememektedir, dolayısıyla tekrarlayan hastalık sıklığı ve şiddeti azaltılamamaktadır.

Tedavide; asiklovir, valaksiklovir ve famsiklovir olmak üzere etkinliği kanıtlanmış 3 oral antiviral ilaç kullanılmaktadır. Topikal tedavi etkinliği henüz yeterli düzeylerde değildir. İlk klinik atak tedavisinde; günde 3 kez, 400 mg oral asiklovir 7-10 gün; günde 5 kez, 200 mg oral asiklovir 7-10 gün; günde 2, kez 1 gr oral valaksiklovir 7-10 gün veya günde 3 kez, 250 mg oral famsiklovir 7-10 gün, rejimlerinden biri önerilmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonun baskılayıcı tedavisi ise, hastalığın tekrarlama sıklığını %70-80 oranında azaltmaktadır. Asiklovir ile 6 ay kadar, valaksiklovir ve famsiklovir ile 1 yıla kadar günlük tedavinin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Bu amaçla, günde 2 kez, 400 mg oral asiklovir; günde tek doz, 500 mg veya 1 gr oral valaksiklovir (1gr daha etkili) veya günde 2 kez, 250 mg oral famsiklovir rejimleri uygulanabilmektedir. Tekrarlayan bir enfeksiyon için, sadece ataklar ortaya çıktığında atak tedavisi de bir başka seçenek olarak kullanılabilir.

Atak tedavisine, lezyon ortaya çıktıktan sonraki bir gün içinde hemen başlanmalıdır. Bu tedavi için, günde 3 kez, 400 mg oral asiklovir 5 gün; günde 2 kez, 800 mg oral asiklovir 5 gün; günde 3 kez, 800 mg oral asiklovir 2 gün; günde 2 kez, 500 mg oral valaksiklovir 3 gün; günde tek doz, 1 gr oral valaksiklovir 5 gün; günde 2 kez, 125 mg oral famsiklovir 5 gün; veya günde 2 kez, 1gr oral famsiklovir tek gün, rejimlerinden biri önerilmektedir. Ancak, famsiklovir viral yayılım üzerine daha az etkilidir.

Ciddi bir hastalık durumunda veya komplikasyonlar geliştiğinde ise, hastaneye yatırılarak 8 saatte bir, 5-10 mg/kg intravenöz (IV)

asiklovir infüzyonu, klinik düzelme oluşuncaya kadar 2 ila 7 gün uygulanmalıdır. Daha sonraki 10 gün, oral tedavi de sürdürülmelidir. Ensefalit varlığında ise, 21 gün IV tedavi gerekmektedir. Böbrek yetmezliği olgularında, asiklovir için doz ayarlaması gerekmektedir. Semptomatik cinsel partnerlere de genital herpes tedavisi rejimlerinden biri uygulanmalı, asemptomatik olanlarda ise tipe özgü serolojik testlerin uygulanması ve hastalığın araştırılması önerilmektedir (1).

Granüloma Inguinalis (Donovanosis)

Etkeni, hücre içi bir patojen olan *Klebsiella granülomatis* (diğer adı: *Calymmatobacterium granülomatis*)' dir. Gelişmiş ülkelerde nispeten daha az izlenen hastalık, Brezilya, Karayipler, Hindistanı Papau yeni gine, Güney Afrika gibi gelişmekte olan veya endemik bölgelerde daha siktir. Enkübasyon süresi 1-12 haftadır. Sıklıkla bölgesel lenfadenopati olmaksızın, ağrısız, yavaş ilerleyen genital ülserlerle karakterizedir. Cilt altı yerleşimli granülomlar (psödo-bubonlar) da ortaya çıkabilmektedir. Lezyonlar, yüksek derecede damarlı (bu nedenle kırmızı görünümlüdürler) ve kanayıcıdır. Hastalık genellikle, cildi erozyona uğratan, cilt altı nodül olarak başlamakta ve düzgün sınırlı, kolay kanayan, hipertrofik granülatöz ülser şekline bürünmektedir. Ülser; yavaş, ilerleyici ve ağrısız olmakla birlikte sekonder bakteriyel enfeksiyonla komplike olduğunda ağrı ortaya çıkabilmektedir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon sonrası inguinal lenfadenopatiye de neden olabilmektedir. Enfeksiyonun pelvise yayılması ile, ekstragenital enfeksiyon veya karın içi organlar, kemik ve ağız tutulumu gibi yaygın tutulum ortaya çıkabilmektedir. Genital lezyonlarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar görülebilmekte veya hastalık diğer bir CYBE ile birlikte bulunabilmektedir. Patojenin tanı amaçlı kültürü zordur ve lezyonlardan alınan doku parçası preparatının veya biyopsi örneğinin karanlık

saha mikroskopisi ile incelenmesi sonucunda, karakteristik hücre içi organizmaların (Donovan cisimcikleri) saptanması tanı için gereklidir. Tanıda geçerliliği kanıtlanmış moleküler testler bulunmamaktadır (1, 10).

Tedavide, birkaç antimikrobiyal rejim etkili bulunmuş ancak literatürde sınırlı sayıda kontrollü çalışma verisi bulunmaktadır. Tedavi, lezyonların ilerlemesini durdurmakla birlikte, granülasyon ve epitelizeasyon için uzun süreli bir tedavi gerekmektedir. Etkin tedaviden 6-18 ay kadar sonra dahi tekrarlayan ataklar ortaya çıkabilmektedir. Önerilen tedavi rejimi; tüm lezyonlar iyileşene kadar ve en az 3 hafta boyunca, haftada tek doz 1 gr veya günde tek doz, 500 mg oral azitromisin kullanımı'dır. Semptomların ortaya çıkışından 60 gün öncesine kadarki dönemde hasta ile temas etmiş cinsel partnerler, hastalık açısından değerlendirilmeli ve semptomların varlığında yukarıda önerilen tedavi rejimlerinden biri uygulanmalıdır. Asemptomatik cinsel partnerler için ampirik bir tedavi önerisi bulunmamaktadır (1).

Lenfogradüloza Venereum

Etkeni Klamidya trakhomatis serogrup L1, L2 veya L3'dür. İnkübasyon süresi, 3 ila 30 gündür. Hastalığın en sık görülen klinik bulguları; tipik, tek taraflı, hassas femoral ve/veya inguinal lenfadenopati'dir. Bazen inokülasyon yerinde kendi kendini sınırlayan genital ülser veya papül ortaya çıkmakta ve lezyonlar sıklıkla ortadan kaybolmaktadır. Nadiren, labial yapışıklık ve uretral destrüksiyona yol açabilen doku hasarı ve skarları oluşabilmektedir (9). Hastalık, erkeklerde bazen bu nedenle akut non-gonokoksik uretrit gibi ortaya çıkabilmekte, kadınlarda ise servisit şeklinde asemptomatik seyredabilmektedir. Nadir olarak, derin pelvik bezlerin enfeksiyonuyla birlikte kadınlarda kronik PİH şeklinde gözükabilmektedir (10). Anorektal cinsel ilişki ile birlikte mukoid ve /veya

hemorajik rektal akıntı, anal ağrı, kabızlık, ateş ve/veya tenesmus gibi bulgularla inflamatuvar barsak hastalığını taklit eden proktokolit şeklinde de kendini gösterebilmektedir. Proktokolit, kronik kolorektal fistüllere ve striktürlere neden olabilmekle birlikte, asemptomatik rektal enfeksiyonlarda görülebilmektedir. Hastalığın kronik seyri sırasında, genital veya rektal lenfatik drenajın obstruksiyonuna sekonder olarak penis, scrotum veya labiumlarda ileri derecede ödem (elefantiazis) ortaya çıkabilmektedir. Genital ülser, rektal sürüntü veya lenf nodu aspiratı örneğinden kültür, direkt immüno floresans veya nükleik asit tarama yöntemleriyle etkenin gösterilmesi, tanıda kullanılan yöntemlerdir. Kompleman fiksasyon testi veya indirek floresan antikor (IFA) testi gibi serolojik testler de uygun klinik özellikli hastalarda tanıyı destekleyici olabilmektedir.

Tedavide, günde 2 kez, 100 mg oral doksisiklin rejimi önerilmektedir (1). Hamile veya emziren kadınlarda günde 4 kez, 500 mg oral eritromisin rejimi uygundur (9). Semptomların ortaya çıkışından 60 gün öncesine kadar ki dönemde hasta ile temas etmiş olan cinsel partnerler, hastalık açısından değerlendirilmeli ve tek doz azitromisin 1 gr oral veya 7 günlük, günde 2 kez, 100 mg oral doksisiklin rejimi ile tedavi edilmelidir.

2. Sifiliz

Etkeni, Treponema pallidum olan sistemik, cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Hastalık, enfeksiyöz muköz membran veya aşınmış cilt lezyonları yoluyla cinsel ilişkiyle veya gebelikte fetusa transplental yolla bulaşmaktadır (10). Tedavi ve izleme kılavuzluk etmesi nedeniyle hastalık, klinik bulgularına göre evrelere ayrılarak değerlendirilmektedir (1). İnkübasyon süresi, 10-90 gün kadardır. **Primer sifiliz** olarak adlandırılan ilk evre, enfeksiyon bölgesinde izlenen ülser ile karak-

terizedir. Tipik olarak, inokülasyon yerinde 3 hafta sonra ortaya çıkan ve 4-6 hafta devam eden ağrısız, tek, endüre ülser (primer şankır) izlenmektedir. Sıklıkla, bilateral, hassas olmayan inguinal veya bölgesel lenfadenopati eşlik etmektedir. Primer sifiliz'de, ülser ve lenfadenopatinin ağrısız olması, semptomların tedavi olmadan gerilemesi, sıklıkla hastalığın farkında olmadan ve tanı almadan geçirilmesine neden olmaktadır. İkinci evre olan **sekonder sifiliz**, genellikle ülserin ortaya çıkışından 4-10 hafta sonra başlamakta ve inokülasyon sonrası 24 ay boyunca devam edebilmektedir (9). Bu evrede, sıklıkla gövde ve kollarda izlenen yaygın makülopapüler cilt döküntüleri, mukokutanöz lezyonlar ve yaygın, hassas olmayan lenfadenopatiler izlenmektedir (1, 9). Birkaç gün veya birkaç hafta sonra, başlangıç cilt lezyonlarına, endarterit ile ilişkili olması nedeniyle nekrotize ve püstüler olabilen papüler lezyonlar eklenebilmektedir. Bu lezyonların dağılımı yaygınlaşarak sıklıkla avuç içi ve ayak tabanı tutulumu ortaya çıkmaktadır. Kıvrım bölgelerinde bu papüler lezyonlar, oldukça enfeksiyöz olan ve kondiloma lata olarak adlandırılan siğil benzeri yapılar oluşturmak üzere büyüeyebilmekte ve erozyona uğrayabilmektedir (9, 10). Sekonder sifilizin daha nadir olarak görülen klinik belirtileri arasında; hepatit ve immüno-kompleks glomerülonefrit de bulunmaktadır (9). Tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık 1/3'ünde, son evre olan **tersiyer sifiliz** ortaya çıkmaktadır. Sifiliz, özellikle kardiyovasküler, iskelet ve santral sinir sistemleri ve cilt olmak üzere tüm organların etkilenebileceği sistemik bir hastalıktır. Aortit, menenjit, üveit, optik nörit, yaygın paraliziler, cilt ve iskelet sisteminde gummatöz lezyonlar (yıkıcı sifiliz lezyonları), tersiyer sifiliz'de ortaya çıkmaktadır (9). **Nörosifiliz** ise hastalığın bir evresi değildir, tutulum lokalizasyonu açısından kullanılan bir terimdir ve hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilmektedir. Kraniyal sinir bozuklukları, me-

nenjit, inme, zihinsel durumda ani bozulmalar ve işitsel ve/veya görsel bozukluklar gibi erken nörolojik klinik belirtiler, genellikle hastalığın ilk birkaç ayı veya yılı içerisinde ortaya çıkmaktadır. Tersiyer sifiliz döneminde ortaya çıkan geç nörolojik bulgular ise, enfeksiyondan 10 ila 30 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir. Tanıda, erken sifiliz döneminde lezyon eksüdası veya dokuda direk olarak karanlık saha mikroskopisi ile *Treponema pallidum*'un gösterilmesi kullanılmaktadır (1). İki serolojik test ile, şüpheli olgularda sifiliz tanısı büyük oranda doğrulanabilmektedir. Bunlar, nontreponemal testler olan Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) veya rapid plasma reagin (RPR) testi ve treponemal testler olan Fluoresan Treponemal Antikor Absorbsiyon (FTA-ABS), Mikrotreponema pallidum hemaglutinasyon assay (TPHA), Mikrohemaglutinasyon assay (MHA-TP) testleridir. Duyarlılık, primer sifilizde RPR ve VDRL için sırasıyla %78 ve %86; sekonder sifilizde, her iki test için %100; ve tersiyer sifilizde ise, her iki test için %95'in üzerindedir (9). Çeşitli enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, HIV, yaşlılık, gebelik, intravenöz ilaç-madde bağımlılığı gibi oldukça çeşitli klinik durumlar nedeniyle serolojik testlerde %1-2 oranında yanlış pozitiflik ortaya çıkmakta ve bu nedenle tüm pozitif nontreponemal testler, treponemal testler ile doğrulanmalıdır (1, 9). HIV, hem nontreponemal hem de treponemal testlerde yalancı negatifliğe neden olabilmektedir (9). Treponemal testlerin pozitifliği yaşam boyu devam etmekte ve hastalığın aktivitesi ile ilişkisi bulunmamaktadır. Nontreponemal testler ise, hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir ve genellikle tedaviden yaklaşık 1 yıl sonra negatif olmaktadır. Hastaların bir kısmında testlerin pozitifliği devam edebilmektedir (**serofast reaksiyon**). Bu hastaların antikor titrelerindeki dört kat artış; yeniden enfekte olduğunu ve tedavinin gerekliliğini göstermektedir. Antikor titrelerindeki dört kat düşüş ise, tedavinin başarılı olduğunu kanı-

tıdır (9). Hastaların takibi sırasında, serolojik testlerin laboratuvarlar arasındaki sonuç farklılıkları nedeniyle testlerin aynı laboratuvarda yapılması daha değerlidir. Nörosifiliz tanısı için serolojik testlerle birlikte beyin omurilik sıvısının (BOS) incenlemesi de gereklidir. BOS'da hücre sayımı ve protein ölçümü ile BOS VDRL testi değerlendirilen parametrelerdir. Ancak, erken sifilizli hastalarda da sıklıkla anormal BOS bulguları izlenmekte olduğundan, bu nedenle bu bulguların önemi nörolojik semptom ve bulguların yokluğunda Nörosifiliz açısından tartışmalıdır (1). BOS'da VDRL pozitifliği ise oldukça özgüldür ancak duyarlılığı yoktur. BOS VDRL testi pozitif ve de nörolojik semptom ve bulguları olan hastalar, nörosifiliz olarak kabul edilmektedir. Semptom ve bulguları olmasına rağmen BOS VDRL'si negatif olan fakat BOS'da anormal hücre sayımı ve protein seviyeleri varlığında da nörosifiliz için tedavi önerilmektedir. BOS'da FTA-ABS testinin özgüllüğü düşük olmakla birlikte duyarlılığı oldukça yüksektir. Nörolojik semptom ve bulguların yokluğunda, negatif BOS FTA-ABS testi olan hastalarda nörosifiliz olasılığı oldukça düşüktür (1).

Parenteral penisilin G infüzyonu, tüm sifiliz evrelerinde esas tedaviyi oluşturmaktadır. Erişkinlerde, tek doz intramusküler (IM) 2.4 milyon ünite penisilin G rejimi önerilmektedir (1). Penisilin alerjisi olan hastalarda, 14 günlük, günde 2 kez, 100 mg oral doksisisiklin veya 14 günlük, günde 2 kez, 500 mg oral tetrasiklin rejimlerinden biri önerilmektedir (9). Penisilin formu (Prokain, benzatin, kristalize), tedavi dozu ve süresi, hastalığın evresi ve klinik ortaya çıkışına göre değişiklik göstermektedir. Etken patojen, bazı penisilin formlarının zayıf penetre olduğu santral sinir sistemi veya aköz humör (göz içi sıvı) gibi lokalizasyonlarda yerleşebilmektedir. Gebelikte etkinliği gösterilmiş tek terapötik ajan, penisilin G'dir. Penisilin alerjisi olan ve hastalığın herhangi bir evresinde olan gebelerde desensitizasyon sonrası penisilin

tedavisi uygulanmalıdır. Herhangi bir sifiliz tedavisi başlangıcından 24 saat içinde sıklıkla baş ağrısı, kas ağrıları ve ateş ile kendini gösteren Jarisch-Herxheimer reaksiyonu olarak adlandırılan akut, febril bir reaksiyon ortaya çıkabilmektedir. Bu reaksiyon, sıklıkla yüksek bakteriyel yük nedeniyle primer sifilizli hastalarda izlenmektedir. Bu durum, ateş düşürücü ilaçlarla geçiştirilebilir ancak ateş düşürücülerin reaksiyonun önlenmesinde faydası yoktur. Gebelerde orta çıkan Jarisch-Herxheimer reaksiyonu ise, erken doğum veya fetal distrese neden olabileceği de tedavinin sonlandırılması veya ertelenmesi önerilmemektedir (1). Geç latent sifiliz veya aşaması bilinmeyen latent sifilizde nörosifiliz bulguları yoksa, 3 hafta boyunca haftalık tek doz, intramusküler (IM) 2.4 milyon ünite benzatin penisilin G rejimi veya 4 haftaya uzatılmış doksisisiklin rejimi önerilmektedir. Nörosifiliz veya sifilitik göz tutulumunda 10 ila 14 günlük, 4 saatte bir, IV 3-4 milyon ünite kristalize penisilin G rejimi veya 10-14 günlük, günde tek doz, IM 2.4 milyon ünite benzatin penisilin G ve günde 4 kez, 500 mg oral probenesid kombinasyonu tedavide tercih edilmelidir (1). Sifilizde, cinsel temasla bulaşın sadece mukokutanöz lezyonların varlığında olduğu düşünülmektedir. Primer, sekonder veya erken latent sifilizli hastaların tanı anından 90 gün öncesine kadar cinsel temasta buldukları cinsel partnerleri olası sifiliz nedeniyle tedavi edilmelidir. 90 günden daha önce cinsel temas varlığında serolojik testler mümkün olmadığında veya pozitif seroloji varlığında tedavi başlanmalıdır. Negatif seroloji, tedaviyi gerektirmemektedir. Latent sifilizli, yüksek nontreponemal antikor titrelerine sahip hastaların cinsel partnerleri de erken sifiliz hastalarının cinsel partnerleri gibi değerlendirilmelidir. Latent sifilizli hastaların uzun dönem cinsel partnerleri ise, serolojik ve klinik açıdan sifiliz açısından değerlendirilmeli ve bulgulara göre gereklilik halinde tedavi planlanmalıdır

(1). Tedavi başlanan hastalar, 6. ve 12. aylarda nontreponemal testler ile değerlendirilmelidir. Antikor titrelerindeki 4 kattan fazla düşüş, tedaviye yanıtın göstergesidir. Tedavi başarısızlığında tekrar tedavi başlanmalı ve nörosifiliz açısından BOS incelemesi yapılmalıdır. Nörosifilizli ve tedavi başlanan hastalarda, tedaviden sonraki 3. ve 6. aylarda tekrar BOS incelemeleri yapılmalı ve BOS bulguları normale dönene kadar 6 ayda bir inceleme tekrarlanmalıdır (9). Gebelikte sifiliz ve konjenital sifiliz bu bölümde tartışılmayacaktır.

3. Genital akıntılı hastalıklar

Uretrit, servisit, bakteriyel vaginosis, trikomoni-yazis ve vulvovaginal kandidiyazis, bu alt başlıkta yer alan CYBE'lerdir.

Uretrit ve Servisit

Uretrit, enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz nedenlerle ortaya çıkabilen uretral bir enflamasyon'dur. Semptomatik olgulardaki yakınmalar; dizüri, uretral kaşıntı veya mukoid, mukopürülan ya da pürülan uretral akıntı'dır. Neisseria gonorrhoeae ve Klamidya trakhomatis, en iyi bilinen uretrit etkenleri'dir. Neisseria gonorrhoeae ve Klamidya trakhomatis, tüm dünyada birbirlerine benzer oranlarla en sık gözlenen CYBE'dir. Mikoplasma genitalium da, uretrit ve nadiren de prostatit ile ilişkilidir. Gram boyama, metilen boyama ve ilk idrar örneği mikroskopisi gibi tanısal yöntemlerin mümkün olmadığı koşullarda, Neisseria gonorrhoeae ve Klamidya trakhomatis'in her ikisine birden etkili tedavi rejimlerinin başlanması önerilmektedir. Uretral sürüntü örneğinde hücre içi Gram negatif diplokokların izlenmesi, gonorrhoeae (gonokok) enfeksiyonu için tanı koydurucudur (1). Neisseria gonorrhoeae tarafından oluşturulan uretrit, gonokoksik uretrit (GÜ) olarak adlandırılmaktadır (10). Hastalığın enkübasyon süresi 3-14 gündür. Gonokok

enfeksiyonu erkeklerde nadir olarak asemptomatik olarak izlenirken, kadınların yaklaşık yarısında ise asemptomatik seyretmektedir. Semptomatik kadınlarda, vaginal veya pelvik rahatsızlık ve dizüri, sıklıkla ortaya çıkan yakınmalardır. Kadınlarda vaginal epitelyumun Neisseria gonorrhoeae ve Klamidya trakhomatis'e karşı dirençli olması nedeniyle endoservikal mukopürülan akıntıya neden olan serviks tutulumu daha sık izlenmektedir (9). Tanı ve tedavide gecikme veya etkin olmayan tedavi sonrasında etken, üst genital sisteme yayılarak erkeklerde seminal vezikülit, epididimit, kadınlarda ise; salpenjit, tubuovarian abse, endometrit, bartolin bezi absesi, PİH ve buna sekonder olarak ektopik gebelik veya infertilite ile komplike olabilmektedir. Çok nadir olarak, yaygın gonokok enfeksiyonu (bakteriyemi, endokardit, menenjit, tenosinovit vs.) da görülebilmektedir. Erişkinlerde gonokoksik konjonktivit nadir izlenmekteyken, özellikle eşcinsel erkeklerde olmak üzere genellikle asemptomatik seyreden gonokoksik proktit ve farenjit ortaya çıkabilmektedir (10). Uretral sekresyonda diplokok saptanmaksızın enflamasyon bulgularının izlenmesi ise, uretrit olgularının %35-40'ından sorumlu olan Klamidya trakhomatis enfeksiyonunu (Nongonokoksik uretrit-NGÜ) düşündürmelidir (1). NGÜ, sıklıkla genç erkeklerde izlenmektedir ve inkübasyon süresi GÜ'de olduğu gibi 3 ila 14 gündür(1, 9). Klamidyal enfeksiyon, hem erkek hem de kadınlarda sıklıkla asemptomatik seyretmektedir. Etkilenen erkeklerin yaklaşık %50'sinde, şeffaf, beyaz, uretral akıntı yakınması ortaya çıkabilmektedir. Klamidya trakhomatis, genç erkeklerde aynı zamanda epididimit ve prostatite de neden olabilmektedir. Nitekim, genç erkeklerde epididimitin en sık nedeni Klamidya trakhomatis' dir. Etkilenen kadınlarda enfeksiyon %75 oranda asemptomatik seyredir ve tedavi edilmeyen olguların %40'ı PİH ile sonuçlanmaktadır. Klamidya trakhomatis enfeksiyonu

ile, fallop tüplerinde skar oluşumu ve hastanın kendi vaginal florası ile tekrarlayan PİH oluşumu, ektopik gebelik ve infertilite riskini artırmaktadır. Klamidya, nadiren vaginal doğumla birlikte yenidoğan bebeğe de bulaşabilmektedir (9). Klamidya trakhomatis enfeksiyonunun ortaya çıkarılması özellikle kadın cinsel partnerlerin de bu açıdan değerlendirilmesine ve asemptomatik enfeksiyonun komplikasyonlarının önlenmesine olanak sağlaması açısından önemli bir durumdur (1). Rutin klamidya taraması yapılmasının PİH insidansında azalmaya neden olduğu gösterilmiş olup, cinsel aktif kadınlara 26 yaşına kadar yılda bir tarama yapılması önerilmektedir. Daha yaşlı kadınlarda ise yeni partner gibi bir risk faktörü varlığında tarama önerilmektedir (11). Kadınlarda tarama; endoservikal sürüntü örneğinde, bu mümkün değilse idrarda nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile veya endoservikal sürüntü örneğinde direkt floresan antikor testi (DFA) veya kültür ile mümkündür (9).

NGÜ, erkeklerde epididimit, prostatit ve reaktif artrit (Reiter sendromu) ile komplike olabilmektedir. Mikoplasma genitalium, NGÜ olgularının yaklaşık %15-25' inden sorumlu tutulmaktayken, erkeklerde Trikomonas vaginalis de etken olabilmektedir. Nadiren, oral cinsel ilişki yoluyla da NGÜ ortaya çıkabilmektedir ve bu olgulardaki patojen ajanlar, genellikle HSV, Epstein barr virüsü ve Adenovirüs'tür. Diğer Mikoplasma türleri ve Ureoplasma'nın da NGÜ için etiyolojik patojen olup olmadıkları hakkındaki mevcut bilgiler bugün için hala tartışmalıdır (1). Atipik ajanların etken olabileceğini düşündürecek (örneğin genital herpesi akla getiren uretral lezyonlar, meatit veya ciddi dizüri gibi) yakınma ve bulguların varlığında veya başlangıç tedavisine yanıt göstermeyen hastalarda bu ajanlara yönelik tedaviler düşünülmelidir. Literatürde, ano-rektal cinsel ilişki sonrası nadiren enterik bakterilerin etken olduğu NGÜ olguları da bildirilmiştir.

Uretrit ile uyumlu yakınmaları olan hastalarda aşağıdaki bulguların herhangi birinin varlığında klinik olarak uretrit tanısı doğrulanabilir:

1. Fizik muayenede mukoid, mukopürülan veya pürülan uretral akıntı varlığı,
2. Uretral sekresyondan yapılan Gram boyamada, immersiyon yağı ile her inceleme alanında iki veya daha fazla lökosit görülmesi. (Gram boyama incelemesi, uretrit tanısı ve gonokok varlığınının gösterilmesi için çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir tanı yöntemidir. Metilen mavisi veya jansiyen moru ile yapılan uretral smear incelemesi de Gram boyama ile aynı performans ve tanı kriterlerine sahip bir tanı yöntemidir. Her iki yöntemde de bu kriter ile uretrit tanısı doğrulanırken; Gram boyamada Gram negatif diplokokların, metilen mavisi veya jansiyen moru incelemesinde ise hücre içi mor diplokokların izlenmesi, etkenin gonokok olduğunu kanıtlar),
3. İlk idrar incelemesinde lökosit esteraz pozitifliği,
4. İlk idrar örneği sedimentinin mikroskopik incelemesinde, her bir büyük büyütme alanında 10 veya daha fazla lökosit izlenmesi (1).

Gonokoksik uretrit için kültür, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ancak maliyeti yüksektir (10). Uretrit yakınmaları olup da uretral enflamasyon bulguları (klinik veya laboratuvar bulguları) olmayan hastalarda, gonokok ve Klamidya için idrarda nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) uygulanabilir. NAAT, her iki ajanın gösterilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir tanı yöntemi olup, bu testler ile etkenin saptanması, olası komplikasyonların önlenmesi için özgül tedavinin başlanması açısından önemlidir. Trichomonas vaginalis açısından da, özellikle sıklığının yüksek olduğu bölgelerde tanisal testler uygulanmalıdır. Bu testler ile etken saptanırsa etkene yönelik tedaviler düzenlenmeli, herhangi bir etken

gösterilemediğinde ise, kontrol değerlendirme ve testler için gönülsüz olan ve CYBE yönünden yüksek riskli erkek hastalara gonokok ve Klamidya'nın her ikisine de etkili ampirik tedavi rejimleri başlanmalıdır (1).

GÜ tedavisi için, çoğu kez tek doz, 250 mg IM seftriakson önerilmektedir. Bu tedavi rejimi ile tanısı mümkün olmayan farenjit dahil tüm anatomik lokalizasyonlardaki komplike olmayan enfeksiyonların yaklaşık %99'unda etkili bir tedavi sağlanabilmektedir. Kinolonlara karşı yüksek direnç olması nedeniyle GÜ'de kinolonların kullanımı önerilmemektedir. Penisilin ve sefalosporin alerjisi olan hastalarda ve gebelerde tek doz, 2gr IM spektinomisin tedavisi verilebilir. GÜ ile NGÜ birlikteliği sık olduğundan, GÜ tedavisine Klamidya'ya yönelik (aşağıda belirtilen) tedavinin de eklenmesi, Klamidya testlerinden daha ucuz maliyetli olması nedeniyle önerilmektedir. Tanıdan önceki 60 gün içinde cinsel ilişki öyküsü olan partnerler de GÜ açısından değerlendirilmeli ve GÜ ve NGÜ için uygun tedavi başlanmalıdır (9).

NGÜ tedavisi için, klamidyal uretritte oldukça etkili olan azitromisin veya doksisisiklin tercih edilmektedir. Mikoplazma uretriti, azitromisin'e doksisisiklinden daha iyi yanıt vermektedir. Tedavi için, tek doz, 1 gr oral azitromisin veya 7 günlük günde iki kez, 100 mg oral doksisisiklin rejimi uygundur. Hastaların cinsel partnerlerine olası bulaşmayı önlemek için, tedavinin başlangıcından en az 7 gün sonrasına veya semptomlar tamamen geçene kadar cinsel ilişkiden uzak durmaları önerilmelidir. Takip esnasında semptomları gerilemeyen hastalarda, uretral enflamasyonun klinik veya laboratuvar bulgularının yokluğunda yeniden tedavi her zaman gerekmektedir. Tekrarlayan pelvik, penil veya perineal ağrı yada rahatsızlık, işeme semptomları, ejakülasyon sırasında veya sonrasında ağrı ya da son 3 ay içinde yeni gelişmiş prematür ejakülasyon tarifleyen hastalarda olası kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu akla geti-

rilmelidir. Tanıdan önceki 60 gün içerisinde cinsel ilişki öyküsü olan partnerler, NGÜ açısından değerlendirilmeli ve bu kişilere klamidya için uygun tedavi başlanmalıdır. Diğer bir yaklaşımda, kadın partnerler için semptomlar olmasa da hızlı bir şekilde tedavinin başlanmasıdır. Tekrarlayan veya inatçı NGÜ olgularında, tedaviye uyum sağlamama veya tekrar şüpheli cinsel ilişki durumlarında başlangıç tedavisi yinelenabilir (1). Son yapılan çalışmalarda, tekrarlayan veya inatçı NGÜ olgularının çoğunda, özellikle doksisisiklin tedavisinden sonra, Mikoplazma genitalium'un etken olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda, tek doz, 1 gr oral azitromisin verilmesi önerilirken, 7 günlük, günde 2 kez, 400 mg oral moksifloksasin rejiminin de oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (12,13). Buna göre, başlangıçta azitromisin ile tedavi edilmiş, tekrarlayan veya inatçı NGÜ olgularında da bu tedavi rejimi uygulanabilmektedir. Trikomonas vaginalis'in sık görüldüğü bölgelerde, tekrarlayan veya inatçı NGÜ olgularında, tek doz, 2 gr oral metronidazol veya tinidazol tedavisi ampirik olarak uygulanabilmektedir (1).

Bakteriyel Vajinozis

Bakteriyel vajinozis (BV), normal vagina florasında yer alan ve hidrojen peroksit üretiminden sorumlu olan laktobasil suşlarının yüksek miktardaki anaerobik bakteriler (Provitella ve Mobilinkus suşları), Gardnerella vaginalis, Ureoplasma ve Mikoplazma gibi patojenlerle yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan polimikrobiyal bir klinik sendromdur. Etkilenen kadınların çoğu asemptomatik olmasına rağmen, sağlık kuruluşlarına başvuran kadınlar arasında vaginal akıntı ve kötü kokunun en sık nedeni BV'dir (1). Akıntı, özellikle cinsel ilişki sonrası daha sıktır (9). Cinsel aktivite, bazı kaynaklar tarafından CYBE grubunda gösterilmese de BV için bir risk faktörüdür (10). BV için varsayılan risk faktörleri; cinsel partner sayısının fazla olması,

vaginal duş, anormal uterin kanama ve kontreseptif kullanımı'dır (9). Daha önce hiç cinsel aktivitede bulunmayan kadınlarda BV görülme olasılığı oldukça düşüktür (1). BV'ye neden olan vaginal bakteriyel değişimin nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. BV'li kadınlarda; diğer CYBE'lerin kazanılması, olası gebelik veya pelvik cerrahinin komplikasyonları, erkek partnerlere artmış HIV bulaştırıcılık riski ve hastalığın tekrarlaması gibi istenmeyen durumlar izlenebilmektedir. Erkek partnerlerde BV ile ilişkili bakterilerin gösterilebilmesine rağmen, bu partnerlerin tedavisinin kadınlarda tekrarlayan hastalığı önlemediği gösterilmiştir (1).

Tanıda, klinik kriterler veya Gram boyama kullanılmaktadır. Gram boyama, BV tanısı için altın standart olan bir laboratuvar testi'dir. Gram boyamada, rölatif olarak azalmış laktobasil (uzun Gram pozitif çomaklar) konsantrasyonu, çeşitli Gram negatif/pozitif kok veya çomaklar (Gram labil kokobasiller) ile kıvrımlı Gram negatif çomakların (Mobilinkus) izlenmesi tanı için tipiktir.

Klinik kriterler (Amsel kriterleri) ise; 1- homojen, ince, beyaz ve vaginal duvarları pürüzsüzce kaplayan akıntı, 2- vaginal akıntı mikroskopisinde Gram labil kokobasillerle çevrili epitel hücrelerinin (ipucu hücreleri-clue cells) saptanması, 3- Vaginal sekresyon pH'sının >4.5 olması, 4- Vaginal akıntının %10'luk potasyum hidroksit (KOH) ile muamele edilmesinden sonra veya öncesinde bayat balık kokusu'dur (Whiff testi). Bu kriterlerden üçünün varlığında tanı konulmaktadır. Servikal Pap smear incelemesinin, düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle BV tanısı için önemi bulunmamaktadır. Etkenlere yönelik olarak, nükleik asit odaklı PCR testleri veya kültür uygulamaları da bulunmakla birlikte tanı için kullanımları net olarak önerilmemektedir (1).

Tedavide, günde 2 kez, 500 mg oral metroinidazol 7 gün, günde 1 kez, 2 gr oral tinidazol 2 gün, günde 1 kez, 1 gr oral tinidazol 5 gün, gün-

de 2 kez, 300 mg oral klindamisin 7 gün, günde 1 kez, gece yatarken 100 mg intravaginal klindamisin ovül 3 gün, günde 1 kez, 5 gr intravaginal metroinidazol %0.75 jel 5 gün veya günde 1 kez, gece yatarken 5 gr intravaginal klindamisin %2 krem 7 gün önerilen seçenekleridir. Hastalığın tekrarlaması veya tedaviye yanıt vermesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığından erkek cinsel partnerin rutin tedavisi önerilmemektedir (1).

Trikomoniyazis

Flagellaya sahip bir protozoa olan *Trikomonas vaginalis*'in etken olduğu paraziter bir hastalıktır. Enkübasyon süresi 4 ila 28 gün'dür (9). Etkilenen erkek veya kadınların çoğu, (%70-85) asemptomatiktir veya minimal bir yakınmaya sahiptir. Hastalık, bazı erkeklerde uretrit, epididimit ve prostatit'e yol açabilmektedir. Etkilenen bazı kadınlarda ise vulvar irritasyonla birlikte veya tek başına, oldukça kötü kokulu, bolca, sarı- yeşil renkte bir vaginal akıntı ortaya çıkabilmektedir. Sünnetli erkeklerde, *Trikomonas vaginalis* enfeksiyon riskinin düşük olduğu bildirilmiştir. Trikomoniyazisli kadın hastalarda; HIV kazanım riskinde, preterm doğum riskinde, diğer gebelik komplikasyonlarında ve PİH riskinde artış gibi istenmeyen durumlar izlenebilmektedir (1). Serolojik testlerden önce, %75-96 duyarlılık ve %100 özgüllük oranlarıyla etkenin kültürü, tanı için altın standart olarak kabul edilmekteydi. Kadınlar için vaginal sekresyon, idrardan daha değerli kültür materyali iken, erkeklerde uretral sürüntü, idrar veya semen, örnek olarak kullanılabilir. Kadınlarda vaginal sürüntü veya idrar örneğinde, erkeklerde ise uretral sürüntü örneğinde nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) gibi yöntemler yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tanı koydurucu olmaktadır. Ancak tanıda en sık kullanılan yöntem, vaginal akıntının mikroskopik olarak incelenmesi'dir. Bu işlemin duyarlılığı düşük-

tür (%51-65) ve sürüntü örneğinin hazırlanmasından sonra duyarlılığın azalmaması için incelemenin 1 saatten kısa sürede yapılması gerekmektedir. Pap smear testinde, rastlantısal olarak *Trichomonas vaginalis* saptanabilir, ancak bu durum yalancı pozitiflik olabileceğinden tanı için önemsiz olarak kabul edilmektedir (1).

Tedavide, tek doz, 2 gr oral metronidazol veya tiniazol önerilen seçeneklerdir. Kadın hastalarda tekrarlama ihtimali yüksek olduğundan dolayı, tedaviden 2 hafta sonra NAAT veya 3 ay içinde diğer tanı testleri ile tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Erkeklerde ise, tekrarlama riskinin düşük olması nedeniyle buna ihtiyaç yoktur. Cinsel partnerler de enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve hastalık varlığında yukarıda belirtilen seçeneklerden biri ile tedavi edilmelidir (1).

Vulvovaginal Kandidiyazis

Vulvovaginal kandidiyazis (VVK), sıklıkla *Candida albicans*'ın neden olduğu bir hastalıktır. Hastalığa nadiren diğer *Candida* suşları da neden olabilmektedir. VVK, sıklıkla endojen kaynaklıdır ve cinsel yolla bulaşmamaktadır. Menstrüel siklus, gebelik veya oral kontraseptiflere bağlı olarak hormonal değişiklikler, antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus (DM) ve immun supresyon, VVK için risk faktörleri'dir (10). Vaginal ağrı, vulvar kaşıntı, disparoni (ağrılı cinsel ilişki), eksternal dizüri ve anormal vaginal akıntı, sıklıkla izlenen semptomlardır ve VVK'ya özgü değildir. Kadınların yaklaşık %75'i hayatlarının bir döneminde VVK geçirmekte ve %40-45 olguda da tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir. VVK; klinik ve mikrobiyolojik özellikler, hastanın durumu ve tedaviye yanıt gibi özelliklere göre komplike ve nonkomplike olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Olguların %10-20'sinde komplike VVK izlenmektedir (1). Erkeklerde *Candida albicans*'ın önemi kesin bilinmemekle birlikte, cinsel partner tarafından kazanılabilir

ve sıklıkla glans penisde kızarıklık, kaşıntı veya rahatsızlık yakınmalarına neden olan balanit/balanopostit veya nadiren de uretrite neden olabilmektedir. Tipik olarak, erkeklerde kandidal antijenlere karşı alerjik yanıt ortaya çıkmaktadır. DM, immunosupresyon, antibiyotik kullanımı gibi risk faktörlerinin varlığında ise sıklıkla enfektif bulgular görülmektedir (1, 10).

Klinik olarak; vulvar kaşıntı ve yanma hissi, labial kızarıklık ve şişlik varlığı, VVK tanısını düşündüren yakınmalardır. Vulvar ödem, fissür ve sıyrık ile kokusuz, kalın, beyaz pıhtı, şekilli (peynir kesiği gibi) vaginal akıntı sıklıkla gözlenen muayene bulgularıdır (1). Tanı, genellikle klinik yakınma ve bulgularla birlikte vaginal akıntıdan yapılan ıslak yayma preparatın (preparat hazırlanırken %10 KOH'un kullanılması, maya ve miçellerin görünürlüğünü arttırmaktadır) mikroskopik incelemesi ile konmaktadır. Yukarıda bahsedilen yakınmalar ve tipik akıntının varlığı, mikroskopik inceleme yapılmaksızın tedavinin başlanması için sıklıkla yeterli olmaktadır. VVK'da vaginal pH, yükselmediğinden dolayı, mikroskopik incelemenin mümkün olmadığı durumlarda vaginal pH'nın < 4.5 olması, bakteriyel vaginosis ve trikomoniyazis (vaginal pH'nın > 4.5 olduğu durumlar) olasılığını dışlayarak VVK tanısını doğrulamaktadır. Daha ileri yöntemler olarak, kültür ve PCR gibi tanı yöntemleri de bulunmaktadır (1, 10).

Nonkomplike VVK

Tedavide, tek doz, 150 mg oral flukonazol yeterli olmaktadır. Erkeklerde izlenen balanit/balanopostit'te, topikal antifungal ilaçlar faydalı olmakla birlikte rutin cinsel partner tedavisine gerek yoktur (1).

Komplike VVK

Tekrarlayan VVK, Ciddi VVK ve Non-albicans Candidalara bağlı VVK, bu grupta yer almaktadır.

Kadınların az bir kısmında (%5) izlenen ve yılda 4'den fazla atak ile seyreden VVK, tekrarlayan VVK olarak adlandırılmaktadır. Etkilenen çoğu kadında risk faktörü veya altta yatan bir neden yoktur, nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Olguların %10 ila 20'sinde, Candidada glabrata ve diğer non-albicans Candida türleri gösterilmiştir.

Tedavi için, 1. gün, 4. gün ve 7. günde birer doz olmak üzere toplam 3 doz, 150 mg oral flukonazol önerilmektedir. Tedavi, haftada tek doz alınarak 6 aya kadar uzatılabilir. Ciddi VVK'da; ileri derecede vulvar kızarıklık, sıyrık, fissür ve ödem izlenmektedir. Tedavide, tek seferde 2 doz, 150 mg oral flukonazol yeterli olmaktadır. Non-albicans Candida türlerinin neden olduğu hastalıkta, flukonazol dışındaki oral veya topikal azol içeren ilaçlarla 7-14 günlük uzun dönem tedavi önerilmektedir.

Gebelerde izlenen tüm VVK'larda sadece topikal azol tedavileri önerilmektedir (1).

4. Epididimit

Akut epididimit, 6 haftadan daha kısa bir süredir olan ve skrotal ağrı, epididim'de şişlik ve enflamasyonla karakterize bir durumdur. Bazen olaya testisin de dahil olmasıyla epididimorşit ortaya çıkmaktadır. 35 yaşından küçük erkeklerdeki en sık etken, klamidy trakhomatis ve Neisseria gonorrhoeae olmakla birlikte, anorektal cinsel ilişkiyle birlikte Escherichia coli gibi enterik patojenlerde etken olabilmektedir. 35 yaşından büyük erkeklerde ise, cinsel yolla bulaşan akut epididimit sık izlenmemektedir. Bu grup hastalardaki akut epididimitin nedeni, çoğu kez mesane çıkım obstruksiyonuna sekonder olan bakteriüridir. Prostat biyopsileri, üriner sistemin enstrümantasyonu veya cerrahileri, cinsel yolla bulaşmayan akut epididimitin diğer nedenleridir (1). Olayın 6 haftadan uzun sürdüğü durumlarda, kronik epididimit terimi kullanılmaktadır. Kronik epididimit, genellikle

granülomatöz bir reaksiyon ile ilişkilidir. Mikobakterium tüberkülozis epididimiti, epididimi en sık etkileyen granülomatöz hastalıktır. Travma, kanser, otoimmün veya idiyopatik olaylar da enfeksiyöz olmayan kronik epididimit nedenlerindedir (1). Akut epididimit'te tipik olarak, skrotal ağrı yakınması ortaya çıkmakta ve fizik muayenede epididim şiş ve hassastır. Spermatik kord da, sıklıkla hassas ve ödemlidir. Testis torsiyonu, acil cerrahi müdahale gerektirdiğinden ayırıcı tanıda mutlaka dışlanmalıdır. Skrotal radyonüklid inceleme, epididimit için en doğru tanı aracıdır, ancak rutin kullanımı mümkün değildir. Tanıda, skrotal ultrason ile epididimal kanlanma artışı fayda sağlayabilmektedir ancak normal ultrason bulguları, klinik olarak şüphe duyulan olgularda tedavinin başlanmasına engel teşkil etmemektedir. Tanı için ayrıca varsa uretral akıntıda mikroskopik olarak gonokok veya enfeksiyon bulgularının araştırılması ya da idrar örneğinde NAAT ile klamidy ve gonokok araştırılması önerilmektedir. Klamidy ve gonokok tanısı için idrar kültürü yetersizdir ve steril idrar kültürü varlığı bu ajanların varlığını ekarte ettirmemektedir (1).

Epididimite tedavinin amacı; semptom ve bulguları ortadan kaldırmak, enfeksiyonun tamamen ortadan kaldırılması ve başkalarına olası bulaşın önlenmesi ve de potansiyel komplikasyonların (infertilite, kronik ağrı) önlenmesidir. Antimikrobik tedaviye ek olarak; yatak istirahati, skrotal elevasyon ve nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanların, lokal enflamasyon geçene kadar uygulanması önerilmektedir.

Cinsel yolla bulaşan epididimit şüphesinde; seftriakson ve doksisisiklin (tek doz 250 mg IM seftriakson ve günde 2 kez, 100 mg oral doksisisiklin 10 gün), cinsel yolla bulaşın yanı sıra enterik organizmaların da eşlik edebileceği şüphesi varsa seftriakson ve levofloksasin/ofloksasin (tek doz, 250 mg IM seftriakson ve günde tek doz 500 mg oral levofloksasin/günde iki kez, 300 mg oral ofloksasin 10 gün), tedavileri öne-

rilmektedir. Tam düzelme, antimikrobik tedavi tamamlandıktan sonraki birkaç hafta sonra olabilmektedir. Tedavinin başlangıcından sonraki 3 gün içinde, semptomlarında azalma olmayan hastaların tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Semptomların ortaya çıkmasından itibaren 60 gün öncesine kadar birlikte olunan cinsel partnerler için de klamidy ve gonokok yönünden araştırma ve tedavi gerekmektedir (1).

5. Genital siğiller

Genital siğillerin (kondiloma aküminata) etkeni, doğrudan ciltten cilde yayılabilen İnsan Papilloma Virüs'üdür (HPV). 100'den fazla HPV tipi bulunmakla birlikte bunların 30'dan fazlası genital bölgede enfeksiyona neden olabilmektedir. Çoğu HPV enfeksiyonu asemptomatik seyretmektedir. Gözle görünür genital siğillerin (ekzofitik papüler veya düz cilt lezyonları) en sık etkeni, tipik olarak HPV tip 6 ve 11'dir. Hastalar, birden fazla HPV tipi ile enfekte olmuş olabilir ve genital siğiller, genital bölgenin her alanında ortaya çıkabilir. Anüs içinde izlenen siğiller, ano-rektal cinsel ilişki ile ortaya çıkarken, perianal siğiller ise ano-rektal cinsel ilişki olmaksızın normal cinsel ilişki sırasındaki cilt teması ile ortaya çıkabilmektedir. HPV, dış genital organlarda invaziv karsinoma ile ilişkilidir. HPV tip 6 ve 11'de bu risk çok düşük iken, tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 ve 51 ile, kadınlardaki serviks kanseri ve erkeklerdeki skuamöz intra-epitelyal kanser arasında bir ilişki bulunmaktadır. Serviks kanserlerinin %99'u ve anal kanserlerin % 84'ü, HPV tip 16 ve 18 ile ilişkilidir (9). Tanı, fizik muayenede siğillerin görülmesine dayanmaktadır. Rutin biyopsi önerilmemektedir ancak; lezyonda şüpheli bulgular varsa, tedaviye yanıtızsızlık veya tedaviyle birlikte lezyonlarda çoğalma varsa biyopsi gerekli olabilmektedir (1). Enfekte mukozaların, % 3-5 asetik asitle muamelesi sonucunda beyaz renk oluşumu da tanı için

kullanılırken, bu bulgu HPV için tipik değildir. Tarama için bu yöntemin kullanılması önerilmemektedir. HPV tanısı için kültür mümkün olmamaktadır. Tanı için bazı moleküler testler tanımlanmışsa da halen rutin klinik pratikte henüz yer edinmemişlerdir (10). Etkilenen erkeklerin kadın cinsel partnerlerinde HPV enfeksiyonu insidansı çok sık gözlenirken, genital siğil saptanan veya Pap smearde HPV enfeksiyonu izlenen kadınların asemptomatik erkek partnerlerinin değerlendirilmesi veya tedavisinin herhangi bir faydası gösterilmemiştir (9).

Tedavi edilmediği takdirde genital siğiller 1 yıl içinde kendiliğinden kaybolabilmektedir. Bu nedenle, gözlem de bir tedavi seçeneğidir. Tedavi ile semptomlar ve siğiller gerileyebilmekte ancak HPV enfeksiyonu tamamen eradik edilememektedir. Tedavi seçiminde; siğil sayısı, boyutu, lokalizasyonu, hasta seçimi, hekim deneyimi gibi durumlar önemlidir. Genellikle tedavi ile birlikte siğiller 3 ay içinde kaybolmaktadır. Tedavi için; 12 saatte bir, 3 gün boyunca lezyonlara topikal Podofiloks % 0.5 solüsyonu veya jel uygulanması (toplam sürülen ilaç < 0,5 ml olmalı ve toplam uygulanan siğil alanı < 10 cm olmalı) takiben 4 gün ara ve bu siklusun 4 kez tekrarlanması, 16 haftaya kadar gece yatarken haftada 3 kez lezyonlara topikal imiquimod %5 krem uygulanması (uygulamadan 6-10 saat sonra uygulama bölgesi yıkanmalıdır), önerilen seçeneklerdir. Topikal sinekatekinler (yeşil çay ekstraları) de tedavide kullanılmakla birlikte henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Likid nitrojen ile kriyoterapi, elektrokoterizasyon, lazer uygulama, %10-25 podofilin reçenesi, triklorasetik asit, biklorasetik asit veya cerrahi eksizyon, diğer tedavi yöntemleridir. Daha önceleri 5-florourasil, tedavi için kullanılmış olup ülserasyona neden olduğundan artık kullanılmamaktadır. Uretral meş çevresinde büyük ve yaygın siğil varlığında, uretral yada mesane siğili olasılığı açısından sistoskopi önerilmektedir. Uretra ve mesane-

deki siğiller sistoskopik olarak eksize edilebilir veya tedavide haftada iki kez intrauretral % 5 florourasil krem uygulaması tercih edilebilir (9). Kriyoterapi, koterizasyon ve imiquimod krem tedavisi sonrası inatçı hiper veya hipopigmentasyon ortaya çıkabilmektedir. Tedavi edilen bölgede nadiren de hiperestezi ortaya çıkabilmektedir (1).

6. Ektoparazitik hastalıklar

Pedikulozis pubis (Kasık biti) ve scabies (uyuz) bu grupta yer alan hastalıklardır.

Pedikulozis pubis

Etkeni, insan kasık biti olan *Phthirus pubis*'dir. Genellikle kasıkta yaşamaya meyilli olan etken; saç, aksilla ve kirpik gibi bölgelerde de bulunabilmektedir. Bitlerin salyaları, etkilenen bölgede makülopapüler veya ürtiker benzeri bir reaksiyona yol açarak kaşıntıya neden olmaktadır. Kasık kılları arasında bit veya yumurtalarının görülmesi ile tanı konulmaktadır. Bitler, çıplak gözle veya hafif büyütme ile görülebilmektedir (9). Önerilen tedavi, etkilenen vücut bölgesine %1 permetrin krem uygulandıktan 10 dakika sonra vücudun yıkanmasıdır. Alternatif olarak, tek doz, oral yolla 250 µg/kg ivermektin'in verilmesi (gıdalarla birlikte alınması biyoyararlanımını arttırmaktadır) ve bunun 2 hafta sonra tekrarı veya %5 malathion solüsyonunu uygulama ve 8-14 saat sonra uygulama bölgesinin yıkanması da bir seçenektir. Tedaviye karşı yaygın direnç olduğu rapor edilmiştir (1). Tedavi başarısızlığında, neden olarak direnç düşünüldüğünde, %5 malathion solüsyonu uygulama ve 8-14 saat sonra uygulama bölgesinin yıkanması, önerilen tedavidir (1). %1 lindane solüsyonu ise, toksisitesi nedeniyle sadece alternatif tedavi olarak önerilmektedir. Semptomların ortaya çıkmasından bir ay öncesine kadar ki cinsel partnerler tedavi edilmeli, giyim kıyafetleri ve yatak çarşafı da temizlenmelidir (1).

Scabies

Scabies (uyuz), çoğunlukla cinsel temasla bulaşmaktadır. Etkeni, bir mayt olan *Sarcoptes scabiei*'dir. Enkübasyon süresi, 2 ila 6 haftadır. Engibeli, uzun papüller tarzındaki lezyonlar patojenin yerleştikleri bölgelerdir. Maytların kendileri, yumurtaları veya dışkılarına karşı oluşan immün reaksiyon, sıklıkla gözlenen kaşıntının nedenidir. Tanı, maytların yuvası olan papüllerin yağlı bistüri ile kazınarak etkenin toplanması ve mikroskop ile değerlendirilmesi ile mümkündür. Boynun altındaki tüm vücut bölgesine %5 permetrin krem uygulanarak 8-14 saat sonra vücudun yıkanması, önerilen tedavidir. Alternatif olarak, tek doz 200 µg/kg oral ivermektin'in verilmesi (gıdalarla birlikte alınması biyoyararlanımını arttırmaktadır) ve bunun 2 hafta sonra tekrarı uygulanabilmektedir (9). Bahsedilen tedavilere karşı intolerans veya yanıtızlık olması durumunda ise, boynun altındaki tüm vücut bölgesine %1 lindane losyon veya krem uygulanarak 8-14 saat sonra vücudun yıkanması, önerilen tedavidir. Lindane, banyodan sonra kullanılmamalıdır. Ayrıca, 2 yaşından küçük çocuklarda, gebe ve emziren kadınlarda ve yaygın dermatitli hastalarda kullanımı kontrendikedir. Aplastik anemi ve nöbet, bu tedavinin olası yan etkilerindedir. Tedavi esnasında, giyim kıyafetleri ve yatak çarşafı da temizlenmelidir (1). Cinsel partner yada yakın ilişkideki kişiler de tedavi edilmelidir. Başarılı bir tedavi sonrasında kaşıntı 2-3 hafta daha devam edebilmektedir (9).

İmmün yetmezlik, genel durum bozukluğu, hematolojik malignite gibi ciddi komorbiditeleri olan hastalarda daha agresif bir uyuz enfestasyonu olan Norveç uyuzu (Norwegian scabies) görülmektedir. Etkin tedavisi, henüz kesinlik kazanmamıştır ve tek bir topikal veya oral tedavi ile başarı sağlanamayabilmektedir. Topikal tedavi ile birlikte tekrarlanan oral tedavi kombinasyonu önerilmektedir. Lindane kullanımı, nörotoksisite riski nedeniyle önerilmemektedir (1).

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. MMWR 2010c;59(No. RR-12):1–110.
- World Health Organization. Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections, Geneva 2003. ISBN 9241546263.
- World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Curable STIs Overview and Estimates. WHO/CDS/CDR/EDC/2001.10, Geneva 2001.
- Zarakolu P. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara, 2006.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete; 02. 04. 2011/ 27891.)
- Fanfair RN, Workowski KA. Clinical Update in Sexually Transmitted Diseases-2014. Cleve Clin J Med. 2014 Feb;81(2):91-101. doi: 10.3949/ccjm.81a.13090.
- Gewirtzman A, Bobrick L, Conner K, Tying SK. Epidemiology of Sexually Transmitted Infections. In: Gross G and Tying SK, eds. Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. New York: Springer; 2011:13-34.
- Dienst RB, Brownell GH. Genus Calymmatobacterium Aragão & Vienna. In: Krieg NR and Holt JC, eds. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Baltimore: Williams&Wilkins; 1984: 585-87.
- Frenk TL, Potts JM. Sexually Transmitted Infections. In: Wein AJ,ed. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:402-16.
- World Health Organization. Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections, Including Human Immunodeficiency Virus, Geneva 2003. ISBN 978 92 4 150584 0.
- Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 1996; 334:1362–6.
- Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens-a randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2011; 52(2):163-70.
- Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2013; 56 (7): 934-42.

İlaçların Cinsel Yaşam Üzerine Etkileri 30

Serdar Aykan • Egecan Şerefoğlu

İçindekiler

Giriş	513	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	520
A. Kardiyovasküler İlaçların Etkisi	514	Yeni Kuşak Antidepresanlar	520
Beta Blokerler	514	D. Anksiyolitiklerin Etkisi	520
Diüretikler	515	E. Diğer İlaçların Etkisi	521
Alfa Adrenoreseptör Ajanlar	516	Antiandrojenler	521
ACE İnhibitörleri	516	Kardiyak Glikozidler	522
Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (ARB)	517	Statinler	522
Kalsiyum Antagonistleri	517	Histamin H2 Reseptör Antagonistleri	523
B. Psikotrop İlaçların Etkisi	518	Opiyatlar	523
C. Antidepresanların Etkisi	519	Retroviral Ajanlar	523
Trisiklik Antidepresanlar	519	Kaynaklar	523
Monoamino Oksidaz İnhibitörleri	519		

Giriş

İleri yaşta erkeklerde sıkça görülen depresyon, diyabet ve kalp-damar hastalıkları gibi sistemik bozukluklar erektil dis (ED) için birer risk faktörüdür (1). Bununla birlikte, bu hastalıklar için kullanılan ilaçlar da cinsel işlevleri olumsuz yönde etkileyerek ED, libidoda azalma ve ejakülasyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Ereksiyon fizyolojisinde rol oynayan nöronal, vasküler ve hormonal mekanizmaların ilaç tedavileriyle bozulabileceği birçok in vivo ve in

vitro çalışma ile gösterilmiştir (2,3). Bu deneysel modellerin yanı sıra, iyi tasarlanmış epidemiyolojik çalışmalar da ilaçların ereksiyon üzerindeki olumsuz etkisini göstermiştir. Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışmasında (Massachusetts Male Aging Study-MMAS) cinsel yan etkileri bilinen diüretiklerin ve benzodiazepinlerin yanı sıra, ED ile ilişkisi olmadığı düşünülen birçok başka ilacın da ereksiyon sorunlarına yol açtığı gösterilmiştir (4). Bu bulgular, hekimlerin reçete ettikleri ilaçların cinsel yan etkilerini göz

ardı edebildiklerini ve bu durumun hastaların tedaviye uyumunu etkileyebileceğini ortaya çıkarmıştır. Bu bölümde, çeşitli ilaçların cinsel yaşam üzerindeki etkileri güncel literatür ışığında incelenecektir.

A. Kardiyovasküler İlaçların Etkisi

ABD verilerine göre 2010 yılında, dislipidemi ilaçlarından sonra en sık beta blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri reçete edilmiştir (5). Son yıllarda artan yaşam süresi, ileri yaşlarda daha sık görülen kronik hastalıkların tedavileri için geliştirilen bu tür ilaçların kullanımında artışa neden olmuştur. Ancak bu ilaçların, cinsel işlev bozukluğu dahil olmak üzere çok sayıda yan etkiye neden olabileceği ve bu yan etkiler nedeniyle hastaların tedavilerini sonlandırabileceği de unutulmamalıdır (6-8). Güncel kılavuzlar, hipertansiyon tedavisinde tiazid diüretiklerinin ve beta adrenerejik antagonistlerin birinci; kalsiyum kanal blokerlerinin, ACE inhibitörlerinin ve alfa adrenerejik antagonistlerin ikinci sırada kullanılmasını önermektedir (9). Bazı antihipertansif ilaçların cinsel işlev bozukluğuna yol açabildiği, bazılarının ise cinsel sağlık üzerine faydalı etkileri olabileceği rapor edilmiştir (8). Ancak, kardiyologların büyük bir kısmının bu ilaçların cinsel yan etkileri hakkında yeterli bilgi sahibi olmadıkları ortaya konmuştur (10).

A1. beta Blokerler

Reseptör çalışmaları, adrenoceptörlerin sadece %10'unun alfa tipinde olduğunu ve bu reseptörlerin uyarılmasının gevşemeye yol açtığını düşündürmektedir (2). Bu gevşemenin, propranolol gibi nonselektif ilaçlarla (muhtemelen presinaptik bir beta 2 reseptör etkisi yoluyla) güçlendiği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, bu nonselektif beta reseptör blokajının daha belirgin yan etkilere yol açabileceği de kaydedilmiştir. Bu yan etkiler, kardiy-

selektif ajanlarla daha az oranda görülmektedir (11).

Deney hayvanlarının kavernoöz cisimlerine propranolol enjekte edildiğinde herhangi bir etkinin izlenmemesi, beta blokerlerin santral sinir sistemine etki ederek ereksiyonu inhibe edebileceği tezini ortaya çıkarmıştır (12). Yapılan klinik çalışmalar da beta blokerlerin santral sinir sistemi üzerinden cinsel işlevleri ve cinsel isteği olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermiştir (13,14). Her ne kadar, beta blokerlerin hangi mekanizmalarla cinsel işlev bozukluğuna yol açtığı kesin olarak saptanmadıysa da, testosteron / luteinize edici hormon sekresyonunun etkileyebileceği ve ereksiyonu düzenleyen sempatik sinir sistemini inhibe edebileceği ileri sürülmüştür (15). Bir başka çalışmada ise, beta bloker tedavisi alan hipertansif erkeklerin testosteron seviyelerinde azalma ve depresyon gelişebileceği kaydedilmiştir (16). Bununla birlikte, beta blokerler ile yapılan bazı araştırmalarda metoprolol (17), propranolol (18), acebutolol (19) ve atenolol'un (20) erkek cinsel işlevlerini belirgin şekilde etkilemediği gösterilmiştir.

Beta blokerlerin kadın cinsel işlevleri üzerindeki etkileriyle ilgili ise sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Antihipertansif tedavi için metoprolol kullanan kadınlarda, Kadın Cinsel İşlev İndeksi (Female Sexual Function Index - FSFI) parametrelerinin olumsuz yönde etkilendiği saptanmıştır (21). Özellikle, Anjiyotensin II Reseptör Blokeri (ARB) alan hastalarla karşılaştırıldığında, metoprolol (22) veya atenolol (23) kullanan hastalarda FSFI skorlarının daha kötü olduğu rapor edilmiştir.

Beta blokerlerin cinsel işlevler üzerindeki etkisini inceleyen en kapsamlı araştırma olan Ko ve ark.nın (24) yaptıkları 15 çalışmayı kapsayan metaanalizde, bu ilaçları kullanan hastalarda küçük ama anlamlı cinsel işlev bozukluğu risk artışı tespit edilmiştir. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, beta bloker kullanan hastalarda cinsel işlev bozukluklarının daha sık

görüldüğü kaydedilmiş (%17,5'e karşı %21,6), bu ilaçların ED riskini belirgin olarak arttırdığı (RR 1.22; 95 % CI 1.05–1.41) izlenmiştir. Cinsel işlev bozukluğu nedeni ile tedaviyi bırakma oranlarının arttığını belirten yazarlar (RR 4.89; 95 % CI 2.98–8.03), yıllık olarak ilaç bırakmadaki artışın her 1.000 hastada 2 kişi olduğunu hesaplamışlardır (95 % CI 0–5) (24). Silvestri ve ark. ise, beta bloker kullanan kişilerin kullandıkları ilaç hakkında bilgi sahibi olmaları nedeni ile gelişebilecek önyargıya bağlı oluşan anksiyetenin de erektil işlev üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini göstermiştir (19). İkinci jenerasyon beta blokerler ve ED arasındaki ilişki henüz çok merkezli, büyük hasta gruplu çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Beta bloker tedavisi sırasında cinsel işlev bozukluğu gelişirse, ileri derecede selektif üçüncü jenerasyon beta-1 adrenerjik reseptör blokeri olan nebivolol kullanılabilir. Diğer beta blokerlerle karşılaştırıldığında nebivolol'un cinsel işlev bozukluğuna neden olma riski oldukça düşüktür (25-27). Metoprolol ile nebivolol'un erektil dokular üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, nitrik oksit modülasyonu nedeni ile nebivolol'un erektil işlevleri önemli oranda iyileştirdiği gözlenmiştir (28). Baumhake ve ark. (29) tarafından yapılan bir sistematik analizde, nebivolol dışındaki beta blokerlerin ereksiyon sorunlarına yol açabildiği doğrulanmıştır. Bu bulgular ışığında, kardiyoloji dernekleri tarafından hazırlanan bazı kılavuzlarda beta blokerlerin ED'ye neden olabileceği net olarak belirtilmiştir (30). Benzer şekilde, İngiliz Cinsel Sağlık Derneği de, ED değerlendirilmesi sırasında ilk olarak hastanın antihipertansif tedavi kullanımının sorgulanması gerektiğini kaydetmektedir (31).

Sonuç olarak; klinik veriler, propranolol gibi nonselektif beta blokerlerin ED'ye yol açma riskinin yüksek olduğunu, ancak bu riskin yeni jenerasyon beta 1 selektif beta blokerlerde oldukça düşük olduğunu söylemektedir.

A2. Diüretikler

Her ne kadar mekanizmaları çok iyi tanımlanmamışsa da, diüretiklerin de cinsel işlev bozukluğuna neden oldukları bilinmektedir. Diüretik kullanan hastalarda sıkça izlenen ED'nin nedeni; tedavi ile azalan androjen üretimi, vasküler direnç ve/veya değişen çinko düzeyleri olabilir (32).

İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi tarafından 23.582 hipertansif erkek hasta üzerinde yapılan tek kör bir çalışmada, 2 yıl süreyle propranolol, bendroflumetiyazid ve plasebo kullanımı sonrası ED prevalansı değerlendirilmiştir (33). ED oranlarının sırasıyla %13,2, %22,6 ve %10,1 olduğunu saptayan yazarlar, tiyazid grubu diüretik alan hastalarda daha fazla ED'ye rastlandığını ortaya koymuştur. Bu yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma insidansının da sırasıyla 5.48, 19.58 ve 0.89 (1000 hasta-yıllık) olduğu kaydedilmiştir (33). Bu alanda yapılan benzer çalışmalar da bu bulguları destekler niteliktedir (20,34-38).

Spirolakton, hipertansiyon tedavisinde kullanılan etkili bir anti-aldosteron ajandır ve tiyazid grubu diüretikler gibi cinsel yan etkilere sahiptir. Standart tedavi dozunda erkek hastalarda meme hassasiyeti, jinekomasti ve ED'ye yol açabilen bu ilaç, premenapozal kadınlarda mensturasyon bozukluklarına yol açabilmektedir (39). Bu yan etkiler, spironolakton'un progesteron ve androjen reseptörlerine bağlanması nedeniyle ortaya çıkmaktadır (40). Bir başka mineralokortikoid reseptör antagonisti olan eplerenon'un da cinsel işlevleri bozabildiği ancak jinekomasti riskinin daha az olduğu kaydedilmiştir (41). Potasyum tutan diüretikler, amilorid ve triamteren'in ise cinsel işlevler üzerinde herhangi bir etkisi saptanamamıştır (39). Kadınlarda diüretiklerin cinsel işlevler üzerindeki etkisini değerlendiren az sayıdaki çalışmanın sonuçları, tiyazid grubu diüretiklerin vajinal lubrikasyonu azaltarak kadın cinsel işlevlerini olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymuştur (42).

Özetle, tiyazid ve spironolakton tedavisi alan erkeklerde ED şikayeti belirebilmekte veya önceden mevcut olan ED sorununun şiddeti artabilmektedir. Bu hastalarda ED'ye neden olabilecek ilaçların başka anti-hipertansiflerin değiştirilmesi uygun olacaktır.

A3. Alfa-Adrenoreseptör Ajanlar

Hayvan çalışmaları, alfa antagonistlerin kavernoözal düz kas gevşeme cevabını, alfa 1 reseptörlerini bloke ederek arttırdığını göstermiştir (2). Alfa 1 antagonistler, kavernoözal düz kas üzerindeki bu etki ile hem hayvan hem de insanlarda ereksiyona yol açarken, bu etki alfa 2 selektif ajanlarla görülmemektedir (2).

Alfa adrenerjik antagonistler, benign prostat hipertrofinde (BPH) birinci basamak tedavi seçeneği iken hipertansiyon tedavisinde ise 2. basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (doksazosin, terazosin). Van Dijk ve ark. ları (43), alfa adrenerjik antagonistlerin cinsel işlevlere etkisini inceledikleri çalışmalarında, hipertansiyon tedavisinde veya üriner sistem semptomlarını azaltmada kullanılan doksazosin gibi ilaçların ED'ye yol açmadıklarını, hatta plasebo gruplarına göre daha düşük oranlarda ED'ye neden olduklarını göstermişlerdir. Alfa adrenerjik antagonistlerin cinsel istek üzerine herhangi bir yan etkisi de gözlenmemiştir (43). Hafif Hipertansiyon Tedavisi Çalışması (Treatment of Mild Hypertension Study - TOMHS) verileri, bir alfa adrenerjik antagonist olan doksazosin kullanan hipertansif erkeklerde ED sıklığının artmadığını, ancak ilaç kullanmadan önce ED sıkıntısı olan erkeklerde bu şikayetin artabileceğini göstermiştir (34). Bununla birlikte BPH tedavisinde kullanılan selektif alfa 1 adrenerjik reseptör antagonisti olan tamsulosin ve silodosin'in ejakülasyon bozukluklarına yol açabileceği unutulmamalıdır (44-46). Selektif olmayan alfa adrenerjik antagonisti olan alfuzosin, doksazosin ve terazosin kullanımında ise bu tür yan etkiler nadiren görülmektedir (44).

Klonidin gibi alfa 2 reseptörlerini stimüle eden ajanların periferik ve santral mekanizmalarla erektil işlevi bozabileceği gösterilmiştir (2,11,44). Hipotalamik alfa 2 reseptörlerini antagonize ederek etki gösterdiği düşünülen santral etkili bir anti-hipertansif ajan olan metil dopamin'in, plasebo ve diğer antihipertansif ilaçlara oranla daha fazla ED'ye yol açabileceği görülmüştür (11, 44).

Hipertansif hastalarda genellikle 2. basamak tedavisi olarak tercih edilen alfa adrenerjik antagonistler, erektil ve ejakülatuvar işlevleri etkileyebilmektedir. Bu ilaçları kullanacak hastaları tedavi öncesinde bilgilendirmek, tedavinin devamlılığını arttıracaktır.

A4. ACE İnhibitörleri

Bilindiği kadarıyla ACE inhibitörleri, cinsel işlevleri bozabilecek herhangi bir periferik veya santral etkiye sahip değildir. Deneysel bir çalışmada, bir ACE inhibitörü olan kaptopril'in, farelerdeki cinsel işlevler üzerinde önemli bir yan etki meydana getirmedeği görülmüştür (11). Bununla birlikte, bradikinin yıkılmasında azalma, nitrik oksitin yarı ömründe uzama ve endotel işlevlerinde düzelme yaptığı bilinen ACE inhibitörlerinin erektil işlevlerde iyileşme sağlayabileceği öne sürülmüştür (47). ACE inhibitörlerinden özellikle kaptopril'in, cinsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (48-50). TOMHS çalışmasında enalapril veya plasebo tedavisi verilen hastaların 24 aylık takiplerinde, cinsel aktivitede bir farklılık görülmemiştir (34). ACE inhibitörü olan lisinopril ve bir beta bloker olan atenolol'un karşılaştırıldığı bu çalışmada, lisinopril alan hastaların cinsel işlevlerinde başlangıçta bir azalma gözlenmiş, takip edilen sürede ise cinsel işlevlerin geriye döndüğü kaydedilmiştir. Aynı çalışmada, atenolol alan hastalarda ise cinsel işlevler olumsuz olarak etkilenmiştir (34). Sonuç olarak, ACE inhibitörlerinin cinsel işlevler üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı, aksine pozitif bir etkisinin

olabileceği izlenmektedir. Bununla birlikte, ACE inhibitörlerinin ereksiyon fizyolojisi üzerindeki etki mekanizmalarının deneysel çalışmalarla ortaya konulması gerekmektedir.

A5. Anjiotensin II Reseptör Antagonistleri (ARB)

Anjiotensin II, korpus kavernozumdan da sentezlenmekte ve muhtemelen oksidatif stres ürünleri açığa çıkararak detümesansa yol açmaktadır (51). Apolipoprotein E "knock-out" hiperkolesterolemik farelere ARB tedavisi verildiğinde, korpus kavernozumdaki endotelial işlevlerin iyileştiği ve aortta oluşan aterom plaklarının gerilediği izlenmiştir (52). ARB grubu ilaçların, hipertansif hastalarda cinsel işlevler üzerindeki olumlu etkileri çeşitli klinik çalışmalarda da gösterilmiştir (53,54).

ARB alan hastaların cinsel işlevlerinin beta bloker tedavi alanlardan daha iyi olduğu söylenebilir. Metabolik sendromlu hipertansif kişilere verilen ACE inhibitörleri veya ARB tedavilerinin beta bloker gibi diğer antihipertansif tedavilerle karşılaştırıldığı gözlemsel çalışmalarda, ACE inhibitörleri veya ARB tedavilerinin cinsel aktivite üzerinde olumlu etkileri olduğu kaydedilmiştir (48,49,51). Bir çapraz çalışmada ise, atenolol alan hastaların cinsel işlevlerinin valsartan alanlardan daha kötü olduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca, uzun süreli valsartan tedavisi alan kişilerin cinsel işlevlerinin, karvedilol alan hastalardan daha iyi olduğu da ortaya konmuştur (13).

Tüm bu bulgular, ACE inhibitörleri ile ARB grubu ilaçların cinsel işlevler üzerindeki etkisinin benzer olduğunu göstermektedir. Ramipril ve telmisartan alan hastaların erektil işlevleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (53,55). İrbesartan tedavisinin, sinir korumalı radikal prostatektomi yapılan hastalarda erektil işlevlerde iyileşme sağladığı saptanmıştır (56). Losartan adlı ARB grubu ilacın ise diyabetik ED hastalarında erektil işlevleri iyileştirdiği kaydedilmiştir (57).

Kadın hipertansiflerde de ARB grubu ilaçlar cinsel işlevler üzerinde olumlu etki yaratabilmektedir. Atenolol kullanan kadınların cinsel işlevlerinde bir bozulma izlenirken, valsartan kullananlarda cinsel isteğin arttığı gösterilmiştir (23). İrbesartan-felodipin kombinasyonu verilen kadınlar ile metoprolol-felodipin kombinasyonu verilen kadınların FSFI skorları karşılaştırıldığında, irbesartan içeren kombinasyonu alanların daha olumlu cevaplar verdiği izlenmiştir (22).

Her ne kadar, ARB tedavisi öncelikle yüksek riskli hipertansif hastalarda, başka antihipertansiflerle kombinasyon halinde kullanılıyorsa da (58), cinsel işlevler üzerindeki olumlu etkileri dikkate alınarak, ED şikayeti bulunan hipertansif erkeklerde tercih edilebileceği unutulmamalıdır.

A6. Kalsiyum Antagonistleri

Düz kas kontraksiyonu için hücre içindeki kalsiyum düzeyinin artması gerekmektedir. Kalsiyum antagonistleri, damar duvarındaki düz kaslara kalsiyum girişini azaltarak damarlarda dilatasyona yol açmakta ve kan basıncını düşürmektedir (59). Bu yüzden, kalsiyum kanal blokerlerinin, penil ereksiyon üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceği, ancak bulbospongios kas kontraksiyonunu etkilemesi nedeni ile ejakülasyonun bozulabileceği tahmin edilmektedir (14). Yapılan bazı in vitro çalışmalarda ise, kalsiyum kanal blokerlerinin kavernoöz düz kas üzerindeki gevşetici etkisi gösterilmiştir (2). Klinik çalışmalar da, kalsiyum kanal blokerlerinin ereksiyon ve ejakülasyon üzerinde herhangi bir negatif etkisini göstermemiştir. TOMHS çalışmasında amlodipin ve nikardipin ilaçlarının cinsel işlevlere etkisi saptanmamıştır (34). Nikardipin ile karşılaştırıldığında, amlodipin kullanan hasta grubunda, ED açısından önemli bir risk izlenmemiştir (60). Diğer çalışmalarda da, nifedipin ve diltiazemin de ED yapıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (61,62). Bununla birlikte, kalsiyum kanal blokerlerinin hiperprolaktinemiye neden olarak jinekomas-

tiye yol açabileceği rapor edilmiştir (63,64). Ancak bu yan etki, müteakip çalışmalarda saptanmamıştır.

ACE inhibitörleri ile kalsiyum kanal blokerlerinin cinsel işlevler üzerindeki etkisinin incelendiği 451 hasta üzerinde yapılan çift kör randomize bir çalışmada, amlodipin ve enalapril kullanan hastaların cinsel işlevleri arasında herhangi bir fark görülmemiştir (61). Tüm bu çalışmalardaki bulgular göz önüne alındığında, kalsiyum kanal blokerlerinin cinsel işlevler üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı söylenebilmektedir.

Anti-hipertansif tedavilerin etkilerinin incelendiği klinik ve deneysel çalışmalar, diüretikler ve beta blokerlerin cinsel işlevleri olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir (3). Bu yan etki, kişinin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir ve tedaviye uyumu azaltabilir. Bununla beraber, ACE inhibitörleri, ARB grubu ilaçlar ve kalsiyum kanal blokerlerinin cinsel işlevler üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi izlenmemiştir. Özellikle erkek hastalarda, anti-hipertansif tedavi başlamadan önce ve tedavinin takibi sırasında hekimlerin cinsel işlevleri sorgulaması ve cinsel işlevleri etkilemeyecek tedavileri tercih etmesi hastaların tedaviye uyumunu arttırabilmektedir. Bununla birlikte, ED şikayeti bulunan erkek hastaların ACE inhibitörü, ARB veya kalsiyum kanal blokeri tedavilerinden fayda görebileceği unutulmamalıdır (65). Literatürde, antihipertansif tedavinin kadın cinsel işlevleri üzerindeki etkisine dair bilgiler çok sınırlıdır. Yapılmış az sayıdaki çalışmalarda, beta blokerlerin kadın cinsel işlevlerini olumsuz yönde etkileyebileceği, bu nedenle ARB grubu ilaçların tercih edilmesi gerektiği izlenmiştir (8,21,23).

B. Psikotrop İlaçların Etkisi

Psikiyatrik hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar cinsel yaşamı olumsuz yönde etkileyebilmektedir (66,67). Tedavi

almayan şizofren hastalarında cinsel arzunun azaldığı, antipsikotik ilaç alanlarda ise cinsel arzunun düzeldiği ancak erektil ve ejakülatuar işlevlerin bozulduğu saptanmıştır (68). Psikotrop ilaçlar terapötik etkilerini, beynin limbik ve prefrontal bölgelerindeki dopaminerjik reseptörleri bloke ederek göstermektedir. Bununla birlikte, bu ilaçların bazal ganglionlardaki antidopaminerjik aktivitesi, α -adrenerjik blokaja yol açması ve antikolinerjik özellikleri, birçok yan etkiden sorumlu tutulmaktadır (69). Bu yan etkiler, sıklıkla, kullanılan eski (tipik) antipsikotikler ile daha fazla görülürken, son yıllarda geliştirilen 'atipik' antipsikotiklerde ise daha az izlenmektedir (70,71). Ayrıca, psikotrop ilaçlar beynin bazı merkezlerinde dopamin salınımını azaltarak, hiperprolaktinemi ve cinsel işlev değişikliklerine neden olmaktadır (72).

Son yıllara kadar göz ardı edilen cinsel yan etkilerin psikotrop tedavi alan hastalarda yaşam kalitesini ve tedaviye uyumu ciddi şekilde etkilediği kaydedilmektedir (73-76). Tipik antipsikotiklerin ve risperidon gibi bazı atipik antipsikotiklerin cinsel işlev bozukluğu yaptığı ile ilgili güçlü kanıtlar bulunmuştur (77). Bu ilaçların, cinsel ilişki sıklığını ve libidoyu azalttığı, kadınlarda vaginal lubrikasyonu bozduğu, erkeklerde ereksiyonu ve orgazmı etkilediği kaydedilmiştir (78,79).

Risperidon ve olanzapin, en yüksek oranda cinsel işlev bozukluğuna neden olan ilaçlardır (80). Plasebo kontrollü birkaç çalışmada, risperidon tedavisi alan hastaların %60-70'inde cinsel işlev bozukluğuna rastlanmış, hastalarda ED, ejakulasyon bozukluğu, vaginal lubrikasyonda azalma, libido da azalma ve orgazm bozukluğuna rastlanılmıştır (81,82). Psikotrop tedavide kullanılan diğer bir antipsikotik olan olanzapin ise, daha az sıklıkla cinsel işlev bozukluklarına yol açmaktadır. Bu ilacı kullanan hastaların %50-60'ında cinsel işlev bozukluklarına rastlanmaktadır (80,81). Santral sinir sistemindeki dopaminerjik yolların cinsel işlevler üze-

rindeki rolünü inceleyen deneysel çalışmalar, hipotalamusun medial preoptik bölgesindeki D1 reseptör aktivasyonunun ereksiyonu kolaylaştırdığını (83), D2 reseptör aktivasyonunun ise tam tersi bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (84). Antipsikotik ilaçlar, D2 reseptör antagonizması üzerinden hiperprolaktinemiye neden olarak libidoda azalma, uyarılma ve orgazm bozukluğuna yol açabilmektedir (85,86). Haloperidol ve flupentiksol gibi daha eski antipsikotiklerin, D1 reseptör antagonizması yoluyla hayvanlarda apomorfine bağlı ereksiyonları azalttıkları görülmüştür (2). Diğer bir cinsel işlev bozukluğuna sebep olma mekanizması ise, bu ilaçların yaptığı antikolinerjik ve alfa adrenerjik uyarılma'dır. Bu etkilerin sonucunda, hastalarda cinsel işlev bozukluğu, sedasyonda artma ve periferal vazodilatasyonda azalma görülmektedir (85-87).

C. Antidepresanların Etkisi

Hem depresyon, hem de anti depresan tedaviler cinsel işlev bozukluğuna yol açabilmektedir (88). Antidepresan ilaçlar, cinsel işlev bozukluğu açısından kendi aralarında yüksek riskli (serotonin inhibitörü, serotonin norepinefrin inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri) ve düşük riskli (agomelatin, bupropion, moklobemid ve reboksetin) olarak ikiye ayrılmaktadır (89). Genelde, depresif hastalarda %25-75 oranında cinsel işlev bozukluğu görülmektedir (90). Erkeklerde daha çok ejakülasyon ve orgazm bozukluğu görülürken, kadınlarda libido azalması izlenmektedir (90). Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SNRI) kullanıldığı zaman, antidepresana bağlı cinsel işlev bozukluğunun %70 oranında arttığı saptanmıştır (91).

Antidepresanların cinsel işlevler üzerine olan etkisi; serotonin, noradrenalin, dopamin ve asetilkolin yolları üzerinden hem beyine

hem de genital bölgeye nüfuz etmeleriyle ortaya çıkmaktadır (89). Serotoninin cinsel işlevler üzerinde hem santral hem de periferal olumsuz etkileri varken, dopamin ve noradrenalinin cinsel yaşam için olumlu etkileri bulunmaktadır (89).

SSRI ve SNRI grubundaki antidepresanların, selektif geridonüşümlü monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve noradrenerjik/dopamin geri alım inhibitörlerinden (bupropion ve mirtazapin) daha yüksek düzeyde cinsel işlev bozukluğuna yol açtıkları saptanmıştır (91,92).

C1. Trisiklik Antidepresanlar (TCA)

Bu ajanlar, santral sinir sisteminde katekolaminlerin geri alımını inhibe ederek etki ederler. Cinsel yan etki profillerinin periferik antikolinerjik ve beta adrenerjik etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda, serotonin reseptörlerini (5-HT) antagonize etmeleri de mümkündür (89).

Kontrollü klinik çalışmalar, TCA grubu ilaçlar verildiğinde; her iki cinsiyetteki orgazm problemlerinin oldukça sık görüldüğünü ve yine bu ilaçların kullanımının ejakülasyonu inhibe ettiğini göstermektedir (93,94). Bununla birlikte vaka kontrollü bir diğer çalışmada, TCA kullanan hastalar arasında belirgin bir cinsel işlev bozukluğu görülmemiştir (95). Cinsel işlevler üzerinde en olumsuz etkili TCA olan klomipramin; özellikle anorgasma neden olmaktadır. Amitriptilin ve imipraminler, nortriptilin'e göre cinsel işlev bozukluğu bakımından daha yüksek risk taşıyan ilaçlardır (96).

C2. Monoamino Oksidaz İnhibitörleri

Bu ajanlar, günümüzde nadiren kullanılmaktadırlar. TCA grubu ilaçlar gibi bu ilaçlar da yüksek oranda orgazm problemlerine neden olmaktadır. Altta yatan mekanizma kesin olarak bilinmemektedir (91,92).

C3. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Bu ajanlar, depresyon tedavisi için günümüzde en fazla kullanılan ilaç grubudur. Bu ilaçlar, santral sinir sistemi nöronlarında serotonin geri alınımını inhibe ederek çeşitli serotonin reseptörlerini uyarmaktadır. Bu ilaçları kullanan hastaların %50'den fazlasının, ilaçları kullanırken cinsel işlevlerinde değişiklikler yaşadıkları tahmin edilmektedir (97,98). Cinsel işlev bozukluğunun olası sebepleri arasında; spinal kordda ereksiyonu sağlayan yolları inhibe eden 5-HT₂ ve 5HT₃ reseptörlerin uyarılması (99), medial preoptik alanda azalmış dopamin salınımı ve nitrik oksit sentezinin inhibisyonu sayılabilmektedir (100).

SSRI tedavisiyle depresyonun gerilemesinin cinsel fonsiyonlar üzerindeki olumlu etkisinin, bu tür ilaçların direkt negatif etkilerinden çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir (101). Ancak SSRI grubu ilaçların, norepinefrin-dopamin (bupropion) ve serotonin-norepinefrin (duloksetin) geri alım inhibitörlerine göre daha fazla oranda cinsel işlev bozukluğuna yol açtığı tespit edilmiştir (102,103,104,105,106,107). Bu antidepresanların, sildenafil (108) veya mianserin (109) gibi ilaçlarla kombine edilmesinin cinsel etkilerini azaltabileceği de kaydedilmiştir.

Farklı SSRI tedavileri alan erkek hastalardaki ED sıklığı değişiklik göstermektedir. Paroksetin alan hastalarda ED insidansının sitalopram alanlardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir (110,111). Bu bulgu, serotonin geri alım inhibisyonu dışında muhtemelen başka mekanizmaların da ED'ye neden olabileceğini düşündürmektedir. Akut ve kronik paroksetin kullanımının sıçanlarda NO üretimini inhibe ederek ED'ye neden olması, sitalopram tedavisinde ise böyle bir etkinin gözlenmemesi bu varsayımı desteklemektedir (110,111). Paroksetin kullanımının yol açtığı ED'nin PDE₅ inhibisyonu yapan vardenafil (112) veya NO substratı L-arjinin verilmesiyle (113) engellenebileceği ileri sürülmüştür.

Diğer taraftan, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü olan venlafaksin'in, sıçanlarda norepinefrin düzeylerini arttırarak ED'ye neden olabileceği ve bu etkinin fentolamin ile önlenebileceği kaydedilmiştir (113).

C4. Yeni Kuşak Antidepresanlar

DeneySEL çalışmalar, yeni geliştirilen mirtazapin ve nefazodon gibi antidepresanların, santral sinir sisteminde ejakülasyon hızını arttıran 5-HT_{1A} ve ereksiyon kalitesini iyileştiren 5-HT_{1C} reseptörlerini aktive ederek cinsel işlevler üzerinde olumlu etkiler meydana getirdiğini göstermektedir (114).

Sonuç olarak, sertraline, venlafaksin, sitalopram, paroksetin, fluoksetin, imipramin, fenelzin, duloksetin, escitalopram ve fluvoksamin sıklıkla cinsel işlev bozukluklarına (ereksiyon, orgasm ve ejakülasyon bozuklukları) neden olabilen antidepresan ilaçlardır. Cinsel işlev bozuklukları; agomelatin, bupropion, moklobemid ve mirtazapin gibi yeni jenerasyon antidepresan tedavi alan hastalarda daha nadir görülmektedir. Hastalara olası cinsel işlev bozuklukları hakkında bilgi verilmesi ve tedavide kullanılacak ilaç seçiminin hasta ile beraber yapılması, ilaç tedavisine hasta uyumunu arttırabilmektedir. Eğer depresyon tedavisi sırasında kullanılan ilaca bağlı olarak cinsel işlev bozuklukları gelişirse, daha düşük riskli antidepresan ilaçlara geçiş yapılabilir. Bununla birlikte, özellikle bozulan ereksiyon kalitesini iyileştirmek için antidepresan tedaviye PDE₅ inhibitörlerinden birinin de eklenebileceği akılda tutulmalıdır.

D. Anksiyolitiklerin Etkisi

Duygu durumunu sabit tutmak için kullanılan ilaçların cinsel işlevler üzerindeki etkileri hakkındaki bilgiler oldukça azdır. Başlangıçta duygu durum bozukluğu için kullanılan lityum tedavisinin cinsel işlev bozukluklarına yol açabileceği gösterilmiştir (115,116). Özellikle

benzodiazepinler ile birlikte kullanıldığında bu tedavinin %49 gibi yüksek oranda cinsel işlev bozukluğuna neden olabileceği saptanmıştır (115). Benzer şekilde, epilepsi ve bipolar bozukluğu olan hastalarda kullanılan valproat ve karbamazepin gibi anti-konvülzan ilaçların da cinsel işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (117). Bununla birlikte, lamotrijin adlı antikonvülzan ilacın cinsel işlevler üzerinde olumlu etki gösterdiği kaydedilmiştir (118).

Anksiyete bozukluğu tedavisinde kullanılan alprazolam adlı ilacın önemli oranda cinsel işlev bozukluklarına sebep olduğu rapor edilmiştir (119). Ancak, 100 erkek hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, psikolojik travma sonrası verilen alprazolam, lorazepam ve diazepam tedavileri ile cinsel işlev bozuklukları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte klonazepam kullanan erkeklerin %43 oranında başta ED olmak üzere çeşitli cinsel işlev bozuklukları tarif ettikleri bildirilmiştir (120).

Her ne kadar, anksiyolitiklerin hangi mekanizmalarla cinsel fonksiyon bozukluklarına neden oldukları tam olarak bilinmese de, bu ilaçların (özellikle benzodiazepinlerin) retiküler ve limbik sistemde GABA aktivasyonunu artırarak etki ettiği düşünülmektedir (121). Bununla birlikte, farklı bir mekanizma kullanarak serotonin ve dopamin yollarını da etkiledikleri ileri sürülmüştür (122). Dopamin geri alınımını inhibe ederek etki eden bupropion ve 5HT1A reseptörleri üzerinden etki eden buspiron gibi daha yeni anksiyolitik ajanların cinsel yan etkileri saptanmamıştır (122). Bu ajanlar, diğer antidepresanların neden olduğu cinsel işlev bozukluklarını azaltmak için kullanılabilir (123).

E. Diğer İlaçlar

E1. Antiandrojenler

Androjen üretimini inhibe ederek veya androjen reseptörlerini antagonize ederek dolaşımdaki androjenlerin kısmi veya tam blokajını

sağlayan antiandrojenler, prostat hastalıklarının tedavisinde sıklıkla başvurulan ilaçlardır. Androjen seviyelerini düşürmelerine sekonder olarak cinsel işlevleri de etkileyen antiandrojenlerin, santral sinir sistemindeki androjen reseptörlerini etkileyerek bu etkileri ortaya çıkardıkları düşünülmektedir.

REM uykusu sırasında oluşan spontan ereksiyonların androjen bağımlı olduğu, görsel stimülasyon sonrası psikojenik olarak ortaya çıkan ereksiyonların ise androjenden bağımsız olduğu gösterilmiştir (2). Kastre edilen farelerde düşen testosteron seviyelerinin periferik NOS aktivitesinde azalmaya ve korpus kavernozumdaki erektil aktivitede bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, testosteron tedavisiyle farelerdeki cinsel aktivitenin düzeldiği kaydedilmiştir (124).

Dolaşımdaki testosteron düzeyini en az etkileyen antiandrojen, 5 alfa-redüktaz inhibitörü olan finasterid'tir. Finasterid benign prostat hiperplazisi (BPH) ve erkek tipi alopesi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda BPH tedavisi için 5 mg/gün finasterid kullanan erkeklerin yaklaşık %5'inde cinsel istekte azalma ve ED saptandığı bildirilmiştir. Erkek tipi alopesi tedavisi için 1 mg/gün finasterid kullanan hastalarda da cinsel işlev bozuklukları gelişebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (125,126,127,128). Bu alanda yapılan deneysel çalışmalar, 5 alfa-redüktaz inhibitörlerinin neden olduğu cinsel işlev bozukluklarının penisteki dihidrotestosteron düzeyinin azalmasına sekonder olarak ortaya çıktığını göstermiştir (124).

2002 yılından beri BPH tedavisinde kullanılan bir diğer 5alfa-redüktaz inhibitörü olan dutasterid, finasterid ile benzer yan etki profiline sahiptir. Dutasterid kullanan erkeklerde ED, cinsel tatminde azalma, ejakülasyon bozukluğu ve jinekomasti saptanmış, bu etkilerin dolaşımda azalan dihidrotestosteron (DHT) seviyesine bağlı olduğu kaydedilmiştir (129-131). Dutas-

terid ile yapılan deneysel çalışmalar bu tedavinin ratlardaki in-vivo erektil yanıtta azalmaya ve serum DHT seviyelerinde düşüklüğe neden olduğunu göstermiştir (132). Klinik çalışmalar da dutasterid kullanan hastalarda ilk 1 ay içinde ED ve cinsel tatminde azalma ortaya çıktığını bildirmiştir (133). Ancak uzun süreli dutasterid kullanan (4 yıldan fazla) hastalardaki ED sıklığının plasebo kullananlardan farklı olmadığı kaydedilmiştir (134). Bununla birlikte hem finasterid hem de dutasterid kullanan 416 erkek üzerinde yapılan 24 aylık bir çalışmada, her iki ilacın da ED ve ejakülasyon üzerinde olumsuz etkileri olduğu bulunmuştur (135).

Flutamid ve bikalutamid gibi steroid yapısında olmayan androjen reseptör blokerleri ve steroid yapısında olan siproteron asetat gibi antiandrojen ajanlar, prostat kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, santral sinir sistemini etkileyerek, kullanan erkeklerin %70'inden fazlasında cinsel istekte azalmaya yol açmaktadır (136,137,138). Bununla birlikte, bu antiandrojenlerin sıklıkla ED'ye de neden olabildikleri bildirilmiştir (139). Yine, prostat kanseri tedavisi için LHRH agonistleri kullanan erkek hastalarda da ED ve libido'da azalma gibi cinsel işlev bozukluklarının gözlenebileceği unutulmamalıdır (140,141).

E2. Kardiyak Glikozidler

Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan kardiyak glikozitlerin, testislerdeki testosteron üretimini azalttığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (142). İnsan kavernoöz cisimleri kullanılarak yapılan bir in vitro çalışmada ise digoksinin, sodyum/potasyum adenosin trifosfat aktivitesini inhibe ederek ED'ye neden olabileceği gösterilmiştir (143). Digoksin kullanan kişilerde hormonal değişiklikler gözlenebileceğini kaydeden çalışmalar da mevcuttur (144,145). Ancak, digoksin'in hormon seviyeleri üzerindeki etkisi tartışmalıdır (146-149).

E3. Statinler (3-hidroksi-3-metilglaril-koenzim A reduktaz inhibitörleri)

Bu grup ilaçlar, kardiyovasküler hastalıklardan korunmak için serum lipid düzeylerini düşürmek için kullanılmaktadır. Yüksek lipid seviyelerinin, ED gibi cinsel işlev bozuklukları açısından da bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır (150). Bununla birlikte, düşük HDL kolesterol seviyelerinin ED için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (151). Hiperlipidemik tavşan modelleri ile yapılan deneysel çalışmalarda, kolesterol seviyelerinin düzeltilmesinin ereksiyon kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (152,153).

Kolesterol, testosteronun biyokimyasal öncüsüdür. Statin kullanan hastalarda testosteron miktarında azalma izlense de, hormon seviyelerinin normal sınırlar içinde kaldıkları kaydedilmiştir (154-156). Deneysel çalışmalarda da, statin tedavisinin, Leydig hücrelerindeki işlev ve morfolojiyi etkileyerek testosteron sentezini baskılayabileceği gösterilmiştir (157,158).

Tüm bu deneysel ve klinik çalışmalara rağmen, statin tedavisinin cinsel işlevler üzerindeki etkisi net değildir. Kardiyovasküler açıdan yüksek riskli 93 erkek üzerinde prospektif olarak yapılmış bir çalışmada, statin tedavisi verildikten sonra ED gelişen hastaların bu şikayetin sigara, diyabet, yaş ve diğer kardiyovasküler riskler nedeniyle olduğu gösterilmiştir (159). Başka çalışmalarda ise statin tedavisi verilen hastaların ED şikayetlerinin düzelebileceği rapor edilmiştir (160-162).

Statinlerin antioksidan etkileri endotelial işlevleri iyileştirebilmektedir (163-165). Bu etki sayesinde, statinlerin erektil işlev üzerine yararlı etkileri olabileceği de ileri sürülmüştür (166). Ancak, yapılan bazı klinik çalışmaların bulguları bu hipotezi desteklemekten uzaktır (167).

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, statin tedavisinin cinsel işlevleri iyileştirebileceği gö-

rılmektedir. Bununla birlikte, statin tedavisinin cinsel işlevler üzerindeki etkisini tam olarak ortaya koyabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

E4. Histamin H2 Reseptör Antagonistleri

Peptik ülserin tedavi ve profilaksisinde sime-tidin ve ranitidin sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Simetidin tedavisinin antikolinergik etkiler ve androjen inhibisyonu gibi mekanizmalarla ED'ye yol açabileceği ileri sürülmüştür (168). Ancak bu ilaçların cinsel işlevler üzerindeki etkisi net olarak ortaya konulmamıştır.

E5. Opiyatlar

Uzun süreli intratekal opiyat uygulanan hastalarda, hipogonadotropik hipogonadizm ve tedavi ile düzelebilen cinsel işlev bozukluğu görülebileceği kaydedilmiştir (169). Bunun aksine, ED'li yaşlı erkekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, opiyat antagonisti tedavisinin erektil işlevleri iyileştirdiği gösterilememiştir (170).

E6. Retroviral Ajanlar

Tek bir retrospektif güncel kohort çalışması, proteaz inhibitörü alan erkeklerde ED prevalansının yaklaşık olarak kontrol grubundan 2 kat daha yüksek olduğunu, en yüksek oranın ise rotnavir ile gözlendiğini ortaya koymuştur (171).

KAYNAKLAR

- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, Mckinley JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994; 151:54-61.
- Andersson KE, Wagner G. Physiology of erection. *Physiol Rev*, 1995; 75:191-236.
- Barksdale JD, Gardner SF. The impact of first-line anti hypertensive drugs on erectile dysfunction. *Pharmacotherapy*, 1999; 19:573-581.
- Derby CA, Mckinlay JB, Barbour MM, Hume AL. Drug therapy and prevalence of erectile dysfunction in the Massachusetts male aging study cohort. *Pharmacotherapy*, 2001; 21:676-683.
- IMS Institute for Healthcare Informatics. The use of medicines in the United States, review of 2010. Update April 2011
- Burchardt M, Burchardt T, Baer L, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol*. 2000;164(4):1188-91
- Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl*. 1997;1:47-51.
- Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(4):285-92
- Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Sixth report. Washington DC:NIH,1997
- Nicolai MPJ, Liem SS, Both S, et al. What do cardiologists know about the effects of cardiovascular drugs on sexual function? A survey among Dutch cardiologists. *Neth Heart J*. 2013; 21(12): 540-44.
- Srilatha B, Adainkan PG, Arulkumaran S, Ng Sc. Sexual dysfunction related to antihypertensive agents: Results from the animal model. *Int J Impot Res*, 1999; 11:107-13.
- Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, Saruta T. Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens, Suppl*, 1988; 6:649-51.
- Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens*. 2001;14(1):27-31.
- Fogari R, Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4(3):202-10.
- Barksdale JD, Gardner SF. The impact of first-line antihypertensive drugs on erectile dysfunction. *Pharmacotherapy*. 1999;19(5):573-81.
- Fogari R, Preti P, Derosa G, et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(3):177-80.
- Franzen D, Metha A, Seifert N, Braun M, Höpp HW. Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease: a prospective, randomized and double blinded study. *Int J Impot Res*. 2001;13(6):348-51.
- Perez-Stable EJ, Halliday R, Gardiner PS, et al. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am J Med*. 2000;108(5):359-65.
- Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J*. 2003;24(21):1928-32.
- Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A, et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med*. 1991;114(8):613-20.

21. Doulas M, Tsiodras S, Tsakiris A, et al. Female sexual dysfunction in essential hypertension: a common problem being uncovered. *J Hypertens*. 2006;24(12):2387–92.
22. Ma R, Yu J, Xu D, et al. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(1):210–16.
23. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2004;17(1):77–81.
24. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288(3):351–57.
25. Karavitakis M, Komninos C, Theodorakis PN, et al. Evaluation of sexual function in hypertensive men receiving treatment: a review of current guidelines recommendation. *J Sex Med*. 2011;8(9):2405–14.
26. Doulas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl*. 2006;8(2):177–82.
27. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. *Clin Ther*. 2009;31(3):447–62.
28. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):327–31.
29. Baumhake M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):289–98.
30. Heart Foundation. Guide to management of hypertension 2008-10.
31. Hackett G, Kell P, Ralph D, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on the management of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2008;5(8):1841–65.
32. Dusing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. *Drugs*. 2005;65(6):773–86.
33. Adverse reactions to bendroflumethiazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. *Lancet* 1981 Sep 12;2(8246):539–43.
34. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. 1997;29(1 Pt 1):8–14.
35. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2015 Jan;48(1):1–6.
36. Bulpitt CJ, Dollery CT. Side effects of hypotensive agents evaluated by a self-administered questionnaire. *Br Med J*. 1973;3(5878): 485–90.
37. Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Black D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med*. 1991;151(12):2402–8.
38. Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A, et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med*. 1991; 114:613–20.
39. Epstein M, Calhoun DA. Aldosterone blockers (mineralocorticoid receptor antagonism) and potassium-sparing diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):644–648.
40. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
41. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309–21.
42. Duncan L, Bateman DN. Sexual function in women. Do antihypertensive drugs have an impact? *Drug Saf*. 1993;8(3):225–34.
43. Van Dijk MM, De la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs*. 2006;66(3):287–301.
44. Hogan MJ, Wallin JD, Baer RM. Antihypertensive therapy and male sexual dysfunction. *Psychosomatics*. 1980; 21:234–237.
45. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003;170(2 Pt 1):530–
46. Hellstrom WJ, Giuliano F, Rosen RC. Ejaculatory dysfunction and its association with lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and BPH treatment. *Urology*. 2009;74(1):15–21.
47. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Anjio-tensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial dysfunction) Study. *Circulation*. 1996;94(3):258–65.
48. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens*. 1998;11(10):1244–47.
49. Baumhake M, Schlimmer N, Böhm M. Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome. *Int J Impot Res*. 2008;20(5):493–500.
50. Rastogi S, Rodriguez JJ, Kapur V, et al. Why do patients with heart failure suffer from erectile dysfunction? A critical review and suggestions on how to approach this problem. *Int J Impot Res*. 2005;17 Suppl 1:25–36.
51. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al. Possible role of bradykinin and anjio-tensin II in the regulation of penile erection and detumescence. *Urology*. 2001;57(1):193–98.

52. Baumhake M, Custodis F, Schlimmer N, Laufs U, Böhm M. Improvement of endothelial function of the corpus cavernosum in apolipoprotein E knockout mice treated with irbesartan. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;327(3):692–98.
53. Böhm M, Baumhake M, Teo K, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation.* 2010;121(12):1439–46
54. Dusing R. Effect of the anjiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl.* 2003;2:29–34.
55. Kroner BA, Mulligan T, Briggs GC. Effect of frequently prescribed cardiovascular medications on sexual function: a pilot study. *Ann Pharmacother.* 1993;27(11):1329–32.
56. Segal RL, Bivalacqua TJ, Burnett AL. Irbesartan promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a retrospective long-term analysis. *BJU Int.* 2012;110(11):1782–6.
57. Chen Y, Cui S, Lin H, et al. Losartan improves erectile dysfunction in diabetic patients: a clinical trial. *Int J Impot Res.* 2012;24(6):217–20.
58. Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, et al. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens.* 2011;29(2):403–7.
59. Kochar MS, Mazur LI, Patel A. What is causing your patient's sexual dysfunction? Uncovering a connection with hypertension and antihypertensive therapy. *Postgrad Med.* 1999;106(2):149–52, 155–57
60. Ogihara T, Kuramoto K. Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: a double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic. NICS-EH Study Group. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives. *Hypertens Res.* 2000;23(1):33–7.
61. Omvik P, Thaulow E, Herland OB, et al. Double-blind, parallel, comparative study on quality of life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicentre study. *J Hypertens.* 1993;11(1):103–13.
62. Kroner BA, Mulligan T, Briggs GC. Effect of frequently prescribed cardiovascular medications on sexual function: a pilot study. *Ann Pharmacother.* 1993;27(11):1329–32
63. Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, et al. Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens Suppl.* 1988;6(4):649–51.
64. Tanner LA, Bosco LA. Gynecomastia associated with calcium channel blocker therapy. *Arch Intern Med.* 1988;148(2):379–80.
65. Khan MA, Morgan RJ, Mikhailidis DP. The choice of antihypertensive drugs in patients with erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18:103-07.
66. Kennedy SH and Rizvi S. Sexual dysfunction, depression and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29: 157–64.
67. Kelly DL and Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull.* 2004; 30: 767–779.
68. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* 1995; 56:137-41.
69. Sullivan G, Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. *Hosp Community Psychiatry.* 1990; 41:1238-41.
70. Strange PG. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacol rev.* 2001; 53:119-133.
71. Westerink BH. Can antipsychotic drugs be classified by their effects on a particular group of dopamine neurones in the brain? *Eur J Pharmacol.* 2002; 455:1-18.
72. Smith PJ, Talbert RL. Sexual dysfunction with antihypertensive and antipsychotic agents. *Clin Pharm.* 1986; 5:373-84.
73. Lambert M, Conus P, Eide P, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry.* 2004;19: 415–22.
74. Montejo AL, Majadas S, Rico-Villademoros F, et al. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med.* 2010; 7: 3404–13.
75. Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. *World J Mens Health.* 2012; 30: 153–59.
76. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Kosci J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Mar Ther.* 2003; 29: 289–96.
77. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011; 26: 130–40.
78. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol.* 2008; 23: 201–09.
79. Malik P. Sexual dysfunction in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2007; 20: 138–42.
80. La Torre A, Conca A, Duffy D et al. M. Sexual Dysfunction Related to Psychotropic Drugs: A Critical Review Part II:Antipsychotics. *Pharmacopsychiatry.* 2013;46:201-208
81. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther.* 2000; 26: 25–40.
82. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61: 276–81.
83. Giuliano F, Allard J. Dopamine and male sexual function. *Eur Urol.* 2001; 40:601-8.

84. Zarrindast Mr, Shokravi S, Saminin M. Opposite influences of dopaminergic receptor subtypes on penile erection. *Gen Pharmacol*, 1992; 23:671-75.
85. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 10–21.
86. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care*. 2002; 38: 111–16.
87. Naganuma H, Egashira T, Fuji I. Neuroleptics induce penile erection in the rabbit. *Clin exp pharmacol physiol*, 1993; 20:177-83.
88. Kennedy SH and Rizvi S. Sexual dysfunction, depression and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29: 157–64.
89. Nicholas A K, Judy H, Christine C. Management of antidepressant induced sexual dysfunction. *Australasian Psychiatry*. 2014;22(6):525-28
90. Clayton AH, Croft HA, Handiwala L. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgrad Med* 2014; 126: 91–9.
91. Taylor MJ. Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: a review. *Curr Psychiatr Rep* 2006; 8: 431–36.
92. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 3): 10–21.
93. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 1986; 6:144-49.
94. Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, Lelliott PT. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151:107-12
95. Karp JF, Frank E, Ritenour A, McEachran A, Kupfer DJ. Imipramine and sexual dysfunction during the long-term treatment of recurrent depression. *Neuropsychopharmacology*, 1994;11:21- 7.
96. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review – Part I: antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46:191- 99
97. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*, 1999; 19:67-85.
98. Keltner NI, McAfee KM, Taylor CI. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatry Care*, 2002; 38:111-16.
99. Tang Y, Rampin O, Calas A, Facchinetti P, Giuliano F. Oxytocinergic and serotonergic innervation of identified lumbosacral nuclei controlling penile erection in the male rat. *Neuroscience*, 1998; 82:241-54.
100. Meada N, Matsuoka N, Yamaguchi I. Role of the dopaminergic, serotonergic and cholinergic link in the expression of penile erection in rats. *Jap Pharmacol*, 1994; 66:59-66.
101. Michelson D, Schmidt M, Lee J, Tepner R. Changes in sexual function during acute and six-month fluoxetine therapy: a prospective assessment. *J Sex Marital Ther*, 2001; 27:289-302.
102. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 357–66.
103. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 205–15.
104. Croft H, Settle E Jr, Houser T, et al. A Placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther*, 1999; 21:43-58.
105. Labbate LA, Grimes JB, Arana GW. Serotonin reuptake antidepressant effects on sexual function in patients with anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 1998; 43:904-7.
106. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, et al. Sexual functioning assessed in double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 686–92.
107. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, et al. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 151–56.
108. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, Fava M, Lauriello J, Paine S. Treatment of antidepressant associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 289:56-64.
109. Aizenberg D, Gur S, Zemishlany Z, Granek M, Jeczmien P, Weizman A. Mianserin, a 5HT_{2a/2c} and alpha 2 antagonist in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin re-uptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol*, 1997; 20:210-14.
110. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J clin psychiatry*, 2000; 61:276-81.
111. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress. Anxiety*, 1999; 9:54-60.
112. Angulo J, Bischoff E, Gabanacho S, Cuevas P, Sáenz de Tejada I. Vardenafil reverses erectile dysfunction induced by paroxetine in the rat. *Int J Impot Res*, 2003; 15:90-3.
113. Angulo J, Cuevas P, Gabanacho S, et al. Efectos de los antidepressivos, vos paroxetina, venlafaxina y escitalopram sobre las respuestas erectiles en la rata. *Actas Esp. Urol*, 2003; 27(Suppl):28.
114. Stancampiano R, Melis MR, Argiolas A. Penile erection and yawning induced by 5-HT_{1c} receptor ago-

- nists in male rats: Relationship with dopaminergic and oxytocinergic transmission. *Eur J pharmacol*, 1994; 261:149-55.
115. Georgiadis JR, Holstege G. Human brain activation during sexual stimulation of the penis. *J Comp Neurol*. 2005; 493: 33–38.
 116. Georgiadis JR, Kortekaas R, Kuipers R, et al. Regional cerebral blood flow changes associated with clitorally induced orgasm in healthy women. *Eur J Neuroscience*. 2006; 24: 3305–16.
 117. Stoléru S, Grégoire MC, Gérard D, et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav*. 1999; 28: 1–21.
 118. Ferretti A, Caulo M, Del Gratta C, et al. Dynamics of male sexual arousal: distinct components of brain activation revealed by fMRI. *Neuroimage*. 2005; 26: 1086–96.
 119. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, Meiners LC, van der Graaf FH, Reinders AA. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci*. 2003; 23: 9185–93.
 120. Yang JC. Functional neuroanatomy in depressed patients with sexual dysfunction: blood oxygenation level dependent functional MR imaging. *Korean J Radiol*. 2004; 5: 87–95.
 121. Zarrindast MR, Farahvash H. Effects of GABAergic drugs on penile erection induced by apomorphine in rats. *Psychopharmacology*, 1994; 115:249-53.
 122. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin ther*, 2001; 23:1040-58.
 123. Gitlin MJ, Suri R, Altshuler L, Zuckerbrow-Miller J, Fairbanks L. Bupropion- sustained release as a treatment for SSRI-induced sexual side effects. *J Sex Marital Ther*, 2002; 28:131-8.
 124. Lugg JA, Raifer J, Gonzalez-Cadavid N. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide mediated penile erection in the rat. *Endocrinology*, 1995; 136:1495-501.
 125. Tosti A, Piraccinib MB, Soli M. Evaluation of sexual function in subjects taking finasteride for the treatment of androgenic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2001; 15:418-21.
 126. Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2010; 146(10):1141-1150.
 127. Irwig MS, Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med*. 2011;8(6):1747-1753.
 128. Irwig MS. Persistent sexual side effects of finasteride: could they be permanent? *J Sex Med*. 2012;9(11):2927-2932.
 129. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR et al. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89(5):2179-80
 130. Debruynne F, Barkin J, Van Erps P, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2004;46(4):488-94
 131. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2002;60(3):434-41
 132. Michael R.P, Serap G, Anthony J. T, Andrew H, Wayne J.G.H. The Effects of Chronic 5-Alpha-Reductase Inhibitor (Dutasteride) Treatment on Rat Erectile Function. *J Sex Med* 2011;8:3066–3074).
 133. Byung H.C, Sae C. K. Changes in Sexual Function in Benign Prostatic Hyperplasia Patients Taking Dutasteride: 1-Year Follow-Up Results. *Korean J Urol*, 2011;52:632-636
 134. Marihart S, Harik M, Djavan B. Dutasteride: a review of current data on a novel dual inhibitor of 5alpha reductase. *Rev Urol*, 2005;7(4):203-10
 135. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, et al. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(6):1014-23
 136. Iversen P Melezinek I, Schmidt A. Nonsteroidal antiandrogen: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int*, 2001; 87:47-56.
 137. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol*, 2000; 164:1579-82.
 138. Schroder FH, Collette L, de Reijke TM, et al. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. *Br J Cancer*, 2000; 82:283-90.
 139. Eri LM, Tveter KJ. Safety, side effects and patient acceptance of the antiandrogen Casodex in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1994; 26:219-26.
 140. Basaria S, Lieb J 2nd, Tang Am, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol*, 2002; 56:779-86.
 141. Marumo K, Baba S, Murai M. Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *Int J Urol*, 1999; 6:19-23.
 142. Lin H, Wang SW, Tsai SC, et al. Inhibitory effect of digoxin on testosterone secretion through mechanisms involving decreases of cyclic AMP production and cytochrome P450scc activity in rat testicular interstitial cells. *Br J Pharmacol*. 1998 ;125(8):1635-40.
 143. Gupta S, Salimpour P. Saenz De Tejada I, et al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. *J Urol*, 1998; 159:1529-1536.

144. Stoffer SS, Hynes KM, Jiang NS, Ryan RJ. Digoxin and abnormal serum hormone levels. *JAMA*. 1973;225(13):1643-4.
145. Neri A, Zukerman Z, Aygen M, Lidor Y, Kaufman H. The effect of long-term administration of digoxin on plasma androgens and sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther*. 1987;13(1):58-63.
146. Chen JJ, Chien EJ, Wang PS. Progesterone attenuates the inhibitory effects of cardiotoxic digitalis on pregnenolone production in rat luteal cells. *J Cell Biochem*. 2002;86(1):107-17.
147. Bellmann O, Ochs HR, Knuchel M, Greenblatt DJ. Evaluation of the hypothalamic-pituitary effects of digoxin. *J Clin Pharmacol*. 1984;24(11-12):474-79.
148. Kley HK, Abendroth H, Hehrmann R, et al. No effect of digitalis on sex and adrenal hormones in healthy subjects and in patients with congestive heart failure. *Klin Wochenschr*. 1984;62(2):65-73.
149. Kley HK, Muller A, Peerenboom H, Kruskemper HL. Digoxin does not alter plasma steroid levels in healthy men. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;32(1):12-7.
150. Schachter M. Erectile dysfunction and lipid disorders. *Current Medical Research & Opinion*. 16 suppl 2000;1:9-12
151. 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.
152. Azadzi KM, Goldstein I, Siroky MB, Traish AM, Krane RJ, Saenz de Tejada I. Mechanism of ischemia induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol*, 1998; 160: 2216-22.
153. Kim JH, Klyachkin ML, Svendsen E, Davies MG, Hagen PO. Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. *J Urol*, 1994;151: 198-205,
154. Azzarito C, Boiardi L, Vergoni W, Zini M, Portioli I. Testicular function in hypercholesterolemic male patients during prolonged simvastatin treatment. *Horm Metab Res*. 1996;28(4):193-98.
155. Hyypa MT, Kronholm E, Virtanen A, et al. Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(2):181-94.
156. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(6):373-418.
157. Smals AG, Weusten JJ, Benraad TJ, Kloppenborg PW. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin suppresses human testicular testosterone synthesis in vitro by a selective inhibitory effect on 17-ketosteroid-oxidoreductase enzyme activity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991;38(4):465-68.
158. Andreis PG, Cavallini L, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Effects of prolonged administration of lovastatin, an inhibitor of cholesterol synthesis, on the morphology and function of rat Leydig cells. *Exp Clin Endocrinol*. 1990;96(1):15-24
159. Solomon H, Samarasinghe YP, Feher MD, et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int J Clin Pract*. 2006;60(2):141-45.
160. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol*. 2004;172(1):255-58.
161. Dogru MT, Basar MM, Simsek A, et al. Effects of statin treatment on serum sex steroids levels and autonomic and erectile function. *Urology*. 2008;71(4):703-07.
162. Trivedi D, Kirby M, Wellsted DM, et al. Can simvastatin improve erectile function and health-related quality of life in men aged >=40 years with erectile dysfunction? Results of the Erectile Dysfunction and Statins Trial. *BJU Int*. 2013;111(2):324-33.
163. Haendeler J, Hoffmann J, Zeiher AM, Dimmeler S. Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: a novel vasculoprotective function of statins. *Circulation*. 2004;110(7):856-61
164. Grosser N, Hemmerle A, Berndt G, et al. The antioxidant defense protein heme oxygenase 1 is a novel target for statins in endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2004;37(12):2064-71.
165. Sinzinger H, Chehne F, Lupattelli G. Oxidation injury in patients receiving HMG-CoA reductase inhibitors: occurrence in patients without enzyme elevation or myopathy. *Drug Saf*. 2002;25(12):877-83.
166. Trivedi D, Kirby M, Wellsted DM, et al. Can simvastatin improve erectile function and health-related quality of life in men aged >=40 years with erectile dysfunction? Results of the Erectile Dysfunction and Statins Trial. *BJU Int*. 2013;111(2):324-33
167. Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, Turpin G. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther*, 1996; 21: 89-94.
168. Gwee MC, Cheah LS. Actions of cimetidine and ranitidine at some cholinergic sites: implications in toxicology and anesthesia. *Life Sci*, 1986; 39:383-88.
169. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85:2215-22.
170. Illington CJ, Shafer RB, Morley JE. Effects of opioid blockade with nalmeferine in older impotent men. *Life Sci*, 1990; 47:799-805.
171. Colson AE, Keller MJ, Sax PE, Pettus PT, Platt R, Choo PW. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J AIDS J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002; 30:27-32,

Dizin

Semboller

5-alfa redüktaz, 170, 182, 185, 298, 328, 352
5-alfa redüktaz inhibitörleri (5-ARI), 339, 475, 521
5-hidroksitriptamin (5-HT), 31, 221, 238
 α -adrenerjik agonist, 474
 α 1-adrenerjik agonist, 471
 α 2-noradrenerjik reseptör, 31
 α -MSH, 40
 β -aktin, 117

A

Abdominal obezite, 311
Ablasyon, 350
ACE inhibitörleri, 516, 517
Açık distal şant, 471
Açık proksimal şantlar, 472
Açık prostatektomi, 348
ACTH, 40
ADAM, 298
Adenilat siklaz, 44
Adolesan, 255, 452
Adrenal bez, 295, 316
Adrenalin, 471
Adrenerjik reseptör, 31, 514
Aferent, 218
Ağrılı mesane sendromu, 420, 424
Aksesuar pudental arter (APA), 270
Aksiller, 255
Akut koroner sendrom, 59
Albumin, 53
Alfa adrenerjik antagonist, 516
Alfa adrenerjik reseptörler, 33, 332, 516
Alfa bloker, 240, 338

Alfa düz kas aktin (alfa-SMA), 117
Al-Ghorab tekniği, 472
Allogreft, 155, 157
Alprostadiil, 77, 78, 275
Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), 326, 420
Aminoketon, 370
AMS, 51, 54
Amsel kriterleri, 506
Anastomoz, 104
Anatomi, 100
Androjen, 34, 58, 60, 179, 229, 280, 295, 521
Androjen reseptörleri (AR), 170, 180, 185, 298, 305, 310, 521
Androjen yetmezlik sendromu, 298, 362
Andropoz, 298
Anejakülasyon, 4, 12, 224, 237, 241, 262, 280, 291, 339
Angina pectoris, 62, 63, 64
Anhedoni, 455
Anjiotensin, 41
Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, 514
Anjiotensin-II, 33
Anjiotensin II reseptör antagonistleri, 517
Anjiotensin II reseptör blokeri, 63, 514
Anjiyografi, 61
Anksiyete, 313, 455
Anksiyolitikler, 520
Anorgazmi, 245, 291
Antiandrojen, 352, 353, 475, 521
Antidepresan, 242, 519
Antikolinerjik, 518, 519
Antioksidan, 147
Antiöstrojenik, 353
Apomorfın, 77, 370
Arterografi, 55

Arterilizasyon, 104
Arteriyel yetmezlik, 100, 101
Arteriyojenik ED, 102
Asetilkolin, 33, 41, 216
Asidoz, 475
Aşırı aktif mesane (AAM), 377, 420
Aspirasyon, 470, 473
Ateroskleroz, 10, 59, 61
Atipik küçük asiner hiperplazi (ASAP), 306
AÜSS, 4
Avanafil, 72

B

Bağ dokusu, 146, 253
Baklofen, 474
Bakteri, 95
Bakteriyel vaginozis, 505
Bartholin bezleri, 360
Benign prostat hiperplazisi (BPH), 4, 89, 304, 326
Beta 3 reseptör, 241
Beta bloker, 63, 514
Beyin, 219
Bilişsel fonksiyon, 312
Bioabsorbable, 123
Biocompatible, 123
Bitkisel ilaçlar, 352
Biyoaktif testosteron, 299
Biyoteziometri, 367
BKİ, 8
Böbrek yetmezliği, 73
Brakiterapi, 278, 279
Bubon, 497
Bubropion, 370
Buck fasyası, 26, 82, 170, 480
Bulber arter, 27
Bulber (bulböz) uretra, 215
Bulbospongioz, 27
Büyüme hormonu, 317

C

cAMP, 43, 44, 361
Candida albicans, 507
Cerrahi sterilizasyon, 410
cGMP, 43, 44, 72, 274, 329, 361, 466
Cinsel ağrı bozukluğu, 431
Cinsel arzu, 51, 202, 403, 518
Cinsel işlev, 161, 187, 295, 476
Cinsel işlev bozukluğu, 5, 202, 224, 259, 268, 280, 291, 326, 359, 405, 420, 435, 441, 452, 523
Cinsel istek, 11, 71, 363, 452

Cinsel sağlık, 359
Cinsel sağlık envanteri, 58
Cinsel uyarılma, 363
Cinsel uyarılma bozukluğu, 364, 372
Cinsel yaşam, 258, 402
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH), 257, 495
Coitus, 423
Colles fasya, 26
Cowper bezleri, 27
Cucurbita pepo (Balkabağı tohumu), 354

Ç

Çözülme, 363

D

Dapoksetin, 234, 237
Dartos fasyası, 26, 170
Davranış tedavileri, 235
Deformite, 150
Dekompresyon, 470
Depresyon, 10, 313, 433, 520
Derin dorsal ven (DDV), 27, 101, 102
Detümesans, 37, 41, 82, 466, 470, 475
Diabetes mellitus (DM), 4, 10, 11, 44, 57
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 205
Digoksin, 474, 522
Dihidroepiandrosteron (DHEA), 316
Dihidrotestosteron (DHT), 64, 179, 182, 230, 328, 339, 521
Dilatatör, 41
Dislipidemi, 8, 57, 60
Disparoni, 262, 289, 364, 376, 380, 420
Diüretik, 515
Doğal değişken PE, 226
Doğum kontrol yöntemi, 451
Doku mühendisliği, 122
Dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF), 146
Dopamin, 31, 39, 222, 241, 243
Dopamin agonistleri, 315
Dopamin transporter gen, 228
Dorsal penil arter, 27, 100, 240, 483
Dorsal penil sinir, 27, 102, 218, 483
Dorsal ven, 483
DPA, 100, 102
DSM V, 226
DSM-V, 205
Dünya Sağlık Örgütü, 359
Dupuytren kontraktürü, 145
Durdur-başlat programı, 235

Düşük arzu, 201
 Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, 10
 Düşük enerjili ekstra-korporal şok dalga tedavisi, 112, 113
 Düşük volümlü ejakülasyon, 224
 Düşük yoğunluklu ekstrakorporal şok dalga tedavisi (Low-intensity extracorporeal shockwave therapy) (LiESWT), 150
 Dutasterid, 339, 521
 Düz kas, 100, 111, 121, 253, 273, 275, 326, 338
 Düz kas kontraksiyonu, 517

E

Ebbehoj prosedürü, 472
 ED, 4, 237, 279
 Eferent, 218
 Eforlu EKG testi, 61
 Egzersiz stres testi, 59, 61, 65
 Ejakülasyon, 4, 217, 519, 521
 Ejakülasyon anatomisi, 212
 Ejakülasyon bozuklukları (EjB), 224
 Ejakülasyon fizyolojisi, 211
 Ejakülatör kanal, 211, 213
 Ejakülatör disfonksiyon, 11
 Ekspulsiyon, 211, 216, 217
 Eksternal penil cihazlar, 134
 Ekstrofi, 190
 Elastin, 146, 326
 Elektroejakülasyon, 243
 Embolizasyon, 473, 474
 Embriyoloji, 170
 Emisyon, 211, 216
 End diastolik kan akım hızı, 102
 Endotel, 6, 41, 58, 304
 Endotel disfonksiyonu, 13
 Endotelin, 11, 33, 40
 Endotelin-1 (ET-1), 40, 270
 Endotelyal, 522
 Endotelyal NOS, 34, 41
 Endotelyal NO sentaz (eNOS), 9, 33, 41, 70, 329
 Endovasküler tedavi, 129
 Enfeksiyon, 87, 94, 95
 eNO, 269
 Epidemiyoloji, 4
 Epidermal büyüme faktörleri, 353
 Epididimit, 504, 508
 Epilepsi, 393
 Epispadias, 188
 Epizyotomi, 454
 EP-reseptörleri, 44
 Ereksiyon, 3, 37, 402
 Ereksiyon fizyolojisi, 6

Eretil disfonksiyon (ED), 3, 6, 440, 474
 Eretil disfonksiyon, 474
 Eretil fonksiyon, 146
 Ergenlikte cinsellik, 449
 Erkek cinsel işlev bozukluğu, 227
 Erken boşalma, 51
 ET-A, 40
 ETA reseptörleri, 33
 ET-B, 40
 ETB reseptörleri, 33
 Etilefrin, 471

F

Fallus, 183
 Farmakoterapi, 112, 71, 147
 Fasyal anatomi, 25
 Fasya lata, 158
 Fenilefrin, 471
 Fentolamin, 275, 370, 468
 Fertilité, 191
 Fibrinojen, 61
 Fibroblast, 148, 149, 353
 Fibrozis, 55, 95, 146, 269, 273
 Filibanserine, 370
 Fimozis, 485
 Finasterid, 339, 521
 Fitosterol, 353
 Fitoterapi, 352
 Fitoterapötik ajan (FTA), 352
 Fizik muayene, 50
 Fizyoloji, 42
 Fizyoterapi, 371
 Flap, 186
 Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5), 5, 44, 63, 70, 72
 Fosfolipaz C, 43
 Fotopletizmografi, 367
 Fraktür, 96
 Framingham, 59, 60
 Frankenhauser ganglionu, 288
 Frenulum, 239
 FSD, 360
 FSH, 297
 Fundiform ligaman, 26

G

Gabapentin, 475
 GABA reseptörleri, 32
 Gama aminobutirik asit (GABA), 32
 GAQ, 74
 Gebelik, 452

Geç adolesan dönem, 257
 Geç başlangıçlı hipogonadizm, 298
 Geç boşalma, 51
 Gecikmiş ejakülasyon, 241, 245, 262
 Gecikmiş ejakülasyon (GE), 224
 Genital, 179, 479
 Genital herpes, 496, 498
 Genital organ, 480
 Genital organlar, 360
 Genital şişiller, 509
 Genital ülser, 496, 497, 498
 Genitopelvik ağrı, 364
 Genito-üriner, 479
 Gilbert Dreyfus sendromu, 298
 Glans, 239
 Glans hiperemisi, 105
 Glans hipoestezisi, 105
 Glans penis, 25, 468
 Glanüler, 184
 Glanüler ülser, 105
 Glutamat, 224
 Gömük penis, 180
 Gonadal disgenезis, 180
 Gonadotropin-releasing hormon (GnRH), 180, 296
 Gonokoksik uretrit, 503
 Görsel analog skalası (VAS), 116
 Görsel cinsel uyarılma, 246
 G protein, 43
 Granüloma inguinalis (donovanosis), 499
 Greft, 104, 154, 175
 GTP, 44
 Guanilat siklaz, 43, 72, 302

H

H2 reseptör antagonistleri, 523
 Haemophilus ducreyi, 497
 HbA1c, 95
 hCG stimülasyonu, 180
 HDL kolesterol, 10, 64, 522
 Heliksin arter, 43, 121
 Hematosel, 484
 Herpes simpleks virüsü (HSV), 498
 Hinge, 151
 Hiperaktif arzu bozuklukları, 204
 Hiperaktif arzu bozukluk (HB), 204
 Hiperglisemi, 11
 Hipergonadotropik hipogonadizm, 180, 297
 Hiperkapnik, 469
 Hiperkolesterolemi, 34, 44
 Hiperlipidemi, 8, 10
 Hiperprolaktinemi, 71, 72, 297, 314, 315, 518

Hipertansiyon, 4, 10, 13, 60, 64, 311, 390
 Hipertiroidi, 17, 72, 230, 315, 392
 Hipoaktif cinsel arzu bozuklukları (EHSAB), 202
 Hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD), 364, 371
 Hipofiz, 72, 230, 296
 Hipogastrik pleksus, 33
 Hipogastrik sinir, 218
 Hipogonadizm, 4, 71, 297
 Hipogonadotropik hipogonadizm, 180, 297, 523
 Hipokampus, 31
 Hipoksi, 269, , 469, 475
 Hipopitüitarizm, 180
 Hipoplazi, 179
 Hipospadias, 184
 Hipotalamik paraventriküler nukleus (HPVN), 31
 Hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aks, 407
 Hipotalamus, 31, 296, 361
 Hipotiroidi, 16, 72, 231, 316
 Histerektomi, 377
 Hormonal kontrasepsiyon yöntemleri, 403, 404
 Hormonal tedavi, 71
 Hypoxis rooperi (Güney Afrika yıldız otu), 353

I

iAR, 310
 ICIs (intrakorporal enjeksiyonlar), 273
 İdiyopatik hiperprolaktinemi, 315
 İdrar akım çalışması, 337
 IEA, 101, 102
 IIEF, 52, 58, 74, 271, 435
 İleri glikasyon son ürünleri(AGE), 11
 İmplantasyon, 95
 İndüklenebilir NOS (iNOS), 41
 İnferior epigastrik arter, 101
 İnferior hipogastrik pleksus (IHP), 33, 216, 288
 İnfertilite, 259, 432, 436
 İnflatable (şişirilebilir), 82, 277
 İnfrapubik, 90
 İnguinal lenfadenopati, 497
 İnhibizone, 87
 İnkontinans, 189, 376
 İnmemiş testis, 184, 298
 İnozitol fosfat, 40, 43
 İnsan papilloma virüs (HPV), 509
 İnsidans, 4
 İnsizyon, 154
 İnsülin, 11
 İnsülin direnci, 57, 311
 İnterferon, 147, 149
 İnternal iliak (hipogastrik) arter, 27, 100
 İnternal pudental arter, 27, 100
 İnternal sfinkter, 189

İnterseks, 184
 İnterstisyel ödem, 466
 İnterstisyel sistit, 424
 İntrakavernozal, 55, 77
 İntrakavernozal, 55
 İntrakavernözal basınç (ICP), 117, 274
 İntrakavernozal enjeksiyon (ICI), 55, 112, 275, 443, 470, 473
 İntralezyonel tedavi, 147, 149
 İntraoperatif komplikasyon, 94
 İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), 192
 İntrauretral Alprostadil (IUA), 273, 276
 İntravaginal ejaculation latency time=İELT, 224
 İntravajinal ejakülasyon gecikme zamanı (İVEZ), 224, 225, 231
 In-vitro fertilizasyon (IVF), 434
 İskemik (düşük akımlı) priapizm, 466, 467
 İskemik kalp hastalığı, 58, 63
 İskiokavernöz, 27, 38
 İstek bozukluğu, 432
 İyatrojenik cinsel işlev bozuklukları, 381
 İyi Yeterli Seks Modeli (GES), 204

J

Jinekomasti, 298, 404, 521

K

Kadın cinsel işlev bozukluğu (KCİB), 360, 385, 405, 431, 439
 Kadın cinsel işlev indeksi (Female Sexual Function Index - FSFI), 290, 366, 379, 421, 432, 455, 514
 Kadın cinselliği, 455
 Kadınlarda cinsel yaşam kalitesi, 290
 Kallmann sendromu, 180, 297
 Kalmodulin, 41, 43
 Kalp yetersizliği, 64
 Kalsifikasyon, 150
 Kalsifiye plak, 146
 Kalsiyum, 41
 Kalsiyum antagonistleri, 517
 Kalsiyum kanal blokerleri, 63
 Kannabinoid, 32
 Karaciğer yetmezliği, 74
 Kardiyak glikozidler, 522
 Kardiyovasküler, 3, 311, 514
 Kardiyovasküler hastalık, 13, 57, 59, 312, 390
 Karnitin asetil esterleri, 147, 148
 Karotis arter hastalığı, 63
 Karotis intima-medya kalınlığı, 61

Kasık biti, 510
 Kastasyon, 34, 44, 303, 402
 Katekolamin, 33, 44
 Kaveolinler, 33
 Kavernözal arter, 27, 43, 55, 58, 100
 Kavernözal düz kas, 102
 Kavernözal sinir, 121, 348
 Kavernozografi, 55, 480
 Kavernozometri, 55
 Kavitasyon, 350
 Kazanılmış PE, 225
 Kemoterapi, 379
 Kennedy hastalığı, 298
 Klamidya trakhomatis, 500, 503, 508
 Kleinfelter sendromu, 180, 297
 Klitoral engorjman, 361
 Klitoris, 360
 Klonidin, 32
 Klostridyum kollajenaz (KK), 147, 149
 Koagülasyon nekrozu, 350
 Koital inkontinans, 423
 Kök hücre, 303, 379
 Kök hücre tedavisi, 112, 127
 Kolesterol, 60
 Kolesterol (TC) / HDL oranı, 10
 Kolinerjik, 41
 Kollajen, 149, 326
 Kollajenaz, 146
 Kolporafi, 376
 Kolşisin, 147, 148
 Kompartman sendromu, 466, 475
 Komplikasyon, 186
 Kompliyans, 170
 kondiloma aküminata, 509
 Kondiloma lata, 501
 Kondom (Prezervatif), 400
 Konjenital eğrilik, 170
 Konjenital penil kurvatur (KPK), 170
 Konservatif tedavi, 147
 Kontinans, 190
 Kontrasepsiyon, 400
 Kontrasepsiyon yöntemleri, 406
 Kordi, 189
 Koronal, 184
 Koroner, 3
 Koroner anjiyografi, 59
 Koroner arter, 58
 Koroner arter hastalığı, 57, 58, 59
 Koroner bilgisayarlı tomografi, 61
 Koroner kalsiyum skoru, 61
 Korpora, 25
 Korporal fibrozis, 85, 98, 473
 Korporal veno-oklüziv, 3
 Korporal Snake prosedürü, 472

Korpus kavernozum, 25, 40, 471
 Korpus spongiozum, 26, 152, 170, 171, 468
 Kreatin klirensi, 73
 Kromozom, 184
 Kronik böbrek yetmezliği, 389
 Kronik koroner arter hastalığı, 59
 Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), 394
 Kronik pelvik ağrı (KPA), 378
 Kronik prostatit, 229
 Kum saati deformitesi, 151, 154
 Kürtaj, 452
 Kurvatür, 151, 278, 481
 KVH, 57

L

Labia majör, 360
 Laküner boşluk, 121
 L-arginin, 34, 44, 76, 370
 Late-Onset Hypogonadizm, 298
 Lateral preoptik alan (LPOA), 31
 Laurence-Moon-Biedl sendrom, 180
 LDL-kolesterol, 60
 Ledderhose skarı, 147
 LE-ESW, 115
 Lenfogramüloza venereum, 500
 Leptin, 231
 Levonogestrel, 410
 Leydig hücreleri, 179, 185, 296, 522
 LH, 297
 Libido, 71, 72, 187, 237, 298, 403, 408, 475, 519
 Lidokain-prilokain krem, 235
 Lidokain-prilokain sprej, 235
 LiESWT, 150
 Lökotrien, 41
 Lubrikasyon, 421
 Lubs sendromu, 298
 Luteinizan hormon, 296

M

MAGPI, 186
 Malleable (bükülebilir), 277
 Manyetik stimülasyon (MS), 112, 121
 mAR, 310
 Masturbasyon, 257, 449, 456
 Mathieu, 186
 Medial preoptik alan (MPOA), 31, 39, 220, 302
 Medroksiprogesteron asetat (MPA), 403, 408
 Melanokortin, 32
 Melatonin, 317
 Membranöz uretra, 214

Menopoz, 365, 382, 455
 Mesane, 419
 Mesane kanseri, 292
 Metabolik sendrom (MetS), 4, 14, 16, 57, 61, 62, 65, 69, 311, 388, 405, 455, 517
 Metaraminol, 471
 Migren, 392
 Mikropenis, 179
 Mirodenafil, 72
 Miyokard infarktüsü, 59, 63
 Miyozin, 43
 Monoamino oksidaz inhibitörleri, 519
 Mons pubis, 360
 MSHQ-4, 51
 Multipl skleroz (MS), 393
 MUSE, 78, 276
 Muskarinik reseptörler, 41

N

NADPH, 41
 Nanopartikül, 126
 Nanoteknoloji, 112, 126
 Naviküler fossa, 26
 Nebivolol, 63, 515
 Neisseria gonorrhoeae, 503, 508
 Nesbit prosedürü, 151, 152, 170, 172, 173
 Nikorandil, 63
 Nitrat, 63
 Nitrik oksit (NO), 9, 32, 40, 41, 43, 63, 113, 216, 269, 329, 361
 Nitrik oksit sentetaz (NOS), 10, 44, 270, 329
 nNOS, 34, 41, 70, 329
 NO, 72, 466
 Nodül, 146
 Noktürnal ereksiyon, 103
 Nokturnal penil tümesans, 55, 89
 Non-adrenerjik, 32
 non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC), 113
 Nongonokoksik uretrit, 503
 Noninflatable, 82
 Non-iskemik (yüksek akımlı) priapizm, 466, 467, 468
 Non-kolinerjik (NANK), 32
 Nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAII), 150
 Noradrenalin, 40, 240
 Nöral hormonlar, 31
 Nöral nitrik oksit sentetaz, 34
 Norepinefrin (NE), 31, 32, 216
 Nöroanatomi, 218, 272
 Nörofizyoloji, 38
 Nörojenik, 104
 Nöromedyatör, 40

Nöromodulasyon, 281
 Nöronal nitrik oksit (nNO), 269
 Nöronal NOS, 41
 Nöropati, 389
 Nöropraksi, 269
 Nörotransmisyon, 39, 40
 Nörotransmitter, 31, 32, 113, 216
 Nörovasküler demet (NVB), 152
 NPT, 55

O

Obezite, 4, 13, 14, 57, 60, 69, 455
 Obstrüktif uyku apnesi (OUA), 394
 Oksitosin, 31, 32, 39, 216, 223, 230, 243
 Ooferektomi, 377, 382
 Opioid, 32
 Orak hücre anemisi, 467
 Oral kontraseptif, 406
 Organik ED, 58
 Orgazm, 51, 203, 217, 221, 244, 280, 298, 363, 379, 405, 421, 519
 Orgazm bozukluğu, 244, 364, 372
 Orgazmik disfonksiyon, 12
 Orta adolesan dönem, 257
 Otoinflasyon, 94
 Otolog greft, 155
 Otonomik hiperrefleksi, 332
 Otonomik innervasyon, 32
 Otonomik nöropati, 242
 Otonomik sinir, 44
 Over, 360

Ö

Östrojen, 362, 368, 407, 454

P

PADAM, 298
 Papaverin, 55, 275, 467
 Parafili, 204, 206, 208
 Parafimozis, 485, 488
 Parasempatik, 32, 216, 288, 361
 Paraventriküler nükleus, 38
 PDE5, 44, 63, 72, 443
 PDE5i, 148, 159, 329, 341, 468, 474
 PDE5 inhibitörleri, 63, 64, 71, 72, 238, 273, 274, 369
 Pedikulozis pubis (Kasık biti), 510
 PEDT, 337

Pelvik iskemi, 333
 Pelvik lenfadenektomi, 291
 Pelvik organ prolapsusu (POP), 375, 421, 426, 458
 Pelvik Organ Prolapsusu/Üriner İnkontinans Cinsel İşlev Sorgulaması Ölçeği'nin (PISQ), 376
 Pelvik pleksus, 33
 Pelvik sinir, 113
 Pelvik travma, 101
 Penetran, 480
 Penetrasyon bozukluğu, 364
 Penil alçı, 133
 Penil amputasyon, 482
 Penil anatomi, 25
 Penil arter, 43, 58
 Penil arteriografi, 102
 Penil ereksiyon, 113
 Penil fibrozis, 466, 481
 Penil fraktür, 480
 Penil implant, 132
 Penil kan gazı, 469
 Penil kurvatür, 145, 146, 152, 170
 Penil protez, 81, 82, 87, 90, 92, 96, 97, 159, 472, 473
 Penil protez implantasyonu (PPI), 151, 273, 277
 Penil rehabilitasyon, 272, 273, 275
 Penil renkli doppler ultrasonografi, 55, 89
 Penil revaskülarizasyon, 100
 Penil travma, 480
 Penil vibrasyon, 243
 Penil vibratör, 112
 Penil vibratör stimülasyonu, 112
 Penil Yaralanma, 481
 Penis, 25, 51, 255
 Penis lenfatikleri, 28
 Peno-skrotal, 90
 Pentoksifilin, 147, 148
 Perforasyon, 94
 Periferik arter, 3
 Periferik arter hastalığı, 58, 60, 63
 Perikardiyum, 157
 Perineal travma, 469
 Perkütan distal şant, 471
 Permetrin, 510
 Peyronie hastalığı, 51, 97, 145, 277
 Peyronie plağı, 146
 Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ), 146
 PGE1, 44
 PGE2, 44
 PGF2 α , 33
 PGI2, 33
 Plikasyon, 151, 152, 154, 172, 174, 175
 Pompa, 84
 Postsinaptik, 33

Potaba, 147, 148
Potasyum para-aminobenzoat, 147
Prader-Willi sendromu, 180
Preadolesan dönem, 256
Prematür ejakülasyon indeksi (IPE), 232
Prematür ejakülasyon (PE), 224, 262, 443
Prematür ejakülasyon profili (PEP), 232
Prematür ejakülasyon tanı aracı (PEDT), 232
Prematür Menopoz (PM), 456
Prematür Ovaryen Yetmezlik (POY), 456
Prepusyum, 485
Presinaptik, 32
Prevalans, 4
Prezervatif, 400
Priapizm, 55, 465, 467
Primer Erkek Hipoaktif Cinsel Arzu Bozukluğu (PEHSAB), 202
Primer testiküler yetmezlik, 180
Princeton Konsensus, 55
Pro-apoptotik, 352
Progenitor, 124
Progesteron, 362, 454
Pro-inflamatuvar belirteç, 60
Prolaktin, 31, 32, 72, 230, 314, 454
Prolaktinoma, 72
Prostaglandin, 40
Prostaglandin-E, 44
Prostaglandin E1 (PGE1), 44, 55, 270, 370
Prostaglandin I2, 33
Prostanoid, 33, 40
Prostasiklin, 33
Prostat, 213, 326
Prostatektomi, 290
Prostatik intraepitelial hiperplazi (PIN), 306
Prostatik uretra, 211, 214
Prostatit, 337, 504
Prostat kanseri (PCa), 268
Prostat nöroanatomi, 269
Protein kinaz, 43, 44
Protein kinaz 1(PKG-1), 11
Protein kinaz C, 40
Protez, 100
Protez enfeksiyonu, 95
Pro-trombotik aktivite, 59
PSA, 305, 337
Psiko-cinsel etki, 259
Psikofarmakolojik tedavi, 207
Psikojenik ED, 89
Psikojenik ereksiyon, 38
Psikoseksüel, 70, 235
Psikoterapi, 240, 243
Psikotrop ilaç, 518
Psöriasis, 393
Puberte, 295

Pubik, 255
Pubik killanma, 451
Pudental sinir, 113, 218
Pudental arter, 101
Pürinerjik sistem, 241
PVS, 112
Pygeum africanum (Afrika eriği), 353

Q

Quackles, 472

R

Radikal prostatektomi, 89, 100, 269
Radikal retropubik prostatektomi, 33
Radikal sistektomi, 290
Radyofrekans ablasyonu, 240
Radyofrekans enerji, 350
Radyoterapi, 278, 291
Rahim içi araçlar, 410
Refleks ejakülasyon, 218
Refleks ereksiyon, 38
Reifenstein sendromu, 298
Reiter sendromu, 504
Rekonstrüktif cerrahi, 151
Relaksasyon, 275, 466
Relaksin, 241
Renin-anjiotensin sistemi, 33
Retrograd ejakülasyon, 12, 51, 216, 224, 263, 348
Revaskularizasyon, 104
Rezervuar, 84, 93, 99
RhoA kinaz, 10, 11
RhoA/Rho-kinaz, 41
Rho-kinaz, 11, 241, 330
Rijid ereksiyon, 38
Rijidite, 146, 170
ROCK2, 10
Rosewater sendromu, 298
Ruga, 360

S

Sacher, 472
Safen ven, 156, 472
Sakral nöromodülasyon, 371
Santral nöroanatomi, 29
Santral nörotransmitter, 31
Santral sinir sistemi, 519
Santral yolaklar, 31
Sarcoptes scabie, 510

Scarpa, 26, 91
 SCORE, 59, 60
 Secale cereale (Çavdar çayı poleni), 353
 Sekonder Erkek Hipoaktif Cinsel Arzu Bozukluğu (SEHSAB), 203
 Seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG), 296, 362
 Selektif arteriyel embolizasyon, 474
 Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), 208, 234, 519, 520
 Seminal vezikül, 33, 211, 213
 Semi-rijit protez, 83
 Sempatik, 32, 288, 361
 Sempatik aktivasyon, 361
 Sempatik sinir, 216
 Sempatik trunkus, 33
 Sempatomimetik, 470, 473
 Sentetik greft, 155
 SEP, 74, 442
 Serbest testosteron, 53, 64, 297, 409, 453
 Serebrovasküler, 59
 Serenoa repens (Saw palmetto), 352
 Serotonin, 31, 39, 237, 240, 313, 314
 Serviks, 360
 Servisit, 503
 sGC, 44
 SHIM-5, 58
 SHIM skoru, 246
 Sifiliz, 496, 500
 Sigara, 4, 6, 57, 60, 146, 405
 Siklik adenozin monofosfat (cAMP), 113
 Siklik guanozin monofosfat (cGMP), 9, 43, 113, 302
 Sildenafil, 10, 63, 72, 239, 341
 Sinüzoid, 37
 Sinüzoidal endotel, 466
 Sirkumsizyon, 371, 480
 Sıkma tekniği, 235
 Skene bezleri, 360
 Skrotal yaralanma, 484
 Skrotum, 83, 179, 255, 483
 Somatik sinir sistemi, 217
 Somatosensorial testler, 367
 Somato-sensoriyel innervasyon, 29
 Sorgulama formları, 51
 Sperm, 216
 Spinal kord, 38, 219
 Spironolaktan, 515
 Spontan ejakülasyon, 224
 SS krem, 236
 SSRI, 236, 238
 SST deformitesi, 94, 96
 Statin, 63
 Statinler, 522

Steroid, 147, 149
 Stres üriner inkontinans (SUI), 377, 473
 Subjektif PE, 226
 Subkoronal, 90, 184
 Substantia nigra, 31
 Sünnnet, 485
 Sünnnet komplikasyonları, 486
 Superior hipogastrik pleksus (SHP), 288
 Supraspinal, 38

Ş

Şankroid, 496, 497
 Şant cerrahisi, 471
 Şişirilebilir (inflatable) protez, 83
 Şizofren, 518

T

Tadalafil, 63, 72, 239, 341
 Tamamlayıcı tıp, 352
 Tamoksifen, 147, 148
 Tanner evreleri, 256
 Taşiflaksi, 236
 Tedavi memnuniyet anketi (EDITS), 113
 Tedavi memnuniyet skalası (TSS), 113
 Tekrarlayan (stuttering) priapizm, 474
 TEMPE, 235
 Terbutalin, 474
 Termografi, 367
 Testiküler atrofi, 352
 Testiküler sperm ekstraksiyonu, 192
 Testis, 51, 179, 255, 295, 483, 522
 Testis rüptürü, 484
 Testis volümü, 404
 Testosteron, 32, 60, 61, 63, 70, 179, 182, 230, 296, 328, 453, 521, 522
 Testosteron cypionate, 182, 299
 Testosteron enantat, 182, 299, 403
 Testosteron enanthate, 182
 Testosteron jel, 300
 Testosteron pellet, 301
 Testosteron replasman tedavisi (TRT), 299
 Testosteron undekanoat, 300, 403
 Testosteron yetmezliği sendromu, 298
 Tibolon, 369
 Tiroid, 71, 72, 315, 392
 Tiroid hastalıkları, 16
 Tiroid hormonu, 230
 Tirozin kinaz, 241
 Tiyazid, 515
 Tonus, 42

Topikal anestetik, 235
Topikal tedavi, 147, 150
Total testosteron, 53, 64
Trabeküler, 3, 41
Trabeküler düz kas, 33, 303
Traksiyon cihazı, 150
Tramadol, 240
Transuretral iğne ablasyonu (TUNA), 350
Travma, 479
Treponema pallidum, 500
Trikomonas vaginalis, 506
Trikomoniyazis, 506
Trisiklik antidepressan, 236, 519
Tromboksan A2, 33
Trombüs, 466
Tru-cut, 472
Tuba, 360
Tübularize insize plate onarımı (TIP), 186
Tümesans, 38, 82, 170
Tunika albuginea, 38, 82, 146, 152, 171, 472, 480
Tütün ürünleri, 6

U

Udenafil, 72
Uluslararası ereksiyon fonksiyonlarını sorgulama indeksi (IIEF), 51, 52, 58, 74, 337, 402
Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), 336
Uretral arter, 27
Urtica dioica (Isırgan otu), 353
Uterus, 360
Uyarılma, 379, 421
Uyarılma bozukluğu, 432
Uyku apne sendromu, 60
Uyuz, 510
Uzun etkili selektif serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar (SSRI), 236

Ü

Üreme, 295
Üriner inkontinans, 377, 420, 421, 458
Ürogenital, 51
Ürogenital diyafram, 26

V

Vajen, 360
Vajinal doğum, 454
Vajinal kuruluk, 382
Vajinal lubrikasyon, 367

Vajinal stenoz, 380
Vajinismus, 364
Vakum cihazı (VED), 78, 112, 135, 150, 273, 276, 277, 370, 443
Vardenafil, 63, 72, 239, 341
Vaskülojenik ED, 58
Vazektomi, 402
Vazoaktif intestinal peptid (VIP), 34, 41, 44, 113, 216, 361
Vazodilatasyon, 55, 63
Veno-okluziv, 466, 481
Veno-okluziv disfonksiyon, 104
Venöz cerrahi, 55
Venöz şant, 472
Ventral tegmentum, 31
Verapamil, 147, 149, 150
Vestibül, 360
Vibrect, 112
Vibratör, 112
Virilizasyon, 182
Vitamin E, 147
Von Willebrand faktörü (vWF), 117
VSS, 246
Vücut kitle indeksi (BMI), 451
Vulva, 360
Vulvovajinal atrofi, 380
Vulvovajinal kandidiyazis, 507

W

Winter şant, 472

X

Xenogreft, 155, 157

Y

Yachia yöntemi, 152
Yaşam boyu PE, 225
Yaşam kalitesi skorunda (QOL), 116
Yaşlanan erkek sorgulama formu (AMS), 337
Yineleyici (stuttering/intermittan) priapizm, 467, 468
Yohimbin, 32, 76, 370
Yoksunluk sendromu, 237
Yüksek akımlı (arteriyel) priapizm, 466
Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), 8
Yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrason (HIFU), 350
Yüzeyel dorsal ven, 26, 100