TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Üroloji Ana Bilim Dalı

ERKEKTE IIEF FORMU KULLANILARAK BELİRLENEN EREKTİL DİSFONKSİYONUN DERECESİNİ EŞLERİ FARKLI MI DEĞERLENDİRİYOR?

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Sinay ÜNVER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Oktay ÜÇER

Manisa

2023

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Oktay ÜÇER'e,

Kıymetli deneyimleri ve bilgileri ile hekimliğime katkıda bulunan, her konuda bize destek olan, tez fikrimin babası değerli ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Talha MÜEZZİNOĞLU'na, öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Gökhan TEMELTAŞ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Can ALBAZ'a, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum emekli öğretim üyemiz Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ'e, Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım Dr. Mehmet ÖZBAY, Dr. Osman Umur BAŞARAN, Dr. Yunus Erol BOZKURT, Dr. Caner Buğra AKDENİZ, Dr. Oğuzcan ERBATU, Dr. Ali Nofel ADİLOV, Dr. Murad MAMMADZADA, Dr. Okan YİĞİT, Dr. Muhammet BİLMİŞ, Dr. Anıl GENÇOĞLU, Dr. Afgan MAMMADLI, Dr. Ahmet YILMAZ'a,
Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve diğer sağlık personellerine,
Her zaman desteklerini esirgemeyen ve beni bir gün olsun yalnız bırakmayan ailem babam Naci ÜNVER'e, annem Havana ÜNVER'e ve tabi ki canım biricik halam Neşe ÜNVER'e, ablam Sinem ÜNVER AYGÖREN'e, abim Mustafa AYGÖREN'e, biricik yeğenim Melis Beren AYGÖREN'e

Bu günlere gelmemde desteğini esirgemeyen beni en mutsuz olduğum anlarda bile en mutlu yapan hayatımın anlamı sevgili eşim, Dr. Merve ALTINOK ÜNVER'e,

İşte iken bile özlediğim, eve geldiğimde mutlu eden iki yavrum Gofret ve Kaju'ya tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Sinay ÜNVER

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ i

İÇİNDEKİLER i

KISALTMALAR DİZİNİ iv

TABLOLAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER DİZİNİ viii

I. GİRİŞ VE AMAÇ 1

II. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Penis Embriyolojisi 4

2.2. Penis Anatomisi 5
2.2.1. Penis Arterleri 7
2.2.2. Penis Venleri 7
2.2.3. Penis Lenfatikleri 10
2.2.4. Penis Sinirleri .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

2.3. Ereksiyon Fizyolojisi 12
2.3.1. Ereksiyon Türleri 14
2.3.2. Ereksiyonun Nöroanatomisi ...**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
2.3.2.1. Korteksten Omuriliğe .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
2.3.2.2. Omurilikten Periferik Sinirlere 17
2.3.2.2.1. Otonomik Yolak 17
2.3.2.2.2. Somatik Yolak 18
2.3.3. Moleküler Mekanizma 19

2.4. Erektil Disfonksiyon 22
2.4.1. Erektil Disfonksiyon Epidemiyolojisi 23
2.4.2. Erektil Disfonksiyon Patofizyolojisi 24
2.4.2.1. Psikojenik Erektil Disfonksiyon 25
2.4.2.2. Nörojenik Erektil Disfonksiyon 26
2.4.2.3. Endokrinolojik Erektil Disfonksiyon 27
2.4.2.4. Vaskülojenik Erektil Disfonksiyon 27
2.4.2.5. İlaç Kaynaklı Erektil Disfonksiyon 29
2.4.2.6. Yaşlanma, Yaşam Tarzı Faktörleri ve Sistemik Hastalıklara Bağlı Erektil Disfonksiyon 31

2.5. Erektil Disfonksiyon Tanısı 32
2.5.1. Anamnez Alınması 32
2.5.1.1. Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi 35
2.5.2. Fizik Muayene 37
2.5.3. Laboratuar Değerlendirmesi 38
2.5.3.1. Spesifik İncelemeler 39
2.5.3.1.1. Noktürnal Penil Tümesans ve Rijidite Testi 39
2.5.3.1.2. İntrakavernöz Enjeksiyon Testi 39
2.5.3.1.3. Penisin Dinamik Ultrason ile Değerlendirilmesi 39
2.5.3.1.4. Arteriyografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernozometrisi veya Kavernozografi 40
2.5.3.1.5. Psikososyal veya Psikopatojenik Değerlendirme ... 40

2.6. Tedavi 42
2.6.1. Psikoseksüel, Çift ve Partner Terapisi 43
2.6.2. Yaşam Tarzı Değişikliği 43
2.6.3. Oral PDE5 İnhibitörleri 44
2.6.3.1. Sildenafil 45
2.6.3.2. Tadalafil 45
2.6.3.3. Vardenafil 46
2.6.3.4. Avanafil 47
2.6.3.5. PDE5 İnhibitörlerinin Sürekli Kullanımı 48
2.6.3.6. PDE5 İnhibitörlerinde Güvenlik Sorunları 49
2.6.3.6.1. Kardiyovasküler Güvenlik 49
2.6.3.6.2. Organik Nitratlarla Eş Zamanlı Kullanım için Kontraendikasyon 49
2.6.3.6.3. Antihipertansif İlaçlarla Kullanımda Dikkatli Olun 50
2.6.3.6.4. Nikorandil ile Etkileşim 50
2.6.4. PDE5 İnhibitörlerine Yanıt Vermeyen Hastaların Yönetimi 50
2.6.5. PDE5 İnhibitörlerini Doğru Şekilde Kullanan Hastalarda Strateji 52
2.6.5.1. Topikal/İntraüretral Alprostadil 53
2.6.5.2. Şok Dalga Tedavisi 54
2.6.5.3. Psikososyal Müdehale 55
2.6.5.4. Hormonal Tedavi 56
2.6.5.5. Vakum Ereksiyon Cihazları 56
2.6.5.6. İntrakavernöz Enjeksiyon Tedavisi 57
2.6.5.6.1. Alprostadil 57
2.6.5.6.2. Kombinasyon Tedavisi 58
2.6.5.7. Diğer Tedaviler 60
2.6.5.7.1. Trombositten Zengin Plazma 60
2.6.5.7.2. Bitkisel İlaçlar ve Doğal Takviyeler 60

2.6.6. Cerrahi Yönetim 61
2.6.6.1. Travma Sonrası Arteriyojenik ED Cerrahisi 61

2.6.6.2. Venöz Ligasyon Cerrahisi 61
2.6.6.3. Penil Prostezler 61
2.6.6.3.1. Penil Protez İmplantasyonu: Komplikasyonlar 63
2.6.6.3.1. Penil Protez İmplantasyonu ile İlgili Sonuçlar 64

III. GEREÇ VE YÖNTEM 65

3.1. Hasta Seçimi 65

3.2. İstatistiksel Analiz 66

IV. BULGULAR 67

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Laboratuvar Bulguları ve Hastalık ile İlişkili Özellikleri 67

4.2. Hastaların Uluslararası Erektil İşlev Formu Ortalama/Ortanca Puanlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması 72

V. TARTIŞMA 74

V. SONUÇ VE ÖNERİLER 83

ÖZET 84

ABSTRACT 85

KAYNAKLAR 86

KISALTMALAR DİZİNİ

PVI:	Penil-Vajinal İlişki
IIEF:	Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi
PDE5:	Fosfodiesteraz 5
PDE5İ:	Fosfodiesteraz 5 İnhibitörü
IP_3:	İnozitol Trifosfat
Ca^{+2}:	Kalsiyum
ATP:	Adenozin Trifosfat
MLCK:	Miyozin Hafif Zincir Kinaz
MLCP:	Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
ROCK:	RhoA/Rho ilişkili Protein Kinaz
cGMP :	Siklik Guanozin Mono Fosfat
ED:	Erektil Disfonksiyon
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
VLDL:	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
DM:	Diabetes Mellitus
HT:	Hipertansiyon
HL:	Hiperlipidemi
fMRI:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
USG:	Ultrasonografi

NPTR:	Noktürnal Penil Tümesans ve Rijidite
BMI:	Vücut kitle indeksi
FSH:	Folikül Stimüle Edici Hormon
LH:	Luteinizan Hormon
BDT:	Bilişsel ve Davranışçı Terapi
EMA:	Avrupa İlaç Ajansı
VED:	Vakum Ereksiyon Cihazı
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LiSWT:	Düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi
RP:	Radikal Prostatektomi
KVH:	Koroner Kalp Hastalığı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Erektil Disfonksiyon Organik Nedenler 25
Tablo 2. Erektil Disfonksiyon Psikojenik Faktörler 26
Tablo 3. Erektil Disfonksiyona Neden Olan İlaçlar..... 30
Tablo 4. Erektil Disfonksiyon ile İlişkili Risk Faktörleri ve Komorbiditeler 32
Tablo 5. Erektil Disfonksiyonda Fiziksel Muayeneler..... 37
Tablo 6. Erektil Disfonksiyonda Spesifik Tanısal Test Endikasyonları **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
Tablo 7. Erektil Disfonksiyon Tedavisi için EMA Onaylı Dört PDE5 İnhibitörünün Yan Etkileri 48
Tablo 8. İntrakavernöz Enjeksiyon Tedavileri 60
Tablo 9. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri 67
Tablo 10. Hastaların Laboratuar Bulguları..... 69
Tablo 11. Hastaların Hastalık ile İlişkili Bulguları 70
Tablo 12. Hastaların Uluslararası Erektil İşlev Formu Ortalama/Ortanca Puanlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması 72
Tablo 13. Hastaların Erektil Fonksiyon Düzeyinin Gruplar Arası Karşılaştırılması 73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsan ürogenital embriyolojisi 4
Şekil 2. Penis anatomisi 7
Şekil 3. Penis arterleri 8
Şekil 4. Penis Venleri 9
Şekil 5. Penis Sinirleri 11
Şekil 6. Ereksiyon fazlarında kan akışı ve intrakavernöz basınç değişiklikleri 13
Şekil 7. Ereksiyon Nörofizyolojisi 16
Şekil 8. Ereksiyon Nöroanatomisi 18
Şekil 9. Ereksiyon Santral ve Periferik yolları 19
Şekil 10. Flasidite: moleküler aktivite 21
Şekil 11. Ereksiyon: moleküler aktivite 22
Şekil 12. Erektil disfonksiyon hastalarında kardiyak değerlendirme 34
Şekil 13. Uluslararası erektil fonksiyon indeksi 36
Şekil 14. Erektil disfonksiyonda tanısal değerlendirme 38
Şekil 15. Erektil disfonksiyon tedavi algoritması 42

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Cinsellik, sağlık ve huzurun önemli bir parçasıdır (1). Farklı ülkelerde yapılan araştırmalar, özellikle penil-vajinal ilişkinin (PVI) sıklığı ve PVI'nın neden olduğu orgazmın, her iki cinsiyet için de daha iyi fizyolojik ve psikolojik işlev endeksleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (2). Bu ilişki, özellikle vajinal orgazmın klitoral stimülasyon olmadan PVI ile elde edilen orgazma özgü bir tanımıyla daha kesin bir şekilde ölçülmektedir. Araştırmalar, PVI'nın, cinsel yaşamdan daha fazla memnuniyet (3,5) gibi faktörlerin yanı sıra ortaklık, kişinin ruh sağlığı ve genel yaşam kalitesiyle (6-8) de ilişkili olduğunu göstermektedir. Yeterli bir ereksiyon, yeterli (veya daha iyi) bir PVI için önemli bir koşuldur (9).

Güvenli bir cinsel deneyim, yalnızca cinsel işlev bozukluğunun olmaması olarak değil, aynı zamanda cinsellikle ilgili fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal bir iyilik hali olarak tanımlanabilir (10). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, cinsellik birçok ülkede hala tabu bir konudur (11). Bu durum, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir ve genellikle psikolojik rahatsızlıklardan sorumlu tutulabilir (12). Bu nedenle, insanlar genellikle cinsel sorunlar hakkında konuşmak istemezler ve çoğu zaman cinsel işlev bozukluğu tanınmaz ve tedavi edilmez (13,14). Cinsel işlev, her bireyin kişiliğinin önemli bir parçasıdır ve genel çift ilişkisinin temel taşıdır, ayrıca yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Herhangi bir çift için cinsel işlev, farklı psikolojik, kültürel, etik, sosyolojik, organik ve nörolojik faktörler tarafından belirlenen karmaşık bir etiyolojiye sahiptir(15,16). Genellikle, cinsel ilişkide partnerin beklentilerine uygun performans gösterememe durumu güçsüzlük olarak düşünülebilir (17).

Erektil disfonksiyon, herhangi bir cinsel etkinlik için yeterli ereksiyonun tekrarlayıcı veya kalıcı olarak sağlanamaması veya sürdürülememesi durumu olarak tanımlanır(17). Erektil disfonksiyonun başarılı tedavisi, Türk erkeklerinin (18), Fransız erkeklerinin (19), Kuzey Amerikalı erkeklerin (20) ve

uluslararası çalışmalardaki erkeklerin (21) kadın partnerlerinde cinsel memnuniyeti (veya cinsel yaşam kalitesini) ve cinsel işlevi iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, çeşitli ülkelerden erkeklerde erektil disfonksiyonun başarılı tedavisinin ilişki memnuniyetini artırdığı da gösterilmiştir (22). Erektil disfonksiyonun daha düşük yaşam ve ilişki memnuniyetiyle ilişkilendirilmesi, memnuniyet ölçümlerinin erektil disfonksiyonu tarama aracı olarak kullanımını önermektedir (23).

Erektil disfonksiyon taraması için en yaygın kullanılan araçlardan biri, Uluslararası Erektil Fonksiyon Endeksi (IIEF) adlı öz bildirim ölçeğidir. IIEF, erkekler için Cinsel Sağlık Envanteri olarak da bilinir ve daha kısa bir 5 maddeli versiyonu yaygın bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir (24). IIEF skorları ve bu skorların tedaviye bağlı artışları, erkeklerin cinsel tatminiyle ilişkilidir (25).

Yeterli ereksiyon süresi, IIEF tarafından ölçülen parametreler arasındadır ve daha uzun bir penil-vajinal ilişki (PVI) süresi (erken boşalma ile ilişkili aralığın ötesinde) kadının orgazm olma olasılığıyla ilişkilendirilmiştir (26,27). Son zamanlarda, erkeklerin erektil işlevini değerlendirmek için kadın partnerler için bir ölçek geliştirilmiştir (28), ancak IIEF muhtemelen cinsel tıpta erektil işlevin en yaygın öz bildirim ölçüsü olmaya devam etmektedir. IIEF ile erektil fonksiyonun öz bildiriminde ve kadınların raporlamasında benzerliklerin farkında olmak, erkeklerin ve kadınların erektil fonksiyon algılarının benzerliğini anlamak için hem teorik hem de potansiyel klinik değere sahiptir.

IIEF-5 puanları, her iki cinsiyet için de cinsel, yaşam, kendi ruh sağlığı ve ortaklık yönleriyle ne kadar ilişkili olduğunu açıklayabilir ve yeterli bir ereksiyonun cinsel, ortaklık ve daha geniş alanlarda ne kadar önemli olduğunu gösterebilir. İlişkilerin gücündeki olası cinsiyet farklılıklarının incelenmesi, cinsiyetler arasındaki cinsel ihtiyaçlar üzerindeki benzerlik ve farklılıklar hakkındaki anlayışımızı da artırabilir. Cinsellik, tanımından da

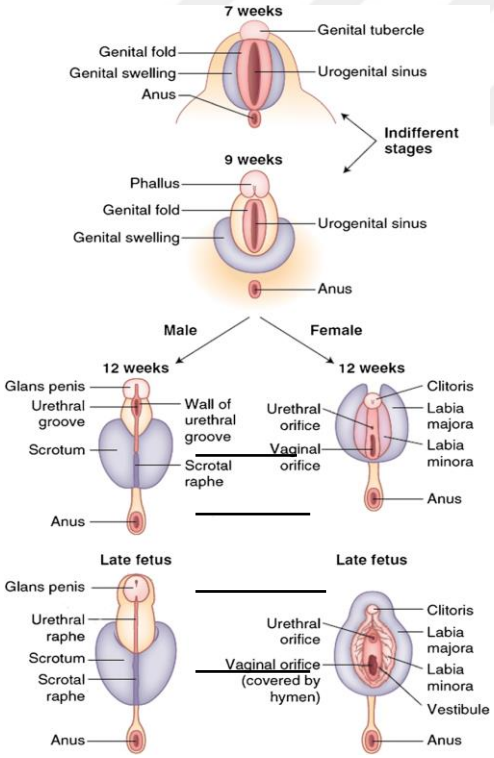
anlaşılacağı gibi hem erkek hem de kadın birleşiminden oluşur. Bu çalışmanın amacı, IIEF formunun erektil disfonksiyonu değerlendirerek erkeklerin skorlarını eşlerinin erkekler adına belirlediği skorlarla karşılaştırmaktır.

Cinsel işlev bozukluğu (ED), günümüzde erkek hastalar arasında giderek artan bir sıklıkla karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Bu rahatsızlık, erkekleri hem fiziksel hem de psikolojik olarak olumsuz etkileyebilmektedir. Cinsellik, kadın ve erkeğin birlikte zevk alması gereken bir deneyimdir. Erkeklerdeki cinsel fonksiyonun normal veya bozulmuş olması, kadınlar tarafından fark edilebilmektedir. Bazı durumlarda, erkeklerin ereksiyon fonksiyonları normal olmasına rağmen ve eşleriyle cinsel yaşantılarından memnun olsalar da, kişiler kendilerini farklı nedenlerle yetersiz hissedebilirler. Tam tersine, ereksiyon fonksiyonu normal olan erkeklerde bile, eşleri cinsel yaşantılarından memnun olmayabilirler. Cinsel ilişkide, her iki partnerin birlikte memnun olması önemli bir konudur. Dolayısıyla, partnerler arasındaki farklı görüşler de önemlidir. Çalışmamızın temel amacı, erkeklerdeki ereksiyon fonksiyonunun erkek ve kadın tarafından nasıl derecelendirildiğini belirlemektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Penis Embriyolojisi

Erkek cinsiyetine ait dış genital organların farklılaşması, gebeliğin 7. haftasında başlayarak 16-17. haftalarda tamamlanan bir süreçtir (29,30,31). Bu sürecin öncesinde, 4. ve 7. haftalar arasında, mezenkimal hücreler (mezodermal mezenkim), genital tüberkülün oluşumu için kloakal membrandan kafatası yönüne doğru göç eder. Kloakal membran, endoderm ve ektoderm olmak üzere iki tabakadan oluşur. Kloakal membranın alt kısmı ise ürogenital kıvrımlara dönüşür. Bu yapılar, hem erkeklerde hem de dişilerde dış genital organların öncülü olarak hizmet eder (32), Şekil 1 olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. İnsan Ürogenital Embriyolojisi

Kaynak: 2015 Splinger-Verlak New York

Y kromozomuna sahip bireylerde, SRY geni önemli bir rol oynayarak öncelikle Sertoli hücrelerinin gelişimini tetikler ve ilkel cinsiyet kordonlarının testislere dönüşmesini sağlar (33). Daha sonra, Sertoli hücreleri, testisler içinde germ hücreleri ve Leydig hücrelerinin (34) gelişimine katkıda bulunurlar. Leydig hücreleri testosteron hormonunu üretir ve bu hormon dihidrotestosterona dönüşerek dış genital organların gelişimini indükler.

Androjenlerin etkisi altında, erkeklerde genital tüberkülün mezodermi genişleyerek corpora cavernosa ve glans penis'e dönüşür. Bu sırada, endoderm proksimalden distale doğru tübülerleşerek penis üretrasını oluşturur. Ektoderm ise penis derisi ve prepisyum olarak gelişir, bu süreç 8. haftada başlar. Distal üretranın oluşumunda ise endodermin tübülerleşmesinden mi yoksa ektodermin distale doğru kanalizasyonu mu etkili olduğu konusunda bazı tartışmalar vardır (30,35).

2.2. Penis Anatomisi

Penis, bir çift kavernöz cisim, bir adet spongioz cisim ve bir adet üretradan oluşur. Penisin tabakaları dıştan içe doğru şu şekildedir: deri, süperfisyal fasya (Dartos tabakası), derin (Buck) Fasyası, Tunika Albuginea (37). Deri, distalde glans penisin üzerine katlanarak sünnet derisini (prepisyum) oluşturur ve koronaya yapışır.

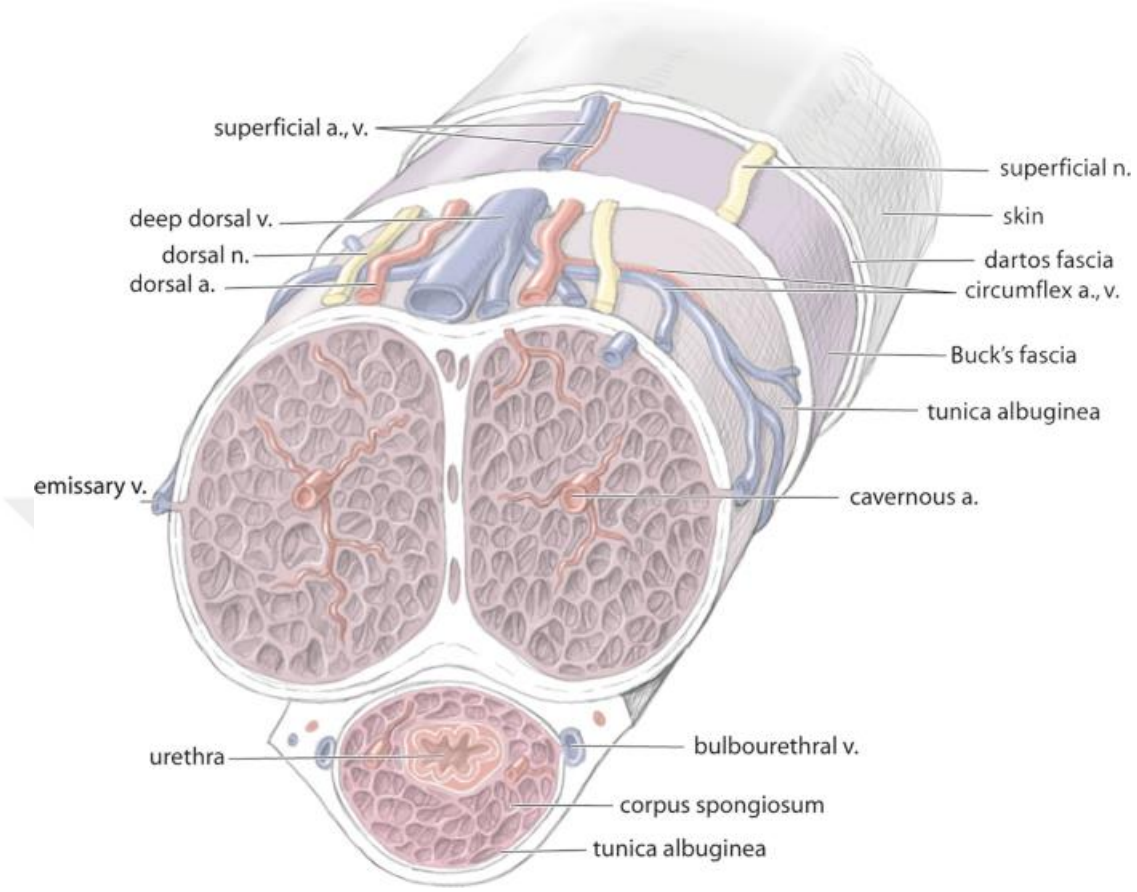
Buck fasyası, dorsalde her iki korpus kavernozumu çevrelerken, ventralde liflerini bölerek korpus spongiozumu da çevreler. Proksimalde, Buck fasyasının lifleri rektus kası kılıfının elastik ve kollajen liflerinden oluşan uzantılar ile birleşerek penisin fundiform ligamanını oluşturur. Distalde ise, pubisten gelen liflerle birleşerek penisin suspansuar ligamanını oluşturur. Daha derinlerde, Buck fasyası perinede tunika albuginea ile birleşir ve erektil dokunun kas yapısına kadar uzanır. Distalde ise, koronada glans penisin tabanıyla birleşir (38).

Tunika albuginea, düzensiz yapıda bulunan kollajen ve elastik liflerden oluşur. Bu yapı, penise elastikiyet, sertlik, güç ve dayanıklılık sağlar. Tunika albuginea iki tabakadan oluşur. Ancak, tunika albugineanın radyal dağılımı korpus spongiyozumda bulunmaz. Bu nedenle, ereksiyon sırasında, korpus spongiyozumda, korpus kavernozumdaki basınçtan düşüktür(36).

Emisser venler, tunikanın iç ve dış tabakası arasında kısa bir mesafe seyrettikten sonra, dış tabakayı oblik bir şekilde delerek çıkarlar. Bu şekilde, tunikanın dış tabakası ereksiyon sırasında venleri sıkıştırarak katkı sağlar. Dorsal arterin dalları ise, daha dik bir açıyla tunikayı geçerler ve periarteriyel fibroz kılıfla sarılıdırlar.

Korpora kavernozumun proksimal krusları, iki taraflı olarak iskiumun altında ayrı yapılar olarak başlar ve pubis altında birbirlerine bitişik olana kadar medial yönde hareket eder. Her biri fibröz bir tunika albuginea ile sarılmıştır ve kruslar bitiştiğinde medialde bir septumu paylaşırlar. Bu septum deliklidir ve penisteki kavernozal sinüslerin iletişimine izin verir. Korpora kavernozaların distal uçları, glans penis adı verilen ve kendisi de üretrayı çevreleyen korpus spongiosumun bir uzantısı olan yapı tarafından kapatılır. Buck fasyası eşleşmiş corpora cavernosa ve corpora spongiosum'u çevresel olarak sarmalar. Penisin ventral tarafında, korpus spongiosumu tamamen çevrelemek için iki yaprağa ayrılır. Şekil 2. Buck fasyasının bir uzantısı, penisi pubisin alt tarafına bağlayan suspensory ligamenti oluşturur. Buck fasyası, derin pelvik kas fasyasıyla birlikte devamlılık gösterir. Buck fasyasının yüzeyelinde ise Dartos fasyası bulunur ve bu fasya, Scarpa'nın karın fasyası ve Dartos'un skrotum fasyası ile devamlılık gösterir(36,39).

Korpus spongiozum, korpus kavernozumların ventralinde lokalizedir. Penisin bulbusundan sonra, distale doğru incelir ve sonunda genişleyerek şapka şeklini alır. Bu bölüm glans penis olarak adlandırılır. Penisin koronası glansın tabanını, penis şaftından ayırır. Korpus spongiosum perineal membrandan başlayarak tüm anterior üretrayı çevreler. Yapısı genel olarak korpus kavernozuma benzerdir. Ancak korpus spongiozumun sinüzoidleri daha geniştir ve tunikası daha incedir.



Şekil 2. Penis Anatomisi

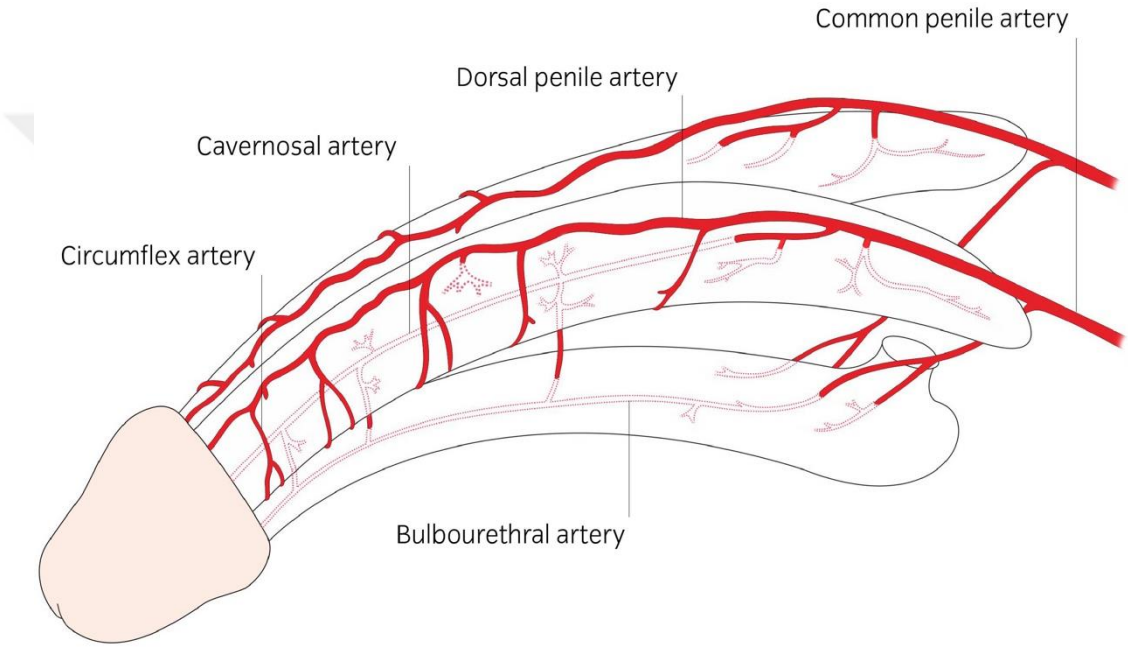
Kaynak: Hypospadias Surgery

2.2.1. Penisin Arterleri

Peniste üç çift ana arter bulunur: kavernozal, dorsal ve bulboüretral. Bu üç arter de internal pudendal arterin ortak bir dalından çıkar ve bu dal da internal iliak arterden gelir. Her iki tarafta, ilk dallanma ürogenital diyaframın dışında spongiosumun bulbusunda gerçekleşir ve bulbouretral arteri oluşturur. Bu arter daha sonra corpus spongiosumun saat 9 ve 3 pozisyonlarında yer alır. Daha sonra kavernöz arterler corpora cavernosa'ya penetre olmak için dallanır ve arterin geri kalanı derin dorsal arter olarak devam eder. Derin dorsal arter, ereksiyon sırasında glansın genişlemesine neden olurken, kavernozal arterler korporal genişlemeye yol açar. Her üç arter de glansın

yakınında distal olarak geniş bir anastomoz ağı sağlamak üzere iletişim kurar (40,46).

Penis derisi ayrı bir kaynaktan beslenir. Eksternal pudendal arterin dalları penisin dorsal ve lateral yönlerini beslerken, internal pudendal arterin dalları ise posterior skrotal arter aracılığıyla ventral penis ve skrotumu besler (47). Bu dallar Dartos fasyası içinde seyreder ve üretral rekonstrüksiyonda pediküllü deri fleplerinin kullanılmasını sağlar.



Şekil 3. Penis arterleri

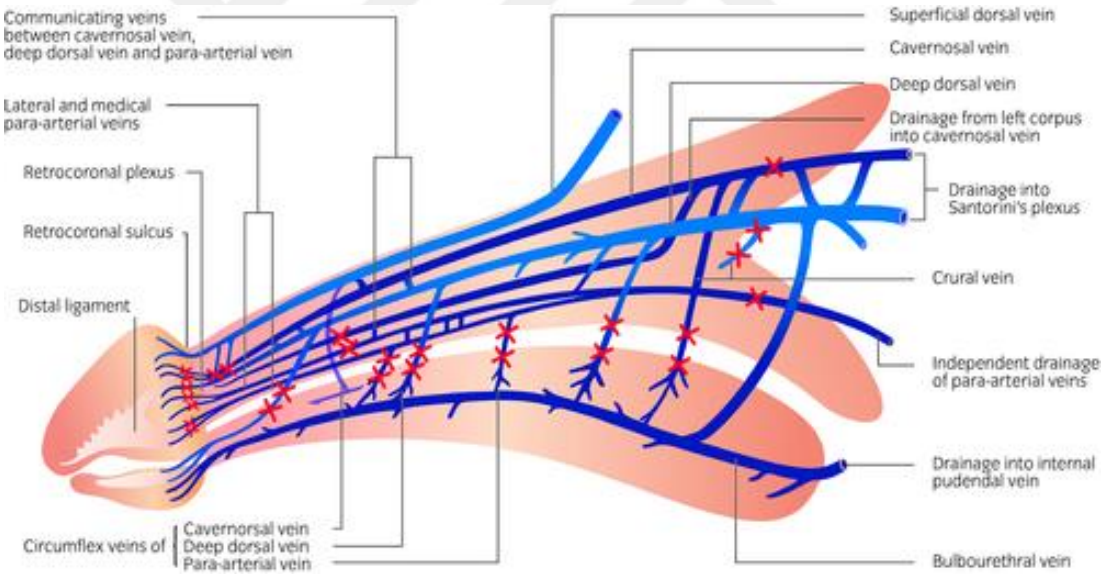
Kaynak: https://onlinelibrary.wiley.com/

2.2.2. Penis Venleri

Venöz drenaj, diğer birçok vücut sisteminde olduğu gibi arteriyel beslenmeye benzerlik göstermez. Eşleştirilmiş dorsal arteriyel sistemin aksine, tunika albugineanın üzerindeki Buck fasyasında dorsal arterler ve sinirlerle birlikte seyreden tek bir derin dorsal ven bulunur. Derin dorsal ven, emisser venler aracılığıyla corpora cavernosa'nın distal üçte ikisinden ve

sirkumfleks venler aracılığıyla corpus spongiosum'dan drenaj alır. Emisser venler, tunika albuginea içinden eğik olarak geçer ve ereksiyon sırasında penil şişkinlik için sıkıştırılabilirler. Derin dorsal ven daha sonra periprostatik pleksusa drene olur (48).

Son zamanlarda, derin dorsal venin hemen derininde, ancak tunika albugineanın üzerinde yer alan ve bağımsız olarak emisser ven drenajı alan küçük bir çift dorsal ven tespit edilmiştir. Bu damarlar kavernozal damarlar olarak adlandırılmıştır, ancak corpora cavernosa içinde bulunmazlar (45). Eski literatürde kavernozal venler, proksimal kruslar arasında yer alan ve korpora kavernozanın proksimal üçte birini drene eden kısa venler olarak tanımlanmıştır. Bu venler bulboüretral venlerle (proksimal spongiosumu drene eden) birleşerek internal pudendal vene açılır. Penis derisi ise yüzeysel dorsal ven yoluyla drene olur ve bu ven safen vene drene olur.



Şekil 4. Penis venleri

Kaynak: https://onlinelibrary.wiley.com/

2.2.3. Penis Lenfatikleri

Penisin deri lenfatikleri, yüzeyel inguinal ve subinguinal lenf nodlarına drene olur. Glans penisin lenfatikleri ise subinguinal ve eksternal iliak lenf nodlarına boşalır. Derin lenfatikler ise hipogastrik ve kommon iliak lenf nodlarına drenaj yapar.

2.2.4. Penis Sinirleri

Penisin innervasyonu hem otonomik, hem de somatiktir. Sempatik ve parasempatik lifler, spinal kord ve periferik ganglionlardan köken alarak kavernoz sinir aracılığılıyla korpus kavernozum ve korpus spongiosuma ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasların kasılmasını sağlar ve penil duyuyu ileten görevi üstlenirler. Pudendal sinirlerden kaynaklanan dorsal sinirler, dorsal arterler ve venlerle birlikte Buck fasyası içinde hareket ederek penis derisine duyusal innervasyon sağlarlar (40).

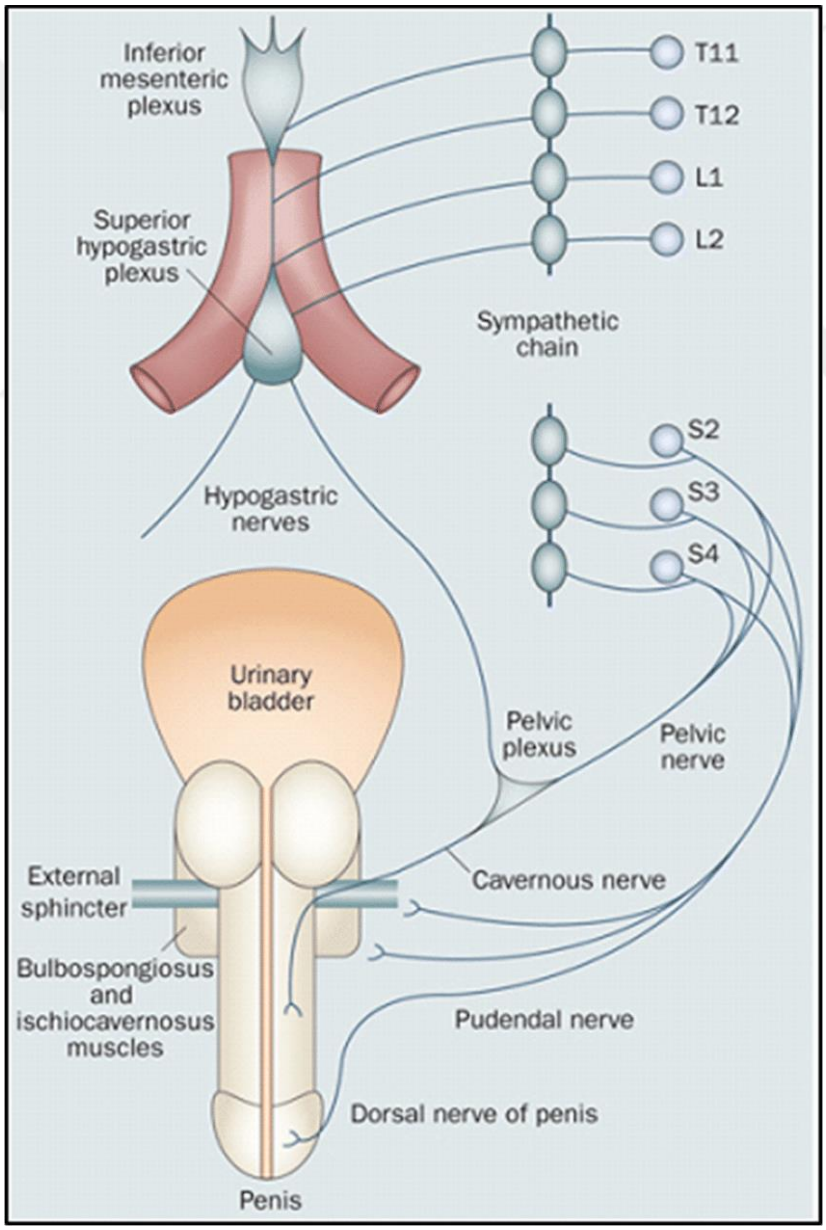
Sempatik sinir lifleri, medulla spinalisin aşağı torasik ve üst lomber bölgesinden çıktıktan sonra retroperitoneal olarak ilerlerler. Bu lifler, aortik bifurkasyonun altında yoğunlaşarak superior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluştururlar.

Sol ve sağ hipogastrik sinirler, superior hipogastrik pleksusutan ayrılarak distal yönde ilerler ve rektumun yan kenarlarında birleşerek inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar.

Pelvik pleksus, S2 ve S4 spinal kordda bulunan parasempatik nöronlardan da lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılır (48). Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri penis, alt üriner sistem ve rektumu innerve eder.

Pelvik pleksustan sonra kavernozal sinir adını alan lifler, korpus spongiosumları innerve eder. Üretra ve rektum arasında seyreden kavernozal sinir, üretranın yanında yer alan ürogenital diyaframa kadar ilerler. Ürogenital diyafram içinden geçerek, üretral sfinkterin 4–7 mm. uzağından delerek geçen sol ve sağ kavernoz sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantılar yapar ve daha sonra korpus kavernozumların dorsomedial bölgesinden kavernoz doku içine girer.

Penisin somatosensoryal lifleri glans, penis cildi, üretra ve korpus kavernozumdan başlar. Glans peniste ince miyelin tabakalı A-delta ve demiyelinize C liflerinin serbest uçları ve korpusküler reseptörler bulunur (49). Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur. Diğer sinir lifleri eklenerek pudental sinir adını alır. Ağrı, ısı ve dokunma pudental sinir aracılığı ile iletilir. Pudental sinir, saf somatik olmayıp aynı zamanda otonom sinir liflerini de içerir. İskiorektal fossada pudental arterle birlikte seyreden pudental sinir, medulla spinalisin S2-S4 bölgesine ulaşır. Bu noktada bulunan somatomotor Onuf nükleusundan köken alan ve pudental sinir aracılığıyla iletilen uyarılar iskiokavernoz kaslarını ve bulbokavernoz kaslarını da kontrol eder (48).



Şekil 5. Penis sinirleri

Kaynak: Nat Rev Urol

2.3. Ereksiyon Fizyolojisi

Ereksiyon terimi, eski Latincede "dik durma, kalkmak" anlamına gelen "erectio" kelime kökünden türetilmiş ve "dikme, dikilme, dikleşme" anlamına gelen Fransızca "érection" sözcüğünden alıntıdır (50). Başlangıçta, penis öncelikle sempatik uyarı altındadır ve flakon şeklinde bir durumdadır. Kavernozal sinüzoidler ve penil arterlerdeki düz kaslar tonik olarak kasılarak ereksiyon olmayan durumu korur. Bu sempatik uyarı, noradrenalin salınımıyla sağlanarak, günde ortalama 23 saat boyunca gevşekliği sürdürür. Cinsel uyarıya yanıt olarak bir dizi fizyolojik değişiklik meydana gelir - tümesans aşamaları:

1. Cinsel veya dokunsal uyarım, kavernöz sinirlerden nitrik oksit (NO) salınımına neden olarak düz kasların gevşemesine yol açar. Bu gevşeme, corpora cavernosa içindeki arteriyollerin ve arterlerin genişlemesiyle sonuçlanır (51).

2. Kavernozal sinüzoidler içinde kan birikerek subtunikal venöz pleksusu sıkıştırır ve venöz çıkışı azaltır (latent faz).

3. Korpora kavernozanın genişlemesi tunika albugineayı gerer. Korporal cisimleri drene eden emisser venler, tunika albugineanın iç sirküler ve dış longitudinal tabakaları arasında sıkışır (tümesans fazı).

4. İntrakavernozal basınç, kan korporalarda sıkıştıkça artar (100 mm Hg'ye kadar) ve oksijen içeriği yükselir (90 mm Hg'ye kadar), bu da penil ereksiyonun oluşmasına yol açar (tam ereksiyon fazı).

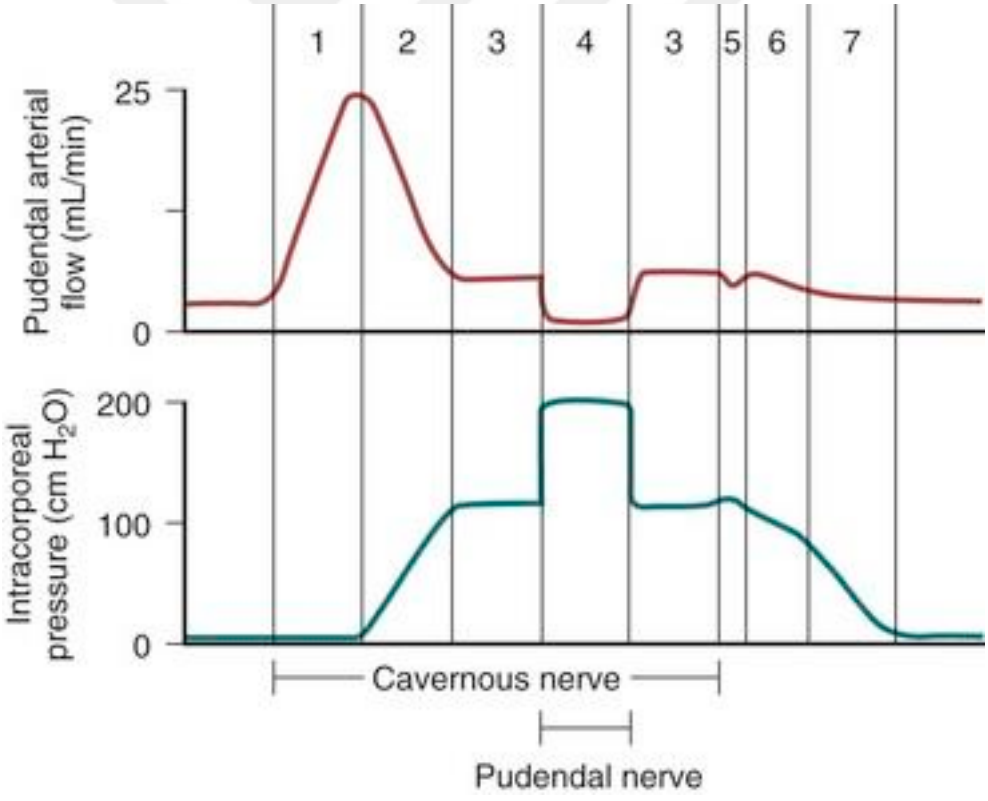
5. İntrakavernozal basınç, ischiocavernosus ve bulbocavernosus kaslarının kasılmasıyla daha da artar. Bu durum, glans dolgunluğuna ve suprasistolik intrakorporal basınçlarla ilişkilendirilen sert bir ereksiyona (rijit faz) neden olur.

Detümesans süreci, cinsel uyarımın sona erdiği veya orgazmın ardından meydana gelir. Bu süreç, detümesans köpek modellerinde incelenmiş olup, benzer bir sürecin insanlarda ereksiyon kaybına yol açtığı düşünülmektedir (52).

1. Kavernöz arterler, düz kas hücresi kasılması nedeniyle vazokonstriksiyona uğrar ve intrakavernozal basınç geçici olarak yükselir.

2. İntrakavernozal basınç, arteriyel girişin başlangıcına dönüşmesi ve venöz çıkışın başlamasıyla yavaşça azalır.

3. Emisser venlerin dekompresyonu ve venöz çıkışın tam olarak restorasyonu nedeniyle hızlı intrakavernozal basınç düşüşleri meydana gelir. Genellikle basınç %80 azalır.



Şekil 6. Ereksiyon Fazlarında Kan Akışı ve İntrakavernöz Basınç Değişiklikleri

Kaynak: https://abdominalkey.com

2.3.1. Ereksiyon Türleri

Penil ereksiyon, hem harici hem de dahili çeşitli uyaranlarla tetiklenebilir. Psikojenik ereksiyon, uyarıcının erotik olarak kortikal işlenmesini içeren işitsel, görsel veya genital olmayan dokunsal uyarımla tetiklenebilir. Refleksojenik ereksiyon ise cinsel organların dokunsal uyarılmasıyla otonom çekirdekler üzerinden kavernöz sinirlere giden bir refleks arkı aracılığıyla tetiklenir. Noktürnal ereksiyonlar ise uyku sırasında istemsiz olarak ortaya çıkar.

Psikojenik ereksiyon, omurilikten gelen sempatik tonusun kortikal inhibisyonuyla gerçekleşir ve alt omurilik hasarı olan hastalarda (T11'in altında) korunabilir (53).

Refleksojenik ereksiyonlar ise genellikle üst omurilik yaralanması olan bireylerde (T11'in üzerinde) korunur (53).

Noktürnal ereksiyonlar ise istemsiz olarak, özellikle hızlı göz hareketi uykusu sırasında meydana gelir.

2.3.2. Ereksiyonun Nöroanatomisi

2.3.2.1. Korteksten Omuriliğe

Pozitron emisyon tomografisi ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemedeki (fMRI) gelişmeler, bölgesel kan akışındaki değişiklikler yoluyla cinsel uyarılma sırasında harekete geçen beyin bölgelerinin görüntülenmesine izin vermiştir. Allen ve meslektaşları, genital bölgelere cinsel ve cinsel olmayan dokunuşlara yanıt olarak beynin somatosensoriyel bir haritasını oluşturmak için fMRI kullandılar (54). Glans veya şafta nazikçe dokunmak yüzeysel parasentral lobülün aktivasyonuyla sonuçlanırken, kuvvetli dokunuş aynı bölgedeki daha derin korteksi aktive etmiştir (54).

Poeppl ve meslektaşları, 20 beyin görüntüleme çalışmasının meta analizini derleyerek psikoseksüel ve fizyoseksüel uyarılma sırasında beyindeki aktivasyon bölgelerini incelemiştir (55). Bu analizde, penil ereksiyon ile pozitif korelasyon gösteren bölgeler arasında bilateral insular korteks, bilateral

klustra, sağ putamen, anterior midcingulate gyrus ve subgenual anterior cingulate gyrus yer aldığı bulunmuştur (55). Araştırmacılar, cinsel uyarımla birlikte karmaşık bir beyin aktivasyonu dizisinin gerçekleştiğini ve bu sürecin uyarılmaya ve ardından penis ereksiyonuna yol açtığını varsaymaktadır. Lateral prefrontal korteks ve hipokampus, belirli bir cinsel uyaranın bilişsel ve hafıza odaklı bir değerlendirmesinde rol oynayabilir. Daha sonra, bu uyaranın duyusal işlemesi temporo-oksipital korteks ve üst parietal loblarda gerçekleşir. Araştırmacılar, hipotalamus aracılığıyla gerçekleşen otonomik bir yanıtın, amigdala tarafından yaratılan cinsel dürtüye ve anterior insular korteksin aktivasyonuyla cinsel uyarılma farkındalığına yol açtığına inanmaktadır (55). Ayrıca, bazı temporal ve parietal lob bölgelerinin, cinsel uyarılma sırasında öz farkındalık veya iç gözlemle ilişkili alanların devre dışı bırakıldığı görülmektedir (55).

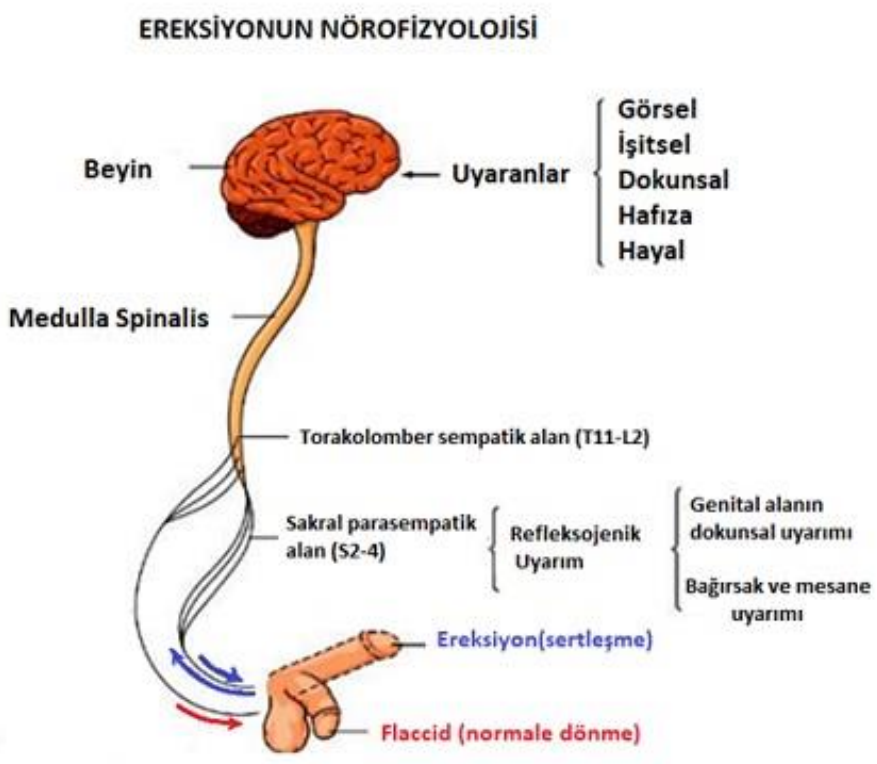
Hayvan çalışmaları, cinsel uyarılma için kontrol merkezleri olarak tanımlanan yapılar arasında medial amigdala, medial preoptik aprea (MPOA), hipotalamus içindeki paraventriküler çekirdek (PVN), nükleus akumbens, hipokampus, periaqueductal gri ve ventral tegmentum gibi limbik sistem içindeki yapılar bulunmuştur (56,59). Sıçanlarda yapılan deneyler, MPOA ve PVN'nin doğrudan elektriksel uyarımının ereksiyona yol açtığını göstermiştir (60,61). Ayrıca, sıçanlarda amigdala lezyonlarının psikojenik ereksiyonları ortadan kaldırdığı, PVN lezyonlarının ise psikojenik ereksiyonları geciktirdiği ve sayısını azalttığı görülmüştür. Ancak, refleksojenik ereksiyonlar bu model sistemlerin her ikisinde de korunmuştur (62,63).

fMRI çalışmaları, insan limbik sisteminin cinsel uyaranlara verdiği otonomik tepkileri düzenlemekte önemli bir rol oynadığını göstermektedir (55,64). Örneğin, görsel bir cinsel uyaran karşısında amigdala aktive olarak tepki verir ve belki de bu uyaranın gücünü değerlendirir. Redoute ve ekibi, psikojenik ereksiyon sırasında görsel ve işitsel uyarılara verilen yanıtla ilişkili olarak ön ve orta singulat gyrusun kan akışının arttığını gözlemlemişlerdir (65). Georgiadis ve meslektaşları ise dokunsal uyarılara bağlı olarak penis

ereksiyonu sırasında ön orta singulat korteks ve lateral hipotalamusun aktivasyonunu doğrulamışlardır (66).

Poeppl ve ekibi, putamenlerin öznel cinsel uyarılmayı, penis ereksiyonunu ve sonuç olarak boşalmayı birbirine bağlayan kortikostriatal döngüleri yönlendiren bir komuta merkezi olarak işlev görebileceğini öne sürmüşlerdir (55).

Özetlemek gerekirse, serebral kortekste aktivasyon, penise dokunsal uyarımın (parasentral lobül) veya görsel-işitsel uyarımların (bilaterally inferior temporal loblar) işlenmesiyle gerçekleşmektedir. Limbik sistem bölgeleri ise bu uyaranların bağlamsal veya duygusal olarak işlenmesinde ve buna bağlı olarak harekete geçme motivasyonunda rol oynamaktadır. Bu impulslar daha sonra periferik sinirler aracılığıyla psikojenik ereksiyonun başlatılmasını sağlamak için spinal ereksiyon merkezlerine (T11-L2 ve S2-4) iletilir.



Şekil 7. Ereksiyon Nörofizyolojisi

Kaynak: mjcmpjournal.com

.

2.3.2.2. Omurilikten Periferik Sinirlere

Omurilik içinde, genital bölgeye ereksiyon ve boşalmayı koordine etmek için üç farklı türde nöron bulunur. Bunlar sempatik (torakolomber), parasempatik (sakral) ve somatik (motor ve duyusal) nöronlardır. Sempatik nöronlar, ereksiyon sürecini engelleyen ve boşalmayı tetikleyen sinir sinyallerini ileten nöronlardır. Parasempatik nöronlar ise ereksiyonu tetikleyen ve sürdüren sinir sinyallerini ileten nöronlardır. Somatik nöronlar ise genital bölgedeki motor becerileri ve duyusal algıyı yönlendiren nöronlardır. Bu üç tür nöron birlikte çalışarak ereksiyon ve boşalma süreçlerini düzenler.

2.3.2.2.1. Otonomik Yolak

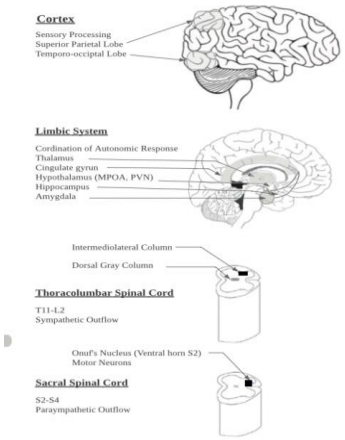
Sempatik sinir sistemi, intermediolateral hücre kolonu ve dorsal gri kolon gibi bölgelerde bulunan preganglionik nöron hücre gövdelerini içerir. Sempatik sinir lifleri, presinaptik sempatik sinir lifleri olarak adlandırılır ve T11'den L2'ye kadar olan segmentlerden sempatik zincir gangliyonlarına uzanır. Bu lifler daha sonra hipogastrik ve pelvik sinirler aracılığıyla pelvik (inferior hipogastrik) pleksusa geçer. Bu yol, detümesans (ereksiyonun sona ermesi) ve flasidite (gevşeme) durumlarından sorumludur.

Parasempatik sinir sistemi, fallusu içeren parasempatik nöronların hücre gövdelerini S2-4 sakral segmentlerinin intermediolateral hücre kolonunda bulundurur (68). Preganglionik parasempatik nöronlar bu bölgeden pelvik sinir yoluyla pelvik (inferior hipogastrik) pleksusa geçer. Daha sonra sempatik liflerle birlikte kavernöz sinirler yoluyla kavernöz düz kası innerve etmek üzere hareket ederler. Parasempatik stimülasyon, tümesans (ereksiyonun başlaması) ve sertleşmenin başlatılmasından sorumludur.

2.3.2.2.2. Somatik Yolak

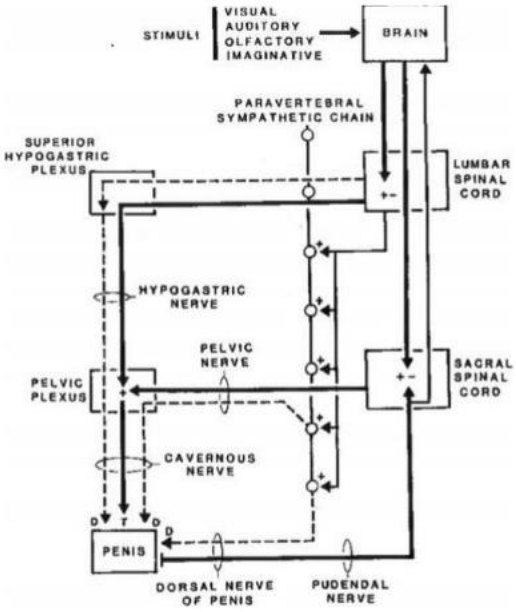
Motor sinir sistemi, somatik motor nöron hücre gövdelerini, özellikle S2 sakral segmenti olmak üzere sakral segmentlerin ventral boynuzunda bulunan Onuf çekirdeğinde içerir. Bu motor sinir lifleri, pudendal sinir yoluyla hareket ederek ischiocavernosus ve bulbospongiosus kaslarını innerve eder (68).

Duyusal sinirler: Penis derisi, glans (penis başı), üretra ve corpora cavernosa (penis içindeki süngerimsi dokular) boyunca bulunan duyusal reseptörler birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur. Bu duyusal reseptörler, dokunma ve sıcaklığa duyarlı reseptörlerin yanı sıra daha az yaygın olarak basınca duyarlı reseptörleri de içerir. Bu reseptörler, ince miyelinli A delta ve C liflerine bağlanır (69). Duyusal sinir lifleri glanstan (penis başı) kaynaklanır ve penisin dorsal sinirini oluşturmak üzere birleşir. Bu lifler, fallusun (penis) dorsumunda ilerleyerek 2 veya daha fazla anastomoz yapan ana dalda seyreder (70). Dorsal sinir, diğer periferik dallarla birleşerek S2-4 sinir kökleri aracılığıyla omuriliğe bağlanan pudendal sinirini oluşturur. Duyusal afferentler ayrıca hipogastrik sinir yoluyla torakolomber dorsal köklere gider. Bu duyusal afferent lifler, medial dorsal boynuzda ve lumbosakral omuriliğin dorsal gri kolonunda sonlanır (68). Ağrı, sıcaklık ve dokunma gibi duyusal uyaranlar, bu duyusal nöronlar tarafından spinotalamik ve spinoretiküler yollar aracılığıyla talamusa ve duyusal algılama için duyusal kortekse iletilir (71).



Şekil 8. Ereksiyon nöroanatomisi

Kaynak: MacDonald & Burnet



Şekil 9. Ereksiyon santral ve periferik yolakları

Kaynak: Baltimore: Williams and Wilkins

2.3.3. Moleküler Mekanizma

Corpora cavernosa'nın düz kas hücreleri, hücre içi kalsiyum (Ca+2) ve Rho kinaz aktivasyonu yoluyla tonik bir şekilde kasılmış durumda tutulur. Bu kasılmayı sağlamak için norepinefrin ve diğer vazokonstriktör agonistler (endotelin 1, prostaglandin F2α, anjiyotensin II ve TXA2), ilgili G proteinlerini aktive ederek reseptörler üzerinde etki gösterir. Örneğin, anjiyotensin II anjiyotensin tip I reseptörlerine bağlanarak RhoA/Rho-ilişkili protein kinaz (ROCK) yolunu aktive eder ve NADPH oksidazı aktive ederek NO kullanılabilirliğini azaltan reaktif oksijen türleri oluşturur (72).

Norepinefrin, postsinaptik α adrenerjik reseptörlere bağlanır ve endotel hücrelerinden salınan endotelin 1 ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ gibi $G_q/11$ proteinini aktive eder. $G_q/11$ protein fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol trifosfat (IP_3) ve 1,2-diasilgliserol oluşturur. IP_3, endoplazmik retikuluma bağlanarak Ca^{+2} açığa çıkmasını sağlar. Hücre içindeki artan Ca^{+2} konsantrasyonu, Ca^{+2} iyonlarının kalmoduline bağlanmasını tetikler. Bu etkileşim, kompleksin

konfigürasyonunda değişikliklere neden olur ve miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) ile bağlanma afinitesini artırır. Bu noktada, MLCK aktive olur ve mevcut ATP ile birleşerek miyozin hafif zincirini fosforile eder. Bu fosforilasyon olayı, aktin ve miyozin arasında çapraz köprü döngüsünün başlatılmasına ve sonucunda kas liflerinin kasılmasına yol açar. Bu süreç, kasların kasılma ve kasılma gevşeme döngüsünü sağlayan önemli bir adımdır.

Miyozin hafif zincirini defosforile eden enzim, miyozin hafif zincir fosfataz (MLCP) olarak adlandırılır ve bu enzim ROCK tarafından düzenlenir. ROCK, MLCP'yi fosforile ederek fosfataz aktivitesini inhibe eder. Bu inhibisyon, aktin ve miyozin arasındaki çapraz köprü döngüsünün gevşemesini sağlar, bu da kas liflerinin gevşemesine ve düz kas kasılmasının azalmasına neden olur. ROCK ayrıca, aktin-miyozin etkileşimini daha düşük intrasitozolik Ca^{+2} seviyelerine duyarlı hale getirir. Bu durum, düz kasların gevşemesini teşvik eder. Bu mekanizma sayesinde, ROCK düz kasların gevşemesini ve gevşeme durumunu kontrol ederek kas fonksiyonunu düzenler (73). Ereksiyon, kavernöz sinirlerin uyarılmasıyla başlayan bir süreçtir ve nörojenik yanıt için hem Ca^{+2} bağımlı (depolarizasyon) hem de Ca^{+2} bağımsız (sensitizasyon) mekanizmaları içerir. Ca^{+2} duyarlılaştırma mekanizması, kavernöz sinirlerdeki nöronal nitrik oksit sentazın (nNOS) fosforilasyonuyla ilişkilidir. Bu mekanizma, sürekli bir nöronal nitrik oksit (NO) salınımını yönlendirir. NO, guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini tetikler.

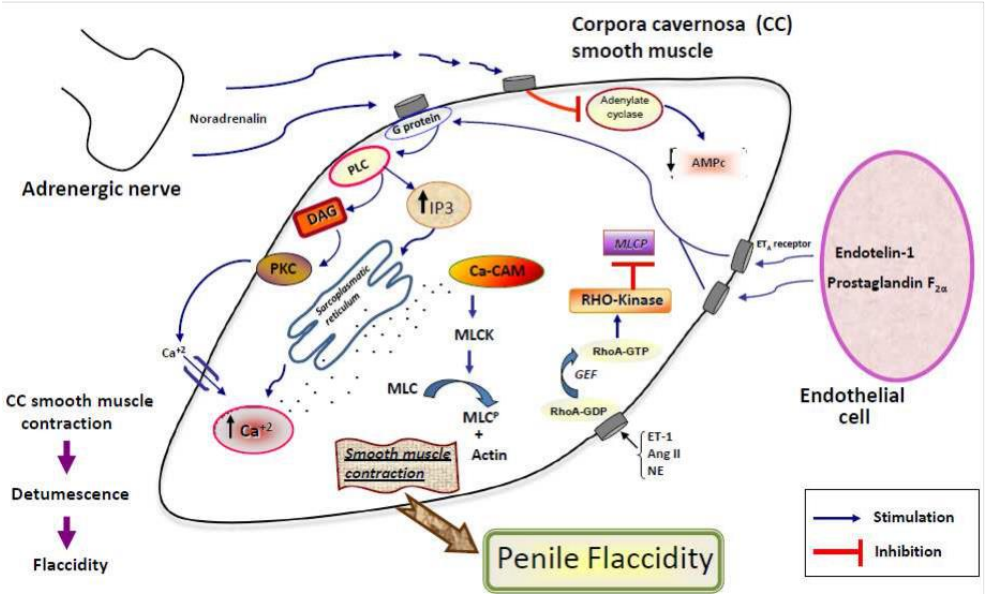
cGMP seviyesi, guanilat siklaz aktivitesi ve fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimi arasındaki dengeye bağlıdır. PDE5, cGMP'yi parçalayarak azaltırken, guanilat siklaz ise cGMP üretir. Bu denge, ereksiyon sürecinde önemlidir.

PDE5 inhibitörleri, örneğin sildenafil gibi ilaçlar, PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP'nin parçalanmasını engeller. Bu, kavernöz dokudaki cGMP seviyesini artırır ve ereksiyonu güçlendirir. Bu ilaçlar, ereksiyon sorunları yaşayan kişilere reçete edilir ve kavernöz dokunun gevşemesini destekler.

Protein kinaz G (PKG), siklik guanozin monofosfat (cGMP) tarafından aktive edilen bir enzimdir. PKG, düz kas gevşemesini sağlamak için çeşitli mekanizmaları etkileyerek çalışır. Bu mekanizmalardan bazıları ROCK'un inhibisyonu ve miyozin hafif zincir fosfatazının (MLCP) uyarılmasıdır (74). PKG'nin aktivasyonu, düz kas hücrelerindeki çapraz köprü döngüsünün gevşemesine ve kasın gevşemesine yol açar.

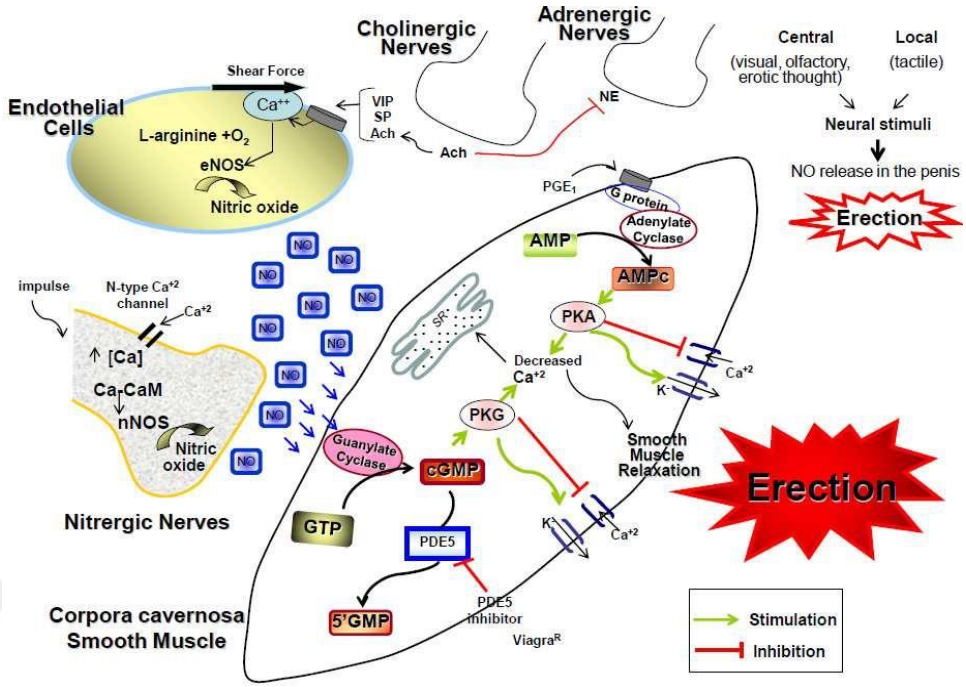
Serin protein kinaz AKT, artan kan akışı tarafından uyarıldığında upregüle olur. Bu durum, vasküler endotelde bulunan nitrik oksit sentazı (eNOS) fosforile eder. Ayrıca, nöronlarda bulunan nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) da fosforile edilir. Fosforile eNOS ve nNOS, nitrik oksit (NO) üretimini uzatır (75,76).

NO, cGMP sentezini uyararak PKG'nin aktivasyonunu artırır. Bu nedenle, serin protein kinaz AKT'nin aktivasyonu ve fosforile eNOS ve nNOS tarafından uzatılan NO üretimi, cGMP seviyelerini artırarak PKG aktivasyonunu güçlendirir. Bu mekanizmalar, ereksiyon sürecinin sürdürülmesinde önemli rol oynar.



Şekil 10. Flasidite: moleküler aktivite

Kaynak: https://cdn.intechopen.com



Şekil 11. Ereksiyon: moleküler aktivite

Kaynak: https://cdn.intechopen.com

2.4. Erektil Disfonksiyon

Yetersiz penis ereksiyonu, veya daha yaygın olarak bilinen adıyla erektil disfonksiyon, bir erkeğin yeterli bir penis ereksiyonu elde edememesi veya sürdürememesi durumunu ifade eder. Bu klinik bozukluk, eski Mısır yazıtlarında bile 5000 yıldan daha eski bir tarihe sahip olan erkeklerde zayıf penis ereksiyonu hakkındaki açıklamalarla erken tarihsel kaynaklarda tanımlanmıştır (79,80).

1998 yılı, erektil disfonksiyon tedavisi için ilk etkili oral ilaç olan sildenafil sitratın piyasaya sürüldüğü bir dönüm noktasıdır. Sildenafil, seçici fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5I) olarak bilinen iyi karakterize edilmiş bir ilaç grubuna aittir (82-86). Bu ilaçlar, penil kavernöz dokularda nitrik oksit (NO) düz kas gevşemesinin temel rolünün kavramsal olarak anlaşılması üzerine geliştirilmiştir.

Bu ilaçlar, penisteki düz kas hücrelerinde NO salınımını artırarak çalışır. NO, düz kasları gevşeterek kan akışını artırır ve penisin ereksiyonunu sağlar.

PDE5 enzimi, cGMP'nin parçalanmasından sorumludur. PDE5 inhibitörleri, bu enzimi inhibe ederek cGMP seviyelerini artırır ve ereksiyonun sürdürülmesini sağlar (87,88,89).

NO'nun penis dokusunda düz kas gevşemesi sinyalindeki önemi, erkeklerde cinsel işlev bozukluğuna odaklanan araştırmaların büyük ölçüde genişlemesine yol açmıştır. NO'nun peniste düz kas gevşemesini sağlayan etkisi, ereksiyonun temel fizyolojik mekanizmalarından biridir. NO, penisin kavernöz dokusunda bulunan düz kas hücrelerinde salınır ve bu hücrelerin gevşemesine yol açarak kan akışının artmasını sağlar.

2.4.1. Erektil Disfonksiyon Epidemiyolojisi

Öncelikle belirtmek gerekir ki, erektil disfonksiyon (ED), genellikle 40 yaş ve üstü erkekleri etkileyen yaygın bir tıbbi bozukluktur (90). Son zamanlarda yapılan kapsamlı bir analiz, Uluslararası Cinsel Tıp Danışma Komitesi tarafından yayınlanan çalışmalara dayanarak, erektil disfonksiyon prevalansını değerlendirmiştir. Bu analize göre, erektil disfonksiyon prevalansı, 40 yaşından genç erkeklerde %1 ila %10 arasında değişmektedir. 40 ile 49 yaş arasındaki erkeklerde, prevalans oranı %2 ile %9 arasında değişmektedir. 60 ile 69 yaş arasındaki erkeklerde ise bu oran %20 ila %40 arasında yükselmektedir. 70 yaşından daha büyük erkeklerde ise erektil disfonksiyon prevalansı %50 ila %100 arasında değişmektedir (91-95). Önemli bir popülasyon temelli çalışma olan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması'nın uzun vadeli takip araştırması, erektil disfonksiyonun kaba insidansını değerlendirmiştir. Bu çalışmaya göre, her 1000 erkek yılında erektil disfonksiyon insidansı 26 olarak bulunmuştur (96). Yaşla birlikte, bu sayı artmış ve 60-69 yaş arası erkeklerde 1000 erkekte 46'ya ulaşmıştır.

Ayrıca, dünya çapındaki erektil disfonksiyon yaygınlığının 2025 yılına kadar 322 milyon vakaya ulaşacağı tahmin edilmektedir (97,98). Bu tahmin, erektil disfonksiyonun giderek artan bir sağlık sorunu olduğunu ve yaşlanan nüfusta önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Bu durum, artan yaşam

süresi ve daha sağlıklı yaşlanma trendleriyle birlikte, erektil disfonksiyonun daha fazla dikkate alınması gereken bir konu olduğunu göstermektedir.

Çeşitli kesitsel ve boylamsal çalışmalar, erektil disfonksiyonun gelişimini çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirmiştir. Bu çalışmaların bulgularına göre, erektil disfonksiyon diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), metabolik sendrom, depresyon ve alt idrar yolu semptomları gibi durumlarla ilişkili olabilir (99-105).

Ayrıca, bazı epidemiyolojik çalışmalar, erektil disfonksiyonun kardiyovasküler hastalığın bir belirteci olabileceğini bildirmiştir (100,103,105). 2011 yılında yapılan bir meta-analiz, 12 prospektif kohort çalışmasının verilerini bir araya getirerek, erektil disfonksiyonun sadece kardiyovasküler hastalıkla değil, aynı zamanda koroner kalp hastalığı, inme ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artışla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir (107).

Diğer çalışmalarda elde edilen bulgular, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin erektil disfonksiyonun önemli belirleyicileri olabileceğini göstermektedir. Sigara içmek, obezite ve fiziksel aktivitenin sınırlı olması veya hiç olmaması gibi faktörler, erektil disfonksiyon riskini artırabilir (107-109). Aynı şekilde, birçok çalışma, yaşam tarzı alışkanlıklarının kapsamlı bir şekilde değiştirilmesiyle, yani diyetin değiştirilmesi ve egzersizin teşvik edilmesiyle erektil disfonksiyonun iyileşebileceğini göstermiştir (109-113). Sağlıklı bir beslenme planı ve düzenli fiziksel aktivite, kan akışını artırarak erektil fonksiyonu destekleyebilir ve risk faktörlerini azaltabilir.

2.4.2. .Erektil Disfonksiyon Patofizyolojisi

Cinsel işlevin normal şekilde gerçekleşmesi, psikolojik, endokrin, vasküler ve nörolojik sistemlerin uyumlu bir şekilde işbirliği yapmasını gerektiren biyopsikososyal bir süreç olarak tanımlanmıştır (115). Erektil disfonksiyon, genellikle psikojenik, organik veya karışık (psikojenik ve organik faktörlerin bir

arada bulunduğu) olarak sınıflandırılır. Psikojenik erektil disfonksiyon, psikolojik faktörlerin (örneğin, performans anksiyetesi) baskın olduğu durumları ifade eder. Organik erektil disfonksiyon ise nörojenik (sinirsel), hormonal, arteriyel (damarlarla ilgili), kavernozal (penis dokularıyla ilgili) veya ilaca bağlı faktörlerin neden olduğu durumları ifade eder.

Erektil disfonksiyonun başlıca organik nedenleri
Nörojenik - Merkezi (beyin veya omurilik): örneğin, beyin hasarı, multipl skleroz ve omurilik yaralanması - Periferik: afferent (duyusal nöropati, örneğin diabetes mellitus ve diğer çeşitli nedenlere bağlı polinöropati) - Efferent (otonom nöropati veya radikal pelvik cerrahi sonrası)
Endokrinolojik - Diabetes mellitus, hipogonadizm ve hiperprolaktinemi
Vaskülojenik - Arteriyel: makro veya mikro anjiyopati (örn. ateroskleroz ve travma) - Venöz: korporal veno-tıkayıcı mekanizmanın başarısızlığı - Sinüzoidal: gevşemede başarısızlık (örn. fibrozis)
İlaç kaynaklı depresyon - İlaçlar: örneğin, bazı antihipertansifler, antidepresanlar, antiandrojenler ve majör trankilizanlar - Sigara içimi, alkolizm ve eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımı (örneğin, marihuana ve eroin)
Sistemik hastalıklar ve genel sağlık durumu - Örneğin, karaciğer, böbrek, solunum ve kardiyovasküler hastalıklar
Lokal penil (kavernöz) faktörler - Örneğin priapizm sonrası veya başka nedenlere bağlı kavernöz fibrozis, Peyronie hastalığı ve penis kırığı

Tablo 1. Ereksiyon disfonksiyon organik nedenler

Kaynak: Rany Shamloul, Hussein Ghanem

2.4.2.1. Psikojenik Erektil Disfonksiyon

Psikolojik faktörler, bazı erektil disfonksiyon vakalarında tek başına veya organik nedenlerle birlikte önemli bir rol oynar. Performans anksiyetesi (cinsel ilişki sırasında başarısız olma korkusu) önemli bir psikojenik faktördür (116). Erektil disfonksiyonla ilişkili psikolojik faktörleri açıklayan tarihsel teoriler,

erkekleri cinsel işlev bozukluğuna yatkın hale getiren çeşitli gelişimsel, bilişsel, duygusal ve kişilerarası faktörleri tanımlamıştır (116).

Günümüzde, psikojenik erektil disfonksiyonun öncelikle bir grup hazırlayıcı, tetikleyici ve sürdürücü faktörle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hazırlayıcı faktörler, çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimler, cinsel bilgisizlik veya olumsuz inançlar gibi faktörleri içerebilir. Tetikleyici faktörler, stres, ilişki sorunları, iş veya mali sorunlar gibi çevresel stresörler olabilir. Sürdürücü faktörler ise performans kaygısı, cinsel ilişkiyle ilişkili negatif deneyimlerin tekrarlanması gibi faktörleri içerir.

Psikojenik erektil disfonksiyon gelişimi ile ilgili faktörler
Predispozan faktörler - Travmatik geçmiş deneyimler - Sıkı yetiştirme - Yetersiz cinsel eğitim - Fiziksel ve ruhsal sağlık sorunları
Tetikleyici faktörler - Akut ilişki sorunları - Aile veya sosyal baskılar - Hamilelik, doğum veya iş kaybı gibi önemli yaşam olayları
Koruma faktörleri - İlişki Sorunları - Fiziksel veya ruhsal sağlık sorunları - Çeşitli kaynakların mevcudiyeti hakkında bilgi eksikliği tedavi seçenekleri
Not: Dini ve kültürel farklılıklar psikojenik erektil disfonksiyon gelişimini etkileyen faktörleri etkileyebilir.

Tablo 2. Ereksiyon disfonksiyon psikojenik faktörler

Kaynak: Rany Shamloul, Hussein Ghanem

2.4.2.2. Nörojenik Erektil Disfonksiyon

Nörolojik bozukluklar; multipl skleroz, temporal lob epilepsisi, Parkinson hastalığı, inme, Alzheimer hastalığı ve omurilik yaralanması gibi durumlar, sıklıkla erektil disfonksiyonla ilişkilendirilir (117). Özellikle radikal pelvik ameliyatlar (örneğin, radikal prostatektomi) geçiren hastalarda, kavernöz sinir

hasarı ve buna bağlı olarak nörojenik erektil disfonksiyon riski yüksektir. Ancak, son cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, postpelvik cerrahi erektil disfonksiyon insidansını önemli ölçüde azaltmıştır (118).

2.4.2.3. Endokrinolojik Erektil Disfonksiyon

Androjenler, cinsel arzunun artırılmasında ve uyku ile ilişkili yeterli ereksiyonun sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, görsel olarak uyarılan ereksiyonlar üzerinde sınırlı bir etkiye sahiptirler. Ayrıca, testosteronun penis içinde NO sentaz (NOS) ve PDE5 ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli olduğu bilinmektedir (119). Testosteron eksikliği veya hipogonadizm, son zamanlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (120). Hiperprolaktinemi, düşük testosteron seviyelerine bağlı olarak cinsel işlev bozukluğuna neden olabilir. Artan prolaktin seviyeleri, gonadotropin salgılayıcı hormonların inhibisyonuna neden olarak, luteinleştirici hormonun salgılanmasını azaltır ve bu da testosteron salınımını etkiler.

2.4.2.4. Vaskülojenik Erektil Disfonksiyon

Penil arter yetmezliğiyle ilişkilendirilen birçok yaygın risk faktörü bulunmaktadır, bunlar ateroskleroz, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, diabetes mellitus ve pelvik radyasyon gibi durumları içerir (121). Endotel disfonksiyonu, arteriyojenik erektil disfonksiyonun ortak nedeni olan birçok vasküler risk faktörünün temelinde yatan bir durumdur (122). Diğer çalışmalar, hipertansiyonu olan hastalarda erektil disfonksiyon insidansının ve prevalansının %68'e kadar ulaşabileceğini göstermiştir (122-124). Erektil disfonksiyon, yüksek total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve dyüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi lipoprotein düzeyleri ile ilişkilidir. Ancak, diyet önlemleri veya statin uygulamasıyla kolesterol düzeyleri düşürüldüğünde, erektil disfonksiyonun iyileştiği gözlemlenmiştir (120). Diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve sigara kullanımı da

koroner arter hastalığı (KAH) ve erektil disfonksiyon için güçlü risk faktörleridir

Mevcut Princeton III konsensüs kılavuzları, erektil disfonksiyonun koroner kalp hastalığı (KVH) ve özellikle koroner arter hastalığı (KAH) için güçlü bir belirleyici olduğunu kabul etmektedir (125). KVH ve erektil disfonksiyon arasındaki ilişki, bir çalışmada erektil disfonksiyonun yüksek riskli kardiyovasküler hastalarda advers kardiyovasküler olayların güçlü bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (126). Önemli bir çalışmada, Inman ve meslektaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, düzenli cinsel partneri olan ve bilinen bir KAH'ı olmayan 1400'den fazla toplum içinde yaşayan erkeklerin 10 yıl boyunca iki yılda bir erektil disfonksiyon varlığı açısından tarandı. Bu çalışma, 10 yıllık takip süresi boyunca erkeklerin %11'inde yeni KAH geliştiğini, bunların yaklaşık %15'inin miyokard enfarktüsü, %79'unun anjiyografik anomaliler ve %6'sının ani ölüm nedeniyle olduğunu ortaya koymaktadır. Kümülatif KAH insidansı, hasta yaşından güçlü bir şekilde etkilenir. Erektil disfonksiyonu olmayan erkekler için 1000 kişi-yıl başına KAH insidans yoğunlukları şu şekildedir: 0,94 (40-49 yaş), 5,09 (50-59 yaş), 10,72 (60-69 yaş) ve 23,30 (70 yaş ve üzeri). Erektil disfonksiyonu olan erkekler için ise 1000 kişi-yıl başına KAH insidans yoğunlukları şu şekildedir: 48,52 (40-49 yaş), 27,15 (50-59 yaş), 23,97 (60-69 yaş) ve 29,63 (70 yaş ve üzeri). Bu çalışmanın en önemli bulgusu, erektil disfonksiyonun 60 yaşından genç erkeklerde ortaya çıktığında, gelecekteki kardiyak olay riskinde belirgin bir artışla ilişkili olmasıdır. Bunun neden genç erkeklerde görüldüğüne dair kesin bir açıklama bulunmamaktadır (100). Inman ve meslektaşları (100), erektil disfonksiyonun koroner arter hastalığı (KAH) ile aynı risk faktörlerini paylaştığını ve endotel disfonksiyonunun her iki hastalıkta da önemli bir patolojik değişiklik olduğunu öne sürmüştür. Erektil disfonksiyon ve KAH'a yol açabilen endotel disfonksiyonunun gelişiminde rol oynayan diğer olası mekanizmalar arasında disfonksiyonel L-arginin-Nitrik Oksit (NO) yolu, artmış periferik sempatik aktivite, vasküler yapısal değişikliklerle birlikte vasküler dilatasyon kapasitesinin azalması ve artmış inflamatuar mediatörler yer almaktadır (120-124). Montorsi ve meslektaşları (127) bu fenomenin kan

damarlarının çapıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Penil arterler, 1-2 mm çapında küçükken, proksimal sol ön inen koroner arter 3-4 mm çapındadır. Bu nedenle, eşit büyüklükte bir aterosklerotik plak, penil arterlerde daha hızlı bir şekilde erektil disfonksiyon şikayetine yol açabilirken, aynı miktardaki plak koroner arterde anjina neden olana kadar büyümesi daha uzun sürebilir. Yetersiz venöz oklüzyon, vaskülojenik erektil disfonksiyonun başka bir önemli nedenidir (128). Bu durum, kavernöz dokuyu drene eden büyük venöz kanalların gelişmesi sonucunda ortaya çıkabilir. Ayrıca, Peyronie hastalığı gibi tunika albugineadaki ciddi dejeneratif, fonksiyonel veya anatomik değişikliklerden kaynaklanabilir (129).

2.4.2.5. İlaç Kaynaklı Erektil Disfonksiyon

Erektil disfonksiyon gelişiminde en sık rol oynayan ilaç sınıfları arasında psikotropik ilaçlar ve antihipertansifler bulunmaktadır. Antidepresanlar, özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve venlafaksin gibi ilaçlar, önemli bir erektil disfonksiyon riski taşırlar (130). Psikotropik ilaçlar arasında, risperidon ve olanzapin gibi antipsikotikler, erektil disfonksiyona en sık neden olan ilaçlardır (131). Antihipertansif ilaçlar arasında, tiyazidler ve ardından β-blokerler, en yaygın erektil disfonksiyona neden olan ilaç gruplarıdır; α-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri ise bu riski daha az taşıyan ilaçlar arasındadır (132). Statinler de erektil disfonksiyon riskiyle ilişkilendirilmiştir. Tablo 3, en yaygın erektil disfonksiyona neden olabilecek ilaç gruplarını listelemektedir.

Erektil disfonksiyon ile yaygın olarak ilişkilendirilen ilaçlar ve eğlence amaçlı maddeler
Antiandrojenler - Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (leuprolid, goserelin, lupron ve zoladex) - Kemoterapi (siklofosfamid ve busulfan) - Flutamid - Ketokonazol - Spironolakton - H2 blokerleri - Simetidin
Antihipertansifler - Tiyazidediüretikler - β blokerler - Kalsiyum kanal blokerleri
Antiaritmikler - Digoksin - Amiodaron - Disopiramid
Statinler - Atorvastatinin erektil fonksiyon üzerindeki etkileri hakkında tartışmalı kanıtlar vardır
Psikotropik ilaçlar - Trisiklik antidepresanlar - Seçici serotonin geri alım inhibitörleri - Fenotiyazinler - Butirofenonlar
Eğlence amaçlı maddeler - Marijuana - Opiatlar - Kokain - Nikotin - Alkol

Tablo 3. Ereksiyon disfonksiyona neden olan ilaçlar

Kaynak: Rany Shamloul, Hussein Ghanem

2.4.2.6. Yaşlanma, yaşam tarzı faktörleri ve sistemik hastalıklara bağlı erektil disfonksiyon

Epidemiyolojik çalışmalar, yaşın erektil disfonksiyon için temel bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Erektil disfonksiyonun yaygınlığı ve şiddeti yaşla birlikte artmaktadır. Massachusetts Erkek Yaşlanma çalışmasında, erkeklerin %39'u 40 yaşına kadar bir dereceye kadar erektil disfonksiyon yaşadığı belirlenmiştir. Erektil disfonksiyon prevalansı yaşla birlikte artmış ve 70 yaşına gelindiğinde erkeklerde %67'ye ulaşmıştır. Bu ilişki, diğer büyük ölçekli çalışmalarda da doğrulanmıştır. İspanyol erkeklerin yer aldığı bir çalışma (135) ve Orta Doğulu erkeklerin yer aldığı başka bir çalışma (136), artan yaşla birlikte erektil disfonksiyon prevalansının ve şiddetinin arttığını göstermiştir.

Tip 2 diyabet, erektil disfonksiyon için ikinci en yaygın risk faktörüdür ve diyabetli bireylerin %50-75'inde görülmektedir. Diyabetli bireylerde erektil disfonksiyon, diyabeti olmayanlara göre üç kat daha sık görülür (%49.3'e karşı %15.6) (108). Erektil disfonksiyon, diyabetin ilk belirtisi olarak hastaların %12'sinde ortaya çıkabilir (137). Hareketsiz bir yaşam tarzı, sigara, alkol veya uyuşturucu kullanımı, uyku bozuklukları, obezite ve metabolik sendrom gibi faktörlerin hepsi erektil disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir (Tablo 4) (138-141). Ayrıca, kronik böbrek hastalıkları (142), karaciğer hastalıkları (143) ve akciğer hastalıkları (116) gibi kalıcı zayıflatıcı tıbbi durumlar da erektil disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir.

Erektil disfonksiyon ile ilişkili risk faktörleri ve komorbiditeler
Yaş
Kötü fiziksel ve psikolojik sağlık
Yaşam tarzı faktörleri - Hareketsiz yaşam tarzı - Obezite - Sigara içmek - Alkol kötüye kullanımı - Eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımı (örneğin, marihuana ve eroin)
Metabolik risk faktörleri ve metabolik sendrom - Diabetes mellitus - Hipertansiyon - Dislipidemi - Hipogonadizm

Tablo 4. Erektil disfonksiyon ile ilişkili risk faktörleri ve komorbiditeler

Kaynak: Rany Shamloul, Hussein Ghanem

2.5. Erektil Disfonksiyon Tanısı

Bugün, erektil disfonksiyon şikayeti olan hastaların değerlendirilmesinde hedefe yönelik bir yaklaşım benimsenmesi konusunda bilimsel bir fikir birliği vardır (145-148). Erektil disfonksiyon değerlendirmesinin temel hedefleri şunlardır: gerçekten erektil disfonksiyon olup olmadığını doğrulamak, bozukluğun nedenini belirlemek, erektil disfonksiyonla ilişkili risk faktörlerini ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden eşlik eden bozuklukları tespit etmek.

2.5.1. Anamnez Alınması

Erektil disfonksiyonun tanısında temel dayanak noktası, yeterli ve kapsamlı bir cinsel ve tıbbi öykünün alınmasıdır. İlk ziyaret sırasında hekimin hastanın kendi cinsel performansını değerlendirmesine ve seks hakkındaki genel tutum ve bilgisine odaklanarak ayrıntılı bir psikososyal öykü almalıdır. Erektil disfonksiyon değerlendirmesi sırasında hastanın partneriyle de görüşülmesi genellikle tavsiye edilir. Nadiren, tıbbi öykü karmaşık psikolojik sorunları ortaya çıkarabilir ve psikiyatrik bir değerlendirme için sevk gerekebilir.

Zayıf ereksiyondan şikâyet eden hastalar, aslında erken boşalmadan muzdarip olabilirler. Erektil disfonksiyonda ereksiyon kaybı orgazmdan önce gerçekleşirken, erken boşalmada daha sonra gerçekleşir. Erektil disfonksiyonun ana nedeninin organik mi yoksa psikojenik mi olduğunun değerlendirilmesi de önemlidir. Sabah veya gece sert ereksiyonların varlığı veya herhangi bir cinsel düşüncede sert ereksiyonların oluşması, genellikle psikojenik bir neden olduğunu düşündürür (149). Ani başlangıçlı, aralıklı seyirli veya kısa süreli erektil disfonksiyon da psikojenik faktörleri akla getirebilir. Tersine, kademeli başlangıçlı, ilerleyici seyirli veya uzun süreli erektil disfonksiyon ağırlıklı olarak organik bir neden olduğunu düşündürür. Alkol, tütün veya yasadışı uyuşturucu kullanımı ve azalmış veya değişmiş cinsel istek dahil olmak üzere ilgili uyuşturucu geçmişi de gözden geçirilmelidir. Geçmişteki tıbbi ve cerrahi rahatsızlıklar da ayrıntılı olarak incelenmelidir.

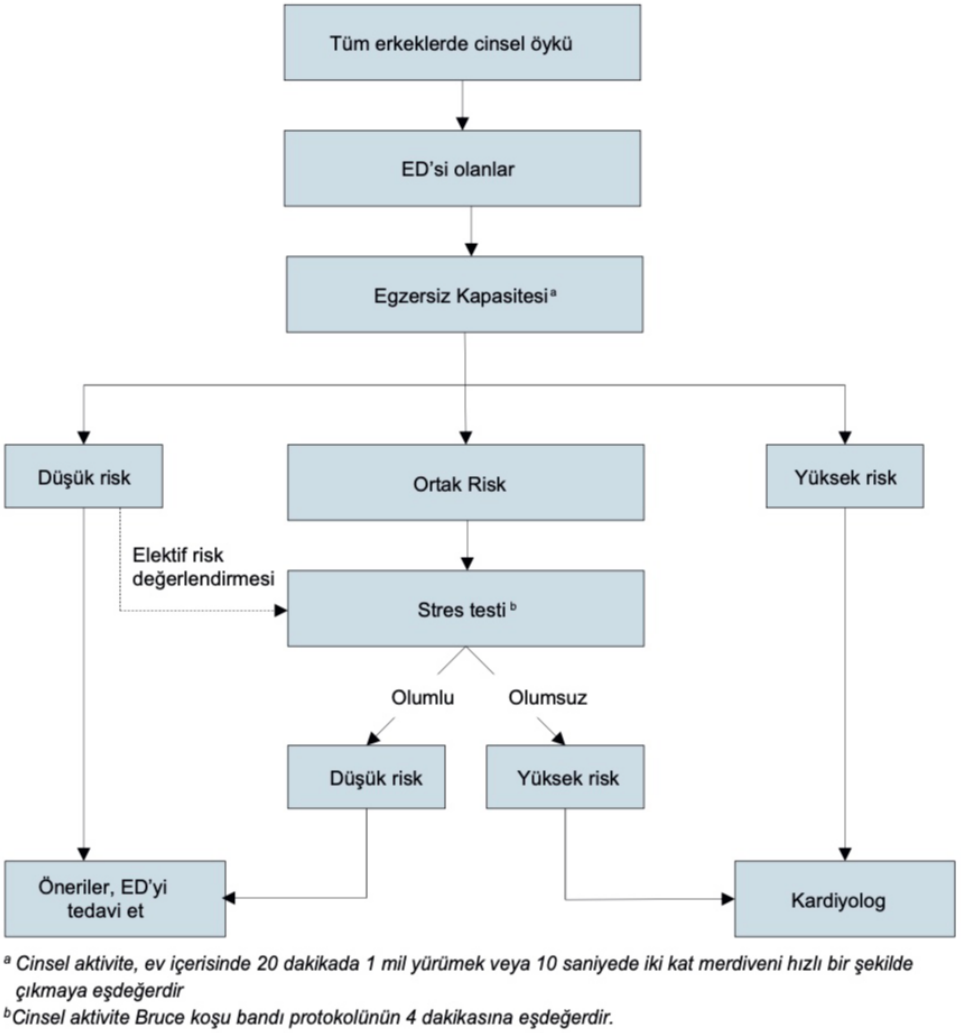
Standartlaştırılmış anketler, bozukluğun gerçekten erektil disfonksiyon olduğunu doğrulamak ve şiddetini ölçmek için sıklıkla kullanılır. Bunlar aynı zamanda farklı tedavilere verilen yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olan değerli araştırma yardımcılarıdır. Çeşitli anketler mevcuttur. En pratik ve kolay uygulanabilir olanlardan ikisi Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi ve Erkekler için Cinsel Sağlık Envanteridir (150-152).

Son bulgulara göre, erektil disfonksiyonun koroner arter hastalığının güçlü bir belirleyicisi olduğu ve semptomatik erektil disfonksiyonun kardiyovasküler bir olayın ortaya çıkmasından 2-3 yıl önce olabileceği belirtilmektedir (152). Bu nedenle, zayıf ereksiyon şikâyeti olan hastaların değerlendirilmesi sırasında daha sıkı önlemler alınması önerilmektedir.

Güçlü bir öneri, herhangi bir kardiyak semptomu olmayan erektil disfonksiyonlu tüm erkeklerin, kardiyak (veya vasküler) hasta olarak kabul edilmesi gerektiğidir. Bunun için tam bir tıbbi değerlendirme yapılmalı ve hastanın kardiyovasküler riski yüksek, orta veya düşük risk seviyelerine göre sınıflandırılmalıdır (125). Sessiz koroner arter hastalığı (KAH) varlığı için daha ileri bir değerlendirme, kardiyovasküler risk sınıflandırmasından sonra büyük önem taşır. Bu değerlendirme özellikle genç erkeklerde (<60 yaş) ve

orta riskli diğer hastalarda KVH gelişme riski düşük olanlarda önemlidir. Bu popülasyonda, istirahat elektrokardiyogram (EKG) testi yapılmalı ve anormal bulgular varsa, daha ileri bir egzersiz EKG testi önerilir (153,154).

Eğer EKG testi anormal sonuç verirse, bir kardiyoloğa sevk edilmeli ve daha derinlemesine kardiyovasküler değerlendirme (örneğin, anjiyografi) düşünülmelidir. Bu özel popülasyonda, KAH'ın diğer faydalı ölçümleri arasında bel çevresi, vücut kitle indeksi, koroner arter kalsifikasyon skorlaması, karotis intima-media kalınlığı, periferik arteriyel ölçüm ve serum asimetrik vasküler adezyon molekülleri bulunabilir (153-154).



Şekil 12. Erektil disfonksiyon hastasında kardiyak değerlendirme

Kaynak: 3. Princeton Konsensus

2.5.1.1. Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi

Uluslararası Erektil Fonksiyon Endeksi (IIEF), erektil disfonksiyonu (ED) ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir ölçüttür. Hem klinik araştırmalarda hem de günlük klinik uygulamalarda kullanılan bu ölçüt, hastalar tarafından bildirilen sonuçları değerlendirmek amacıyla kullanılır (155).

IIEF, ilk olarak 1997 yılında Rosen tarafından geliştirilen 15 maddelik bir versiyonuyla ortaya çıkmıştır. Daha sonra, 1999 yılında 5 maddelik kısa bir versiyonu da yayınlanmıştır (156,157). Bu ölçek, erkeklerin cinsel fonksiyonlarını, ereksiyon gücünü, cinsel ilişki sırasındaki tatmin düzeyini ve cinsel yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılır. IIEF, ED tanısını koymak, tedavi etkinliğini değerlendirmek ve araştırmalarda standartlaştırılmış bir ölçüt sağlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır.

IIEF anketi, erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, cinsel ilişki memnuniyeti ve genel memnuniyet olmak üzere beş alanda düzenlenmiş 15 maddeden oluşur. Bu anket, uluslararası bir uzmanlar paneli tarafından geliştirilmiş ve erektil disfonksiyon (ED) hastalarında tedavi etkilerini tespit etmek için doğrulanmıştır (156).

IIEF anketinde, her bir madde için puanlama, normal ereksiyon için beş ile ereksiyon yokluğu için bir arasında değişir. Puanlama skalası şu şekildedir: 26-30 arası puanlar ED yokluğunu, 22-25 arası puanlar hafif ED'yi, 17-21 arası puanlar hafif ila orta derecede ED'yi, 11-16 arası puanlar orta derecede ED'yi ve 6-10 arası puanlar şiddetli ED'yi ifade eder (156-159). Bu puanlama sistemi, ED'nin şiddetini belirlemek için kullanılır ve klinik değerlendirme ve tedavi planlaması için önemli bir araç olarak kabul edilir.

Uluslararası Cinsel İşlev İndex Formu							
Ad Soyad:					**Tarih:**		
Son 1 ay içerisinde;							**Sizin puanınız**
1-Cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste sertleşme ne sıklıkla oldu?	Cinsel faaliyet olmadı	Hiç ya da hemen hemen hiç	Yarısından çok daha azında	Yaklaşık yarısında	Yarısından çok daha fazla	Her zaman	
	0	1	2	3	4	5	
2-Cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?	Cinsel uyarılma olmadı	Hiç ya da hemen hemen hiç	Yarısından çok daha azında	Yaklaşık yarısında	Yarısından çok daha fazla	Her zaman	
	0	1	2	3	4	5	
3-Cinsel ilişki girişimlerinde vajene/hazneye giriş ne sıklıkla mümkün oldu?	Cinsel uyarılma olmadı	Hiç ya da hemen hemen hiç	Yarısından çok daha azında	Yaklaşık yarısında	Yarısından çok daha fazla	Her zaman	
	0	1	2	3	4	5	
4-Cinsel ilişkiler sırasında sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?	Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	Hiç ya da hemen hemen hiç	Yarısından çok daha azında	Yaklaşık yarısında	Yarısından çok daha fazla	Her zaman	
	0	1	2	3	4	5	
5-Cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?	Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım	
	0	1	2	3	4	5	
6-Kaç kez cinsel ilişki girişiminde bulundunuz?	Hiç girişimde bulunmadım	1-2	3-4	5-6	7-10	10'dan fazla	
	0	1	2	3	4	5	
7-Cinsel ilişki girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?	Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	Hiç ya da hemen hemen hiç	Yarısından çok daha azında	Yaklaşık yarısında	Yarısından çok daha fazla	Her zaman	
	0	1	2	3	4	5	
8-Cinsel ilişkilerden ne kadar zevk aldınız?	Cinsel ilişki olmadı	Hiç zevk almadım	Pek zevk almadım	Az zevk aldım	Çok zevk aldım	Son derece zevk aldım	
	0	1	2	3	4	5	
9-Cinsel uyarılmayla veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla boşaldınız?	Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı	Hiç ya da hemen hemen hiç	Yarısından çok daha azında	Yaklaşık yarısında	Yarısından çok daha fazla	Her zaman	
	0	1	2	3	4	5	
10-Cinsel uyarılmayla veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla orgazm(doyum) hissi yaşadınız?	Cinsel uyarılma veya cinsel girişim olmadı	Hiç ya da hemen hemen hiç	Yarısından çok daha azında	Yaklaşık yarısında	Yarısından çok daha fazla	Her zaman	
	0	1	2	3	4	5	
11-Ne sıklıkla cinsel istek duydunuz?	Hiç ya da hemen hemen hiç		Yarısından çok daha azında	Yaklaşık yarısında	Yarısından çok daha fazla	Her zaman	
	1		2	3	4	5	
12-Cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendirirsiniz?	Çok az ya da hiç yok		Az	Orta	Fazla	Çok fazla	
	1		2	3	4	5	
13-Cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?	Hiç tatminkar değildi		Pek tatminkar değildi	Ne tatminkardı, ne değildi	Orta derecede tatminkardı	Çok tatminkardı	
	1		2	3	4	5	
14-Eşinizle cinsel ilişkiniz ne kadar tatminkardı?	Hiç tatminkar değildi		Pek tatminkar değildi	Ne tatminkardı, ne değildi	Orta derecede tatminkardı	Çok tatminkardı	
	1		2	3	4	5	
15-Sertleşmeyi sağlama ve sürdürme konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	Çok düşük		Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek	
	1		2	3	4	5	
Alan				**Sorular**		**Toplam Skor**	
Erektil Fonksiyon				1,2,3,4,5,15		0-10=Ciddi 11-16=Orta 17-21=Hafif-orta 22-25=Hafif 26-30=yok	
Orgazmik işlev				9,10		0-10	
Cinsel istek				11,12		2-10	
Cinsel memnuniyet				6,7,8		0-15	
Genel memnuniyet				13,14		2-10	

Şekil 13. Uluslararası Cinsel İşlev İndex Formu

2.5.2. Fizik Muayene

Her hastaya genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistemlere odaklanan bir fizik muayene yapılmalıdır (160, 161). Fizik muayene, peyronie hastalığı, premalign veya malign genital lezyonlar, prostat büyümesi veya prostatta irregülerlik/nodülarite gibi şüphelenilmeyen tanıları veya hipogonadizmi düşündüren belirti ve semptomları (örneğin, küçük testisler veya sekonder seks karakterlerinde değişiklikler) ortaya çıkarabilir.

Tıbbi öykü ve fizik muayene sırasında, önceki veya eşlik eden penil anormalliklerin (örneğin, hipospadias, konjenital eğrilik veya rijiditesi olan Peyronie hastalığı) değerlendirilmesi zorunludur.

Kan basıncı ve kalp hızı, önceki 3-6 ay içinde değerlendirilmemişse mutlaka ölçülmelidir. Benzer şekilde, hastalar komorbid durumlar (örneğin, metabolik sendrom) açısından değerlendirilmelidir ve bunun için BMI hesaplaması veya bel çevresi ölçümü yapılmalıdır.

Erektil disfonksiyonda fiziksel muayeneler
Genel - Sekonder cinsiyet özellikleri - Nabızlar ve duyular - Geçirilmiş ameliyat veya travma izleri
Lokal - Penis: boyut, yara izleri, fibrozis, üretral meatus ve elastikiyet - Skrotum: testis boyutu ve kıvamı - Rektal muayene: prostatın büyüklüğü ve kıvamı ve seminal veziküller ve anal sfinkter tonusu ve bulbokavernöz refleksin değerlendirilmesi

Tablo 5. Erektil disfonksiyonda fiziksel muayeneler

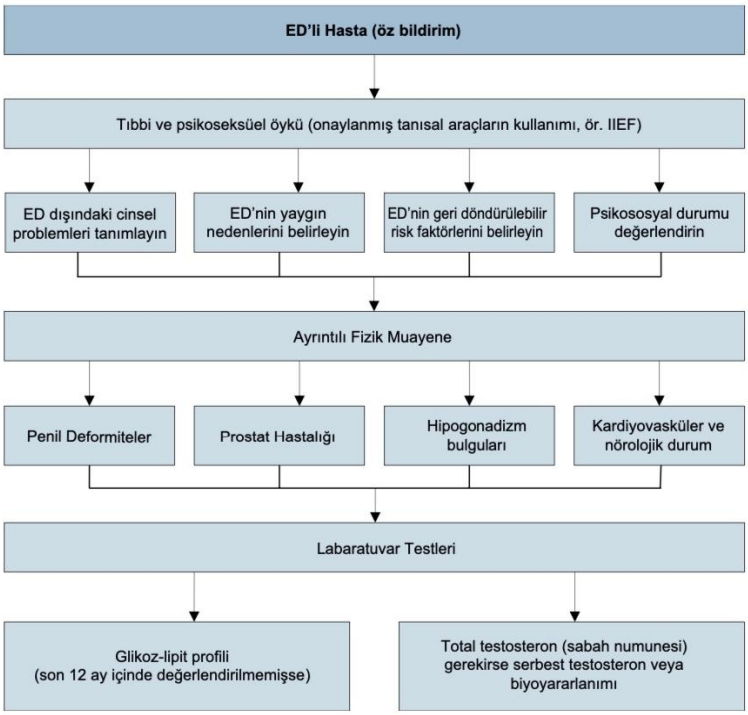
Kaynak: Rany Shamloul, Hussein Ghanem

2.5.3. Laboratuar Değerlendirmesi

Hastaların önceki 12 ay içinde değerlendirilmemişlerse, açlık kan şekeri veya hemoglobin A1c ve lipid profili ölçümü yapılmalıdır. Bu testler hastanın şikayetlerine ve risk faktörlerine göre ayarlanmalıdır.

Hormonal testler, sabah erken saatlerde alınan açlık sonrası serumda total testosteron ölçümünü içerecek şekilde yapılmalıdır. Bu test, erkeklerde testosteron seviyelerini değerlendirmek için kullanılır.

Total testosteron ölçümlerini doğrulamak için bazen biyoyararlanım veya hesaplanmış serbest testosteron değerlerine ihtiyaç duyulabilir. Bununla birlikte, ereksiyonu sürdürmek için gereken testosteron eşiği düşüktür ve ED genellikle daha şiddetli hipogonadizm vakalarının bir belirtisidir (20, 53, 162-164). Spesifik bulguları ve ilişkili semptomları olan seçilmiş hastalarda, ek laboratuvar testleri (örn. PSA), prolaktin ve luteinize edici hormon da uygulanabilir (165,166). ED'li çoğu erkeğin fizik muayenesi ve laboratuvar değerlendirmesi, kesin tanıyı ortaya koymasa da klinik ve biyokimyasal değerlendirme komorbid durumları belirleme fırsatı sunar (161).



Şekil 14. Erektil disfonksiyonda tanısal değerlendirme

2.5.3.1. Spesifik İncelemeler

2.5.3.1.1. Nokturnal penil tümesans ve rijidite testi

Noktürnal penil tümesans ve rijidite (NPTR) testi, erektil dönemlerin sayısını, tümesansı (gerilme ölçerlerle çevre değişikliği ölçerek), maksimum penis sertliğini ve gece ereksiyonlarının süresini ölçen gece izleme cihazlarıyla yapılır. NPTR testi en az iki farklı gecede yapılmalıdır. Fonksiyonel bir erektil mekanizma, penisin ucunda kaydedilen en az %60 rijiditeye sahip bir ereksiyonla gösterilir (167).

Noktürnal penil tümesans ve rijidite testi, organik ve psikojenik ED arasında objektif olarak ayrım yapmak açısından ilgi çekici bir yaklaşımdır. Psikojenik ED'li hastalar genellikle NPTR testinde normal bulgulara sahiptir. Ancak, birçok potansiyel karıştırıcı faktör (örn. durumsal) rutin tanı amaçlı kullanımını sınırlayabilir (168).

2.5.3.1.2. İntrakavernöz enjeksiyon testi

İntrakavernozal enjeksiyon testi, penil vasküler yapı hakkında sınırlı bilgi verebilir. Pozitif bir test sonucu, intra-kavernozal enjeksiyondan 10 dakika sonra ortaya çıkan ve 30 dakika süren rijit bir erektil yanıt olarak tanımlanır (penis bükmeme durumu). Genel olarak, intrakavernozal enjeksiyon testi tek başına bir tanı prosedürü olarak yetersizdir ve klinik olarak uygunsa penisin çift yönlü doppler çalışması istenmelidir. Doppler çalışması, peniste kan akışı ve vasküler yapı hakkında daha ayrıntılı bilgiler sağlar.

2.5.3.1.3. Penisin dinamik ultrason ile değerlendirilmesi

Penisin dinamik dupleks ultrasonografisi (USG), özellikle erektil fonksiyonun hemodinamik patofizyolojisini inceleyen ikinci düzey bir tanı testidir. Bu nedenle, klinik uygulamada genellikle ED’nin potansiyel vaskülojenik etiyolojisinin (örn. Diabetes mellitus, renal transplantasyon, çoklu eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri ve/veya aşikar periferik

vasküler hastalık ve oral tedaviye zayıf yanıt verenler) olduğu şüpheli durumlarda kullanılır.

Pik sistolik kan akımı > 30 cm/s, diyastol sonu hız < 3 cm/s ve rezistif indeksi > 0.8 normal kabul edilir (169,170). Son bilimsel veriler, dupleks USG taramanın hemodinamik bir çalışma olarak, ED'ye yönelik tedaviyi düzenlemede (örneğin düşük yoğunluklu şok dalgası tedavisi gibi) ve vaskülojenik ED'yi teşhis etmede daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Eğer dupleks USG sonucu normal ise, ek vasküler incelemeye gerek yoktur.

2.5.3.1.4. Arteriyografi ve dinamik infüzyon kavernozometrisi veya kavernozografi

Pudendal arteriyografi sadece penil revaskülarizasyon düşünülen hastalarda yapılmalıdır (171). Son çalışmalar, ED ve izole penil arter stenozu olan hastalarda, penil arter anjiyoplastisinden önce tanısal bir prosedür olarak bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisinin kullanımını savunmuştur (172). Günümüzde dinamik infüzyon kavernozometri veya kavernozografi, venojenik ED'yi teşhis etmek amacıyla nadiren kullanılan araçlardır.

2.5.3.1.5. Psikososyal veya psikopatolojik değerlendirme

Ruh sağlığı sorunları ve psikolojik sıkıntılar sıklıkla ED ile birlikte görülür (173). Bu durum, depresyon ve anksiyete ile ilgili bozuklukların varlığında belirgin hale gelir. Ancak aynı zamanda, belirli bir yaşam stresi veya gün içindeki kriz durumlarından kaynaklanan duygusal durumlar gibi ruh hali geçici durumları da ED ile ilişkilendirilebilir (174,176,177).

İlişkisel faktörler, erektil zorluklar ve disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir. Bunlar, partnerden tatmin olmama, kötü cinsel ilişkiler, ilişkinin uzunluğu veya cinsel ilişki sırasında partnerden duygusal olarak kopukluk hissi gibi faktörleri

içerebilir (176,178,179). Buna karşılık, eşler arası yakınlık, ED açısından koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur (173, 180).

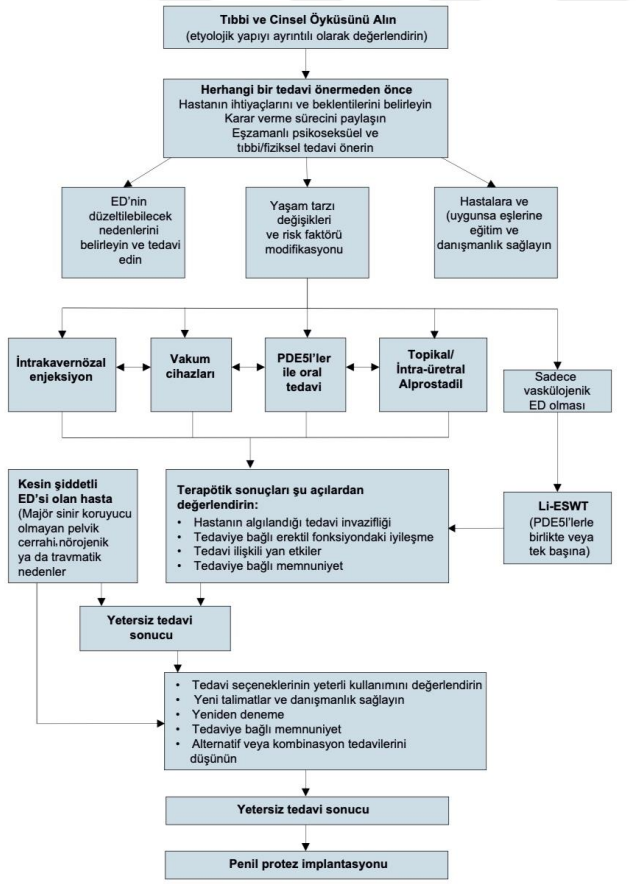
Ayrıca, organik ve organik olmayan ED'yi destekleyen bilişsel faktörler de değerlendirilmelidir. Bilişsel faktörler, erkeklerin işlevsel olmayan düşünme tarzlarını, cinsellik ve cinsel performansla ilgili beklentilerini içerir. Cinsel beklentiler ve klişeler, belirli bir kültür tarafından paylaşılan cinsellik normlarından kaynaklanmaktadır. Erkeklerde yüksek cinsel performans beklentileri, kaygıya yol açarak erektil disfonksiyon (ED) sorununu devam ettirebilir (181,182). Gerçekçi olmayan beklentiler, erkeklerin erektil kaybıyla ilgili içsel nedenlere atıfta bulunmalarına (kişisel yetersizlik duygusu gibi) ve sonuç olarak ED sorununu daha da kötüleştirebilir (181,183). Benzer şekilde, düşük benlik saygısı ve erotik ipuçlarından kaynaklanan bilişsel dikkat dağınıklığı, ED sorununu olumsuz etkileyebilir (184,185). ED vakalarında, psikoseksüel değerlendirme genellikle kapsamlı bir klinik görüşmeyi içerir. Bu görüşme sırasında, klinisyenler bireyin psikopatolojik semptomları, yaşamındaki stres kaynakları, ilişki dinamikleri, düşünce tarzı ve bilişsel dikkat dağınıklığı kaynakları hakkında bilgi toplamayı amaçlar (184). Ayrıca, psikososyal bağlamda bireyin bildirdiği ölçütler de sıklıkla kullanılır. Bu ölçütler arasında, psikopatoloji semptomlarını değerlendirmek için Kısa Belirti Envanteri (186), erkeklerde işlevsel olmayan bilişsel stilleri ölçmek için Cinsel İşlev Bozukluğu Anketi (187) veya Cinsel Modlar Anketi (188) gibi ölçüm ölçekleri bulunabilir. Çoğu literatür, heteronormativite görüşünü takip ettiği bilinmektedir. Ancak, erkeklerle cinsel ilişki yaşayan erkekler arasında yapılan araştırmalar, anal seksle ilişkili olarak ereksiyon kabiliyeti ile ilgili belirli psikolojik riskler olduğunu göstermektedir. Ayrıca, cinsel kimlikteki çatışmadan kaynaklanan azınlık stresi, erkeklerle cinsel ilişki yaşayan erkeklerde artan ereksiyon güçlükleriyle ilişkilendirilmiştir (189). Bu nedenle, sağlık profesyonelleri değerlendirmelerini cinsel azınlıklar bağlamında uyarlama gereği duymaktadır.

Primer ED (organik hastalık veya psikojenik bozuğun neden olmadığı)
Pelvik veya perineal travma öyküsü olan, potansiyel olarak küratif revaskülarizasyon ameliyatı veya anjioplastiden yarar sağlayabilecek genç hastalar,
Cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformiteleri olan hastalar (örn., Peyronie hastalığı, konjenital penil kurvatür).
Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozuklukları olan hastalar,
Kompleks endokrin bozuklukları olan hastalar.
Hastanın veya partnerinin isteği üzerine spesifik testler yapılabilir.
Medikolegal nedenler (örn., penil protez implantasyonu endikasyonu olarak son evredeki ED'nin belgelenmesi, cinsel istismar)

Tablo 6. Erektil disfonksiyonda spesifik tanısal test endikasyonları

2.6. Tedavi

Genel olarak, oral PDE5-İ'ler erektil disfonksiyon tedavisinin temel dayanağıdır. Diğer tedavi yöntemleri arasında yaşam tarzı değişikliği, enjeksiyon tedavileri, testosteron tedavisi, penil cihazlar ve psikoterapi yer almaktadır (117-119).



ED =erektil disfonksiyon ; PDE5I = fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü ; Li-ESWT = Düşük enerjili ekstra korporal şok dalga tedavisi

Şekil 15. Erektil disfonksiyon tedavi algoritması

2.6.1. Psikoseksüel, Çift ve Partner Terapisi

Psikoseksüel terapi, özellikle önemli psikolojik sorunların fark edildiği durumlarda endikedir. Ağırlıklı olarak psikojenik erektil disfonksiyonu olan erkeklerde en iyi şekilde kullanılır. Psikoseksüel terapi teknikleri arasında duyusal odaklanma, cinsel eğitim ve kişilerarası terapi yer almaktadır. Bu tekniklerin etkinliğine ilişkin veriler büyük ölçüde yetersizdir.

2.6.2. Yaşam Tarzı Değişikliği

Son zamanlarda yapılan temel ve klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, sigara, alkol tüketimi, obezite ve sınırlı fiziksel aktivite gibi erektil disfonksiyonla yaygın olarak ilişkili çeşitli yaşam tarzı faktörlerinin hedeflenmesinin erektil fonksiyonun iyileştirilmesi üzerinde önemli etkileri olabileceğini göstermiştir (190-198). Mannino ve meslektaşları (193), sigarayı bırakan erkeklerde erektil disfonksiyon oranının mevcut sigara içicilerine kıyasla daha düşük olduğunu bildirmiştir (%2,0'a karşı %3,7). Guay ve meslektaşları (194) 30 paket-yıldan fazla sigara içmiş hastalarda sigarayı bıraktıktan sonra erektil fonksiyonda anlamlı ve hızlı bir iyileşme olduğunu bildirmiştir (bir kişinin günde içtiği sigara paketi sayısı ile bu kişinin sigara içtiği toplam yıl sayısı çarpılarak hesaplanır; yani 30 paket-yıl, kişinin 30 yıl boyunca her gün bir paket sigara içtiği anlamına gelir).

Mevcut yayınlanmış çalışma, alkol tüketiminin erektil fonksiyonu olumsuz etkileyip etkilemediği konusunda kesin bir netliğe sahip değildir (195-197).

Önemli bir çalışmada, erektil disfonksiyonu olan 110 obez erkek rastgele olarak diyet danışmanlığı ve egzersiz tavsiyesi içeren kapsamlı bir kilo verme programına ya da sadece kilo verme konusunda eğitim rehberliğine atanmıştır (363). 2 yıl sonra, ilk grubun ağırlığı önemli ölçüde azalmış, daha fazla fiziksel aktivite yapmış ve erektil disfonksiyon skorlarında ikinci gruba kıyasla önemli bir iyileşme görülmüştür. Bu veriler daha sonraki çalışmalarla da doğrulanmıştır (364-367). Ayrıca, 2011 yılında Gupta ve meslektaşları,

yaşam tarzı değişikliği ve kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasının erektil disfonksiyonun şiddeti üzerindeki etkilerini değerlendiren altı randomize kontrollü çalışmanın (740 katılımcı) meta-analizine ilişkin verileri rapor etmiştir. Bulguları, yaşam tarzı değişikliklerinin benimsenmesinin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasının, PDE5-I kullanımından bağımsız olarak erektil fonksiyon üzerinde artan faydalar sağlayabileceğini göstermektedir. Kilo verme ve fiziksel egzersizin artırılmasının erektil fonksiyonu iyileştirebileceği öne sürülen mekanizmalar arasında endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve erektil disfonksiyon için iyi bilinen risk faktörleri olan diabetes mellitus ve metabolik hastalıkla zaten ilişkili olan düşük dereceli enflamatuar durumla etkileşim yer almaktadır (199).

Mevcut kanıtlar, belirli yaşam tarzı faktörlerinin değiştirilmesinin erektil disfonksiyonu olan erkeklerde önemli iyileşmelere yol açabileceğini gösterse de, uygun şekilde tasarlanmış, ileriye dönük ve büyük ölçekli kontrollü çalışmalar yapılmadan kesin sonuçlara varılamaz. Ayrıca, mevcut araştırmalar yaşam tarzı değişikliğinin erektil fonksiyonu olumlu yönde etkileyebileceğini ancak bunun en az 2 yıl gibi oldukça uzun bir süre sonra gerçekleşebileceğini göstermektedir (363). Buna karşılık, oral PDE5-İ'ler ve yaşam tarzı değişikliğinden oluşan kombine bir yaklaşım 3 ay sonra sonuçları iyileştirebilir (198). Son olarak, erektil disfonksiyon için başarılı mevcut tedaviler yaşam tarzı değişikliği beklenirken askıya alınmamalıdır.

2.6.3. Oral PDE-5 İnhibitörleri

ED tedavisi için Avrupa ilaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmış dört etkili seçici PDE5 inhibitörü bulunmaktadır (200). Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5), kavernöz dokuda ikincil haberci siklik guanozin monofosfatın (cGMP) hidrolizini katalizler. cGMP, kavernöz düz kasın hücre içi sinyal yolaklarında yer alır. cGMP'nin birikmesi, hücre içinde sitozolik Ca^{+2}'ı düşürerek penil damarların kontraktil tonusunda kayba neden olan bir dizi olayı başlatır. Nitrik oksit (NO), cGMP oluşumunu düzenleyerek korporal düz kas gevşemesini ve ereksiyonun oluşumunu sağlayan diğer yolakların oluşumunda önemli bir rol

oynar (200-204). Bu durum, artan arteriyel kan akımıyla ilişkilidir ve sonunda subtunikal venöz pleksusun sıkışmasına ve ardından ereksiyonun oluşmasına yol açar (205). PDE5 inhibitörleri, ereksiyonun başlatıcısı olmadıkları için, cinsel uyarının gerekliliği vardır. Etkinlik, tatmin edici cinsel ilişki için yeterince sert bir ereksiyonun sağlanması olarak tanımlanır (201).

2.6.3.1. Sildenafil

Sildenafil, 1998'de piyasaya sürülen ilk PDE5 inhibitörüdür (207). 25, 50 ve 100 mg dozlarında kullanılır. Önerilen başlangıç dozu 50 mg'dır ve hasta yanıtı ve yan etkilere göre doz ayarlanabilir (207). Sildenafil, uygulamadan 30-60 dakika sonra etkisini gösterir (207). Yağlı bir yemekten sonra alındığında emilimi geciktiği için etkinliği azalabilir. Etkinliği 12 saate kadar sürebilir (208). Yan etkiler (Tablo 7) genellikle hafif düzeydedir ve genellikle kendiliğinden geçer (209, 210). Bir doz-yanıt çalışmasında 24 hafta sonunda değerlendirildiğinde, plasebo alan erkeklerdeki %25 iyileşme oranına kıyasla, 25, 50 ve 100 mg sildenafil kullanan genel ED popülasyonunda ereksiyonlarda sırasıyla %56, %77 ve %84 oranında iyileşme bildirilmiştir (211). Sildenafilin etkinliği, yaşa bağlı olmaksızın ED'li hastaların neredeyse tüm alt gruplarında başarılı bir şekilde belirlenmiştir. Son zamanlarda, özellikle esas katı ilaç formlarını yutma güçlüğü çeken hastalar için, sildenafil sitratın 50 mg'lık bir dozda oral olarak parçalanan bir tablet formu geliştirilmiştir.

2.6.3.2. Tadalafil

Tadalafil, ED tedavisi için Şubat 2003'te ruhsatlandırılmıştır. İlaç alındıktan 30 dakika sonra etkinliğini gösterir ve yaklaşık 2 saat sonra da en yüksek etkinliğe ulaşır (213). İlacın etkinliği 36 saate kadar devam eder (213) ve yiyeceklerden etkilenmez (214). Tadalafil genellikle isteğe bağlı olarak 10 ve 20 mg'lık dozlar veya günlük 5 mg'lık dozlar halinde kullanılır. Önerilen isteğe bağlı başlangıç dozu 10 mg'dır. İlaç dozu hastanın yanıtına ve yan etkilere göre ayarlanmalıdır (213,215). Yan etkiler (Tablo 7) genellikle hafif

düzeydedir ve sürekli kullanımla kendiliğinden geçer. Pazarlama öncesi çalışmalarda, 12 haftalık tedaviden sonraki bir doz yanıt çalışmasında, plasebo kontrol grubundaki erkeklerin %35'ine kıyasla, 10 ve 20 mg tadalafil alan ED'li erkeklerin sırasıyla %67 ve %81'inde ereksiyonlarda iyileşme bildirilmiştir (213).

Tadalafilin etkinliği; pazarlama sonrası çalışmalarda (214,216), tedavisi zor diabetes mellitus gibi alt gruplar dahil olmak üzere, ED'li hastaların hemen hemen her alt grubunda onaylanmıştır (217). Ayrıca, tadalafil'in ED hastalarında ejakülasyon ve orgazm fonksiyonları üzerinde kısa vadede net bir klinik faydası olduğu gösterilmiştir (218).

Günlük 5mg tadalafil, Alt Üriner Sistem ilgili semptomları önemli ölçüde iyileştirme kabiliyeti nedeniyle BPH ile ilişkili AÜSS'si olan erkeklerde monoterapi olarak onaylanmış ve ruhsatlandırılmıştır (219). Bu nedenle, ED'ye eşlik eden AÜSS'den şikayetçi olan ve tek bir tedaviden fayda görmek isteyen hastalarda kullanımı düşünülebilir (220). Güncel veriler, 45 yaş üstü erkeklerin %40'ının günde bir kez 5 mg tadalafil tedavisiyle ED'ye ve AÜSS/BPH'ye kombine yanıt verdiğini ve 12 hafta sonra semptomlarda iyileşme olduğunu göstermektedir (221). Günümüze kadar, günlük tadalafil 5 mg'ın hem ED hem de AÜSS için kombine bir tedavi olarak kullanımına ilişkin ana sınırlama, 12 aydan daha uzun süreli tedavide etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından hiçbir verinin bulunmaması gerçeğinden kaynaklanmaktadır.

2.6.3.3. Vardenafil

Vardenafil Mart 2003'te ticari olarak temin edilebilir hale gelmiş olup; oral alınımdan 30 dakika sonra etkilidir (222), Her üç hastadan biri; ilacı aldıktan sonra 15 dakika içinde tatmin edici ereksiyonlara ulaşmaktadır (223). Etkisi ağır, yağlı yemeklerle azalır. ED'nin isteğe bağlı tedavisi için 5, 10 ve 20 mg'lık dozları onaylanmıştır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır. Bu dozun ardından hastanın yanıtına ve yan etkilere göre doz ayarlanmalıdır (224).

Yan etkiler (Tablo 7) genellikle hafiftir ve sürekli kullanımla kendi kendini sınırlar (224). Bir doz-yanıt çalışmasında 12 hafta sonra, plasebo alan erkeklerin %30'una kıyasla 5, 10 ve 20 mg vardenafil alan ED'lu erkeklerin sırasıyla %66, %76 ve %80'inde ereksiyonlarda iyileşme görüldüğü rapor edilmiştir (224,225).

Vardenafil etkinlik, pazarlama sonrası çalışmalarda doğrulanmıştır (224,225). ED'li hastaların hemen hemen her alt grubunda, tedavisi zor olan alt gruplar da dahil olmak üzere, vardenafilin etkinliği başarı ile kanıtlanmıştır. Ayrıca, vardenafilin ağızda dağılabilen bir tablet (ODT) formülasyonu piyasaya sürülmüştür (225). Ağızda dağılabilen tablet formülasyonları, film kaplı formülasyonlara göre daha fazla kolaylık sağlayarak hastalar tarafından tercih edilebilir. Bu formülasyonlar, gıda alımıyla ilişkili bir etkileşime sahip değildir ve film kaplı tabletlere kıyasla daha iyi biyoyararlanım sağlarlar (226).

2.6.3.4. Avanafil

Avanafil, 2013'te (229) ticari olarak piyasaya sürülen oldukça seçici bir PDE5I'dür. Diğer PDE alt tipleriyle karşılaştırıldığında, Avanafil PDE5'i yüksek oranda inhibe eder ve ideal olarak ilacın ED için kullanılmasına izin verirken yan etkileri en aza indirir (henüz karşılıklı değerlendirmeler mevcut olmasa da) (230). ED'nin isteğe bağlı tedavisi için 50, 100 ve 200 mg'lık dozlar onaylanmıştır (229). Önerilen başlangıç dozu, gerektiğinde cinsel aktiviteden 15-30 dakika önce alınan 100 mg'dır ve ilaç dozu; etkinlik ve tolere edilebilirlik durumuna göre ayarlanabilir (229,230,231). ED'li genel popülasyonda, başarılı cinsel ilişki ile sonuçlanan girişimlerin ortalama yüzdesi plasebo için yaklaşık %28 iken, 50, 100 ve 200 mg grupları için sırasıyla yaklaşık %47, %58 ve %59 olarak bulunmuştur (229,231). Doz ayarlamaları, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, yaş veya cinsiyet gibi faktörlere göre belirlenemez (231). Avanafil tedavisi sırasında oluşan olumsuz etkiler genellikle hafiftir (Tablo 7) (229, 231). Yemeklerle birlikte alındığında açlık durumundaki uygulamaya kıyasla etkinin başlamasını geciktirebilir, ancak avanafil yemekle birlikte veya yemeksiz alınabilir (234).

Avanafilin etkinliği, ED'li birçok hasta grubunda başarıyla gösterilmiştir, bu gruplar arasında tedavisi zor olanlar da bulunmaktadır (örn., Diabetes mellitus).

Yan Etki	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil, 200 mg
Baş ağrısı	12,8%	14,5%	16%	9,3%
Kızarma (flushing)	10,4%	4,1%	12%	3,7%
Dispepsi	4,6%	12,3%	4%	Uncommon
Nazal konjesyon	1,1%	4,3%	10%	1,9%
Baş dönmesi	1,2%	2,3%	2%	0,6%
Görmede bozulma	1,9%		< 2%	None
Sırt ağrısı		6,5%		< 2%
Miyalji		5,7%		< 2%

Tablo 7. ED tedavisi için EMA onaylı dört PDE5I'nin yaygın yan etkileri

2.6.3.5. PDE5 İnhibitörlerinin Sürekli Kullanımı

Patofizyolojik bir bakış açısından, hayvan çalışmaları, PDE5 inhibitörlerinin kronik kullanımının, yaş, diyabet veya cerrahi hasarın neden olduğu intrakavernozal yapısal değişiklikleri önemli ölçüde iyileştirdiğini veya önlediğini göstermiştir (238-242). Ancak, insanlarda üzerinde bu konu ile ilgili veriler bulunmamaktadır. İnsanlarda yapılan bir randomize kontrollü çalışma; günlük tadalafil tedavisinin, plaseboya kıyasla, endotelyal disfonksiyonunu klinik olarak iyileştirecek bir etki sağlamadığını, akış aracılı dilatasyonla değerlendirme yapılarak göstermiştir (243).

Klinik açıdan, EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından 2007 yılında tadalafil 2.5 ve 5 mg/gün dozları, ED tedavisi için onaylanmıştır. EMA'ya göre, hastaların ve doktorların tercihine bağlı olarak, günde bir kez alınan tadalafil 2.5 veya 5 mg rejimi uygun bir tedavi olarak kabul edilebilir. Bu hastalarda önerilen doz, hergünaynı saatlerde alınan günde bir kez bir kez 5 mg dozudur. Genel olarak, günde bir kez 5 mg tadalafil, planlanmış cinsel aktivitelerden yerine spontan aktiviteyi tercih eden veya sık cinsel aktivite bekleyen çiftler için bir alternatif olarak kabul edilir. Bu, ilacın alınmasıyla cinsel aktivitenin bağlantılı olma gereğini ortadan kaldırır. Genel olarak, çeşitli

şiddetlerde ED şikayeti olan erkeklerde günde bir kez 5 mg tadalafil tedavisi iyi tolere edilir ve etkilidir (244).

Entegre bir analiz sonucu; ED popülasyonunun türünden bağımsız olarak, sürekli (günde bir kez) tadalafil tedavisi ile isteğe bağlı rejim arasında klinik anlamlı bir fark olmadığını gösterilmiştir (243). Günde bir kez alınan tadalafil sürekli kullanımının uygunluğu, periyodik aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir (244,245).

2.6.3.6. PDE5 İnhibitörlerinde Güvenlik Sorunları

2.6.3.6.1. Kardiyovasküler güvenlik

Dört farklı PDE5 inhibitörü için yapılan klinik araştırma sonuçları, bu ilaçları kullanan hastalarda aynı yaş grubundaki erkek popülasyonla karşılaştırıldığında; miyokard enfarktüsü oranlarında herhangi bir artış olmadığını göstermiştir. PDE5I'lerinin hiçbiri, stabil anginalı erkeklerde egzersiz testi sırasında toplam egzersiz süresi veya iskemiye kadar geçen süre üzerinde olumsuz bir etkiye sahip değildir (204, 246). Sürekli veya isteğe bağlı kullanım, benzer bir güvenlik profiliyle iyi tolere edilir. KVH'si olan hastalarda veya yüksek KV riski olan hastalarda, tüm PDE5 inhibitörlerinin reçetesi, 3. Princeton Uzlaşı Panelinin (235) tavsiyelerine göre yapılmalıdır.

2.6.3.6.2. Organik nitratlarla eşzamanlı kullanım için kontrendikasyon

PDE5 inhibitörleri ile ilgili mutlak bir kontrendikasyon; hastanın herhangi bir organik nitrat (örneğin, nitrogliserin, izosorbid mononitrat ve izosorbid dinitrat) veya NO donörü (örneğin, anjina tedavisinde kullanılan diğer nitrat preparatları ve amil nitrit veya eğlence için kullanılan "poppers" gibi amil nitrat) kullanması durumudur. Bu ilaçlarla eşzamanlı kullanım, cGMP birikimine ve kan basıncında öngörülemeyen düşüşlere ve hipotansiyon semptomlarına neden olabilir. Organik nitratlar ve PDE5 inhibitörleri arasındaki etkileşimin süresi, kullanılan PDE5 inhibitörleri ve nitrata bağlı

olarak değişir. PDE5 inhibitörü alındıktan sonra hastada göğüs ağrısı gelişirse; sildenafil (ve muhtemelen vardenafil) kullanılıyorsa; en az 24 saat (yarı ömrü 4 saat), tadalafil kullanılıyorsa en az 48 saat (yarı ömrü 17.5 saat), avanafil kullanılıyorsa en az 12 saat (yarı ömrü 6-17 saat) nitrogliserin verilmemelidir (247-250).

2.6.3.6.3. Antihipertansif ilaçlarla kullanımda dikkatli olun

PDE5 inhibitörleri olarak bilinen ilaçların antihipertansif ajanlar (örn., anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, β-blokerler ve diüretikler) ile birlikte kullanılması genellikle kan basıncında hafif bir düşüşe neden olabilir (235). Bu ilaçların yan etki profili genellikle antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında kötüleşmez (251).

2.6.3.6.4. Nicorandil ile Etkileşim

Hayvanlarda yapılan in vitro çalışmalar; potasyum kanalı açıcı nikorandilin, izole sıçan aortunda siklik GMP düzeylerini artırarak izoproterenol tarafından indüklenen vazorelaksasyonu güçlendirebileceğini göstermektedir (252). Bu etki, nikorandilin nitrik oksit serbestleyici özelliğinden kaynaklanabilir. Bu nedenle, nicorandil ve PDE5 inhibitörlerinin aynı anda kullanımı kontrendikedir.

2.6.4. PDE5 İnhibitörlerine Yanıt Vermeyen Hastaların Yönetimi

Hastaların bir PDE5 inhibitörüne yanıt vermemesinin genellikle iki ana nedeni vardır ve bunlar yanlış ilaç kullanımı veya etkinlik eksikliği olarak değerlendirilebilir. Veriler, belirli bir PDE5 inhibitörünün en az altı kez kullanması gerektiğini göstermektedir (254). Yanıt vermeyenlerin yönetimi, altta yatan nedenin belirlenmesine bağlı olarak yapılır (255).

İlacın uygun şekilde reçete edilip edilmediğini ve doğru kullanılıp kullanılmadığını kontrol etmek önemlidir. Hastaların ilaçlarını doğru kullanmamalarının temel nedeni; hekimlerinin yetersiz açıklama yapmaları olabilir. Yanlış ilaç kullanımının en yaygın nedenleri şunlardır:

1) Yeterli cinsel uyarı almaması,
2) Yeterli dozun kullanılmaması,
3) İlacı aldıktan sonra cinsel ilişkiye girmek için yeterli süre beklemeden hareket etmek.

Hastanın ruhsatlı bir ilaç kullanıp kullanmadığını kontrol etmek önemlidir. PDE5 inhibitörleri ile ilgili geniş bir sahte ilaç pazarı geniş bir şekilde bulunmaktadır. Bu sahte ilaçlardaki aktif ilaç miktarı büyük ölçüde değişebilir ve hastanın ilacını nasıl ve hangi kaynaktan aldığını kontrol etmek önemlidir. Sahte ilaçlar, etkisiz veya düşük dozlarda aktif madde içerebilir ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Hastaların güvendiği ve yetkilendirilmiş sağlık kuruluşlarından ilaç temin etmeleri önemlidir.

PDE5 inhibitörünün etkisi, penisin erektil dokusundaki parasempatik sinir uçları tarafından salınan NO ile ilişkilidir. NO salınımı cinsel uyarıya bağlıdır ve yeterli cinsel uyarı (ve NO salınımı) olmadan ilaç etkisiz olacaktır. Ayrıca, diyabetik hastalarda NO üretiminin azalması, periferik nöropatiye bağlı olarak bu hasta grubunda PDE5 inhibitörlerinin daha yüksek başarısızlık oranının neden olabileceği düşünülmektedir. Oral PDE5I'lerin maksimum plazma konsantrasyonlarına (Cmax) ulaşma zamanları farklılık gösterir [(28, 230, 226,256-258). Farmakolojik etkinlik, maksimum plazma konsantrasyonunun altındaki plazma seviyelerinde elde edilse de, ilacın alındıktan sonra etkisiz olduğu bir süre olacaktır. Dört ilacın tümü, bazı hastalarda oral alımından 15-30 dakika sonra etki başlangıcına sahip olabilir (230,236,256-258), ancak çoğu hastada ilacı aldıktan sonra daha uzun bir bekleme süresi gerekebilir (224,259,260). Sildenafil ve vardenafilin emilimi, ağır ve yağlı bir yemekle birlikte gecikir (261). Tadalafilin emilimi yağlı yiyeceklerden daha az etkilenir ve yiyeceklerin tadalafilin biyoyararlanımı üzerinde ihmal edilebilir etkileri vardır (256). Avanafil ise yüksek yağlı bir yemekle birlikte alındığında emilim

hız gecikir ve ortalama Tmax'ta 1,25 saatlik bir gecikme ve Cmax'ta ortalama %39 azalma (200 mg) görülür. Ancak yağlı yiyeceklerin plazmada ilaca maruz kalma derecesiüzerinde hiçbir etkisi yoktur. Avanafil'in Cmax'ındaki küçük değişikliklerin minimal klinik öneme sahip kabul edilir (229,230,231).

Sildenafil ve vardenafilin yarı ömrü yaklaşık 4 saattir. Bu durum, normal bir etkinlik süresinin ilacın alınmasından sonra 6-8 saat olduğunu düşündürür. Bununla birlikte, bu zaman periyodunun sonrasında da yanıtlar olabileceği kabul edilir. Avanafilin yarı ömrü ise 6-17 saattir. Tadalafil ise yaklaşık 17.5 saatlik daha uzun bir yarı ömre sahiptir, bu da etkinlik penceresinin yaklaşık 36 saat gibi daha uzun bir süre olduğu anlamına gelir.

Kontrolsüz çalışmalardan elde edilen veriler, hasta eğitiminin bir kişinin PDE5 inhibitörlerine yanıt vermediği durumda bile ilaca yanıt verebilir hale getirebileceğini göstermektedir (255,262-265). Doz, zamanlama ve cinsel uyarının önemi vurgulandıktan sonra, ilgili PDE5 inhibitörü yeniden uygulandığında erektil fonksiyon etkin bir şekilde iyileştirilebilir (255, 262, 263).Sistematik bir derleme, genetik polimorfizmle özellikle endotelyal nitrik oksit sentazı kodlayanlar genlerdeki PDE5 inhibitörlere yanıttaki değişkenlik arasındaki ilişkiyi ele almıştır (266). Benzer yakın tarihli veriler, sildenafil tedavisine yanıtın aynı zamanda, cGMP klirensini düzenleyen, penisteki başlıca cGMP katalize edici enzimi kodlayan PDE5A genindeki polimorfizme bağlı olduğunu ve sildenafilin birincil hedefi olduğunu ileri sürmüştür (267-269).

2.6.5. PDE5 İnhibitörlerini Doğru Şekilde Kullanan Hastalarda Klinik Strateji

Cinsel tedavi hedefleri genellikle hastalar ve/veya çiftlerin cinsel tatminlerini yeniden sağlamayı ve yaşam kalitelerini iyileştirmeyi amaçlar (270). Araştırmalar, hastaların neredeyse yarısının birinci nesil PDE5 inhibitörlerini bir yıl içinde bıraktığını ve bırakma oranlarında tek bir belirleyici faktörün önemli bir rol oynamadığını ortaya koymaktadır (271). Bu nedenle,

tedavi bireyselleştirilmeli ve hastaların ifade ettikleri ihtiyaç ve isteklere göre düzenlenmelidir.

Kontrolsüz çalışmalar, PDE5 inhibitörlerine yanıt vermeyen hipogonadal hastaların, testosteron tedavisine başladıktan sonra PDE5 inhibitörlerine yanıt verme yeteneklerinin iyileşebileceğini göstermiştir (77,201,272). Bu nedenle, gerçek yaşam koşullarında erektil disfonksiyon (ED) olan çoğu hastaya genellikle öncelikle etkili olan bir PDE5 inhibitörü reçete edilecektir. Ancak, ED hastalarında bile testosteron eksikliğini düşündüren tanı kriterleri mevcutsa, testosteron tedavisi daha uygun olabilir (67,77).

Önceden belirtildiği gibi, diğer risk faktörlerinin değiştirilmesi de faydalı olabilir. Sınırlı veriler, bazı hastaların belirli bir PDE5 inhibitörüne diğerinden daha iyi yanıt verebileceğini göstermektedir (273). Bu yanıt farklılıkları, ilaç farmakokinetiğindeki farklılıklarla açıklanabilir. Aynı etki mekanizmasına sahip olsalar bile, hastaların farklı bir PDE5 inhibitörüne geçmelerinin yardımcı olabileceği olasılığını artırır. Bununla birlikte, sınırlı sayıda randomize çalışma, klasik ED hastaları ve diyabet gibi özel popülasyonlarda farklı ilaçlar ve alım şekilleri ile klinik sonuçlarda farklılıklar olduğunu vurgulamaktadır (275).

Dirençli, karmaşık veya tedavisi zor ED vakalarında, birinci basamak yaklaşım olarak kombinasyon tedavisi düşünülmelidir. Mevcut veriler hala sınırlı olsa da PDE5 inhibitörleri ile antioksidan ajanlar, şok dalgası tedavisi veya bir vakum ereksiyon cihazı (VED) kombinasyon tedavisinin, tedavi etkinliğini artırabileceği düşünülmektedir (276). Yan etkilerde önemli bir artış olmaksızın, bu kombinasyon tedavilerinin etkili olabileceği gösterilmiştir. Benzer şekilde, günlük tadalafil tedavisi, kısa etkili bir PDE5 inhibitörü (örneğin sildenafil) ile birlikte kullanıldığında, yan etkilerde önemli bir artış olmaksızın daha iyi sonuçlar sağlayabilir (277).

2.6.5.1. Topikal/İntraüretral alprostadil

Vazoaktif ajan alprostadil, intraüretral olarak iki farklı formülasyonla uygulanabilir. İlk yöntem topikal uygulamadır ve alprostadilin (200 ve 300 μg) üretral meatus yoluyla emilimini kolaylaştırmak için geçirgenlik artırıcı bir

krem kullanılır (278, 279). Yan etkiler genellikle uygulamadan yaklaşık 2 saat sonra düzelir ve penil eritem (kızarıklık), peniste yanma ve penil ağrı şeklinde ortaya çıkar. Sistemik yan etkiler nadirdir. Klinik uygulamada, yan etkiler açısından minimal farklılıklar olmasına rağmen, intraüretral alprostadilin 500 µg dozu, 250 µg dozundan daha yüksek bir etkinliğe sahip olduğu için tedaviye 500 µg dozunda başlanması önerilir. Klinik yanıt tatmin edici olmadığında doz 1000 µg'a yükseltilebilir (282-284). Ayrıca, penis köküne bir konstriksiyon halkası uygulanması tedavi etkinliğini artırabilir (283,284).

Genel olarak, en yaygın yan etkiler intraüretral alprostadil tedavisinde lokal ağrı (%29-41) ve olası hipotansiyon (%1.9-14) ile baş dönmesidir. Penil fibrozis ve priapizm nadir görülen yan etkilerdir. Üretral kanama ve üriner sistem enfeksiyonları ise uygulama şekliyle ilişkili yan etkilerdir. Uzun süreli tedaviye yaklaşık %30 uyum sağlanmasına rağmen, etkinlik oranları intrakavernozal farmakoterapiden (285) önemli ölçüde daha düşüktür. İntraüretral farmakoterapi, daha az etkili olmasına rağmen, daha az invaziv bir tedaviyi tercih eden hastalar için intrakavernozal enjeksiyon tedavisine bir alternatif olabilir.

2.6.5.2. Şok dalga terapisi

Son on yılda, vaskülojenik ED (erektil disfonksiyon) hastalarında tedavi olarak LI-SWT'nin kullanımı giderek daha fazla önerilmektedir. Bu tedavi, ED hastalığına sahip olan birçok erkek için en istenen sonucu elde etme şansı sunan tek seçenektir (90,286-293).

Genellikle, birkaç tek kollu deneme LI-SWT'nin hasta tarafından bildirilen erektil fonksiyon üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Ancak, ileriye dönük randomize çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve özellikle şok dalgası jeneratörleri arasındaki farklılıklar nedeniyle birçok soru cevaplanmayı beklemektedir. Bu farklılıklar şunları içerir: elektrohidrolik, elektromanyetik, piezoelektrik ve elektropnömatik jeneratörler; iletilen şok dalgalarının türü (odaklanmış, doğrusal, yarı odaklı ve odaklanmamış); kurulum parametreleri (enerji akışı yoğunluğu, seans başına darbe sayısı) ve tedavi protokolleri (tedavi süresi, haftalık seans sayısı, uygulama yapılan bölgeler ve toplam şok

dalgası darbesi sayısı) (294,295). Yakın tarihli bir çalışma, en iyi tedavi parametrelerini değerlendirmeye çalışarak, çeşitli enerji akışı yoğunluk seviyeleri arasında önemli farklılıklar gözlenmediğini belirtmiştir. 0.10 mJ/mm2, daha düşük enerjilerden biraz daha iyi performans gösterse de, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (296).

Bazı çalışmalar, LI-SWT'den sonra penil hemodinamik parametrelerde bir iyileşme olduğunu göstermektedir. Ancak, bu iyileşmenin klinik anlamı henüz tam olarak belirsizliğini korumaktadır (294, 297). Benzer şekilde, veriler LI-SWT'nin, PDE5I'lere yanıt vermeyen (298, 299) veya yetersiz yanıt veren (300) şiddetli ED'li hastalarda bile ereksiyon kalitesini iyileştire- bileceğini ve böylece daha invaziv tedavilere olan ihtiyacı azaltabileceğini göstermektedir. Tedavinin etkisi, tedavi tamamlandıktan 1-3 ay sonra klinik olarak belirgin olarak ortaya çıkmakta; ardından erektil fonksiyon açısından elde edilen faydada zamanla artan bir azalma ile birlikte, bazı etkiler tedaviden 5 yıl sonraya kadar tespit edilebilmektedir (294, 296, 301). Son zamanlarda, LI-SWT'nin etkisi, radikal prostatektomiden sonra penil rehabilitasyon ortamında da test edilmiştir. İki adet az sayıda hasta içeren randomize çalışmada, bu yöntem ile geleneksel PDE5'lere kıyasla yalnızca ılımlı bir avantaj gösterilmiştir (302,303).

Genel olarak, LI-SWT'nin ED tedavisinde kullanımı ve etkinliği hakkında daha fazla güven sağlamak için daha büyük ölçekli, prospektif randomize kontrollü çalışmalara ve uzun vadeli takip verilerine ihtiyaç vardır (304,305). Ayrıca, daha fazla netlik sağlanması için tedavi protokollerinin tanımlanmasında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, bu da potansiyel olarak daha fazla klinik fayda sağlayabilir.

2.6.5.3. Psikososyal müdahale ve terapi

ED tedavisinde, farklı modalitelerin kullanılması önerilebilir. Bunlar arasında cinsel beceri eğitimi, evlilik terapisi, psikoseksüel eğitim gibi psikososyal müdahaleler yer alır (298). Bilişsel ve Davranışçı Terapi (BDT) ise grup veya çift formatında kullanılan bir yaklaşımdır (292). BDT, ED'yi etkileyen işlevsiz bilişsel ve davranışsal kalıpları değiştirmeyi ve hastalık

sürecinde uyumu artırmayı hedefler. Bu terapi yöntemi, tetikleyicilerin tanımlanması, işlevsiz düşünce tarzlarının bilişsel olarak yeniden yapılandırılması, erektil zorluklar ve duygusal semptomlarla başa çıkma becerilerinin öğrenilmesi, partnerle iletişim becerilerinin geliştirilmesi ve nüksetmeyi önleme gibi teknikleri içerir. ED için tıbbi tedavi ile birleştirilmiş BDT yaklaşımı, ampirik olarak desteklenmiş ve optimal bir prosedür olarak kabul edilmiştir (306).

2.6.5.4. Hormonal tedavi

Belirli hormonal anormallikleri veya endokrinopatileri olan hastaların yönetimi için bir endokrinologdan tavsiye alınması gerekmektedir (166). Testosteron eksikliği, primer testiküler yetmezliğin bir sonucu veya hipofiz/hipotalamik nedenlere (örneğin, hiperprolaktinemi ile sonuçlanan fonksiyonel bir hipofiz tümörü) sekonder olabilir (166, 308). Klinik olarak endike olduğunda (309), düşük veya düşük normal testosteron düzeyleri olan ve cinsel istek, erektil işlev, cinsel ilişkiden ve genel cinsel yaşamdan kaynaklanan memnuniyetsizlik sorunları olan erkeklerde testosteron tedavisi (kas içi, transdermal veya oral) düşünülebilir.

2.6.5.5. Vakum ereksiyon cihazları

Vakum ereksiyon cihazları (VED), penisin tabanına yerleştirilmiş bir konstriksiyon halkası aracılığıyla korpus kavernozumun pasif şekilde tıkanmasını sağlayarak penil kanı tutar. Yayınlanmış verilere göre, VED'lerin etkinliği, ED'nin nedenine bakılmaksızın tatmin edici ereksiyonlar için %90 kadar yüksek olabilir ve memnuniyet oranlarının %27 ile %94 arasında değişebilir (310,311). VED kullanımını bırakma eğilimi genellikle 3 ay içinde görülürken, uzun süreli kullanım sonrasında bu oran %50-64'e düşmektedir (312). En yaygın yan etkiler arasında ağrı, boşalma güçlüğü, peteşi, morarma ve uyuşma yer almaktadır (311). Ciddi yan etkilerden (cilt nekrozu) kaçınmak için hastalar, konstriksiyon halkasını 30 dakika içinde çıkardıklarında önlem alabilirler. Vakum ereksiyon cihazları, kanama bozukluğu olan veya antikoagülan tedavi gören hastalarda kontrendikedir (313, 314). Bazen

seyrek cinsel ilişkiye giren ve ED'nin non-invaziv, ilaçsız yönetimini gerektiren komorbiditeye sahip bilgili yaşlı hastalarda, vakum ereksiyon cihazları tercih edilen bir tedavi seçeneği olabilir (310,311,315).

2.6.5.6. İntrakavernöz enjeksiyon tedavisi

Vazoaktif ilaçların intrakavernozal uygulaması, ED tedavisi amacıyla ilk olarak tanımlanan tıbbi tedavidir (315,316). İnvazivlik, tolere edilebilirlik, etkinlik ve hastaların beklentilerine göre hastalara intrakavernozal enjeksiyon önerilebilir.

2.6.5.6.1. Alprostadil

Alprostadil, ED'nin intrakavernozal tedavisi için onaylanmış ilk ve tek ilaçtır (265, 318). Monoterapi olarak, 5-40 µg dozunda intrakavernozal alprostadil en etkili ajandır. Ereksiyon genellikle enjeksiyondan 5-15 dakika sonra ortaya çıkar ve enjekte edilen doza bağlı olarak devam eder. Ancak, çalışmalarda yer alan hastalar arasında önemli heterojenlik bulunmaktadır. Hastaların enjeksiyon tekniğini öğrenmesi için detaylı bir ofis eğitim programı gerekmektedir. Sınırlı el becerisine sahip erkeklerde, enjeksiyon tekniği partnerlere öğretilebilir. İğnenin görünmesini engelleyen otomatik bir kalem kullanmak, penil ponksiyon korkusunu gidermek ve teknikleri basitleştirmek için faydalı olabilir.

İntrakavernozal alprostadil tedavisinde hem genel ED popülasyonunda hem de hasta alt gruplarında (örneğin, diyabetli veya koroner arter hastalığı olan erkeklerde), etkinlik oranları %70'in üzerinde rapor edilmiştir (265, 317).

İntrakavernozal alprostadil tedavisinin komplikasyonları arasında penil ağrı, aşırı uzun süreli istenmeyen ereksiyonlar, priapizm ve fibrozis bulunur (265,316,319). Ağrı genellikle uzun süreli kullanımdan sonra kendiliğinden azalır ve sodyum bikarbonat veya lokal anestezi eklenerek hafifletilebilir (265,316,320). Kavernozal fibrozis (küçük bir hematomdan kaynaklanan) genellikle enjeksiyon programı geçici olarak durdurulduktan sonra birkaç ay içinde düzelme gösterir. Buna ek olarak, tunikal fibrozis, Peyronie hastalığının erken başlangıcını düşündürerek intrakavernözal enjeksiyonların

süresiz olarak durdurulmasını gerektirebilir. Sistemik yan etkiler nadirdir, ancak özellikle daha yüksek dozlar kullanıldığında hafif hipotansiyon en yaygın olanıdır. Alprostadile aşırı duyarlılık öyküsü olan erkekler, priapizm riski taşıyan erkekler ve kanama bozukluğu olan erkekler kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır. Bu olumlu sonuçlara rağmen, intrakavernöz farmakoterapiyi bırakma oranları %41-68 olarak bildirilmiştir (265,316,321,322). Ek olarak, tedaviyi bırakma genellikle ilk 2-3 ay içinde meydana gelir. Bir karşılaştırmalı çalışmada, alprostadil monoterapisinin, genel ilaç kombinasyonlarına kıyasla en düşük bırakma oranına sahip olduğu ve tedavinin ilk birkaç ayından sonra yılda %10'luk bir azalma oranı gösterdiği rapor edilmiştir (323). Tedaviyi bırakma nedenleri arasında kalıcı bir tedavi talebi, uygun bir partnerin olmaması, kötü yanıt, iğne korkusu, komplikasyon korkusu ve spontanlığın olmaması yer almaktadır. Hastaların ofis eğitimi aşamasında dikkatli bir şekilde bilgilendirilmesi ve yakın takibi, hastanın intrakavernöz enjeksiyon tedavisini bırakmasının değerlendirilmesinde önemlidir (324-326).

2.6.5.6.2. Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi, bir hastanın farklı ilaçların farklı etki biçimlerinden faydalanarak kullanılan ilaçların dozlarını düşürerek yan etkileri hafifletmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. İlk olarak intrakavernöz enjeksiyon yoluyla kullanılan Papaverin (20-80 mg), monoterapi olarak kullanıldığında yüksek yan etki insidansına sahip olduğu için genellikle kombinasyon tedavisinde tercih edilir. Papaverin şu anda ED tedavisinde lisanslı bir ilaç değildir.

Fentolamin, kombinasyon tedavisinde kullanılarak etkinliği artırmak için kullanılan bir ilaçtır. Monoterapi olarak kullanıldığında ise zayıf bir erektil yanıt üretebilir. Literatürdeki sınırlı miktardaki veri, genellikle ana ilaçlarla kombine edilen diğer ilaçların kullanımını desteklemektedir. Bu ilaçlar arasında vazoaktif bağırsak peptidi (VIP), NO donörleri (linsidomin), forskolin, potasyum kanal açıcılar, moksisilit veya kalsitonin geni ile ilişkili peptid gibi ilaçlar bulunmaktadır (327, 328). Ancak, bu kombinasyonların çoğu

standardize edilmemiştir ve bazı ilaçların dünya çapında bulunabilirliği sınırlı olabilir.

Bimix ve Trimix, ED tedavisinde yaygın olarak kullanılan, ancak hiçbir zaman resmi olarak ruhsatlandırılmamış olan ilaç kombinasyonlarıdır. Bimix, papaverin (7,5-45 mg) ve fentolamin (0,25-1,5 mg) içerirken Trimix ise papaverin (8-16 mg), fentolamin (0,2-0,4 mg) ve alprostadil (10-20 µg) içerir. Bu kombinasyonlar, ileri etkinlik oranlarıyla bilinirken resmi bir ruhsatları bulunmamaktadır (329, 330).

Trimix, %92'ye varan yüksek etkinlik oranlarına sahiptir. Bu kombinasyon, alprostadil monoterapisine benzer yan etkilere sahip olmasına rağmen, daha düşük alprostadil dozları kullanıldığı için penis ağrısı insidansı daha düşüktür. Bununla birlikte, papaverin kullanımı (toplam doza bağlı olarak) fibrozis riskini artırabilir ve %5-10 arasında fibrozis görülme olasılığı vardır.

Günümüzde ED tedavisinde birkaç potansiyel yeni tedavi yöntemi bulunmaktadır, bunlar inovatif vazoaktif ajanlardan trofik faktörlere ve kök hücre tedavisine ve gen tedavisine kadar çeşitlilik gösterir. Ancak, bu terapötik yaklaşımların çoğu için daha fazla büyük ölçekli, kör, plasebo kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, yeterli kanıtlar ve klinik olarak güvenilir öneri dereceleri elde etmek için gereklidir (333-338). Son zamanlarda yapılan bir sistemik derleme, beş tamamlanmış insan klinik çalışmasından elde edilen verilere dayanarak, kök hücre tedavisinin ED için umut verici bir onarıcı tedavi seçeneği olabileceğini ortaya koymuştur (339). Bu çalışmalar, kök hücre tedavisinin ED tedavisinde potansiyel olarak etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, daha fazla araştırma ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Büyük ölçekli, randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına dayalı olarak kök hücre tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği daha kesin bir şekilde değerlendirilebilir. Bu nedenle, kök hücre tedavisi potansiyel bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmeden önce daha fazla araştırma yapılması önemlidir.

İçerik	Dozaj	Etkinlik	Yan Etkiler	Açıklama
Alprostadil	5-40 µg/mL	~ 70%	Penil ağrı, priapizm, fibrozis	Kolay ulaşılabilir
Papaverin	20 – 80 mg	< 55 %	Karaciğer enzimlerinde yükselme, priapizm, fibrozis	Monoterapisi artık kullanılmıyor
Fentolamin	0,5 mg/mL	Monoterapi olarak etkinliği düşük	Sistemik hipotansiyon, refleks taşikardi, nazal konjesyon ve gastrointestinal rahatsızlık	Monoterapisi artık kullanılmıyor
Papaverin + Fentolamin	30 mg/mL + 0,5 mg/mL	~ 90%	Alprostadile'e benzer (daha az ağrı)	ED tedavisi için lisansı yok
Papaverin + Fentolamin + Alprostadil	30 mg/mL + 1 mg/mL + 10 µg/mL	~ 92 %	Alprostadile'e benzer (daha az ağrı)	ED tedavisi için lisansı yok
Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP) + Fentolamin	25 µg + 1-2 mg	~ 80%	Ağrı dışında Alprostadil'e benzer	Kolayca ulaşılabilir

Tablo 8. İntrakavernöz enjeksiyon tedavileri

2.6.5.7. Diğer tedaviler

2.6.5.7.1. Trombositten Zengin Plasma

PRP, hastanın kendi kanının santrifüjlenmesi ve trombosit konsantrasyonunun ortalama 3-7 katını içeren bir plazma fraksiyonunun elde edilmesiyle elde edilir. PRP'nin rejeneratif etkisi, trombositlerde bulunan çeşitli büyüme faktörleri (VEGF, EGF, IGF-1, PDGF, FGF gibi) aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (348). Bu faktörler, anjiyogenezin uyarılması ve kök hücre aktivasyonundan sorumlu olabilir.

PRP için daha fazla araştırma yapılması ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

2.6.5.7.2. Bitkisel ilaç ve doğal takviyeler

Son yıllarda, ED tedavisinde şifalı otlar ve doğal takviyelerin kullanımında bir büyüme olduğu gözlemlenmektedir. Ancak, bu tedavilerin etkinliği ve

güvenliği destekleyecek yeterli sayıda güvenilir bilimsel veri bulunmamaktadır. Ek olarak, bilimsel veriler, günlük oral L-arginin kullanımının sadece PDE5 inhibitörleriyle kombinasyon halinde kullanıldığında cinsel işlevi iyileştirebileceğini göstermektedir (352).

2.6.6. Cerrahi yönetim

2.6.6.1. Travma sonrası arteriyojenik ED cerrahisi

Pelvik veya perineal travması olan genç hastalarda, penil revaskülarizasyon cerrahisi uzun vadeli başarı oranının genellikle %60-70 arasında olduğu belirtilmektedir (314,354). Stenozun varlığı penil farmako-arteriyografi ile doğrulanmalıdır. Korporal veno-oklüzyon disfonksiyonu, revaskülarizasyon için kontrendikasyon oluşturur ve dinamik infüzyon kavernozometrisi veya kavernozografi ile dışlanmalıdır.

2.6.6.2. Venöz ligasyon cerrahisi

Veno-oklüziv disfonksiyon için venöz ligasyon cerrahisi artık önerilmemektedir. Bu cerrahi yöntem, uzun vadeli başarısızlık oranları nedeniyle terk edilmiştir (354). Yeni tedavi seçenekleri ve gelişmeler, venöz disfonksiyonun yönetimi için daha etkili ve güvenilir yöntemlerin kullanılmasını sağlamaktadır.

2.6.6.3. Penil Protezler

Farklı farmakoterapilere uygun olmayan veya kesin tedaviyi tercih eden hastalar ve farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalar için penil protez cerrahi implantasyonu düşünülebilir (355). İmplantasyon öncesinde semptomların nedenini ve süresini değerlendiren sistemik bir değerlendirme, penil protezi kabul eden erkeklerin çoğunda ED'nin organik bir nedeni olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nadir nedenler arasında vasküler hastalık, diyabet ve geçirilmiş pelvik cerrahi/travma en yaygın olanlardır (356). Cerrahi

müdahale öncesi ED semptomlarının ortalama süresi 3-6 yıl arasında değişmektedir (356).

Günümüzde mevcut olan penil implantlar, şişirilebilir (iki ve üç parçalı) ve semirijit (malleable, mekanik ve yumuşak esnek) olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmaktadır (81,357,358-360). Hastalar, daha "doğal" ereksiyonlar elde etme avantajı nedeniyle genellikle üç parçalı şişirilebilir cihazları tercih etmektedir. İki parçalı şişirilebilir protezler, yüksek komplikasyon riski taşıyan hastalar arasında uygun bir seçenek olabilir. Semirijit protezler ise ereksiyon halinde veya kullanım dışı durumda manuel olarak yerleştirilebilen ve hastalar için kolay kullanım sağlayan basit bir implantasyon tekniğine sahiptir (81,357,358,359). Bununla birlikte, semirijit protezlerin kalıcı ereksiyon sağlaması ve az gizlenebilirlik gibi doğal olmayan bazı dezavantajları bulunmaktadır (359, 361). Bu durumda, el becerisi sınırlı erkekler için penil protez implantasyonu hala bir seçenek olabilir. İki ana cerrahi yaklaşım penoskrotal ve infrapubik olarak adlandırılır (358, 359, 361, 362). Penoskrotal yaklaşım, mükemmel bir görüntü sağladığı iddia edilen bir yöntemdir. Bu yaklaşımda, proksimal krural görünüm iyi bir şekilde elde edilir, olası dorsal sinir yaralanmaları önlenir ve pompa yerleşimi doğrudan gözlemlenebilir. Bununla birlikte, bu yaklaşımla rezervuar, retropubik boşluğa kör bir şekilde yerleştirilir ve bu durum, daha önce majör pelvik cerrahi geçirmiş olan hastalarda iç organ yaralanmasına neden olabilir veya karın bölgesinde ayrı bir kesi gerektirebilir.

Penis protezi implantasyonu, RP sonrası ED'nin tedavisinde etkili bir seçenek olarak kabul edilir. Bu prosedür, protezlerin penis içine yerleştirilmesini içerir ve hastalara doğal bir ereksiyon sağlayarak cinsel fonksiyonlarını geri kazanmalarını sağlar.

2.6.6.3.1. Penis protezi implantasyonu: komplikasyonlar

Tarihsel olarak, penil protez implantasyonunun iki ana komplikasyonu mekanik problemler ve enfeksiyonlardır. Ancak, en yaygın olarak kullanılan üç parçalı protezlerin çeşitli teknik modifikasyonları, 5 yıllık takip sürecinde %5'ten az mekanik başarısızlık oranları ile sonuçlanmıştır (318, 375, 376).

Uygun antibiyotik profilaksisi ve dikkatli cerrahi teknikler ile birlikte, düşük riskli hastalarda ve yüksek hacimli merkezlerde primer implantasyon ile enfeksiyon oranları %2-3 seviyesine kadar azaltılmıştır. Ancak, yüksek hacimli bir merkezin tanımı hala netleştirilmelidir (377-379).

Bu bulgular, penil protez implantasyonunun mekanik problemler ve enfeksiyonlar gibi önemli komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini, ancak uygun teknikler ve profilaksi ile birlikte düşük riskli hastalarda ve yüksek hacimli merkezlerde başarılı bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir. Bu yöntemler arasında, antibiyotik kaplı veya emebilen protezlerin tercih edilmesi ve cerrahi tekniklerin dokunmasız olmasını sağlayarak uzun süreli kesi maruziyetinden kaçınma ve cilt temasını en aza indirgeme gibi önlemler bulunmaktadır. Penis protezlerinin enfeksiyonunu önlemek için kesin kanıtlar olmasa da, bazı teknikler önerilmektedir. Bu teknikler arasında ameliyat sonrası uzun süreli antibiyotik kullanımı (>24 saat), makasla tıraş ve klorheksidin alkol ile hazırlıklar yer almaktadır (380, 381). Son birkaç on yılda yapılan cihaz geliştirmeleri ve cerrahi uzmanlık sayesinde penil protez enfeksiyonu riskinin azaldığı yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır (382).

Penis protezi enfeksiyonu için daha yüksek risk taşıyan popülasyonlar arasında, revizyon cerrahisi geçiren hastalar, bozulmuş konak savunması olan hastalar (immünosupresyon, diyabet, omurilik yaralanması gibi durumlar) ve penil korporal fibrozisi olan hastalar bulunmaktadır (378, 383-385).

Protez enfeksiyonu durumunda, genellikle protezin çıkarılması ve antibiyotik tedavisi gereklidir. Ancak, alternatif olarak, enfekte cihazın derhal kurtarılarak çıkarılması ve yeni bir protez ile değiştirilmesi, wash-out

protokolü adı verilen bir yöntem kullanılarak >%80 oranında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Eksplantasyondan sonra nasıl devam edileceğine dair kesin bir öneri vermek zordur ve hastanın tam bir değerlendirmesine dayanarak, kurtarma tedavisinin avantajları ve dezavantajları üzerinde odaklanılmalıdır. Revizyon operasyonlarının çoğu mekanik arızaya ve kombine erozyon veya enfeksiyona ikincil olarak gerçekleşmektedir (380, 382). Vakaların %93'ü başarılı bir şekilde revize edilerek işlevsel bir penil protez implantasyonu sağlanmıştır (387, 390, 391, 392).

Enfeksiyon ve mekanik başarısızlığın yanı sıra, cerrahi sonrası vakaların %1-6'sında distal korpora, üretra, glans veya diğer yapıları içeren erozyonlar meydana gelebilir (393). Ayrıca, hastaların yaklaşık %1.5'inde glans iskemisi ve nekrozu geliştiği bildirilmiştir (393, 394). Bu ciddi komplikasyonlar için risk faktörleri, önemli vasküler bozukluğu olan diyabetli hastalar veya implantasyon sırasında uzatma prosedürleri uygulanan hastalar gibi durumları içerebilir. Bu nedenle, implantasyon sırasında ikincil prosedürlerin gerçekleştirilmesi, ciddi komplikasyon risklerini azaltmak amacıyla sınırlı tutulmalıdır.

2.6.6.3.2. Penil protez implantasyonuyla ilgili sonuçlar

Penil implantlar, genellikle konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastalarda etkili bir çözüm olarak kullanılır. Bu yaklaşımın, daha az invaziv tedavilere yanıt vermeyen hastalarda yüksek etkinlik, güvenlik ve memnuniyet oranına sahip olması nedeniyle desteklenen yeterli kanıt bulunmaktadır (395). Şu anda, farklı implant üreticilerini karşılaştıran ve bir implant tipinin diğerine üstünlüğünü gösteren karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir (396).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı kliniğinde, Ocak 2023 ve Eylül 2023 tarihleri arasında başvuran, 18-70 yaş arasındaki cinsel aktif erkek hastalar arasından, ED tanısı konmuş ve cinsel partnerleri bulunan hastalar dahil edilmiştir. Tüm erkek hastalara erektil fonksiyonun değerlendirmesi amacıyla Uluslararası Erektil İşlev Formu (IIEF-15) dolduruldu. IIEF'un 5 alt bölümü bulunmaktadır. Bunlar sırası ile Erektil Fonksiyon, Orgazmik İşlev, Cinsel İstek, Cinsel Memnuniyet ve Genel Memnuniyet şeklinde idi. Erektil fonksiyon için 6 soru, orgazm işlevi için 2 soru, cinsel istek için 2 soru, cinsel ilişki tatmini için 3 soru ve genel tatmin değerlendirmek için 2 soru bulunmaktadır. Anketteki soruların cevapları 0 ile 5 arasında puanlandırılmıştır. Erektil disfonksiyon, IIEF ölçeğindeki 15 soruya verilen yanıtlar neticesinde ağır erektil disfonksiyon (puan 1-10 arasında ise), orta derecede erektil disfonksiyon (puan 11-16 arasında ise), hafif-orta derecede erektil disfonksiyon (puan 17-21 arasında ise), hafif erektil disfonksiyon (puan 22-25 arasında ise) ve erektil işlev bozukluğu yok (puan 26-30 arasında ise) şeklinde sınıflandırılır. Hastalardan anamnez alınarak, takip formuna kaydedildi, fizik muayeneleri gerçekleştirildi (testis boyutu ve kıllanma gibi), metabolik değerlendirmeleri yapıldı (FSH, Testosteron, TSH, T3, glikoz, trigliserid, kolesterol düzeyleri).

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı kliniğinde, Ocak 2023 ve Eylül 2023 tarihleri arasında başvuran, ED tanısı konmuş erkeklerin 18-70 yaş arasındaki kadın cinsel partnerleri kontrol grubuna dahil edildi. Kadınlara kadın cinsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi için Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFİ) ve Uluslararası Erektil İşlev Formu

(IIEF-15) dolduruldu. Dışlama kriterleri arasında cinsel aktif olmayan bireyler ve kadınlarda cinsel işlev bozukluğu olanlar (FSFI skoru 26.55'in altında) bulunmaktaydı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Demografik özellikleri tanımlamak için sayı yüzde dağılımı ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Verilerin normal dağılımına Kolmogorov-Simirnov testi ile bakıldı. Verilerin normal dağılım göstermediği tespit edildiğinden dolayı, Mann Whitney U testi ve kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı.

Cronbach Alpha katsayıları

Erektil fonksiyon alt boyutu: 0,922

Orgazmik işlev alt boyutu: 0,845

Cinsel istek alt boyutu: 0,821

Cinsel memnuniyet alt boyutu: 0,828

Genel memnuniyet alt boyutu: 0,924

Normal dağılım Kolmogorov-Simirnov test sonuçları:

Erektil fonksiyon Kolmogorov-Simirnov testi: 0,113; p: 0,023.

Orgazmik işlev Kolmogorov-Simirnov testi: 0,178; p: 0,000.

Cinsel istek Kolmogorov-Simirnov testi: 0,142; p: 0,001.

Cinsel memnuniyet Kolmogorov-Simirnov testi: 0,181; p: 0,000.

Genel memnuniyet Kolmogorov-Simirnov testi: 0,207; p: 0,000.

IV. BULGULAR

4.1 Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Laboratuvar Bulguları ve Hastalık ile ilişkili Özellikleri

Tablo 9. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri (n= 36)

Sosyodemografik Özellikler	**N**	**%**
Yaş *50,80±11,39 (min-maks: 23,00-73,00)		
50 yaş altı	16	44,4
50 yaş ve üzeri	20	55,6
Eşinin yaşı *45,61±10,51 (min-maks: 18,00-71,00)		
45 yaş altı	15	41,7
45 yaş ve üzeri	21	58,3
Sigara kullanma durumu		
Evet	19	52,8
Hayır	17	47,2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı		
Yok	34	94,4
Var	2	5,6
Diyabetes Mellitus hastalığı varlığı		
Yok	26	72,2
Var	10	27,8
Hipertansiyon hastalığı varlığı		
Yok	24	66,7
Var	12	33,3

Fosfodiesteraz 5 inhibitörü (PDE5I) kullanımı		
Yok	19	52,8
Var	17	47,2
Uyku apnesi varlığı		
Yok	33	91,7
Var	3	8,3
Romatizmal hastalık varlığı		
Yok	35	97,2
Var	1	2,8
Kronik böbrek yetmezliği hastalığı varlığı		
Yok	34	94,4
Var	2	5,6

*Ortalama±standart sapma

Tablo 9. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri (devam) (n= 36)

Sosyodemografik Özellikler	**N**	**%**
İlaç kullanma durumu		
Evet	19	52,8
Hayır	17	47,2
Koroner arter hastalığı varlığı		
Yok	33	91,7
Var	3	8,3
Psikiyatrik hastalık varlığı		
Yok	34	94,4
Var	2	5,6
Dislipidemi varlığı		
Yok	24	66,7
Var	12	33,3

Hastaların yaş ortalamasının 50,80±11,39, %55,6'sının 50 yaş ve üzerinde, eşlerinin yaş ortalamasının 45,61±10,51, %58,3'ünün eşinin 45 yaş ve üzerinde olduğu, %52,8'inin sigara kullandığı, %94,4'ünün kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmadığı, %72,2'sinin Diyabetes Mellitus hastalığı olmadığı, %66,7'sinin hipertansiyon hastalığının olmadığı, %52,8'inin fosfodiesteraz 5 inhibitörü kullanmadığı, %91,7'sinin uyku apnesinin olmadığı, %97,2'sinin romatizmal hastalığının olmadığı, %94,4'ünün kronik böbrek yetmezliği hastalığının olmadığı, %52,8'inin ilaç kullandığı, %91,7'sinin koroner arter hastalığı olmadığı, %94,4'ünün psikiyatrik hastalığının olmadığı, %66,7'sinin dislipidemisinin olmadığı bulundu (Tablo 9).

Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Bulguları (n= 36)

	Ort±ss	**Min-Maks**
Testosteron hormonu (ng/ml)	20,39±55,29	1,62-224,00
Prolaktin hormonu (ng/ml)	9,23±3,49	2,60-15,70
Folikül uyarıcı hormon (FSH) (mlU/ml)	7,98±5,71	1,40-23,07
Luteinleştirici hormon (LH) (mlU/ml)	5,00±2,12	1,18-9,80
LDL kolestrol (mg/dl)	103,17±31,65	36,00-193,00
HDL kolestrol (mg/dl)	48,75±13,45	29,00-95,00
Kolestrol (mg/dl)	177,25±39,39	94,00-288,00
Tiroid uyarıcı hormon (TSH) (ml)	2,46±2,30	0,44-11,60
Triiyodotironin hormonu (T3) (pg/ml)	3,45±0,45	2,30-4,50
Tiroksin hormonu (T4) (ng/dl)	0,90±0,20	0,44-1,56
Glukoz (mg/dl)	108,38±39,90	75,00-257,00

Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Bulguları (devam) (n= 36)

	Ort±ss	Min-Maks
Üre (mg/dl)	30,57±10,55	13,00-62,50
Beden kitle indeksi (BKİ) (kg/m^2)	26,50±4,80	17,00-37,00
Bel çevresi (cm)	96,75±12,71	72,00-120,00

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 2'de verildi.

Hastaların testosteron hormonu puan ortalaması 20,39±55,29, prolaktin hormonu puan ortalaması 9,23±3,49, FSH puan ortalaması 7,98±5,71, LH puan ortalaması 5,00±2,12, LDL kolestrol puan ortalaması 103,17±31,65, HDL kolestrol puan ortalaması 48,75±13,45, kolestrol puan ortalaması 177,25±39,39, TSH puan ortalaması 2,46±2,30, T3 hormonu puan ortalaması 3,45±0,45, T4 hormonu puan ortalaması 0,90±0,20, glukoz puan ortalaması 108,38±39,90, üre puan ortalaması 30,57±10,55, beden kitle indeksi puan ortalaması 26,50±4,80, bel çevresi puan ortalaması 96,75±12,71 olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 11. Hastaların Hastalık ile ilişkili Bulguları (n= 36)

	N	%
Total testosteron düzeyi		
Düşük	2	5,6
Normal	30	83,3
Yüksek	4	11,1
Prolaktin düzeyi		
Düşük	1	2,8
Normal	32	88,9
Yüksek	3	8,3
FSH düzeyi		
Düşük	0	0
Normal	34	94,4
Yüksek	2	5,6

LH düzeyi		
Düşük	1	2,8
Normal	33	91,7
Yüksek	2	5,5
Total kolesterol düzeyi		
Düşük	0	0
Normal	28	77,8
Yüksek	8	22,2

Tablo 11. Hastaların Hastalık ile ilişkili Bulguları (devam) (n= 36)

	N	**%**
Hipotiroidi varlığı		
Yok	31	86,1
Hipotiroidi	1	2,8
Subklinik hipotiroidi	4	11,1
Glukoz düzeyi		
Düşük	0	0
Normal	20	55,6
Yüksek	16	44,4
Üre düzeyi		
Düşük	3	8,3
Normal	29	80,6
Yüksek	4	11,1

Hastaların %83,3'ünün total testosteron düzeyinin normal aralıkta, %88,9'unun prolaktin düzeyinin normal aralıkta, %94,4'ünün FSH düzeyinin normal aralıkta, %91,7'sinin LH düzeyinin normal aralıkta, %77,8'inin total kolesterol düzeyinin normal aralıkta olduğu, %86,1'inin hipotiroidisinin olmadığı, %55,6'sının glukoz düzeyinin normal aralıkta ve %80,6'sının üre düzeyinin normal aralıkta olduğu bulundu (Tablo 11).

4.2 Hastaların Uluslararası Erektil İşlev Formu Ortalama/Ortanca Puanlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 12. Hastaların Uluslararası Erektil İşlev Formu Ortalama/Ortanca Puanlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması (n=72)

	Erkek (n=36)		Kadın (n=36)		z/p
	Ort±ss	Ortanca (ÇAA)	Ort±ss	Ortanca (ÇAA)	
Erektil Fonksiyon	16,47±7,11	16,00 (12,75)	16,66±8,60	17,50 (18,75)	-0,040/0,968
Orgazmik İşlev	7,08±2,95	8,00 (5,75)	5,61±3,27	6,50 (6,00)	-1,884/0,060
Cinsel İstek	6,97±2,21	7,00 (2,00)	5,91±2,24	6,00 (3,76)	**-1,987/0,047***
Cinsel Memnuniyet	7,19±3,60	6,50 (6,50)	7,30±3,83	7,50 (7,75)	-0,086/0,932
Genel Memnuniyet	6,27±2,19	6,50 (2,00)	5,91±2,80	7,00 (5,75)	-0,209/0,835

*p<0,05, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık, z: Mann Whitney U testi.

Erkek ve kadınların gruplar arası uluslararası erektil işlev formu alt boyutlarından cinsel istek ortalama puanları arasında anlamlı fark olduğu (p<0,05), erkeklerin ortalama puanlarının kadınların ortalama puanlarından daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 12).

Erkek ve kadınların gruplar arası uluslararası erektil işlev formu alt boyutlarından erektil fonksiyon, orgazmik işlev, cinsel memnuniyet, genel memnuniyet ortalama puanları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 13. Hastaların Erektil Fonksiyon Düzeyinin Gruplar Arası Karşılaştırılması (n=72)

Erektil fonksiyon düzeyi	n	Erkek (n=36)	Kadın (n=36)	x^2/p
		n (%)	n (%)	
Ciddi (0-10)	22	9 (40,9)	13 (59,1)	
Orta (11-16)	14	10 (71,4)	4 (28,6)	
Hafif-orta (17-21)	12	6 (50,0)	6 (50,0)	4,082/0,395
Hafif (22-25)	11	6 (54,5)	5 (45,5)	
Yok (26-30)	13	5 (38,5)	8 (61,5)	

x^2: Ki Kare testi.

Erkek ve kadınların erektil fonksiyon düzeyi karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark olmadığı bulundu (p>0,05) (Tablo 13).

V. TARTIŞMA

Erektil disfonksiyon (ED), herhangi bir cinsel etkinlik için yeterli ereksiyonu sürekli veya tekrarlayan bir biçimde sağlayamayan bir durumu ifade eder. ED tanısı, temel olarak hastanın kendi bildirisi ile konulur. Ancak, tanı konulmasında objektif testler veya partner görüşü gibi diğer katkılar da değerlendirilir. Bununla birlikte, hastanın kendi bildirisi, tanının belirlenmesinde ve hastalığın sınıflandırılmasında en önemli faktörlerden biridir ve diğer katkılar bu bildirinin yerini tutamazlar.

Partnerle yapılan görüşmeler, ED (erektil disfonksiyon) yönetiminin başlangıcında kritik bir öneme sahiptir. Araştırmalar, partnerle yapılan görüşmelerin hastaların %58'inde tanı ve tedavi sürecinde etkili olduğunu göstermektedir. Partnerin, cinsel disfonksiyonda kendisinin veya hastanın rolü ve çiftin ilişkisinin kalitesi hakkında fikir vermesi, çifti etkileyen cinsel konularda yeni ve farklı bir bakış açısı sunabilir.

Partnerle yapılan görüşmeler, ED'nin çift ilişkisi üzerindeki etkisini anlamak ve tedavi sürecine katkıda bulunmak için değerli bir fırsat sunar. Partner, hastanın ED deneyimini daha iyi anlamak ve onun duygusal durumunu değerlendirmek için birincil bir kaynaktır. Ayrıca, partnerin cinsel işlev bozukluğunun çiftin ilişkisine olan etkisi hakkında bilgi vermesi, tedavi planının oluşturulmasında önemli bir rol oynar.

Partnerin görüşleri ve deneyimleri, çiftin cinsel sağlığını iyileştirmek için yeni stratejilere ve tedavi seçeneklerine yönelik ipuçları sağlayabilir. Partner, cinsel disfonksiyonla ilgili olanakları ve çözüm önerilerini keşfetmek için birlikte çalışılan bir kaynak olabilir. Ayrıca, partnerin desteği ve anlayışı, hastanın motivasyonunu artırabilir ve tedaviye uyumu teşvik edebilir.

Partnerle yapılan görüşmeler, ED yönetiminde büyük bir öneme sahiptir. Partnerin deneyimlerinden ve bakış açısından yararlanmak, hastaların tedavi sürecinde daha iyi sonuçlar elde etmelerini sağlayabilir ve çiftin ilişkisini güçlendirebilir. Bu nedenle, ED tedavisi planlanırken partnerin dahil edilmesi önemlidir. Araştırmamız, eşlerin görüşlerine dayalı olarak IIEF skorunun

erektil disfonksiyonun (ED) değerlendirilmesinde kullanılabilirliğini erkeklerin IIEF skorlarına dayalı olarak nasıl bir değerlendirme sağladığını incelemektedir. Çalışma, 36 erkek ED hastası ve bu hastaların 36 kadın partnerlerinden oluşan bir kontrol grubuyla gerçekleştirilmiştir. Toplamda 72 hasta değerlendirilmiş ve ED için IIEF-15 skoru kullanılmıştır.

IIEF (International Index of Erectile Function), dünya genelinde en çok kullanılan bir anket olup, erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, sayısal cinsel istek, ilişki memnuniyeti ve genel memnuniyet gibi ana başlıkları değerlendiren 15 maddeden oluşmaktadır. IIEF-15 anketiyle hesaplanan skorlar, ED'nin ağırlık derecesine göre 5 kategoriye ayrılmaktadır:

1. Ciddi (0-10)
2. Orta (11-16)
3. Hafif-orta (17-21)
4. Hafif (22-25)
5. Hiç (26-30)

Bu sınıflandırma, hastaların ED şiddetini değerlendirmek için kullanılan standart bir ölçüttür.

Araştırmamızda, erkek hastaların IIEF skorlarına ek olarak eşlerin görüşleri de dikkate alınmıştır. Bu yaklaşımın amacı, hem erkeklerin kendi deneyimlerini yansıtan skorlamaları hem de eşlerin deneyimlerine dayalı geri bildirimleri bir araya getirerek daha kapsamlı bir değerlendirme sağlamaktır. Partnerlerin görüşleri, çiftin ilişkisi üzerindeki etkileri ve cinsel işlev bozukluğunun çiftin genel cinsel memnuniyetine olan etkisini anlamak açısından önemlidir.

Bu çalışma, IIEF skorunun yanı sıra partnerlerin görüşlerinin de değerlendirildiği kapsamlı bir yaklaşım sunarak ED'nin değerlendirilmesinde daha geniş bir perspektif sağlamaktadır. Sonuçlar, hem erkeklerin kendi skorlamalarının hem de partnerlerin görüşlerinin birlikte değerlendirilmesinin,

ED tedavisinde daha etkili bir değerlendirme ve yönetim sağlayabileceğini gösterebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, erkeklerin ve kontrol grubundaki eşlerin erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel memnuniyet ve genel memnuniyet alt boyutlarındaki ortalama puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, erkeklerin ve eşlerin, cinsel işlev bozukluğunun etkilerini benzer şekilde değerlendirdiğini ve algıladığını göstermektedir.

Eşlerin görüşlerinin değerlendirilmesi, erektil disfonksiyonun sadece fiziksel yönlerinin değil, aynı zamanda ilişki üzerindeki etkilerinin de anlaşılmasına yardımcı olur. Bu, tedavi planlarının ve danışmanlığının daha kapsamlı bir şekilde yapılabilmesine olanak sağlar. Eşlerin perspektifinin dikkate alınması, çiftin ilişkisini etkileyen faktörleri belirlemede ve çiftin cinsel memnuniyetini artırmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesinde önemlidir.

Araştırmamız, eşlerin görüşlerinin erektil disfonksiyonun değerlendirilmesinde dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır. Bu yaklaşım, hastaların ve partnerlerin deneyimlerini tam anlamıyla anlama ve değerlendirme sağlayarak daha etkili bir tedavi ve danışmanlık süreci sunabilir.

Weiss ve Brody'nin 2011 yılındaki çalışması ve bizim çalışmanızdaki bulgular, kadınların erektil işlevi benzer şekilde değerlendirdiğini göstermektedir. Bu durum, örneklemimizin gerçekten temsili olduğunu ve kadınların erektil işlevi erkeklerle benzer şekilde algıladığını gösterir.

Bu bulgu, cinsel işlev bozukluğunun çiftler arasında bir sorun olduğunda, kadınların da etkilenen taraf olduğunu ve bu nedenle onların perspektifinin değerlendirilmesinin önemli olduğunu gösterir. Eşlerin görüşlerini almak, tedavi planlarının ve danışmanlığın daha etkili bir şekilde yapılabilmesine katkı sağlar.

Çalışmamızdaki bulgular, kadınların erektil işlevi benzer şekilde değerlendirdiğini ve örnekleminizin temsiliyetinin sağlandığını göstermektedir.

Bu, cinsel işlev bozukluğuyla ilgili olarak çiftlerin birlikte değerlendirilmesi ve tedavi sürecine dahil edilmesinin önemini vurgular.

Rosen ve diğerlerinin çalışmasında belirtildiği gibi, IIEF'deki diğer cinsel işlev alanları (arzu, orgazm, memnuniyet) genellikle ED'li erkeklerin tedavisinde sonuçların daha kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamak amacıyla dahil edilmiştir. Bu nedenle, cinsel istek veya erken boşalma gibi sorunlara yönelik tanısal bilgiler sağlamayı amaçlamamaktadır.

Araştırmamızda, erkekler ve kadınlar arasındaki uluslararası erektil işlev formu alt boyutlarından cinsel istek ortalama puanları arasında anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,05$) ve erkeklerin ortalama puanları kadınların ortalama puanlarından daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, erkeklerdeki cinsel istek sorunlarının, kadınlardan farklı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bu durumda, cinsel istek sorunlarının değerlendirilmesi ve teşhisi için ayrıntılı cinsel geçmiş almak ve diğer uygun değerlendirme yöntemlerini kullanmak önemlidir. Cinsel istek sorunları, çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir ve tedavi planı belirlenirken bu faktörlerin dikkate alınması önemlidir

Cinsel istek sorunlarının erkeklerde ve kadınlarda farklı şekillerde değerlendirilmesi gerektiği ve bunun için ayrıntılı bir değerlendirme yöntemi kullanılması uygun olduğu vurgulanmaktadır. Bu, tedavi sürecinde doğru tanı ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Kinsey ve arkadaşları, 1948 yılında yayınladıkları bir çalışmada, 40 yaşındaki 50 erkekten sadece birinde empotans tespit ettiklerini ve 65 yaşındaki erkeklerin dörtte birinde bu durumun olduğunu belirtmişlerdir (397). Dikno ve arkadaşları ise 60 yaş ve üzeri evli erkeklerin %35'inin empotans sorunuyla karşılaştığını bildirmişlerdir. Brecher, 1984 yılındaki çalışmasında erkeklerin yaşlandıkça ereksiyon sertliğine ulaşmanın daha uzun sürdüğünü, ereksiyonu sürdürmenin daha zor olduğunu ve %32'sinin cinsel birleşme sırasında ereksiyonlarını kaybettiğini belirtmiştir. Morley ve arkadaşları tarafından 1986'da yayınlanan bir çalışmada ise sağlıklı erkekler arasında

55, 65, 75 ve 80 yaşlarındaki gruplarda sırasıyla %8, %25, %55 ve %75 oranında erektil disfonksiyon vakalarının görüldüğü bildirilmiştir. Lewis ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada, 40 yaş altında %1-9 arasında, 40-59 yaş grubunda %2-9 arasında ve 60 yaş ve üzerinde ise %20-30 arasında erektil disfonksiyon (ED) görüldüğü bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastaların %55,6'sının 50 yaş ve üzerinde olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum erektil disfonksiyon ile başvuran erkeklerin daha çok 50 yaş üstü olduğunu yaşlanma ile birlikte erektil disfonksiyon nedenli hastane başvurularının arttığını göstermektedir.

Tabloya göre, yaşlanma süreci ile birlikte taktil stimülasyona duyarlılıkta azalma ve serum testosteron düzeyinde düşme gözlenmektedir. Bu durum, cinsel fonksiyonlarda ve ereksiyon yeteneğinde azalmaya neden olabilir. Ayrıca, kavernozal düz kas tonusunda artış da yaşlanma sürecine bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur.

Çalışmamızda, 2 hastada total testosteron düzeyinin düşük, 4 hastada ise normalden yüksek olduğu belirtilmiştir. Düşük total testosteron düzeyi, yaşlanma ile ilişkili hormonal değişikliklerin bir sonucu olabilir. Bu durum, cinsel fonksiyonlarda azalmaya ve kavernozal düz kas tonusunda artışa katkıda bulunabilir. Yüksek total testosteron düzeyi ise, yaşlanma sürecindeki hormonal değişikliklerden bağımsız olarak farklı nedenlere bağlı olabilir.

Bu bulgular, yaşlanma sürecinde hormonal değişikliklerin cinsel fonksiyonları etkileyebileceğini ve ereksiyon sorunlarına neden olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu sonuçlar sadece sınırlı sayıda hastaya dayanmaktadır ve daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Leonard ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptığı bir çalışmada, hipogonadizm ve hiperprolaktineminin testosteron seviyelerinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da bazı hastalarda prolaktin, FSH ve LH düzeylerinde değişiklikler tespit edilmiştir. Hastaların %8,3'ünde yüksek prolaktin düzeyi, %5,6'sında yüksek FSH düzeyi, %5,5'inde yüksek LH düzeyi ve %2,8'inde düşük LH düzeyi

saptanmıştır. Bu sonuçlar, hormonal bozuklukların erektil disfonksiyona katkısı olduğunu desteklemektedir.

Diyabet, hipertansiyon, yüksek kolesterol, periferik vasküler hastalık, akciğer hastalığı, prostat hastalığı, kardiyak sorunlar, uyku bozukluğu için ilaç kullanımı, tütün kullanımı ve alkol tüketimi, erektil disfonksiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş ve aralarındaki bağlantı çeşitli kanıtlarla defalarca gösterilmiştir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişki, literatürde net bir şekilde belirtilmiştir.

Hipertansiyon, kendisi bağımsız bir risk faktörü olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlarının da erektil disfonksiyon (ED) insidansını artırdığı bilinmektedir. Türkiye'deki bir çalışma grubu, Türk toplumundaki hipertansiyonlu hastalarda çeşitli derecelerdeki erektil disfonksiyon prevalansını %64.7 olarak belirlemiştir.

Çalışmamıza göre ise, hastaların %33.3'ünde hipertansiyon bulunmaktadır. Bu, çalışmadaki hastaların yaklaşık üçte birinin hipertansiyon hastası olduğunu göstermektedir. Hipertansiyonun tedavi edilmemesi veya kontrol altına alınmaması durumunda, erektil disfonksiyon gelişme riski artmaktadır. Bu nedenle, hipertansiyon hastalarının cinsel sağlık konularında dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, uygun tedavi ve takip planlarının yapılması önemlidir. HT etolojisi dışında kullanmış oldukları tiyazid grubu diüretikler ve beta blokerlerin ED etyolojisinde mutlaka sorgulanması gerekmektedir. Hipertansiyon hastalarında saptanan bu ED’nin ilaçlarla da ilişkili olduğu söylenebilir. Çalışmamızda ayrıca %5,6 hastada KBY görülmüştür. Hastaların kan örneklerinde üre düzeyi 4 hastada (%11,1) yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Pollasky ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada, sigara kullanımının erektil disfonksiyon (ED) riskini artırdığı ve bu riskin sigara tüketim miktarına bağlı olarak artabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda ise hastaların %52.8'inin sigara kullandığını ifade etmektedir. Bu oran oldukça yüksektir ve sigara kullanımının cinsel sağlık üzerindeki etkilerini göstermektedir. Sigara

içmek, koroner arter hastalığı riskini artırabilir ve endotel (damar iç yüzeyi) düz kas relaksasyonunu bozabilir. Bu durum, erektil disfonksiyonun etiyolojisinde bir faktör olabilir.

Sigara içmek, vücutta dolaşan kan akışını etkileyerek ereksiyonu sağlayan süreçleri olumsuz etkileyebilir. Sigara dumanındaki kimyasallar, vazokonstrüksiyona ve kan akışının azalmasına neden olabilir. Ayrıca, sigara içmek, nitrik oksit üretimini azaltabilir ve bu da ereksiyon sürecinde önemli bir rol oynayan damarların genişlemesini engelleyebilir. Sigarayı bırakmak, cinsel sağlığın korunması ve erektil fonksiyonun iyileştirilmesi açısından önemlidir. Sigara kullanımını bırakma ve sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri, erektil disfonksiyon riskini azaltmada etkili olabilir.

Diyabet, glukoz mobilizasyonu, transportu ve metabolizmasında sistemik bir bozukluğa neden olan bir durumdur. Bu durum, erektil disfonksiyonun yanı sıra multiorgan vasküler hastalıklara, otonomik sinir sistemi disfonksiyonuna ve periferik nöropatiye yol açabilir. Erektil disfonksiyonun en sık görülen iki nedeni vasküler patolojiler ve diyabettir.

Diyabet, periferik sinir fonksiyonuna zarar vermenin yanı sıra, periferik dokulara olan kan akımını da azaltır. Normal bir ereksiyon fonksiyonu için, yeterli kan akışı gereklidir. Bu nedenle, diyabet, penisin erektil dokularına kan akışını etkileyerek, noöropatiden bağımsız olarak erektil disfonksiyona neden olabilir.

Diyabetin erektil disfonksiyon üzerindeki etkileri çok yönlüdür. Hem sinir fonksiyonlarını hem de vasküler sağlığı etkileyerek, ereksiyon sürecindeki karmaşık mekanizmalarda bozukluklara yol açar. Diyabetin neden olduğu vasküler patolojiler ve sinir hasarı, erektil dokunun sağlıklı işlevini engelleyebilir.

Diyabetin patofizyolojik etkileri, penisin vasküler, nöral, düz kas ve metabolik fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, her bir faktörün erektil disfonksiyondaki (ED) göreceli etkisi tam olarak

belirlenememiştir. Diyabetik ED'deki vasküler hastalık, başlıca erektil dokudaki ve penil vasküler yapıdaki histolojik değişikliklere bağlıdır. Erektil bağ dokusunun fibrozis proliferasyonu ile birlikte, penil arteriyollerin de fibrozisten önemli ölçüde etkilendiği düşünülmektedir.

Diyabetin etkilerine bağlı olarak, penisin erektil dokusunda fibrozis oluşumu görülebilir. Bu durum, erektil dokunun normal işlevini bozabilir ve ereksiyonu olumsuz etkileyebilir. Aynı zamanda, penil arteriyollerde de fibrozis gelişebilir. Bu, kan akışının azalmasına ve vasküler sağlığın bozulmasına yol açabilir.

Diyabetin etkilerinin multifaktöryel olduğu ve ED üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılamadığı belirtilmelidir. Bununla birlikte, vasküler hastalık, histolojik değişiklikler ve fibrozis gibi faktörlerin diyabetik ED'de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda yapılan araştırmaya göre, hastaların %27,8'inde diyabet tespit edilmiştir. Ayrıca alınan kan örneklerinde yapılan analiz sonuçlarına göre, açlık kanındaki glukoz değerinin normalden yüksek olduğu 16 hastada (%44,4) diyabet belirlenmiştir.

Fletcher ve Martin'in KOAH'lı 20 hastayı inceledikleri bir çalışmada, %30 oranında erektil disfonksiyon tespit edilmiştir. Yaptığımız araştırmada ise hastaların %5,6'sında KOAH teşhis edilmiştir. Bu durum, ilişki sırasında dispneyi şiddetlendirme korkusu nedeniyle erektil disfonksiyonun ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Ancak, konunun daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Traish ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada, obezitenin endotelyal disfonksiyon ve androjen eksikliği ile erektil disfonksiyon arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada ise hastaların beden kitle endeksi (kg/m2) ortalama olarak 26,5±4,8 olarak değerlendirilmiştir. Bu durum çalışmamızdaki ED hastalarının hafif kilolu olduğunu göstermektedir.

Bernardo'nun 25 yıl boyunca izlediği 570 hastada başlangıç hiperkolesteroleminin ilerleyen dönemde erektil disfonksiyon için bir öngörücü

olduğunu belirttiği ifade edilmektedir. Kim ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı çalışmada ise hiperkolesteroleminin tavşan korpus kavernozumunda erken aterosklerotik değişikliklere neden olduğunu ortaya çıkardıkları belirtilmektedir. Yaptığımız çalışmada ise dislipidemisi olduğunu beyan eden hastaların sayısı 12 (%33,3) olup, bu hastaların 8'inde (%22,2) yüksek kolesterol düzeyi tespit edilmiştir. Bu bulgular, erektil disfonksiyonda hiperkolesteroleminin etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar, hiperkolesteroleminin erektil disfonksiyon üzerindeki etkisini daha kesin bir şekilde değerlendirmemize yardımcı olacaktır.

Hipotiroidizm düşük testosteron ve yüksek prolaktin düzeyine sebep olabilmektedir. Çalışmamızda ise 4 hastada (%11,1) subklinik hipotiroidi, 1 hastada (%2,8) hipotiroidi tespit edilmiştir.

Masaku ve Upkong'un 2009 yılında yapılan çalışmalarında, psikiyatri kliniğinde %8,3 oranında erektil disfonksiyon prevalansı tespit ettiği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ise psikiyatrik hastalık tanısı alan 2 hasta (%5,6) bulunmaktadır. Ancak, bu değerlendirmeye dahil edilen diğer hastaların psikiyatrik başvurusu bulunmamaktadır. Bu nedenle, erektil disfonksiyonun psikiyatrik hastalıklara bağlı bir neden olup olmadığını belirlemek için ileri incelemelerin yapılması gerekmektedir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, eşlerin erektil disfonksiyon derecelerini belirlemek amacıyla 36 erkek ve 36 kadın olmak üzere toplam 72 kişiye yer verilmiştir. Araştırmamızda, erektil disfonksiyon şikayetiyle başvuran erkeklerin hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, dislipidemi, psikiyatrik rahatsızlık, sigara kullanımı, hipogonadizm, hipotiroidi, hiperprolaktin gibi durumlarla birlikte görülebileceğini göstermiştir. Özellikle diyabet ve obezitesi olan hastaların erektil disfonksiyon şikayetiyle başvurduğu saptanmıştır. Bu durum, hastaların düzensiz beslenme ve fiziksel aktiviteden uzak kalmalarının etyoloji açısından önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmada, eşlerin erkeklerin erektil disfonksiyonunu aynı şekilde değerlendirdiği gözlemlenmiştir. Bu durum, hastanın şikayetinin temel alınmasının en önemli faktör olduğunu göstermektedir. Cinsel işlevin değerlendirilmesinde multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Sadece bireyin kendi deneyimlerinin değil, eşinin cinsel işlev bozukluğu üzerindeki etkilerinin ve deneyimlerinin de dikkate alınması önemlidir. Bu doğrultuda, klinik uygulamalarda çiftlerin birlikte değerlendirilmesi ve tedavi planlarının oluşturulması önem taşımaktadır.

Çalışmamızda cinsel istek düzeyleri arasında farklılıklar bulunmuştur. Bu farklılıkların, IIEF-15 skorunun cinsel istek yönünde eksikliği ya da erkeklerin cinsel isteklerini eşlerine kültürel nedenlerle ifade edememelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Benzer çalışmaların farklı kültürlerden ve yaş gruplarından daha geniş örneklem gruplarıyla yapılması, elde edilen bulguların genelleştirilebilirliğini artırabilir.

ÖZET

Amaç: Cinsellik kadın ve erkeğin karşılıklı olarak haz alması gereken bir birlikteliktir. Erkeklerde bu fonksiyonun normal ya da bozulmuş olması kadın tarafından anlaşılabilmektedir. Bazen erkekte erektil fonksiyon normal olmasına rağmen ve eşlerinde cinsel hayatından memnun olmasına rağmen kişiler kendilerini farklı nedenlerle yetersiz bulabilmektedirler ya da tam tersine erektil fonksiyonu normal olan erkeklerde eşleri cinsel hayatlarından memnun olmayabilirler. Bizim çalışmamızdaki esas amaç erkekteki erektil fonksiyonun erkek ve kadın tarafından derecelendirilmesindeki tutarlı ya da tutarsızlığın belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde Ocak 2023 ve Eylül 2023 tarihleri arasında başvuran, erektil disfonksiyon şikayeti ile başvuran 18-75 yaş arasındaki 36 erkek hasta ve eşleri dahil edildi. Erektil disfonksiyon ön tanısı klinik bulgular, laboratuar bulguları, IIEF skoru ve radyoloji yardımı ile konuldu.

Bulgular: Erkek ve kadın gruplar arası IIEF formu alt boyutlarından cinsel istek ortalama puanları arasında anlamlı fark olduğu, erkeklerin ortalama puanlarının kadınların ortalama puanlarından daha yüksek olduğu, erkek ve kadınların gruplar arası uluslararası erektil işlev formu alt boyutlarından erektil fonksiyon, orgazmik işlev, cinsel memnuniyet, genel memnuniyet ortalama puanları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı.

Sonuç: Hastanın şikayetinin temel alınması ve cinsel işlevin değerlendirilmesinde multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi gerektiği, sadece bireyin kendi deneyimlerinin değil, eşinin cinsel işlev bozukluğu üzerindeki etkilerinin ve deneyimlerinin de dikkate alınması önemlidir. Bu doğrultuda, klinik uygulamalarda çiftlerin birlikte değerlendirilmesi ve tedavi planlarının oluşturulması önem taşımaktadır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Erektil disfonksiyon, IIEF, cinsel ilişki, erkek, kadın

ABSTRACT

Objective: Sexuality is the union in which both women and men should derive pleasure. The functionality of men in this regard can be perceived by women as normal or impaired. Sometimes, even if the erectile function is normal in men and their partners are satisfied with their sexual life, individuals may consider themselves inadequate for different reasons, or conversely, the partners of men with normal erectile function may not be satisfied with their sexual life. The main goal of our study is to determine the consistency or inconsistency in the assessment of erectile function in men by both men and women.

Materials and Methods: 36 male patients aged between 18-75 who applied to Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Urology with complaints of erectile dysfunction and their partners were included between January 2023 and September 2023. The preliminary diagnosis of erectile dysfunction was made based on clinical findings, laboratory findings, IIEF score, and radiological assistance.

Results: It was found that there was a significant difference in the average scores of sexual desire between male and female groups in the IIEF form sub-dimensions, with the average scores of men being higher than those of women. There was no significant difference in the average scores of erectile function, orgasmic function, sexual satisfaction, and general satisfaction between male and female groups in the sub-dimensions of the international index of erectile function.

Conclusion: It is important to adopt a multidisciplinary approach in evaluating the patient's complaint and sexual function, taking into account not only the individual's own experiences but also the effects and experiences of the partner on sexual function disorders. In this context, it is important for couples to be evaluated together in clinical practice and treatment plans to be established. There is a need for further research in this regard.

Keywords: Erectile dysfunction, IIEF, sexual intercourse, male, female

KAYNAKLAR

1. Serati M, Salvatore S, Siesto G, Cattoni E, Zanirato M, Khullar V, et al. Female sexual function during pregnancy and after childbirth. *J Sex Med*. 2010;7(8):2782-90. PubMed
2. Brody S. The relative health benefits of different sexual activi- ties. J Sex Med 2010;7:1336–61.
3. Nowosielski K, Drosdzol A, Skrzypulec V, Plinta R. Sexual satisfaction in females with premenstrual symptoms. J Sex Med 2010;7:3589–97.
4. Philippsohn S, Hartmann U. Determinants of sexual satisfac- tion in a sample of German women. J Sex Med 2009;6:1001– 10.
5. Tao P, Brody S. Sexual behavior predictors of satisfaction in a Chinese sample. J Sex Med 2011;8:455–60.
6. Brody S, Costa RM. Satisfaction (sexual, life, relationship, and mental health) is associated directly with penile–vaginal inter- course but inversely with other sexual behavior frequencies. J Sex Med 2009;6:1947–54.
7. Brody S, Weiss P. Simultaneous penile–vaginal intercourse orgasm is associated with satisfaction (sexual, life, partnership, and mental health). J Sex Med 2010 Dec 8 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02149.x.
8. CostaRM,BrodyS.Women'srelationshipqualityisassociated with specifically penile–vaginal intercourse orgasm and fre- quency. J Sex Marital Ther 2007;33:319–27.
9. 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) ques- tionnaire. J Sex Marital Ther 2004;30:157–72.
10. Gałązka 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. PubMed

11. Bokaie M, Bostani Khalesi Z, Yasini-Ardekani SM . Diagnosis and treatment of unconsummated marriage in an Iranian couple. *African Health Sciences*. 2017;17(3):632- 636.
12. Jawed-Wessel S, Herbenick D, Schick V, Fortenberry JD, Cattelona GA, Reece M. Development and validation of the maternal and partnersex during pregnancy scales. *J Sex Marital Ther*. 2016;42(8):681-701. PubMed
13. Jamali S, Mosalanejad L. Sexual dysfunction in Iranian pregnant women. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(6):479-86. PubMed
14. Ebrahimian A, Heydari M, Saberi Zafar Ghandi MB, Delavari S. Erkeklerde eşlerinin hamileliği öncesi ve sırasında cinsel işlev bozukluklarının karşılaştırılması. *İran J Obstet Gynecol İnfertil.* 2012;15(33):19–25.
15. Pirdadeh Beiranvand S, Behboodi Moghadam Z, Sal- sali M, Alavi Majd H, Birjandi M, et al. Prevalence of Fear of Childbirth and Its Associated Factors in Prmetatimi- gravid Women: A Cross- Sectional Study. *Shiraz E-Med J*. 2017 ;18(11): e61896. PubMed
16. Babazadeh R, Mirzaii KM, Masomi Z. Changes in sex- ual desire and activity during pregnancy among women in Shahroud, Iran. *Int J Gynecol Obstet*. 2013;120(1):82-4.
17. Corbacioglu A, Bakir VL, Akbayir O, Cilesiz Gok- sedef BP, Akca A. The role of pregnancy awareness on female sexual function in early gestation. *J Sex Med*. 2012;9(7):1897-903. PubMed
18. 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 dysfunc- tion improve female partner's sexual functions? J Sex Marital Ther 2004;30:333–41.
19. Chevret-Measson M, Lavallee E, Troy S, Arnould B, Oudin S, Cuzin B. Improvement in quality of sexual life in female partners of men with erectile dysfunction treated with sildenafil citrate: Findings of the Index of Sexual Life (ISL) in a couple study. J Sex Med 2009;6:761–9.
20. Goldstein I, Fisher WA, Sand M, Rosen RC, Mollen M, Brock G, Karlin G, Pommerville P, Bangerter K, Bandel TJ, Dero- gatis LR. Women's sexual function improves when partners are administered vardenafil for erectile dysfunction: A

prospec- tive, randomized, double-blind, placebo-controlledtrial. J Sex Med 2005;2:819–32.
21. Rubio-Aurioles E, Kim ED, Rosen RC, Porst H, Burns P, Zeigler H, Wong DG. Impact on erectile function and sexual quality of life of couples: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of tadalafil taken once daily. J Sex Med 2009;6:1314–23.
22. Althof SE, O'Leary MP, Cappelleri JC, Hvidsten K, Stecher VJ, Glina S, King R, Siegel RL. Sildenafil citrate improves self- esteem, confidence, and relationships in men with erectile dysfunction: Results from an international, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. J Sex Med 2006;3: 521–9.
23. Moncada I, Micheltorena CF, Martinez-Sanchez EM, Gutierrez JR. Evaluation of the psychometric properties of the life satisfaction checklist as a screening tool for erectile dysfunction. J Sex Med 2008;5:83–91.
24. 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.
25. Althof SE, Buvat J, Gutkin SW, Belger M, Stothard DR, Fugl-Meyer AR. Sexual satisfaction in men with erectile dys- function: Correlates and potential predictors. J Sex Med 2010;7:203–15.
26. 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;7:2774–81.
27. 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;6:135–41.
28. Rubio-Aurioles E, Sand M, Terrein-Roccatti N, Dean J, Long- worth J, Eardley I, Brock G, Lee J, de Montis IA, Rampazzo- Bonaldo C. Female Assessment of Male Erectile dysfunction detection scale (FAME): Development and validation. J ex Med 2009;6:2255–70.
29. Belman, A. and King, L. (1976) Urethra. In Clinical Pediatric Urology. Vol. 1. Kelalis, P., King, L., and Belman, A., Eds. WB Saunders, Philadelphia. p. 577.
30. Moore, K. and Persaud, T. (1998) Before We are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects. WB Saunders, Philadelphia.

31. Baskin, L. (2000) Hypospadias and urethral development. J. Urol. 163, 951-956.
32. Park, J. (2007) Normal development of the urogenital system. In Campbell-Walsh Urology. Vol. 4. Wein, A., Kavoussi, L., Novick, A., Partin, A., and Peters, C., Eds. Saunders-Elsevier, Philadelphia.
33. Sinclair, A., Berta, P., and Palmer, M. (1990) A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 346, 240–244.
34. Koopman, P. (2009) The delicate balance between male and female sex determining pathways: potential for disruption of early steps in sexual development. Int. J. Androl. 32, 1–7.
35. Kurzrock, E., Baskin, L., and Cunha, G. (1999) Ontogeny of the male urethra: theory of endodermal differentiation. Differentiation 64, 115–122.
36. Goldstein A, Meehan J, Morrow J, Buckley P, Rogers F. The fibrous skeleton of the corpora cavernosa and its probable function in the mechanism of erection. BJU International. 1985;57(5):574-8.
37. Alp T VF. Erkek seksüel disfonksiyonu. Nobel Kitabevi. 2000:31-8.
38. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-Walsh Urology 9th ed Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2007.
39. Goldstein A, Morrow J, Meehan J, Buckley P, Rogers F. Special microanatomical features surrounding the intracorpora cavernosa nerves and their probable function during erection. The Journal of urology. 1984;132(1):44-6.
40. Brooks, J.D. (2007) Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In Campbell-Walsh Urology. Vol. 1. Wein, A., Kavoussi, L., Novick, A., Partin, A., and Peters, C., Eds. Saunders-Elsevier, Philadelphia.
41. Baskin, L., Erol, A., Li, Y., and Liu, W. (2000) Anatomy of the neurovasuclar bundle: is safe mobilization possible? J. Urol. 164, 977–980.
42. Baskin, L., Erol, A., Li, Y., and Cunha, G. (1998) Anatomical studies of hypospadias. J. Urol. 160, 1108–1115.
43. Yucel, S. (2003) Neuroanatomy of the male urethra and perineum. BJU Int. 92, 624–630.

44. Akman, Y., Liu, W., Li, Y., and Baskin, L. (2001) Penile anatomy under the pubic arch: reconstructive implications. J. Urol. 166, 225–230.
45. Yucel, S. and Baskin, L. (2003) Identification of communicating branches among thedorsal, perineal and cavernous nerves of the penis. J. Urol. 170, 153–158.
46. Redman, J. (1991) Anatomy of the genitourinary system. In Adult and Pediatric Urology. Vol. 1. Gillenwater, J., Grayhack, J., Howards, S., and Duckett, J., Eds. Mosby, St. Louis.
47. Jordan, G. and Schlossberg, S. (2007) Surgery of the penis and urethra. In Campbell-Walsh Urology. Vol. 2. Wein, A., Kavoussi, L., Novick, A., Partin, A., and Peters, C., Eds. Saunders-Elsevier, Philadelphia.
48. Benson GS BM. The penis: Sexual function and dysfunction. Adult and Peditric Urology, Lippincott Williams&Wilkins. 2002:1935-6.
49. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain research. 1986;371(2):205-30.
50. Anele UA, Burnett AL. Nitrergic Mechanisms for Management of Recurrent Priapism. Sex Med Rev 2015;3(3):160–8.
51. Hurt KJ, Sezen SF, Lagoda GF, et al. Cyclic AMP- dependent phosphorylation of neuronal nitric oxide synthase mediates penile erection. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109(41):16624–9.
52. Bosch RJ, Benard F, Aboseif SR, et al. Penile detu- mescence: characterization of three phases. J Urol 1991;146(3):867–71.
53. Giuliano F, Rampin O. Neural control of erection. Physiol Behav 2004;83(2):189–201.)
54. Allen K, Wise N, Frangos E, et al. Male Urogenital System Mapped Onto the Sensory Cortex: Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence. J Sex Med 2020;17(4):603–13.).
55. Poeppl TB, Langguth B, Laird AR, et al. The functional neuroanatomy of male psychosexual and physiosexual arousal: a quantitative meta-analysis. Hum Brain Mapp 2014;35(4):1404–21.

56. Marson L, Platt KB, McKenna KE. Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. Neu- rosci 1993;55(1):263–80.
57. Mallick HN, Manchanda SK, Kumar VM. Sensory modulation of the medial preoptic area neuronal ac- tivity by dorsal penile nerve stimulation in rats. J Urol 1994;151(3):759–62.
58. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. Pharmacol Rev 2011;63(4):811–59.
59. Melis MR, Argiolas A. Central control of penile erec- tion: a revisitation of the role of oxytocin and its interaction with dopamine and glutamic acid in male rats. Neurosci Biobehav Rev 2011;35(3): 939–55.
60. Chen KK, Chan SH, Chang LS, et al. Participation of paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat. J Urol 1997; 158(1):238–44.
61. Courtois FJ, Macdougall JC. Higher CNS control of penile responses in rats: the effect of hypothalamic stimulation. Physiol Behav 1988;44(2):165–71.)
62. Kondo Y, Sachs BD, Sakuma Y. Importance of the medial amygdala in rat penile erection evoked by remote stimuli from estrous females. Behav Brain Res 1998;91(1–2):215–22.
63. Liu YC, Salamone JD, Sachs BD. Impaired sexual response after lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats. Behav Neurosci 1997;111(6):1361–7.
64. Pessoa L, Adolphs R. Emotion processing and the amygdala: from a ’low road’ to ’many roads’ of evaluating biological significance. Nat Rev Neurosci 2010;11(11):773–83
65. Redoute J, Stoleru S, Gregoire MC, et al. Brain pro- cessing of visual sexual stimuli in human males. Hum Brain Mapp 2000;11(3):162–77.
66. Georgiadis JR, Farrell MJ, Boessen R, et al. Dynamic subcortical blood flow during male sexual
67. Salonia, A., *et al.* Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Primers, 2019. 5: 38.

68. Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. J Sex Med 2011;8(Suppl 4):310–5.
69. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain Res 1986;371(2):205–30.
70. Kozacioglu Z, Kiray A, Ergur I, et al. Anatomy of the dorsal nerve of the penis, clinical implications. Urologiia 2014;83(1):121–4.
71. McKenna KE. Central control of penile erection. Int J impotence Res 1998;10(Suppl 1):S25–34.
72. Jin LM. Angiotensin II Signaling and Its Implication in Erectile Dysfunction. J Sex Med 2009;6:302–10.
73. Sopko NA, Hannan JL, Bivalacqua TJ. Understand- ing and targeting the Rho kinase pathway in erectile dysfunction. Nat Rev Urol 2014; 11(11):622-8.
74. Francis SH, Busch JL, Corbin JD, et al. cGMP dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. Pharmacol Rev 2010; 62(3):525-63.
75. Dimmerler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endotelial cells by Akt-dependent phosphorylation. Nature 1999;399(6736):601-5.
76. 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(6):4061-6.
77. Isidori, A.M., *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.
78. National Institutes of Health. Consensus development conference statement. Impotence. December 7–9, 1992. Int J Impot Res 1993; 5: 181- 284.
79. Smith GE. Papyrus ebers. English translation. Chicago: Ares Publishers, 1974.
80. Shah J. Erectile dysfunction through the ages. BJU Int 2002;90: 433–41.
81. Salonia, A., *et al.* Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. Eur Urol, 2012. 62: 261.

82. Guay AT, Perez JB, Jacobson J, Newton RA. Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors. J Androl 2001; 22: 793–97.
83. Kouvelas D, Goulas A, Papazisis G, Sardeli C, Pourzitaki C. PDE5 inhibitors: in vitro and in vivo pharmacological profile.Curr Pharm Des 2009; 15: 3464–75.
84. Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study phase II: understanding PDE5 inhibitor treatment seeking patterns, among men with erectile dysfunction. J Sex Med 2004; 1: 150–60.
85. Sairam K, Kulinskaya E, Hanbury D, Boustead G, McNicholas T. Oral sildenafil (Viagra) in male erectile dysfunction: use, efficacy and safety profile in an unselected cohort presenting to a British district general hospital. BMC Urol 2002; 2: 4.
86. Tomlinson J, Wright D. Impact of erectile dysfunction and its subsequent treatment with sildenafil: qualitative study. BMJ 2004; 328: 1037
87. Mehrotra N, Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in phosphodiesterase-5 inhibitor therapy. Int J Impot Res 2007; 19: 253–64.
88. Supuran CT, Mastrolorenzo A, Barbaro G, Scozzafava A. Phosphodiesterase 5 inhibitors drug design and differentiation based on selectivity, pharmacokinetic and efficacy profiles. Curr Pharm Des 2006; 12: 3459-65.
89. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. BJU Int 2005; 96: 257–80
90. Capogrosso, P., *et al.* Low-Intensity Shock Wave Therapy in Sexual Medicine-Clinical Recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). J Sex Med, 2019. 16: 1490.
91. Bejin A. The epidemiology of premature ejaculation and of its association with erectile dysfunction. Adrologie 1999; 9: 211–25.
92. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res 2000; 12: 305–11.

93. Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. Med J Aust 1999; 171: 353–57.
94. Nicolosi A, Glasser DB, Kim SC, Marumo K, Laumann EO, for the GSSAB Investigators' Group. Sexual behaviour and dysfunction and help-seeking patterns in adults aged 40–80 years in the urban population of Asian countries. BJU Int 2005; 95: 609–14.
95. Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. Urology 2003; 61: 201-06.
96. 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: 460–63.
97. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study.Ann Intern Med 2003; 139: 161–68.
98. 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: 50–56.
99. Rosen RC, Link CL, O'Leary MP, Giuliano F, Aiyer LP, Mollon P. Lower urinary tract symptoms and sexual health: the role of gender, lifestyle and medical comorbidities. *BJU Int* 2009; 103 (suppl 3): 42–47.
100. Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 108–13.
101. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005; 294: 2996–3002.
102. Quek KF, Sallam AA, Ng CH, Chua CB. Prevalence of sexual problems and its association with social, psychological and physical factors among men in a Malaysian population: a cross-sectional study. *J Sex Med* 2008; 5: 70–76.
103. Clark NG, Fox KM, Grandy S, for the SHIELD Study Group. Symptoms of diabetes and their association with the risk and presence of diabetes: findings from

the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Diabetes Care* 2007; 30: 2868–73.
104. Ponholzer A, Gutjahr G, Temml C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke?
A prospective study using a validated questionnaire. *Int J Impot Res* 2010; 22:25–29.
105. Chung SD, Chen YK, Lin HC, Lin HC. Increased risk of stroke among men with erectile dysfunction: a nationwide population-based study. *J Sex Med* 2011; 8: 240–46.
106. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1378–85.
107. Cheng JY, Ng EM. Body mass index, physical activity and erectile dysfunction: an U-shaped relationship from population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1571–78.
108. Rosen RC, Wing R, Schneider S, Gendrano N 3rd. Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin North Am* 2005; 32: 403–17, v.
109. 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.
110. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al. Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med* 2009; 6: 243–50.
111. Esposito K, Giugliano D. Lifestyle/dietary recommendations for erectile dysfunction and female sexual dysfunction.
Urol Clin North Am 2011; 38: 293–301.
112. Esposito K, Giugliano F, De Sio M, et al. Dietary factors in erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006; 18: 370–74.
113. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2006; 18:405–10.
114. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 342:1802–13.

115. Prieto D. Physiological regulation of penile arteries and veins. *Int J Impot Res* 2008; 20:17–29.
116. Carson C, Dean J, Wylie M. Management of erectile dysfunction in clinical practice. New York: Springer Medical Publishing, 2006.
117. Siddiqui MA, Peng B, Shanmugam N, et al. Erectile dysfunction in young surgically treated patients with lumbar spine disease: a prospective follow-up study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37: 797–801.
118. Mulhall JP. Penile rehabilitation following radical prostatectomy. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 613–20.
119. 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: 381–87.
120. 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.
121. Jackson G. The importance of risk factor reduction in erectile dysfunction. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 463–66.
122. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 1: 181–84.
123. Mittawae B, El-Nashaar AR, Fouda A, Magdy M, Shamloul R. Incidence of erectile dysfunction in 800 hypertensive patients: a multicenter Egyptian national study. *Urology* 2006; 67: 575–78.
124. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000; 164: 1188–91.
125. 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.
126. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, et al, for the 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.
127. 50Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the “tip of the iceberg” of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 2003; 44: 352–54.
128. Wespes E, Schulman C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1993; 149: 1238–45.
129. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2005; 32: 379–95, v.
130. Aversa A, Rossi F, Francomano D, et al. Early endothelial dysfunction as a marker of vasculogenic erectile dysfunction in young habitual cannabis users. *Int J Impot Res* 2008; 20: 566–73.
131. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 130–40.
132. Thomas A, Woodard C, Rovner ES, Wein AJ. Urologic complications of nonurologic medications. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 123–31.
133. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Bagheri H. Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug Saf* 2009; 32: 591–97.
134. 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.
135. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001; 166: 569–74, discussion 574–75.
136. El-Sakka AI. Association of risk factors and medical comorbidities with male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2007; 4: 1691–700.
137. Ponholzer A, Temml C, Mock K, Marszalek M, Obermayr R, Madersbacher S. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol* 2005;47: 80–85, discussion 85–86.

138. Gatti A, Mandosi E, Fallarino M, et al. Metabolic syndrome and erectile dysfunction among obese non-diabetic subjects. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 542–45.
139. Demir O, Akgul K, Akar Z, et al. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome. *Aging Male* 2009; 12: 29–34.
140. Hirshkowitz M, Karacan I, Arcasoy MO, Acik G, Narter EM, Williams RL. Prevalence of sleep apnea in men with erectile dysfunction. *Urology* 1990; 36: 232–34.
141. Holden CA, McLachlan RI, Pitts M, et al. Determinants of male reproductive health disorders: the Men in Australia Telephone Survey (MATeS). *BMC Public Health* 2010; 10: 96.
142. Bellinghieri G, Santoro D, Mallamace A, Savica V. Sexual dysfunction in chronic renal failure. *J Nephrol* 2008; 21 (suppl 13): S113–17.
143. Huyghe E, Kamar N, Wagner F, et al. Erectile dysfunction in end-stage liver disease men. *J Sex Med* 2009; 6: 1395–401.
144. Köseoğlu N, Köseoğlu H, Ceylan E, Cimrin HA, Ozalevli S, Esen A. Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Urol* 2005; 174: 249–52, discussion 252.
145. The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 59–70, discussion 70–74.
146. Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7: 337–48.
147. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7: 524–40.
148. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al, for the European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;
57: 804–14.

149. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010; 7: 3572–88.
150. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. 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* 1999; 11: 319–26.
151. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF):
a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822–30.
152. Ghanem H, Shamloul R. An evidence-based perspective to commonly performed erectile dysfunction investigations. *J Sex Med* 2008; 5: 1582–89.
153. 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.
154. Miner MM. Erectile dysfunction: a harbinger or consequence: does its detection lead to a window of curability? *J Androl* 2011; 32: 125–34.
155. Narang GL, Pannell SC, Laviana AA, Huen KH, Izard J, Smith AB, Bergman J. Patient-reported outcome measures in urology. *Curr Opin Urol.* 2017 Jul;27(4):366–74.
156. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997 Jun;49(6):822–30.
157. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. 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.* 1999 Dec;11(6):319–26.
158. Vardi Y, Dayan L, Apple B, Gruenwald I, Ofer Y, Jacob G. Penile and systemic endothelial function in men with and without erectile dysfunction. *Eur Urol* 2009; 55: 979–85.

159. Utomo E, Blok BF, Pastoor H, Bangma CH, Korfage IJ. The measurement properties of the five-item International Index of Erectile Function (IIEF-5): a Dutch validation study. *Andrology.* 2015 Nov;3(6):1154–9.
160. Maggi, M., *et al.* Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). J Sex Med, 2013. 10: 661.
161. Miner, M., *et al.* Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. J Sex Med, 2012. 9: 641.
162. Gazzaruso, C., *et al.* Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. Endocrine, 2011. 40: 273.
163. Turek, S.J., *et al.* Sexual dysfunction as a marker of cardiovascular disease in males with 50 or more years of type 1 diabetes. Diabetes Care, 2013. 36: 3222.
164. Tanaka, Y., *et al.* Association of Erectile Dysfunction with Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Med, 2020. 133: 613.
165. Vlachopoulos, C., *et al.* Prediction of cardiovascular events with aortic stiffness in patients with erectile dysfunction. Hypertension, 2014. 64: 672.
166. Omland, T., *et al.* Relation of Erectile Dysfunction to Subclinical Myocardial Injury. Am J Cardiol, 2016. 118: 1821.
167. Glina, S., *et al.* SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). J Sex Med, 2013. 10: 111.
168. Wang, T.D., *et al.* Clinical and Imaging Outcomes up to 1 Year Following Balloon Angioplasty for Isolated Penile Artery Stenoses in Patients With Erectile Dysfunction: The PERFECT-2 Study. J Endovasc Ther, 2016. 23: 867.
169. Sikka, S.C., *et al.* Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. J Sex Med, 2013. 10: 120.
170. Pathak, R.A., *et al.* Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease. J Urol, 2016. 196: 1223.
171. Glina, S., *et al.* SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). J Sex Med, 2013. 10: 111.

172. Wang, T.D., *et al.* Clinical and Imaging Outcomes up to 1 Year Following Balloon Angioplasty for Isolated Penile Artery Stenoses in Patients With Erectile Dysfunction: The PERFECT-2 Study. J Endovasc Ther, 2016. 23: 867.
173. Sivaratnam, L., *et al.* Behavior-Related Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2021. 18: 121.
174. Liu, Q., *et al.* Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2018.15: 1073.
175. Li, K., *et al.* The Relationships of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Erectile Function and General Psychological Health. Sex Med, 2021. 9: 100386.
176. Nguyen, H.M.T., *et al.* Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors. Sex Med Rev, 2017. 5: 508
177. Carvalho, J., *et al.* The Relationship Between COVID-19 Confinement, Psychological Adjustment, and Sexual Functioning, in a Sample of Portuguese Men and Women. J Sex Med, 2021. 18: 1191.
178. McCabe, M.P., *et al.* A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? J Sex Med, 2014. 11: 347.
179. Rosen, R.C., *et al.* Men with Sexual Problems and Their Partners: Findings from the International Survey of Relationships. Arch Sex Behav, 2016. 45: 159.
180. Walther, A., *et al.* Psychobiological Protective Factors Modifying the Association Between Age and Sexual Health in Men: Findings From the Men's Health 40+ Study. Am J Mens Health, 2017. 11: 737.
181. Tavares, I.M., *et al.* The Role of Cognitive Processing Factors in Sexual Function and Dysfunction in Women and Men: A Systematic Review. Sex Med Rev, 2020. 8: 403.
182. Ejder Apay, S., *et al.* The Sexual Beliefs of Turkish Men: Comparing the Beliefs of Men With and Without Erectile Dysfunction. J Sex Marital Ther, 2015. 41: 661.
183. Rowland, D.L., *et al.* Self-efficacy as a relevant construct in understanding sexual response and dysfunction. J Sex Marital Ther, 2015. 41: 60.
184. Brotto, L., *et al.* Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 538.

185. Giuri, S., *et al.* Cognitive Attentional Syndrome and Metacognitive Beliefs in Male Sexual Dysfunction: An Exploratory Study. Am J Mens Health, 2017. 11: 592.
186. Derogatis, L.R., *et al.* The Brief Symptom Inventory: an introductory report. Psychol Med, 1983. 13: 595.
187. Nobre, P.J., *et al.* Dysfunctional sexual beliefs as vulnerability factors to sexual dysfunction. J Sex Res, 2006. 43: 68.
188. Nobre, P.J., *et al.* Sexual modes questionnaire: measure to assess the interaction among cognitions, emotions, and sexual response. J Sex Res, 2003. 40: 368.
189. Parent, M.C., *et al.* Heterosexual Self-Presentation, Identity Management, and Sexual Functioning Among Men Who Have Sex with Men. Arch Sex Behav, 2021. 50: 3155
190. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000; 56: 302–06.
191. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, Adams MA. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med* 2009; 6 (suppl 3): 254–61.
192. Hannan JL, Heaton JP, Adams MA. Recovery of erectile function in aging hypertensive and normotensive rats using exercise and caloric restriction. *J Sex Med* 2007; 4: 886–97.
193. Mannino DM, Klevens RM, Flanders WD. Cigarette smoking: an independent risk factor for impotence? *Am J Epidemiol* 1994; 140: 1003–08.
194. Guay AT, Perez JB, Heatley GJ. Cessation of smoking rapidly decreases erectile dysfunction. *Endocr Pract* 1998; 4: 23–26.
195. Horasanli K, Boylu U, Kendirci M, Miroglu C. Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction? *Asian J Androl* 2008; 10: 28–35.
196. Chew KK, Bremner A, Stuckey B, Earle C, Jamrozik K. Alcohol consumption and male erectile dysfunction: an unfounded reputation for risk? *J Sex Med* 2009; 6: 1386–94.

197. Miller NS, Gold MS. The human sexual response and alcohol and drugs. *J Subst Abuse Treat* 1988; 5: 171–77.
198. 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: 2201–08.
199. 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.
200. Yuan, J., *et al.* Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol, 2013. 63: 902.
201. Hatzimouratidis, K., *et al.* Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2016. 13: 465.
202. Moyad, M.A., *et al.* Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. Urol Clin North Am, 2004. 31: 259.
203. Williams, P., *et al.* Men's beliefs about treatment for erectile dysfunction-what influences treatment use? A systematic review. Int J Impot Res, 2020. Yuan, J., *et al.* Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol, 2013. 63: 902
204. Yuan, J., *et al.* Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol, 2013. 63: 902.
205. Salonia, A., *et al.* Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. Curr Med Res Opin, 2003. 19: 241.
206. Lue, T.F. Erectile dysfunction. N Engl J Med, 2000. 342: 1802.
207. Goldstein, I., *et al.* Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med, 1998. 338: 1397.

208. 475 Moncada, I., *et al.* Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. Eur Urol, 2004. 46: 357.
209. Giuliano, F., *et al.* Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. Int J Clin Pract, 2010. 64: 240.
210. Tsertsvadze, A., *et al.* Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. Urology, 2009. 74: 831.
211. Goldstein, I., *et al.* Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. J Urol, 2002. 167: 1197.
212. Goldstein, I., *et al.* Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 852.
213. Curran, M., *et al.* Tadalafil. Drugs, 2003. 63: 2203.
214. Bella, A.J., *et al.* Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. Curr Urol Rep, 2003. 4: 472.
215. Ventimiglia, E., *et al.* The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. Expert Opin Drug Saf, 2016. 15: 141.
216. Chen, L., *et al.* Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: A trade-off network meta analysis. Eur Urol, 2015. 68:674
217. Zhou, Z., *et al.* Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. Sexual medicine, 2019. 7: 282.
218. Paduch, D.A., *et al.* Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo- controlled studies. BJU Int, 2013. 111: 334.
219. Wang, Y., *et al.* Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. Low Urin Tract Symptoms, 2018. 10: 84.
220. Gacci, M., *et al.* Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol, 2016. 70: 124.

221. Roehrborn, C.G., *et al.* Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12 weeks of treatment. BJU Int, 2016. 118: 153.
222. Keating, G.M., *et al.* Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. Drugs, 2003. 63: 2673.
223. Capogrosso, P., *et al.* Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting - looking beyond randomized clinical trials. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. 10: 339.
224. Chung, E., *et al.* A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. Expert Opin Pharmacother, 2011. 12: 1341.
225. Sanford, M. Vardenafil orodispersible tablet. Drugs, 2012. 72: 87.
226. Debruyne, F.M., *et al.* Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. J Sex Med, 2011. 8: 2912.
227. Gittelman, M., *et al.* The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. Int J Clin Pract, 2010. 64: 594.
228. Sperling, H., *et al.* The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 1497.
229. Wang, R., *et al.* Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. J Sex Med, 2012. 9: 2122.
230. Kyle, J.A., *et al.* Avanafil for erectile dysfunction. Ann Pharmacother, 2013. 47: 1312.
231. Goldstein, I., *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.
232. Hellstrom, W.J., *et al.* Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. J Urol, 2015.

233. 500 Wang, H., *et al.* The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 1565.
234. Corona, G., *et al.* The safety and efficacy of Avanafil, a new 2nd generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. Expert Opinion on Drug Safety, 2016. 15: 237.
235. Nehra, A., *et al.* The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc, 2012. 87: 766.
236. Madeira, C.R., *et al.* Efficacy and safety of oral phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction: a network meta-analysis and multicriteria decision analysis. World J Urol, 2021. 39: 953.
237. Burns, P.R., *et al.* Treatment satisfaction of men and partners following switch from on-demand phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy to tadalafil 5mg once daily. J Sex Med, 2015. 12: 720.
238. Behr-Roussel, D., *et al.* Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. Eur Urol, 2005. 47: 87.
239. Ferrini, M.G., *et al.* Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. Urology, 2006. 68: 429.
240. Ferrini, M.G., *et al.* Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. Biol Reprod, 2007. 76: 915.
241. Kovanecz, I., *et al.* Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. BJU Int, 2008. 101: 203.
242. Vignozzi, L., *et al.* Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. J Sex Med, 2006. 3: 419.
243. 510 Brock, G., *et al.* Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A

Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. J Sex Med, 2016. 13: 860.
244. Porst, H., *et al.* Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. Eur Urol, 2014. 65: 455.
245. Buvat, J., *et al.* Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: the EDATE study. Int J Clin Pract, 2014. 68: 1087.
246. Kloner, R.A., *et al.* Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. Sex Med Rev, 2018. 6: 583.
247. Swearingen, D., *et al.* Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. Drugs Context, 2013. 2013: 212248.
248. Gur, S., *et al.* Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as first-line therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Curr Drug Metab, 2013. 14: 265.
249. Corona, G., *et al.* The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. J Endocrinol Invest, 2008. 31: 799.
250. Kloner, R.A. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. Clin Cardiol, 2004. 27: I20.
251. Pickering, T.G., *et al.* Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. Am J Hypertens, 2004. 17: 1135.
252. Satake, N., *et al.* Potentiating effect of nicorandil, an antianginal agent, on relaxation induced by isoproterenol in isolated rat aorta: involvement of cyclic GMP-inhibitable cyclic AMP phosphodiesterase. J Cardiovasc Pharmacol, 1995. 25: 489.
253. Adamou, C., *et al.* The hemodynamic interactions of combination therapy with α-blockers and phosphodiesterase-5 inhibitors compared to monotherapy with α-blockers: a systematic review and meta- analysis. Int Urol Nephrol, 2020. 52: 1407.
254. McCullough, A.R., *et al.* Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. Urology, 2002. 60: 28.

255. Hatzichristou, D., *et al.* Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. Eur Urol, 2005. 47: 518.
256. Forgue, S.T., *et al.* Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol, 2006. 61: 280.
257. Nichols, D.J., *et al.* Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. Br J Clin Pharmacol, 2002. 53 Suppl 1: 5S.
258. Rosen, R.C., *et al.* Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. J Sex Med, 2004. 1: 193.
259. Montorsi, F., *et al.* Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Sex Med, 2004. 1: 168.
260. Padma-Nathan, H., *et al.* Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Urology, 2003. 62: 400.
261. Rajagopalan, P., *et al.* Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. J Clin Pharmacol, 2003. 43: 260.
262. Gruenwald, I., *et al.* Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. Eur Urol, 2006. 50: 134.
263. Hatzimouratidis, K., *et al.* Treatment strategy for “non-responders” to tadalafil and vardenafil: a real-life study. Eur Urol, 2006. 50: 126.
264. Park, N.C., *et al.* Treatment Strategy for Non-Responders to PDE5 Inhibitors. World J Mens Health, 2013. 31: 31.
265. Porst, H., *et al.* SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 130.
266. Mostafa, T., *et al.* Effect of Genetic Polymorphism on the Response to PDE5 Inhibitors in Patients With Erectile Dysfunction: A Systematic Review and a Critical Appraisal. Sex Med Rev, 2020. 8: 573.

267. Marchal Escalona, C., *et al.* PDE5A Polymorphisms Influence on Sildenafil Treatment Success. J Sex Med, 2016. 13: 1104.
268. Azevedo, A.M.M., *et al.* Relationship between asymmetric dimethylarginine, nitrite and genetic polymorphisms: Impact on erectile dysfunction therapy. Nitric Oxide, 2017. 71: 44.
269. Lacchini, R., *et al.* Influence of arginase polymorphisms and arginase levels/activity on the response to erectile dysfunction therapy with sildenafil. Pharmacogenomics J, 2018. 18: 238.
270. Mulhall, J.P., *et al.* The 2018 Revision to the Process of Care Model for Management of Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2018. 15: 1434.
271. Corona, G., *et al.* First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology, 2016. 4: 1002.
272. Corona, G., *et al.* Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. J Sex Med, 2014. 11: 1577.
273. Eardley, I., *et al.* Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. BJU Int, 2007. 100: 122.
274. Hatzimouratidis, K., *et al.* Psychosocial outcomes after initial treatment of erectile dysfunction with tadalafil once daily, tadalafil on demand or sildenafil citrate on demand: results from a randomized, open-label study. Int J Impot Res, 2014. 26: 223.
275. Liao, X., *et al.* Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. World J Urol, 2019. 37: 1061.
276. Mykoniatis, I., *et al.* Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open, 2021. 4: e2036337.
277. Cui, H., *et al.* Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. Andrologia, 2015. 47: 20.

278. Anaissie, J., *et al.* Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review. Res Rep Urol, 2016. 8: 123.
279. Rooney, M., *et al.* Long-term, multicenter study of the safety and efficacy of topical alprostadil cream in male patients with erectile dysfunction. J Sex Med, 2009. 6: 520.
280. Padma-Nathan, H., *et al.* An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. Urology, 2006. 68: 386.
281. Cai, T., *et al.* The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical trial. Int J Impot Res, 2019. 31: 119.
282. Padma-Nathan, H., *et al.* Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. N Engl J Med, 1997. 336: 1.
283. Costa, P., *et al.* Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. Drugs, 2012. 72: 2243.
284. Mulhall, J.P., *et al.* Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. Urology, 2001. 58: 262.
285. Shabsigh, R., *et al.* Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. Urology, 2000. 55: 109.
286. Chung, E., *et al.* Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial. BJU international, 2015. 5: 46.
287. Gruenwald, I., *et al.* Shockwave treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol, 2013. 5: 95.
288. Gruenwald, I., *et al.* 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.
289. Olsen, A.B., *et al.* Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Scandinavian J Urol, 2015. 49: 329.

290. Vardi, Y., *et al.* 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.
291. Kitrey, N.D., *et al.* Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. J Urol, 2016. 195: 1550.
292. Hisasue, S., *et al.* Impact of aging and comorbidity on the efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction. Int J Urol, 2016. 23: 80.
293. Fode, M., *et al.* Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? Nat Rev Urol, 2017. 14: 593.
294. Sokolakis, I., *et al.* Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Impot Res, 2019. 31: 177.
295. Porst, H. Review of the Current Status of Low Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (Li-ESWT) in Erectile Dysfunction (ED), Peyronie's Disease (PD), and Sexual Rehabilitation After Radical Prostatectomy With Special Focus on Technical Aspects of the Different Marketed ESWT Devices Including Personal Experiences in 350 Patients. Sex Med Rev, 2021. 9: 93.
296. Kalyvianakis, D., *et al.* Low-intensity shockwave therapy (LiST) for erectile dysfunction: a randomized clinical trial assessing the impact of energy flux density (EFD) and frequency of sessions. Int J Impot Res, 2020. 32: 329.
297. Kalyvianakis, D., *et al.* Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. J Sex Med, 2017. 14: 891.
298. Bechara, A., *et al.* Twelve-Month Efficacy and Safety of Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction in Patients Who Do Not Respond to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. Sex Med, 2016. 4: e225.
299. Vinay, J., *et al.* Penile low intensity shock wave treatment for PDE5I refractory erectile dysfunction: a randomized double-blind sham-controlled clinical trial. World J Urol, 2020.
300. Lu, Z., *et al.* Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016.

301. Chung, E., *et al.* Evaluation of Long-Term Clinical Outcomes and Patient Satisfaction Rate Following Low Intensity Shock Wave Therapy in Men With Erectile Dysfunction: A Minimum 5-Year Follow-Up on a Prospective Open-Label Single-Arm Clinical Study. Sex Med, 2021. 9: 100384.
302. Baccaglini, W., *et al.* The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. J Sex Med, 2020. 17: 688.
303. Ladegaard, P.B.J., *et al.* Erectile Dysfunction A Prospective Randomized Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (LI-ESWT) in Men With Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy. Sex Med, 2021. 9: 100338.
304. Fojecki, G.L., *et al.* Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. J Sex Med, 2017. 14: 106.
305. Campbell, J.D., *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials that assess the efficacy of low-intensity shockwave therapy for the treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol, 2019. 11: 1756287219838364.
306. Dewitte, M., *et al.* A Psychosocial Approach to Erectile Dysfunction: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). Sexual Medicine, 2021. 9: 100434.
307. Bossio, J.A., *et al.* Mindfulness-Based Group Therapy for Men With Situational Erectile Dysfunction: A Mixed- Methods Feasibility Analysis and Pilot Study. J Sex Med, 2018. 15: 1478.
308. Tajar, A., *et al.* Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97: 1508.
309. Rizk, P.J., *et al.* Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. Curr Opin Urol, 2017. 27: 511.
310. Levine, L.A., *et al.* Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2001. 28: 335.
311. Yuan, J., *et al.* Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. Int J Impot Res, 2010. 22: 211.

312. Cookson, M.S., *et al.* Long-term results with vacuum constriction device. J Urol, 1993. 149: 290.
313. Lewis, R.W., *et al.* External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. World J Urol, 1997. 15: 78.
314. Trost, L.W., *et al.* External Mechanical Devices and Vascular Surgery for Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 1579.
315. Pajovic, B., *et al.* Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between patients with DM type I and DM type II. Aging Male, 2017. 20: 49.
316. Eardley, I., *et al.* Pharmacotherapy for erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 524.
317. Coombs, P.G., *et al.* A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. BJU Int, 2012. 110: 1787.
318. Kattan, S., *et al.* Double-blind, cross-over study comparing prostaglandin E1 and papaverine in patients with vasculogenic impotence. Urology, 1991. 37: 516.
319. Lakin, M.M., *et al.* Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. J Urol, 1990. 143: 1138.
320. Moriel, E.Z., *et al.* Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. J Urol, 1993. 149: 1299.
321. Gupta, R., *et al.* Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. J Urol, 1997. 157: 1681.
322. Sundaram, C.P., *et al.* Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. Urology, 1997. 49: 932.
323. Seyam, R., *et al.* A prospective randomized study to optimize the dosage of trimix ingredients and compare its efficacy and safety with prostaglandin E1. Int J Impot Res, 2005. 17: 346.
324. Vardi, Y., *et al.* Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. J Urol, 2000. 163: 467.
325. Porst, H., *et al.* Intracavernous Alprostadil Alfadex--an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction. Results of a long-term European study. Int J Impot Res, 1998. 10: 225.

326. Duncan, C., *et al.* Erectile dysfunction: a global review of intracavernosal injectables. World J Urol, 2019. 37: 1007.
327. Buvat, J., *et al.* Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. J Urol, 1998. 159: 116.
328. Mulhall, J.P., *et al.* Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. J Urol, 1997. 158: 1752.
329. Bechara, A., *et al.* Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. J Urol, 1997. 157: 2132.
330. McMahon CG, *et al.* A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence. J Urol, 1999. 162.
331. Dinsmore, W.W., *et al.* Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. BJU Int, 2008. 102: 933.
332. McMahon, C.G., *et al.* Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. J Urol, 1999. 162: 1992.
333. Kim, J.H., *et al.* Mesenchymal stem cell-based gene therapy for erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2016. 28: 81.
334. Patel, D.P., *et al.* Emerging Treatments for Erectile Dysfunction: a Review of Novel, Non-surgical Options. Curr Urol Rep, 2019. 20: 44.
335. Matz, E.L., *et al.* Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev, 2019. 7: 321.
336. Yu, B., *et al.* Advances in Gene Therapy for Erectile Dysfunction: Promises and Challenges. Curr Gene Ther, 2018. 18: 351.
337. Scott, S., *et al.* Platelet-Rich Plasma and Treatment of Erectile Dysfunction: Critical Review of Literature and Global Trends in Platelet-Rich Plasma Clinics. Sex Med Rev, 2019. 7: 306.
338. Epifanova, M.V., *et al.* Platelet-Rich Plasma Therapy for Male Sexual Dysfunction: Myth or Reality? Sex Med Rev, 2020. 8: 106.

339. Lokeshwar, S.D., *et al.* A Systematic Review of Human Trials Using Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev, 2020. 8: 122.
340. Towe, M., *et al.* The use of combination regenerative therapies for erectile dysfunction: rationale and current status. Int J Impot Res, 2021.
341. Epifanova M, *et al.* Combined therapy for treating erectile dysfunction: First results on the use of low intensity extracorporeal shock wave therapy and platelet-rich plasma. BJU Int, 2019. 123: (Suppl. 3) 25.
342. Banno JJ, *et al.* The efficacy of platelet-rich plasma (PRP) as a supplemental therapy for the treatment of erectile dysfunction (ED): Initial outcomes. J Sex Med, 2017. 14.
343. Chalyj, M.E., *et al.* [The effectiveness of intracavernous autologous platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction]. Urologiia, 2015: 76.
344. Ruffo, A., *et al.* Effectiveness and safety of Platelet rich Plasma (PrP) cavernosal injections plus external shock wave treatment for penile erectile dysfunction: First results from a prospective, randomized, controlled, interventional study. Eur Urol Supplements, 2019. 18: e1622.
345. Matz, E.L., *et al.* Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. Investig Clin Urol, 2018. 59: 61.
346. Alkhayal, S., *et al.* PO-01-091 Platelet rich plasma penile rejuvenation as a treatment for erectile dysfunction: An update. J Sex Med, 2019. 16: S71.
347. Poulios, E., *et al.* Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. J Sex Med, 2021. 18: 926.
348. Oudelaar, B.W., *et al.* Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. Am J Sports Med, 2019. 47: 479.
349. Alkandari, M.H., *et al.* Platelet-Rich Plasma Injections for Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease: A Systematic Review of Evidence. Sex Med Rev, 2021.
350. Mazzucco, L., *et al.* Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateltex and one manual procedure. Vox Sang, 2009. 97: 110.

351. Lee, H.W., *et al.* Ginseng for Erectile Dysfunction: A Cochrane Systematic Review. World J Mens Health, 2021.
352. Xu, J., *et al.* Association between folic acid, homocysteine, vitamin B12 and erectile dysfunction-A cross-sectional study. Andrologia, 2021. 53: e14234.
353. Montorsi, F., *et al.* Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. J Urol, 1997. 158: 1408.
354. Sohn, M., *et al.* Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. J Sex Med, 2013. 10: 172.
355. Antonini, G., *et al.* Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: Evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. Int J Impot Res. 2016. 28: 4.
356. Bajic, P., *et al.* Etiology of Erectile Dysfunction and Duration of Symptoms in Patients Undergoing Penile Prosthesis: A Systematic Review. Sex Med Rev, 2020. 8: 333.
357. Muneer, A., *et al.* UK practice for penile prosthesis surgery: baseline analysis of the British Association of Urological Surgeons (BAUS) Penile Prosthesis Audit. BJU Int, 2020.
358. Martinez-Salamanca, J.I., *et al.* Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. J Sex Med, 2011. 8: 1880.
359. Montague, D.K. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2011. 38: 217.
360. Casabe, A.R., *et al.* Satisfaction assessment with malleable prosthetic implant of Spectra (AMS) and Genesis (Coloplast) models. Int J Impot Res, 2016. 28: 228.
361. Mulcahy, J.J., *et al.* The penile implant for erectile dysfunction. J Sex Med, 2004. 1: 98.
362. Montague, D.K., *et al.* Penile prosthesis implantation. Urol Clin North Am, 2001. 28: 355.

363. 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:** 1601–04.
364. Baumhäkel M, Werner N, Böhm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells correlate with erectile function in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 2006; **27:** 2184–88.
365. Foresta C, Caretta N, Lana A, Cabrelle A, Palù G, Ferlin A. Circulating endothelial progenitor cells in subjects with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2005; **17:** 288–90.
366. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Circulating CD34+ KDR+ endothelial progenitor cells correlate with erectile function and endothelial function in overweight men. *J Sex Med* 2009; **6:** 107–14.
367. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000; **56:** 302–06.
368. Natali, A., *et al.* Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. J Sex Med, 2008. 5: 1503.
369. Otero, J.R., *et al.* Comparison of the patient and partner satisfaction with 700CX and Titan penile prostheses. Asian J Androl, 2017. 19: 321.
370. Chierigo, F., *et al.* Long-Term Follow-Up After Penile Prosthesis Implantation-Survival and Quality of Life Outcomes. J Sex Med, 2019. 16: 1827.
371. Lee, D., *et al.* Simultaneous penile prosthesis and male sling/artificial urinary sphincter. Asian J Androl, 2013. 15: 10.
372. Lee, D., *et al.* Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. Curr Urol Rep, 2011. 12: 461.
373. Segal, R.L., *et al.* Combined inflatable penile prosthesis-artificial urinary sphincter implantation: no increased risk of adverse events compared to single or staged device implantation. J Urol, 2013. 190: 2183.
374. Pisano, F., *et al.* The importance of psychosexual counselling in the re-establishment of organic and erotic functions after penile prosthesis implantation. Int J Impot Res, 2015. 27: 197.

375. Carson, C.C., *et al.* 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.
376. Wilson, S.K., *et al.* Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. J Urol, 1999. 162: 715.
377. Mahon, J., *et al.* Infectious Adverse Events Following the Placement of a Penile Prosthesis: A Systematic Review. Sexual medicine reviews, 2019: S2050.
378. Carson, C.C., 3rd, *et al.* Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. J Urol, 2011. 185: 614.
379. Darouiche, R.O., *et al.* North American consensus document on infection of penile prostheses. Urology, 2013. 82: 937.
380. Pineda, M., *et al.* Penile Prosthesis Infections-A Review of Risk Factors, Prevention, and Treatment. Sex Med Rev, 2016. 4: 389.
381. Dropkin, B.M., *et al.* Antibiotics and Inflatable Penile Prosthesis Insertion: A Literature Review. Sex Med Rev, 2021. 9: 174.
382. Christodoulidou, M., *et al.* Infection of Penile Prostheses in Patients with Diabetes Mellitus. Surg Infect (Larchmt), 2016. 17: 2.
383. Hatzimouratidis, K., *et al.* EAU guidelines on penile curvature. Eur Urol, 2012. 62: 543.
384. Henry, G.D., *et al.* An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. J Sex Med, 2012. 9: 309.
385. Levine, L.A., *et al.* Standard operating procedures for Peyronie's disease. J Sex Med, 2013. 10: 230.
386. Lipsky, M.J., *et al.* Diabetes Is a Risk Factor for Inflatable Penile Prosthesis Infection: Analysis of a Large Statewide Database. Sex Med, 2019. 7: 35.
387. Towe, M., *et al.* Impact of Antimicrobial Dipping Solutions on Postoperative Infection Rates in Patients With Diabetes Undergoing Primary Insertion of a Coloplast Titan Inflatable Penile Prosthesis. J Sex Med, 2020. 17: 2077.
388. Cihan, A., *et al.* The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. J Urol, 2009. 181: 1273.

389. Mulcahy, J.J. Long-term experience with salvage of infected penile implants. J Urol, 2000. 163: 481.
390. Gross, M.S., *et al.* The Malleable Implant Salvage Technique: Infection Outcomes after Mulcahy Salvage Procedure and Replacement of Infected Inflatable Penile Prosthesis with Malleable Prosthesis. J Urol, 2016. 195: 694.
391. Habous, M., *et al.* Conservative Therapy is an Effective Option in Patients With Localized Infection After Penile Implant Surgery. J Sex Med, 2016. 13: 972.
392. Levine, L.A., *et al.* Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med, 2016. 13: 489.
393. Scherzer, N.D., *et al.* Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. Sexual medicine reviews, 2019. 7: 349.
394. Hebert, K., *et al.* Acute Post-Inflatable Penile Prosthesis Glans Ischemia: Review of Incidence, Pathophysiology, and Management Recommendations. The J Sex Med, 2019. 16: 1.
395. Akakpo, W., *et al.* Critical Analysis of Satisfaction Assessment After Penile Prosthesis Surgery. Sex Med Rev, 2017. 5: 244.
396. Atri, E., *et al.* A Comparison Between AMS 700 and Coloplast Titan: A Systematic Literature Review. Cureus, 2020. 12: e11350.
397. Akkus E, Kadıoğlu A, Esen A, Doran Ş, Ergen A, Anafarta K, Hattat H, (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfundion in Turkey: A Population Based Study. Eur Urol 2002; 41:298-304.