SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

EREKTİL DİSFONKSİYONLU HASTALARDA EREKTİL DİSFONKSİYON ŞİDDETİ İLE SERUM LOX-1 (LEKTİN BENZERİ OKSİDE LDL RESEPTÖR-1) SEVİYESİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Halil Emre YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2020

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

EREKTİL DİSFONKSİYONLU HASTALARDA EREKTİL DİSFONKSİYON ŞİDDETİ İLE SERUM LOX-1 (LEKTİN BENZERİ OKSİDE LDL RESEPTÖR-1) SEVİYESİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Halil Emre YILDIZ

Tez Danışmanı:

Op. Dr. Metin KILIÇ

Yardımcı Tez Danışmanı:

Op. Dr. Volkan ÇAĞLAYAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER iii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Erektil Disfonksiyonun Prevalansı 3
2.2. Penisin Anatomisi 4
2.2.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi 4
2.2.2. Penil Kan Akımı 5
2.2.3. Penisin Sinirleri 8
2.3. Ereksiyon Fizyolojisi 10
2.3.1. İstirahat (Flaccid) Fazı 10
2.3.2. Latent Faz 11
2.3.3. Tümesans Fazı 11
2.3.4. Tam Ereksiyon Fazı 11
2.3.5. Rijid Ereksiyon Fazı: 11
2.3.6. Detümesans Fazı: 12
2.4. Ereksiyonun Nörofizyolojisi 12
2.5. Erektil Disfonksiyon 13
2.5.1. Tanımı 13
2.5.2. Epidemiyolojisi 13
2.5.3. Risk Faktörleri 14
2.5.4. Erektil Disfonksiyonun Sınıflandırılması 19
2.5.5. Erektil Disfonksiyonda Tanı 20
2.5.6. Erektil Disfonksiyonun Tedavisi 26
2.6. LOX-1 (Lektin benzeri okside LDL reseptör-1) 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
4. BULGULAR 38

5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ 59
7. KAYNAKÇA 60
ÖZGEÇMİŞ 73

TEŞEKKÜRLER

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca ilkokuldan başlayarak bugüne kadar üzerimde emeği bulunan tüm hocalarıma gönülden teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimimin her aşamasında çok değerli yardımlarını gördüğüm, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Murat Demirbaş, Doç. Dr. Sedat Öner, Doç. Dr. M.Murat Aydos, Doç. Dr. Muhammet Güzelsoy, Doç. Dr. Soner Çoban, Doç. Dr. Ali Rıza Türkoğlu, Op.Dr. M.Hakan Üstün, Op. Dr. Efe Önen'e ayrıca teşekkür etmek isterim.

Asistanlık süresinde eğitimime büyük katkısı olan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım aynı zamanda tez sürecinde emeklerini esirgemeyen tez danışmanım Op. Dr. Metin Kılıç' a özellikle teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık döneminde kendilerinden çok şey öğrendiğim Op. Dr. Atilla Satır, Op. Dr. Dursun Ünal, Yrd. Doç. Dr. Murat Öztürk, Op. Dr. Sinan Avcı, Op. Dr. Volkan Çağlayan, Op. Dr. Murat Şambel, Op. Dr. İbrahim Ethem Arslan, Op. Dr. Abdullah Gül, Op. Dr. Abdullah Erdoğan, Op. Dr. İdris Nas, Op. Dr. Kadir Acıbucu, Op. Dr. A.Tugay Yıldırım, Op. Dr. Uğur Akgün' e ayrıca asistan arkadaşlarım Dr. Baran Tan, Dr. Özgür Ekici, Dr. Salim Zengin, Dr. Enes Yavuz, Dr. Çağlar Boyacı, Dr. Oğuzhan Akpınar'a teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım servis ve ameliyathane hemşire ve personellerimize, servis ve poliklinik sekreterlerimize teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Yasemin Üstündağ'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem Nurhan Yıldız'a, babam İbrahim Hakkı Yıldız'a ve ablam Selin Yıldız Keserli'ye ayrıca sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İyi günde kötü günde varlığını her zaman yanımda hissettiğim, gülümsemesini benden hiç bir zaman esirgemeyen, hem bu zorlu süreçte en büyük destekçim hem de bundan sonraki hayatımda yol arkadaşım, eşim Buse'ye sonsuz teşekkürler…

KISALTMALAR

AKS; Akut Koroner Sendrom

AKŞ; Açlık Kan Şekeri

ATP; Adenozin Trifosfat

BPH; Benign Prostat Hiperplazisi

BUN; Kan Üre Azotu

cAMP; Siklik Adenozin Monofosfat

cGMP; Siklik Guanozin Monofosfat

DIKK; Dinamik İnfüzyon Kavernözometri veya Kavernözografi

DM; Diabetes mellitus

ED; Erektil Disfonksiyon

EDH; End Diastolik Hız

ELISA; Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

ET-1; Endotelin-1

FSH; Folikül Stimüle Edici Hormon

GMP; Guanozin Monofosfat

HbA1c; Hemoglobin A1c

HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

hsCRP; Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein

HT; Hipertansiyon

IIEF; Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi

KAH; Koroner Arter Hastalığı

KOAH; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kre; Kreatinin

KVH; Kardiyovasküler Hastalıklar

LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LH; Luteinize Edici Hormon

LOX-1; Lektin Benzeri Oksitlenmiş LDL Reseptörü-1

MMAS; Massachusetts Male Aging Study

NO; Nitrit Oksit

NPT; Nokturnal Penil Tümesans

Oks-LDL; Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

OLR-1; Oksitlenmiş Lipoprotein Reseptör 1

PDE-5; Fosfodiesteraz Tip 5

PGE-1; Prostaglandin E1

PSH ; Pik Sistolik Hız

RI; Rezistif İndeks

SHIM; Erkekler için Cinsel Sağlık Envanteri (Sexual Health Inventory for Men)

sLOX-1; Solubl Lektin Benzeri Oksitlenmiş LDL Reseptörü-1

TG; Trigliserit

TnT; Troponin T

TSH; Tiroid Stimüle Edici Hormon

VIP; Vazoaktif İntestinal Polipeptid

VKİ; Vücut Kitle İndeksi

VLDL; Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 16

Tablo 2. 17

Tablo 3. 22

Tablo 4. 23

Tablo 5. 38

Tablo 6. 39

Tablo 7. 41

Tablo 8. 42

Tablo 9. 43

Tablo 10. 45

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. 4

Şekil 2. 6

Şekil 3. 7

Şekil 4. 8

Şekil 5. 9

Şekil 6. 32

Şekil 7. 46

Şekil 8. 47

ÖZET

Amaç: Yaşlanan erkekte gelişen erektil disfonksiyonda vasküler patolojiler ön planda görülür ve bilindiği gibi endotel disfonksiyonu ve beraberinde gelen ateroskleroz bu vasküler patolojilerin gelişiminde önemli role sahiptir. Biz bu çalışmamızda; erektil disfonksiyonla başvuran erkeklerde, erektil disfonksiyon (ED) derecesi ile ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların erken dönem göstergesi olarak kabul edilen serum sLOX-1 seviyeleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2019- Şubat 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine erektil disfonksiyon şikayeti ile başvuran 18-65 yaş arası 69 erkek, hasta grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubu olarak, aynı yaş grubunda ve ED şikâyeti olmayan cinsel aktif 20 erkek çalışmaya alındı. Erektil disfonksiyon varlığı ve derecesi Uluslararası erektil fonksiyon indeksi-5 (IIEF-5) formuna göre belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarında serum sLOX-1 ölçümü yapıldı ve her iki grubun da biyokimyasal, hormonal ve hematolojik parametrelerine bakıldı. Hasta ve kontrol grupları; sLOX-1 başta olmak üzere diğer hormonal, biyokimyasal ve hematolojik parametreler açısından birbiri ile karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı analiz edildi. Ayrıca sLOX-1 seviyesi ile istatiksel anlamlı çıkan değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek adına korelasyon analizi yapıldı. Ayrıca sLOX-1 değerinin bir referans aralığı olmaması nedeniyle cut-off değer bulmak amacıyla ROC analizi yapıldı.

Bulgular: Hasta grubunda (n=69), kontrol grubuna (n=20) kıyasla serum sLOX-1 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu görüldü (p=0,034). Hasta alt gruplarının birbiri ile karşılaştırılması sonucunda gruplar arasında; sLOX-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,008). Alt gruplarda yapılan ikili karşılaştırmalarda, farklılığın esas olarak "hafif-orta" ile "şiddetli" grup arasında (p=0,005) olduğu görüldü. Yapılan korelasyon analizinde; sLOX-1 düzeyleri ve IIEF-5 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (p=0,000) saptanırken, sLOX-1 ve TG seviyeleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı. sLOX-1 ROC eğrisi analizine göre % 84 duyarlılık ve % 50 özgüllük ile erektil disfonksiyon için prediktif cut-off değer 0,344 ng/ml olarak saptandı (eğri altında kalan alan: 0,657; % 95 güven aralıkları 0,519-0,794).

Sonuç: sLOX-1 değerinin ölçümü ED tanısının desteklenmesinde ve şiddetinin değerlendirilmesinde klinisyenlere önemli klinik bilgiler sağlayabilir. Özellikle sLOX-1 ve ED arasındaki korelasyon nedeniyle sLOX-1 ölçümü; günlük üroloji pratiğinde kullanılabilecek, yeni, uygulaması kolay ve tekrarlanabilir bir belirteç olarak görülebilir. Aynı zamanda ED hastalarında kardiyovasküler risk için prediktif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Erektil disfonksiyon, serum sLOX-1, impotans, IIEF

The Relationship Between Erectile Dysfunction Severity and Serum LOX-1 (Lectin-like oxidized LDL Receptor-1) Level in Patients with Erectile Dysfunction.

ABSTRACT

Aim: Vascular pathologies become more important in erectile dysfunction (ED) in aging men and it is known that atherosclerosis plays a major role in development of these vascular pathologies. In this study, male patients who presented with ED were investigated and we aimed to demonstrate the relationship between the presence and degree of erectile dysfunction (ED) and serum sLOX-1 levels, which are considered as an early sign of atherosclerosis and other cardiovascular diseases.

Materials and Methods: Between August 2019 and February 2020 sixty nine male patients aged 18-65 years, had been included in this study who were applied to the University of Health Sciences Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital Department of Urology polyclinic with complaint of erectile dysfunction. As a control group, sexually active twenty men in the same age range without ED complaints were included. The presence and degree of erectile dysfunction was determined according to the International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) scores. Serum sLOX-1 measurement were performed for all participants and also hormonal, biochemical and hematological parameters were evaluated for both groups. Control and patient groups were compared with each other according to serum sLOX-1 values and other hormonal, biochemical, hematological parameters and statistical analysis was performed to determinate significant differences between control and patient group parameters. Correlation analysis was performed to evaluate the relationship between sLOX-1 levels and variables that were statistically significant. In addition, since the sLOX-1 value does not have a reference range, ROC analysis was performed to find a cut-off value.

Results: Serum sLOX-1 levels were statistically significantly increased in the patient group (n = 69) compared to the control group (n = 20). As a result of

comparing the subgroups of patients with each other; there was a statistically significant difference in terms of sLOX-1 values. In pairwise comparisons made in subgroups, the difference was found to be mainly between the "mild-moderate" and "severe" group (p = 0.005). In the correlation analysis; while there was a statistically significant negative correlation between sLOX-1 levels and IIEF-5 score, a statistically significant positive correlation was found between sLOX-1 and TG levels. According to the ROC curve analysis of sLOX-1, the predictive cut-off value for ED was found to be 0,344 ng/ml with 84% sensitivity and 50% specificity (AUC 0,657; 95% CI 0,519-0,794).

Conclusion: The sLOX-1 levels measurement can provide important clinical information to clinicians to support the diagnosis of ED and evaluate its severity. Especially due to the current correlation between sLOX-1 and ED; sLOX-1 measurement can be considered as a new, easy-to-apply and reproducible marker that can be used in daily urology practice. It may also be predictive for cardiovascular risk in ED patients.

Key Words: Erectile dysfunction, serum sLOX-1, impotence, IIEF

1. GİRİŞ

Erektil disfonksiyon (ED), seksüel aktivite için gerekli olan yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun devamlılık kazanması biçiminde tanımlanır (1,2). ED yasam kalitesini olumsuz şekilde etkiler ve psikososyal açıdan ciddi etkiler bırakmaktadır (3,4).

40-70 yaş arası erkek bireylerde yapılan çalışmalarda; ED prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde % 52, Türkiye'de 2002 yılında yapılan erektil disfonksiyon prevalans çalışması sonuçlarında erektil disfonksiyon % 69,2 oranında bulunmuştur (5,6). Daha önceleri ED'nin primer olarak psikolojik etkenlere bağlı olduğuna inanılsa da günümüzde vakaların çoğunda altta yatan organik bir patolojinin olduğu bilinmektedir (7).

Son zamanlarda ED'nin koroner arter ve periferik damar hastalıklarının erken dönem göstergesi olduğu konusunda artan kanıtlar mevcuttur. Bu sebeple ED sadece hayat kalitesi ile ilgili bir sorun olarak ele alınmamalı, beraberinde kardiyovasküler hastalıkların (KVH) potansiyel uyarı işareti olarak göz önüne alınmalıdır (8-10).

Hasta ve partnerinin yaşam kalitesi ve genel sağlığını bozan ED; patofizyolojisinde nörojenik, vasküler, hormonal, iyatrojenik, psikojenik, kavernozal ve anatomik nedenlerin sebep olduğu bir hastalıktır (11). Yaşlanan erkekte ED'nin en önemli sebebinin özellikle aterosklerozun sebep olduğu vasküler bozukluğa bağlı gelişen organik patoloji olduğu bilinmektedir (12,13).

Ateroskleroz, çocukluk çağının başlarında bir plağa ilerleyen yağlı bir çizgi oluşumu ile karakterize kronik bir inflamatuar süreçtir. Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (oks-LDL) oluşturmak için LDL'nin oksidasyonu, ateroskleroz gelişiminde önemli bir olaydır (14). Lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörü-1 (LOX-1), oks-LDL'nin proaterojenik etkileri için ana reseptör türüdür ve endotelyal hücrelerde oks-LDL'nin bağlanmasından, içselleştirilmesinden ve bozulmasından sorumludur (15). LOX-1 ekspresyonu, büyük arterlerin aterosklerozunda ve hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi patolojik durumlarda upregüle edilir (16). Dolaşımdaki kanda bulunan çözünebilir LOX-1 formu olan solubl LOX-1 (sLOX-1), membrana bağlı

reseptörün ekspresyon seviyesini yansıtır ve enflamatuar uyaranlarla upregüle edilebilir (17).

İn vivo olarak, LOX-1 ekspresyonu, ateroskleroz, hipertansiyon ve miyokardiyal iskemi dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalık formlarında artar (18). Çok sayıda kanıt LOX-1'in aterosklerozun erken evrelerinde ve ilerlemesinde rol oynadığını göstermiştir (19). Son yıllarda bilindiği üzere ED; ateroskleroz nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler hastalıkların erken dönem göstergesi olarak kabul görmektedir. Biz de bu durumdan yola çıkarak yaptığımız bu çalışmamızda, polikliniğimize erektil disfonksiyon şikâyeti ile başvuran hastalardaki disfonksiyon derecesi ile günlük pratikte uygulanması kolay bir yöntem olan, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların erken dönem göstergesi olarak kabul edilen serum sLOX-1 seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Erektil disfonksiyon (ED) prematür ejakülasyondan sonra en çok rastlanan erkek seksüel fonksiyon bozukluğu olup (20) "bir erkeğin en az 6 ay süre ile cinsel ilişki için yeterli ereksiyonu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik" olarak tanımlanmaktadır (1).

Bu denli sık rastlanan ED'nin hastanın olduğu kadar partnerinin de hayat kalitesini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (4). Ereksiyon fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerinde yapılan temel bilimsel ve klinik çalışmalarda, ED'nin genellikle kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, ateroskleroz, lipid bozulukları, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom ve sedanter yaşam gibi risk faktörleri ile ilişkili vasküler bir patoloji olduğu ortaya konulmuştur (1). ED yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve psikososyal açıdan derin etkiler bırakmaktadır (3,4).

Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile birlikte, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunika albugineanın koordine çalışması sonucu meydana gelen kompleks bir psikonörovasküler olaydır (21). ED konusunda günden güne artan bilgi birikimi, uygun, güvenilir ve iyi tolere edilebilen tedavi arayışlarını da arttırmaktadır (22).

2.1. Erektil Disfonksiyonun Prevalansı

Erektil disfonksiyon prevalansıyla ilgili yapılan çalışmaların güvenilirliği nispeten tartışma konusudur. ED'nin hayatı tehdit eden bir durum olmaması yanı sıra toplumun kültürel yapısının özellikleri, hastaların ve sağlık görevlilerinin cinsellik hakkındaki konuları paylaşmadaki çekingenlikleri, kişilerin ED sebebiyle doktora başvurmalarında engel teşkil etmektedir. Bunun sonucunda ED tedavisi uygulanan erkeklerin, etkilenen popülasyonun yalnızca küçük bir kısmını oluşturduğu düşünülmektedir (23).

Ülkemizde ED prevalansı ve bağlantılı olduğu durumları araştırmak için yapılan toplum bazlı bir çalışmada prevalansı %69,2 oranında bulunmuş, bunun %33,2'si hafif, %27,5'i orta %8,5'i de şiddetli derecede ED olarak bildirilmiştir (6). Uluslararası düzeyde yapılan en önemli epidemiyolojik çalışma olan referans

niteliğindeki Massachusetts Male Aging Study (MMAS) verilerine göre 40-70 yaş arası erkek bireylerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve şiddetli ED de %10 oranında tespit edilmiştir (5). Bu verilere dayanılarak 2025 yılında tüm dünyada ED'li hasta sayısının yaklaşık 322 milyon olacağı düşünülmektedir (24).

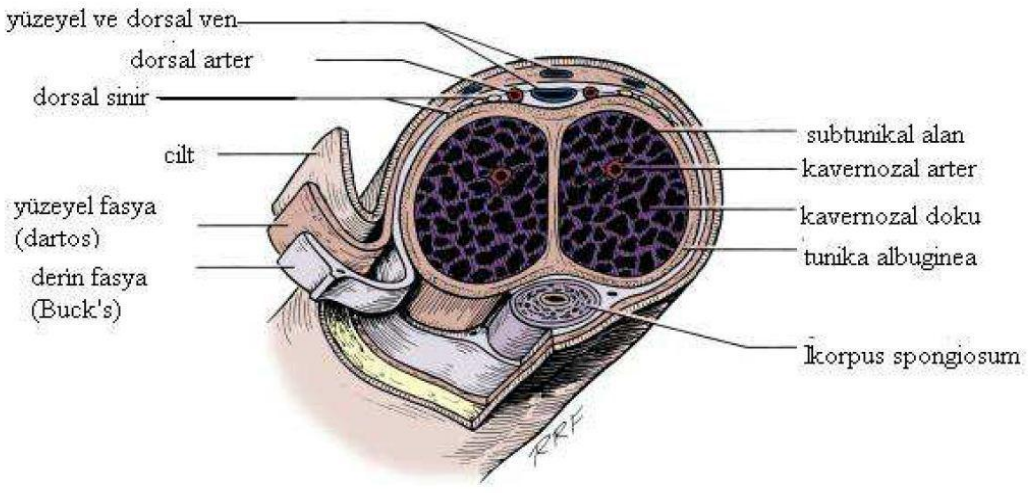
Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ED prevalansına yönelik farklı tahminler ortaya konulmuştur. Ancak bir çalışmanın sonuçlarıyla diğer bir çalışmanın sonuçlarını kıyaslamak kolay değildir. Çünkü üzerinde çalışma yapılan popülasyonların nüfusları ve özellikleri, kullanılan ED tanımları ve çalışmanın yapıldığı yıllar birbirine benzer değildir. Bu sınırlamalar göz önünde tutularak, ED prevalansı İngiltere'de %32, İtalya'da %48, Çin' de %50 ve Amerika 'da %35-52 olarak belirlenmiştir (25-29).

Erektil disfonksiyon çok faktörlü bir hastalıktır ve ED'nin %80'i vasküler disfonksiyonun önde gelen bir nedeni olduğu organik nedenlerden kaynaklanmaktadır (11).

2.2. Penisin Anatomisi

2.2.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi

Penis, bir çift korpus kavernozum ve bir adet korpus spongiozumdan oluşan erektil bir organdır. Penis şaftı dokuyu saran 5 katmandan oluşur; penis cildi, yüzeyel penil fasya (dartos fasyası), tela subfasiyalis, derin penil fasya (buck fasyası) ve tunika albuginea (30) (Şekil 1).



Şekil 1. Penis anatomisi transvers kesit

Korpus spongiozum distalde glansı ve proksimalde bulbusu meydana getirir. Korpus kavernozumlar, distalde birbirine bitişik, proksimalde birbirinden ayrılarak iki krus şeklinde simfizis pubisin tuberositas iskiuma yapışan bir çift süngerimsi silindir boru şeklindedirler. Kruslar ventralde iskiokavernoz kaslarla çevrilidirler.

Her bir korpus kollajen liflerden zengin, elastik liflerden fakir, içte sirküler dışta longitudinal liflerden meydana gelen tunica albuginea ile örtülüdür (Şekil 1) (31).

Penis derisi, bez ve kıl yapısı içermeyen, elastik yapıda ve yağdan yoksundur. Deri, distalde glans penisin üzerine katlanarak sünnet derisini (prepisyum) meydana getirir ve koronaya tutunur.

Yüzeyel tabakası kasık ve perinenin süperfisiyal tabakasının (Colles fasyası) bir uzantısıdır. Bu tabakada süperfisiyal dorsal arter ve beraberindeki ven seyreder. Bu tabakanın altında çok ince bir konnektif doku tabakası olan tela subfasiyalis bulunur. Bu tabaka kavernöz arter, ven ve sinirin ekstrakorporiyal segmentlerini örter.

Derin penil fasya (buck fasyası) çok yoğun bir elastik yumaktan oluşur Buck fasyası dorsalde her iki korpus kavernozumu sararken, ventralde lifleri ayrılarak korpus spongiozumu da sarar. Proksimalde Buck fasyasının lifleri yukarıda rektus kası kılıfının elastik ve kollajen liflerinden oluşan uzantılar ile birleşerek penisin fundiform ligamanını; distalde pubisten gelen lifler ile birleşerek penisin suspansuar ligamanını oluşturur. Daha derinde ise, Buck fasyası perinede tunika albuginea ile birleşir ve erektil dokunun kas yapısına kadar uzanır. Distalde ise koronada glans penisin tabanı ile birleşir (32).

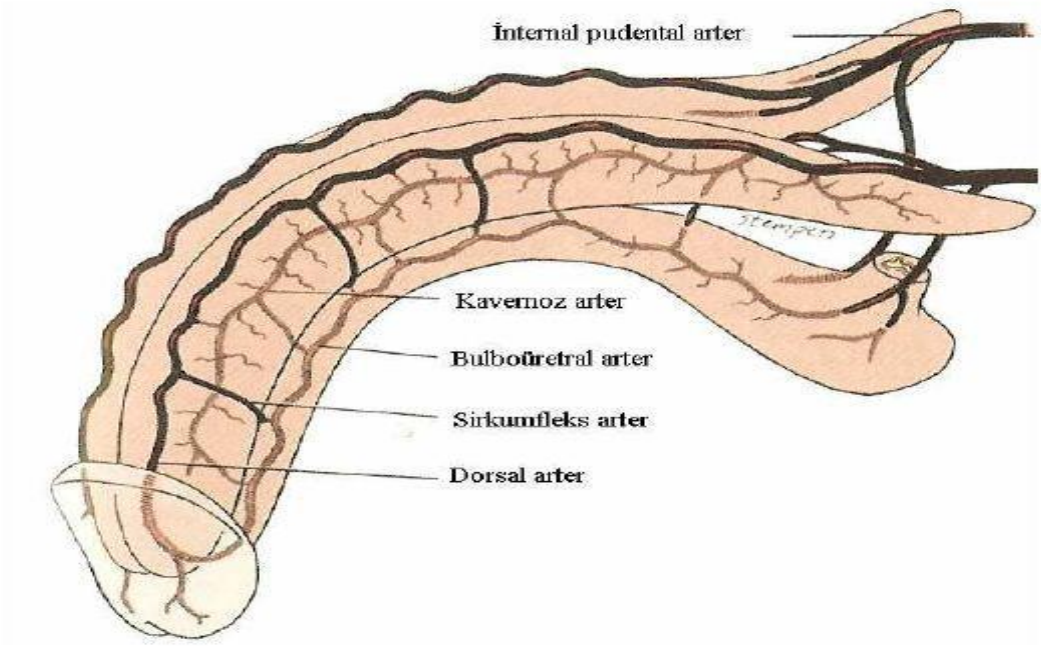
2.2.2. Penil Kan Akımı

İnternal iliak arterden ayrılan internal pudental arter, penil kan akımını sağlayan ana arterdir. Ürogenital diyaframı geçer ve sonrasında, Alcock kanalında perineal dalını verir ve penil arter ismini alır. Penil arter, Alcock kanalında ilerledikten sonra, perineal membranın üzerinde erektil yapıları kanlandıran üç dala ayrılır;

Bulbo-üretral arter; perineal membranı delerek korpus spongiozuma posterolateraldan girer. Üretra, korpus spongiozum ve glansı kanlandırır. Kısa ve geniş bir arterdir.

Kavernozal arterler; korpus kavernozuma penis hilumu hizasında girerek, erektil dokunun ortasında seyreder. Seyri sırasında helisin arterlere ayrılarak, sinüzoidleri ve trabeküler dokuyu beslerler.

Dorsal arter; pubis ile penisin krusları arasından geçip, korpus kavernozumların dorsaline ulaşır ve Buck fasyası içinde dorsal penil ven ve sinir ile birlikte seyreder. Dorsal arterin glansa kadar olan seyrinde, korpus spongiozum ve üretraya giden sirkumfleks ve kavernozal dallarını verir (Şekil-2).



Şekil 2. Penisin arteriyel anatomisi.

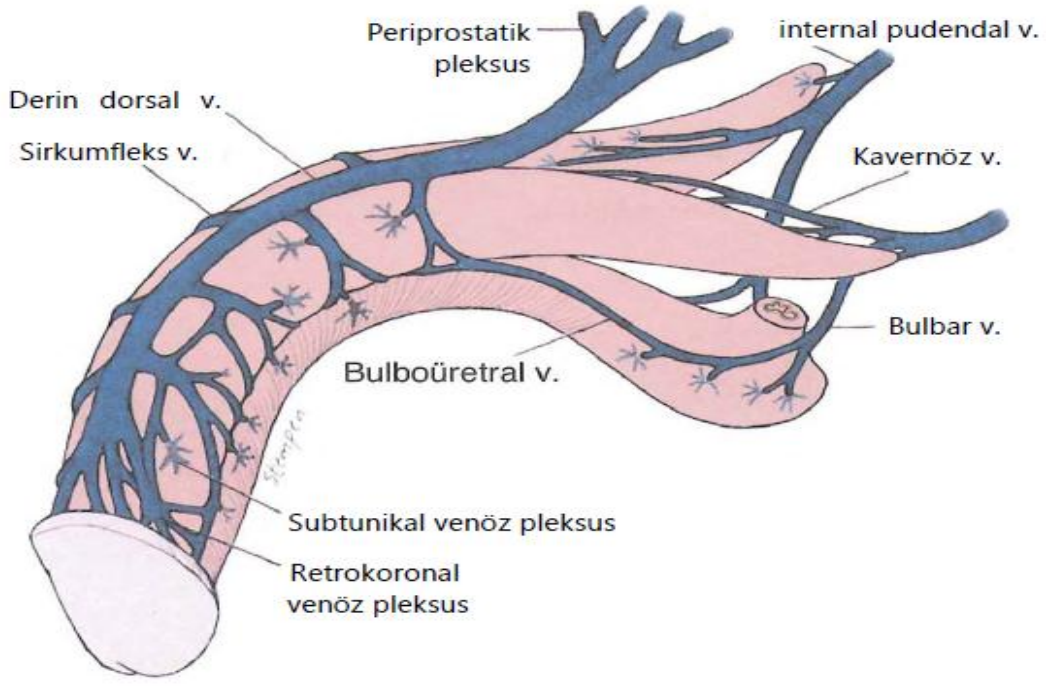
Glans ve üretranın damardan zengin yapısı sayesinde üretra rekonstrüksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Penisin arteriyel yapısı büyük oranda varyasyon göstermektedir. Tek kavernoz artere rastlanması nadir değildir. Bunun haricinde, penil arter aksesuar olarak pudental arterin daha proksimalinden, obturator veya inferior vezikal arterden de köken alabilir. Bu durumlarda, penil arterler prostatın içinden veya anterolateralinden ilerleyerek penise ulaşırlar. (33)

Penisi yüzeyel, orta ve derin olmak üzere üç ven grubu drene eder;

Derin venöz sistem: Hem korpus kavernozum hem de korpus spongiozumu drene eder. Kavernöz alanın kan akımını drene eden postkavernöz venler birleşerek subalbugineal venöz pleksusu, sonrasında da emisser venleri meydana getirirler (34). Emisser venler oblik bir şekilde seyrederek tunica albugineaya geçerler ve supratunikal alana ulaşırlar (35). Distal ve midpeniste birleşip sirkumfleks venleri oluşturarak derin dorsal vene, proksimal peniste ise kavernöz veni oluşturarak internal pudental vene drene olurlar. Korpus spongiozum ise bulbar ve üretral venler tarafından drene edilir. Emisser ve sirkumfleks venler içinde valflerin varlığı gösterilmiştir (36).

Orta venöz sistem: Buck fasyası ile tunica albuginea arasındadır. Glans penisten gelen venler retrokoronal alanda bir araya gelerek pleksus meydana getirir ve derin dorsal vene drene olurlar. Derin dorsal ven orta hattın proksimalinde iki korpus kavernozum arasında seyrederek periprostatik pleksusa dökülür.

Yüzeyel venöz sistem: Cilt ve cilt altı dokuyu drene ederek eksternal pudental vene açılır.



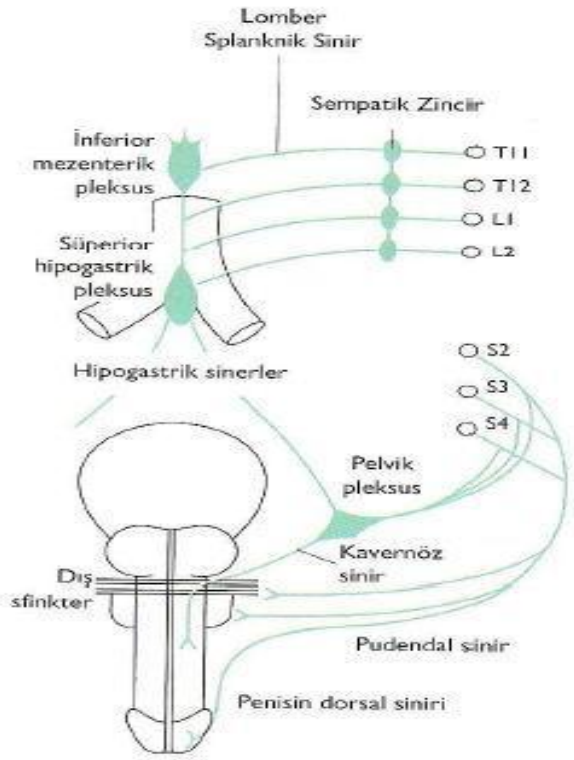
Şekil 3. Penisin venöz anatomisi.

2.2.3. Penisin Sinirleri

Penisin innervasyonu hem otonomik, hem de somatiktir. Spinal kord ve periferik ganglionlardan köken alan sempatik ve parasempatik lifler, kavernöz sinir yoluyla korpus kavernozum ve spongiozuma ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbokavernoz ve iskiokavernoz kasların kasılmasını sağlar ve penil duyuyu taşırlar (32).

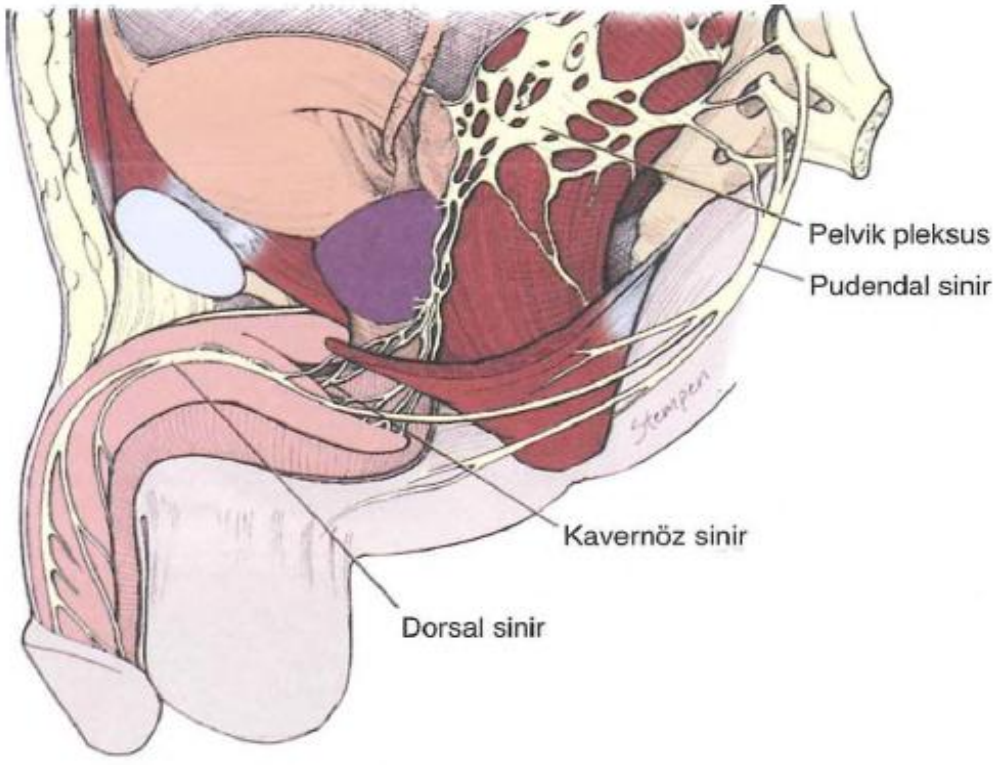
Sempatik sinir lifleri medulla spinalisin alt torasik ve üst lomber bölgelerinden (T11-L2) ayrıldıktan sonra retroperitoneal olarak yol alırlar. Bu lifler aortik bifurkasyonun altında bir araya gelerek, superior hipogastrik pleksusu (presakral sinir) meydana getirir. Süperior hipogastrik pleksustan sağ ve sol hipogastrik sinir şeklinde ayrılan sempatik lifler, distale doğru seyrederek S3-4'ün ön boynuzundan köken alan parasempatik sinir lifleri (pelvik sinir) ile birleşir ve rektumun lateral kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) meydana getirirler (37,38).

Erkeklerde ereksiyon, ejekülasyon ve idrar kontinansını sağlayan mekanizmanın inervasyonu inferior hipogastrik pleksus tarafından sağlanır (Şekil-4).



Şekil 4. Penisin innervasyonu.

İnferior hipogastrik pleksusun ön tarafındaki lifler mesane, prostat, seminal veziküller ve vas deferensleri direkt inerve etmek için dallar verirken, kaudal kısmı, prostatı innerve eder ve devamında korpus kavernozumları innerve eden kavernozal sinir olarak devam eder (39,40). Üretra ve rektum arasında ilerleyen kavernozal sinir, üretranın komşuluğunda ürogenital diyaframa ulaşır. Ürogenital diyaframı, üretral sfinkterin 4–7 mm distalinden delerek seyreden sol ve sağ kavernoz sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantılar oluşturarak, korpus kavernozumların dorsomedialinden kavernöz doku içine girer (Şekil-5).



Şekil 5. Penil nöroanatomi.

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 (41). Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini meydana getirir.

Diğer sinir lifleri ile birleşerek pudental sinir ismini alır. Ağrı, ısı ve dokunma pudental sinir ile taşınır. Pudental sinir sadece saf somatik sinir liflerini değil,

beraberinde otonomik sinir liflerini de içermektedir. İskiorektal fossada pudental arter ile seyreden pudental sinir, medulla spinalisin S2-S4 bölgesine gelir. Bu seviyede bulunan somatomotor Onuf nükleusundan köken alan ve pudental sinir ile taşınan uyarılar iskiokavernöz ve bulbokavernöz kasları da innerve eder (33).

2.3. Ereksiyon Fizyolojisi

Penil kan akımının artışına neden olan penil vasküler rezistans azalması, ereksiyonun meydana gelmesinde primer hemodinamik olay olarak kabul görür. Genel bir tanım ile ereksiyonun meydana gelişi asıl olarak iki olayın birlikteliği ile sağlanır;

I. Arteriyel ve kavernozal düz kas gevşemesi ile sinüzoidlere olan kan akımının artışı (42,43)

II. Kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser venlerin sıkışması sonucu sinüzoidler içerisindeki göllenmenin artması

Bu temelden yola çıkılarak penil ereksiyon esnasında oluşan değişiklikler altı fazda ele alınabilir:

2.3.1. İstirahat (Flaccid) Fazı

İnsan korpus kavernozumunda sempatik uyarı sonucu ortaya çıkan noradrenalin, düz kas tonusunun düzenlenmesinde rol alan majör nörotransmiterdir (44). Detümesans ve penisin istirahat hali büyük ölçüde, sempatik sinir uçlarından salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörlerini aktivasyonu neticesinde meydana gelir (45). Noradrenalin ile artan düz kas tonusu penise olan kan akımının düşük seviyede kalmasına neden olur. Noradrenalinin etkisinin başlıca postsinaptik yerleşimli alfa-1 reseptörleri yoluyla olduğu, bununla birlikte alfa-2 reseptörlerinin de katkıda bulunduğu bilinmektedir. (45). Sempatik deşarj ile düz kaslar tonik olarak kontrakte kalır ve yalnızca beslenme amaçlı arteriyel akıma izin verir. Doppler ultrasonografik incelemede, bu evrede kavernozal arter çapı 0,05 cm ve kavernözal arter maksimum kan akım hızı 15 cm/sn veya daha düşük seviyededir.

2.3.2. Latent Faz

Cinsel uyarı ile kavernöz sinir uçlarından nörotransmiter salınımı meydana gelir. Uyarılar penisi besleyen arter ve kavernozal düz kaslardaki reseptörlere ulaşarak, ereksiyon mekanizması tetiklenir (46). Hem diastolik hem de sistolik fazda arter ve arteriyollerin gevşemesi ile kavernöz arter kan akımı artar. Peniste yavaşça meydana gelen bir uzama ve dolma baslar. Genişleyen sinüzoidler tarafından yoğun kan akımı hapsedilir. Tunica albuginea ile periferik sinüzoidler arasında subtunikal ven pleksuslarının sıkışması sonucu, venöz kan akımı azalır. İntrakavernozal basınç yaklaşık 100 mm Hg 'ye kadar yükselir. Bununla birlikte en yüksek kavernöz arter kan akım hızı bu fazda görülür. Kavernöz arter çapı bu evrede iki katına çıkarak 0,1 cm'ye ulaşır. Doppler ultrasonografik incelemede bu fazda kavernozal arterde maksimum sistolik akım hızı 30 cm/sn seviyelerinde ölçülür.

2.3.3. Tümesans Fazı

Tam ereksiyon oluşuncaya kadar intrakavernozal basınç artmaya devam eder. Penis hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana dek uzama devam eder (34). İntrakavernozal basınç, diyastolik basıncı geçtikten sonra akım yalnızca sistolik fazda görülür.

2.3.4. Tam Ereksiyon Fazı

İntrakavernozal basınç artarak sistolik basınca yaklaşır. Pudental arterdeki kan akımı, tümesans fazındakinden daha yavaş, fakat istirahat fazındakinden daha hızlıdır. Papaverin enjeksiyonu ile sağlanan ereksiyonlarda, Doppler ultrasonografik değerlendirmede, latent ve tümesans fazlarıyla kıyaslandığında kan akımının azaldığı ve istirahat fazına göre biraz daha fazla olmakla beraber, arter çapının küçüldüğü gözlenir. Venöz akımın arteriyel akıma eşit olması sebebiyle penil volüm ve basınç sabit kalır.

2.3.5. Rijid Ereksiyon Fazı:

Pudental sinirden kaynaklanan ileti ile iskiokavernoz kasta oluşan istemli kasılma neticesinde kavernöz cisim içindeki basınç sistolik basınçtan daha yüksek seviyelere ulaşır. Bu faz yalnızca mastürbasyon ve seksüel ilişki esnasında görülür. İnternal pudental arterde akım sıfıra yakındır ve kavernöz arterde akım ölçülemez.

Kasların yorulması sonucu bu fazın birkaç dakikadan uzun sürmemesi nedeniyle iskemi meydana gelmez.

2.3.6. Detümesans Fazı:

a. İnisiyal detümesans: Ejakülasyon veya uyarının sona ermesiyle istirahat fazındaki gibi kavernozal cisim içinde tekrar sempatik sinirlerden salınan noradrenalinin hakimiyeti görülür. Sempatik sistemde artan aktivite, helisin arter tonusunun artışına ve trabeküler düz kaslarda kontraksiyona neden olur. Kapalı bir venöz sisteme rağmen düz kasların kasılması ile geçici bir intrakorporeal basınç artışı gözlenir. Arteriyel akım başlangıç seviyesine döner ancak veno-oklusiv mekanizmanın aktifliği hala devam eder.

b. Yavaş detümesans: Arteriyel akım azalarak bazal seviyelere geldiğinde, venöz kanallar yavaşça tekrardan açılır. İntrakavernozal basınçta da orta derecede bir azalma görülür.

c. Hızlı detümesans: İntrakavernozal basınç hızla azalır ve veno-oklusiv mekanizma inaktif duruma geçer. Arteriyel akımın da uyarı öncesi duruma dönmesiyle penis flask hale yeniden döner.

2.4. Ereksiyonun Nörofizyolojisi

Diensefalonda bulunan dorsal hipotalamik bölge ve medial preoptik-anterior hipotalamik bölge seksüel kontrol merkezidir (47,48). Bu bölgeler seksüel davranış, motivasyon ve performansın ana projektil bölgeleridir (49). Bu bölgelerden çıkan uyarı medulla spinalisteki majör periferal kontrolün yapıldığı parasempatik merkeze (S2-4 bölgesine), buradan da pudental sinir ve nevri erigentes yoluyla genital bölgeye gelir (29).

Asetilkolin, ganglionik ileti (nikotinik reseptörler aracılığıyla) ve damar düz kas relaksasyonu (muskarinik reseptörler aracılığıyla) için gereklidir (50). İnsan kavernöz düz kasında ve penil arter etrafında kolinerjik reseptörlerin varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (51). Asetilkolin, ereksiyon esnasında endotelyal hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak, dolaylı yolla da düz kasların relaksasyonuna neden olur (51,52).

Nitrik oksit, vasküler endotelyumda NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (53). Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirlerden ve endotelyal hücrelerden salınan NO ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin monofosfatı (GMP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür (54,55). Meydana gelen cGMP, protein kinaz G'yi aktifleştirerek hücre içine kalsiyum girişini azaltır. Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E1 de, adenilat siklaz enzimini aktifleştirerek, adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) meydana getirir. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A' yı aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın neticesinde de hücre içi kalsiyum seviyesi azalır (56,57).

Hücre içi kalsiyum seviyesinin azalması ile beraber kavernozal düz kaslar ve intrakavernozal damarlar gevşer (58). Bunun sonucu olarak kavernozal düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernozal sinüzoidlere kan dolmaya başlar ve ereksiyon meydana gelir. Buna karşın detümesans fazında adrenerjik (alfa-1) reseptörler ve endotelin-1 (ET-1) düz kas tonusunu arttırır. Sinüzoidal düz kas kasılması ile beraber sinüzoidlerdeki kan boşalır.

2.5. Erektil Disfonksiyon

2.5.1. Tanımı

Ereksiyon; nörolojik ve vasküler yapılar ile doku kompartmanları arasındaki hassas ve koordineli dengeye dayanan kompleks bir olaydır. Bu olay; arteriyel dilatasyon, trabeküler düz kas relaksasyonu ve korporal venooklüziv mekanizmaların aktivasyonunu içerir (7). Erektil disfonksiyon; tatmin edici cinsel performansı sağlamak için yeterli ereksiyona ulaşmak ve sürdürmedeki kalıcı yetersizlik olarak ifade edilmiştir (1).

2.5.2. Epidemiyolojisi

Erektil disfonksiyon görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve tüm dünyada yaygın bir sağlık problemi olarak görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1992 yılında erektil disfonksiyon prevalansını saptamak için yapılan Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam İncelemesinde 1410 erkekteki erektil disfonksiyon prevalansı, 18-29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11 ve 50-59 yaş için %18 olarak

bildirilmiştir (59). Yine aynı ülkede yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanması Çalışması'nda ayaktan takip edilen 1709 erkek; ilk olarak 1987-1989 yılları arasında, daha sonra 1995-1997 yılları arasında erektil disfonksiyon açısından sorgulanmış ve 40-70 yaş arasında herhangi bir derecede erektil disfonksiyon için prevalans %52,1 olarak hesaplanmıştır. Hafif, orta ve şiddetli derecede erektil disfonksiyon için oranlar sırasıyla; %17,2, %25,2 ve %9,6 olarak saptanmıştır (5). Türkiye'de 2002 yılında yapılan geniş çaplı erektil disfonksiyon prevalans çalışmasında ise toplam erektil disfonksiyon oranı %69,2 olarak saptanmıştır (6). Ayrıca 2012 yılında ülkemizde yapılan; 2760 hastanın katıldığı prevalans çalışmasında 40 yaş üstü erkeklerde ED prevalansı %33 olarak saptanmıştır (60). Bildirilen görülme sıklığı farklılıkları, muhtemelen metodoloji farklılıklarına ve çalışma popülasyonlarının yaş ve sosyoekonomik durumlarına bağlıdır. Erektil disfonksiyon; KVH ile ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır (ör; obezite, diabetes mellitus (DM), dislipidemi, metabolik sendrom, sedanter yaşam ve sigara kullanımı) (61-63).

2.5.3. Risk Faktörleri

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için de bazı predispozan faktörler mevcuttur. Erkek bireylerin çoğunda ED için çok sayıda risk faktörü mevcuttur ama bunlardan biri veya birkaçı baskın olabilir (64). Organik ED'nin prevalansını etkileyen faktörlerin çoğu kronik hastalıklar, cerrahi, travma, farmakoterapi, sigara ve alkol kullanımı ile ilişkilidir (65).

Yaşlanma

Gelişmiş toplumlarda yaşam süresinin belirgin uzaması ED'nin görülme sıklığını arttırmaktadır. ED prevalansı yaşla beraber artmakta, ancak yaşlanmanın nihai bir sonucu değildir (66). Sinir sisteminin yaşlanması bu kişilerde kimyasal ve fonksiyonel değişmelere neden olmaktadır (67,68). Ayrıca yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fiziksel problemler de kişinin seksüel aktivitesi üzerine olumsuz etki oluşturmaktadır (69). Massachusetts çalışmasında 40 yaş grubundaki bireylerde komplet ED oranı %5,1 iken 70 yaşındaki bireylerde bu oranın %15 olduğu bildirilmiştir (5). ED çok faktörlü bir hastalıktır ve ED' nin %80' i vasküler

disfonksiyonun önde gelen bir nedeni olduğu organik nedenlerden kaynaklanmaktadır (70).

Kronik Hastalıklar

Neredeyse tüm kronik hastalıklar, doğrudan sinir, vasküler veya hormonal sistemleri etkiler ya da sinüsoidal düz kaslarda mikroskopik düzeyde değişikliklere neden olur. Dolaylı olarak ise, hastanın psikososyal yapısını olumsuz yönde etkileyip anksiyete, stres ve depresyonunu arttırarak ED' ye sebep olur (65).

a. Aterosklerotik damarsal hastalıklar: 50 yaşın üzerindeki olguların %40-50' sinde ED' un sebebi olarak gösterilmektedir (71,72).
b. Kronik hipertansiyon: Hem hipertansiyonda oluşan patofizyolojik değişikliklerin, hem de tedavi amacıyla alınan antihipertansiflerin çeşitli mekanizmalarla hastanın ereksiyonu üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu ilaçların, libido azalması, prolaktin yükselmesi veya santral sinir sistemi depresyonu yaparak ED'ye yol açtıkları düşünülmektedir.
c. Diabetes mellitus: Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda ED oranı %35-75 arasında bildirilmektedir (73,74). Diyabetik hastalarda ED sıklıkla diyabetik nöropati ve periferik vasküler hastalıklarla birliktedir (75,76). Diğer hastalardan farklı olarak ED, daha erken yaşta başlar.
d. Kronik renal yetmezlik: Bu gruptaki hastalarda ED oranı %40-60 olarak bildirilmiştir (77). Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliği bu hastalarda etken olarak düşünülmektedir (78).
e. Nörolojik hastalıklar: Serebrovasküler olaylar, beyin ve spinal kord tümörleri, epilepsi, multipl skleroz, Parkinson gibi hastalıklarda sıklıkla ED görülmektedir.
f. Hormonal nedenler: Tüm organik ED olguları içinde endokrinolojik sebepler %3-6'lık payı oluşturmaktadır (79). Hipertiroidizm ve artmış prolaktin seviyesi sekonder hipogonadizme sebep olur. Hipogonadizm, yaklaşık %10 erkekte ED'ye neden olmaktadır.
g. Diğerleri: Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda ED oranı %50 olarak saptanmıştır (80). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) saptanan oran ise %30'dur (81). Ayrıca beslenme bozukluğuna yol açan hastalıklar, lösemi,

anemi ve diğer kronik hastalıklarla beraber de ED' ye rastlanabilmektir. ED'ye yol açan hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Erektil disfonksiyona yol açan kronik hastalıklar

Sistemik hastalıklar	Ateroskleroz Diabetes Mellitus Sistemik hipertansiyon Koroner arter hastalığı Kronik böbrek yetmezliği Kronik karaciğer yetmezliği İdiyopatik hemakromatozis Skleroderma
Nörolojik hastalıklar	Epilepsi (temporal lob) Serebrovasküler hastalık Multipl skleroz Gullian-Barre sendromu Arnold Chiari malformasyonu Charcot- Marie Tooth hastalığı Parkinsonizm/ Alzheimer hastalığı
Otoimmün hastalıklar	Poliglandüler otoimmün hastalıklar
Solunum sistemi hastalıkları	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
Endokrin hastalıklar	Hipertiroidizm Hipotiroidizm Hipogonadizm Hiperprolaktinemi Hiperöstrojenizm
Penil faktörler	Peyronie hastalığı Epispadias Post-priapizm Veno-oklüziv disfonksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon Anksiyete Widower sendromu
Beslenme bozuklukları	Protein malnütrisyonu Çinko eksikliği
Hematolojik hastalıklar	Orak hücreli anemi Lösemiler
İnfeksiyon hastalıkları	Bruselloz Tüberküloz Tripanosomiasis

Travma

Şiddetli pelvik travma geçiren erkeklerde, ED gelişme riski yüksektir (82,83). Prostatik üretra rüptür onarımlarını takiben %54 oranında ED görülmektedir (84).

Cerrahi Girişimler

Sinir sisteminde yaralanmaya yol açan ya da penisin kan akımına engel olan cerrahi yaklaşımlar iatrojenik ED'ye neden olurlar. Sinir koruyucu radikal prostatektomilerden sonra %15-57 ve sinir korunmayanlarda %74 oranında ED bildirilmiştir (85-88).

Transüretral prostat rezeksiyonu sonrası %4-12 ve internal optik üretrotomi sonrası %2 hastada ED görüldüğünü saptayan yayınlar mevcuttur (89-92). ED'ye yol açan cerrahi girişimler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Erektil disfonksiyona yol açan cerrahi girişimler

Nörolojik cerrahi	Kafa travması / cerrahisi Spinal kord travması / cerrahisi
Vasküler cerrahi	Aorta-iliak by-pass Aorta-femoral by-pass Pelvik kaçak sendromu
Gastroenterolojik cerrahi	Abdominoperineal rezeksiyon Proktokolektomi Pelvik ekzantrasyon Anterior rezeksiyon
Retroperitoneal cerrahi	Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu
Pelvik cerrahi	Pelvik veya perineal travma / cerrahisi Pelvik radyasyon Pelvik lenfadenektomi Pelvik ekzantrasyon
Ürolojik cerrahi	Radikal prostatektomi Açık prostatektomi Sistoprostatektomi Perineal üretroplasti Bilateral orşiektomi Transüretral üretrotomi/ prostatektomi

İlaçlar

İlaçlara bağlı ED insidansı %25 civarındadır (29). Spiranolakton, propranolol ve diğer bazı antihipertansif ajanlar, antikolinerjik ajanlar, kardiyak ajanlar (digoksin), kolesterol düşürücü ilaçlar, simetidin ve antihistaminik ajanlar ED' ye sebep olabilirler. Santral sinir sistemini etkileyerek ED' ye sebep olan ilaçlar, trisiklik ve tetrasiklik anti-depresanlar, lityum içeren preperatlar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri gibi ilaçlardır. Benzer şekilde, barbitüratlar ve sedatifler de santral sinir sistemini baskılayarak erektil disfonksiyona yol açabilirler. Östrojenler ve antiandrojenler ise hormonal dengeyi bozarak ED oluşturabilirler. Ayrıca, nonsteroid anti-inflamatuarlardan indometazin ve diğer bazı ilaçlar (metoklopramide, baklofen, karbonik asid anhidraz inhibitorleri) ve anti-epileptik ilaçlar da ED' ye neden olabilirler. ED' ye neden olabilen diğer ilaçlar; beta-blokerler, tiyazid grubu diüretikler, rezerpin, hidralazin, guanitidin, klonidin, asetazolamid, kaptopril, amlodipin, karbonik anhidraz inhibitorleri, alfa-metildopa ve kalsiyum kanal blokerleridir (93)

Sigara

Sigara kullanımı ED için bir risk teşkil etmektedir (81). Sigara kullanımı, endotelde yarattığı hasar sebebiyle düz kas relaksasyonunu inhibe etmektedir. ED'ye, sigara kullananlarda iki kat daha fazla rastlanmaktadır. Daha önce sigara kullanıp bırakmış bireylerde ED görülme sıklığı hiç sigara kullanmamış olanlara yakındır ve sigaranın bırakılması ile ED gerilemektedir.

Alkol

Kullanım süresi ve miktarı ile değişmekle birlikte uzun süreli kullanımının intrapenil sinir iletimi mekanizmasına zarar verdiği düşünülmektedir. Ayrıca alkol tüketimi sonucunda karaciğer yetmezliğine sekonder artış gösteren östrojen seviyesi de ED riskini arttırır (94).

2.5.4. Erektil Disfonksiyonun Sınıflandırılması

En sık kullanılan ED sınıflaması, ED organik, psikojenik ve karma etiyolojilerini kapsamakta ve Uluslararası Empotans Araşırma Derneği tarafından desteklenmektedir (6).

A-Organik ED

1- Vaskülojenik; Arteriyel, Kavernözal (Venojenik), Miks

2- Nörojenik

3- Anatomik

4- Hormonal

B-Psikojenik ED

C-Karma Tip (organik ve psikojenik)

a) Organik ED:

Vaskülojenik, nörojenik, hormonal veya kavernözal anormallikler ya da lezyonlara bağlıdır. %78 oranında ED saptananların etyolojisinde bulunan patoloji, psikojenik faktörlerle birlikte veya tek başına organik faktörlerdir (95).

b) Psikojenik ED:

Organik bir bozukluk olmadan ereksiyon mekanizmalarının merkezi inhibisyonuna bağlıdır. Geçmişte ED şikâyetleri ile başvuran hastaların büyük bölümünde, psikojenik faktörlerin ED'ye yol açtığı düşünülmekteydi (96). Ancak, tanısal yöntemlerin gelişmesi ile birlikte ED bulunan erkeklerin sadece %10-30' unda sebebin psikojenik olduğu saptanmıştır (97). Psikojenik ED, genel olarak 40 yaşın altında görülmektedir. Psikojenik ED bulunan erkeklerin sadece %10' u 50 yaşın üzerindedir. Psikojenik ED sebepleri olarak şunlar sayılabilir: Performans anksiyetesi, başarısızlığı bekleme, eşler arasında çekiciliğin kaybı, eşler arasında iletişim bozukluğu, cinsel bilgi yetersizliği (98,99).

c) Karma (organik/psikojenik) ED:

Bazı hastalarda organik ve psikojenik ED beraber bulunabilir. Burada etken, kronik hastalıkların hem organik ED' ye sebep olurken hem de hastalığın kendisinin ve eşlik eden ED' nin hastaya getirdiği anksiyete ve ruhsal çöküntüdür (34,95).

2.5.5. Erektil Disfonksiyonda Tanı

Öykü ve fizik muayene, ED'nin değerlendirilmesindeki ilk ve en önemli basamaktır. Doğru alınan öykü ve detaylı bir fizik muayene, birçok gereksiz tetkikin yapılmasını önleyebileceğinden oldukça önemlidir.

2.5.5.1. Medikal Öykü

Hastanın ED şikayetinde rol alabilecek faktörlerin ortaya konulmasında önemli bir araçtır. Damarsal faktörler (örn. hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, sigara), sinirsel faktörler (örn. multipl skleroz, omurilik yaralanmaları, serebrovasküler travma), endokrin faktörler (örn. hipogonadizm), psikolojik faktörler (örn. anksiyete, depresyon), diğer medikal durumlar (örn. penil veya pelvik travma veya cerrahi, prostatit, Peyronie hastalığı, priapizm öyküsü), alkol kullanımı, ilaçlar ve ilaç istismarı ve ED'ye yönelik daha önce yapılan değerlendirme ve tedaviler detaylı olarak sorgulanmalıdır.

2.5.5.2. Cinsel öykü

Hastanın ve mümkünse partnerinin cinsel öyküsü alınmalıdır. Yazılı cinsel anketler yararlı olsa da kişisel görüşmenin yerini alamayacağı açıktır. ED'nin doğasını anlamaya yardımcı olmak ve diğer seksüel disfonksiyon formlarından ayırmak için hastanın ve partnerinin ED'yi algılayışı, ED'nin başlangıç şekli, yaygınlığı, sabah ve akşam ereksiyonlarının olup olmadığı, varsa ereksiyonların sıklığı, süresi ve kalitesi, ejakülasyon durumu, cinsel arzunun seviyesi, cinsel doyuma ulaşılıp ulaşılamadığı, psikolojk durum, kadın partnerin cinsel fonksiyonları gibi konularda bilgi almak gerekir.

Seksüel fonksiyon bozukluğu ile başvuran hastaların ED derecesini belirlemek amacıyla çok sayıda anket geliştirilmiştir. Bu anketler arasında

uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) en yaygın kullanılan formlardan biridir. Hastanın kendi başına uyguladığı bir anket olan IIEF yapılan çalışmalarda değişik kültür ve dil topluluklarında geçerli olduğu ve psikometrik özellikleri tam olarak yansıttığı gösterilmiştir. Günümüzde IIEF gibi geçerliliği olan soru anketlerinin kullanımı, tedavi seçeneklerinin sonuçlarını ve ayrıca tüm seksüel fonksiyonun detaylarını (erektil fonksiyon, ejakülasyon, seksüel istek, orgazmik fonksiyon, cinsel ilişki ve genel memnuniyet) göstermede etkili olacaktır (100). IIEF, ED'nin tanı ve tedavisinin sonuçlarının klinik değerlendirilmesinde kısa, güvenilir, çok boyutlu, hastanın kendi başına uygulayabildiği bir ölçü modelidir (101). On beş sorudan oluşan IIEF, cinsel işlevin beş alanını değerlendirmektedir. Bunlar erektil fonksiyon (6 soru), orgazmik fonksiyon (2 soru), cinsel istek (2 soru), cinsel ilişki tatmini (3 soru), ve genel tatmindir (2 soru) (101). Erektil işlev bozukluğu, IIEF içerisindeki 15 soruya verilen cevaplara göre şiddetli ED (1-10 puan), orta derecede ED (11-16 puan), hafif-orta derecede ED (17-21 puan), hafif ED (22-25 puan) ve erektil işlev bozukluğu yok (26-30 puan) şeklinde sınıflandırılır.

Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin ED ile ilgili Uzlaşma Paneli, ED ile ilgili temel ve klinik araştırmalar için çeşitli hedefler ortaya koymuştur (1). Bu hedeflerden biri, klinik karar alma ve hasta bakımını iyileştirmek için ED'nin kantitatif ve kalitatif sınıflandırması için bir evreleme sistemi oluşturmaktı. Bu amaç göz önünde bulundurularak, IIEF-5 olarak bilinen 15 maddelik IIEF'in kısaltılmış beş maddelik bir sürümü diğer adıyla Erkekler için Cinsel Sağlık Envanteri (Sexual Health Inventory for Men - SHIM) kısa, kolay uygulanan bir teşhis aracı olarak geliştirildi ve onaylandı (102). Erektil disfonksiyon yakınması ön planda olan hastalar için IIEF-15 formunun beş soruluk yeni versiyonu olan 'erkekler için cinsel sağlık değerlendirme formu' (Sexual Health Inventory for Men: IIEF-5) kullanılmıştır (103)(Tablo-3).

Tablo 3. Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi (IIEF-5)

Ad Soyad:				**Tarih:** / /	
Son 6 ay içerisinde					
1. Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek
	1	2	3	4	5
2. Cinsel uyarı ile sertleşme sağladığınızda, bu sertleşme ne sıklıkla içeriye (vajene /hazneye) girmek için yeterliydi?	Hiç ya da nerede yse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasın	Her zaman
	1	2	3	4	5
3. Cinsel birleşme öncesinde sağladığınız sertleşmeyi içeriye (vajene/ hazneye) girdikten sonra ne sıklıkta sürdürebildiniz?	Hiç ya da nerede yse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasın	Her zaman
	1	2	3	4	5
4. Cinsel birleşme sırasında, sertliği ilişkinin sonuna kadar sürdürmekte ne derece zorlandınız?	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım
	1	2	3	4	5
5. Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?	Hiç ya da nerede yse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasın	Her zaman
	1	2	3	4	5
					Skor:

IIEF-5 'in tanısal değerlendirmeleri, ED şiddetinin tek çeşit öz-değerlendirme ile orta-yüksek korelasyon, daha iyi güvenilirlik ve ereksiyonlardaki iyileşme ve hem hasta hem de partner için tedavi memnuniyeti ile somut korelasyonlarla yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (102,104). Orijinal IIEF gibi, 30'dan fazla dile çevrilmiş olan IIEF-5, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünyanın diğer ülkelerindeki klinik uygulama ortamlarında bir tarama ölçüsü olarak yaygın olarak kullanılmaktadır ve son 6 aylık cinsel işlevi ölçmek için tasarlanmıştır. Buna ek olarak, SHIM, ED'nin ofis taraması için standart bir tanı yardımcısı olarak benimsenmiştir.

IIEF-5 formuna verilen cevaplar, IIEF formunda olduğu gibi 0 ile 5 arasında puanlanmış olup IIEF-5 testinin sağlıklı birey ile erektil disfonksiyon düşünülen hastalar arasındaki ayırımın yapılmasında oldukça iyi bir tanı aracı olduğu öne sürülmüş olup 21 ve daha düşük puana sahip olan hastaların erektil disfonksiyon açısından tetkik edilmelerinin gerekli olduğu düşünülmüştür (104). Verilen cevaplara göre 5 ile 7 arasında skorlananlar şiddetli derecede erektil disfonksiyon olan kategoriye, 8-11 arası skor alanlar orta derecede erektil disfonksiyon olan kategoriye, 12-16 arası skor alanlar hafif-orta derecede erektil disfonksiyon olan kategoriye, 17-21 arası skor alanlar hafif derecede erektil disfonksiyon olan kategoriye dâhil edilmektedir. 22-25 arası skor alanlarda erektil disfonksiyon olmadığı kabul edilir. IIEF-5'e göre erektil disfonksiyon sınıflaması Tablo 4' de belirtilmiştir.

Tablo 4. Uluslararası erektil fonksiyon indeksi-5'e göre erektil disfonksiyon sınıflaması

Erektil disfonksiyon sınıflama	Skor
Şiddetli	5-7
Orta	8-11
Hafif-orta	12-16
Hafif	17-21
Erektil disfonksiyon yok	22-25

2.5.5.3. Fizik Muayene

ED şikayeti olan bir hastada spesifik ürogenital muayene öncesi genel sistem muayenesinin yapılması önemlidir. Tansiyon ölçülmesi, kalp seslerinin dinlenmesi, periferik nabızların tespiti ED muayenesinin parçası olmalıdır; çünkü ED yakınması ciddi kardiyovasküler patolojilerin ilk bulgusu olabilmektedir. Sekonder seks karakterleri, hormonal durum hakkında bilgi vermektedir. Penis muayenesinde; konjenital anomaliler, erektil deformite, penis yapısı, Peyronie plağı ve olası tümöral oluşumlara dikkat edilmelidir. Penis cildi ve glans penis duyusunda hassasiyet bozukluğu periferik nöropati bulgusu olabilir. Testis muayenesi ile androjenik aktivite hakkında fikir edinilebilir. Benign prostat hiperplazisi (BPH) bulgularının ED riskini arttırdığı bildirilmiştir (105). Alt üriner sistem semptomları sorgulanmalı ve rektal tuşe ile prostat muayenesi yapılmalıdır.

2.5.5.4. Psikiyatrik Değerlendirme

Primer ED' li genç hastalar (<40 yaş) için herhangi bir organik değerlendirme yapmadan önce yapılacak psikiyatrik değerlendirme tedavide yardımcı olabilmektedir. Psikiyatrik hastalığı bulunan ED' li hastalar ED konusunda tecrübeli bir pskiyatriste yönlendirilmelidir (95).

2.5.5.5. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri hastanın yakınmalarına ve risk faktörlerine göre uygulanır (106). Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler ile kan sayımı, kan şekeri, lipid profili böbrek ve karaciğer fonksiyonları, hakkında bilgi edinilmelidir. Plazma testosteron ve prolaktin düzeyi, öyküsünde libido eksikliği olan ve muayenesinde hipogonadizm bulguları olan hastalarda istenmelidir.

2.5.5.6. Özel Tanısal Testler

Küratif vasküler cerrahiden fayda görebilecek pelvik veya perineal travmalı hastalar, cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformiteli hastalar, kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozukluğu olan hastalar, kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar, medikolegal sebepler (penil protez implantasyonu, cinsel suistimal olguları) durumlarında ED' li hastalara özel tanısal testler uygulanabilinmektedir.

- Nokturnal penil tümesans
- İntrakavernözal vazoaktif ilaç enjeksiyonu
- Kavernöz arterlerin doppler ultrasonu
- Dinamik infüzyon kavernozometri veya kavernozografi
- İnternal pudental arteriografi

a) Nokturnal penil tümesans: NPT testinin organik ve psikojenik ED' nin ayırıcı tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (107). Bu amaçla pul testi, Snap-Gauge testi ve Rigiscan monitörü gibi yöntemler kullanılmıştır. Rigiscan ile normal ereksiyon tanımı, penis çevresinin kök kısmında >3 cm, uç kısmında >2 cm olması, rijiditenin >%70 olması ve ereksiyon süresinin > 10 dk sürmesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu değerler standart olarak kabul edilmiş değildir. (108).

NPT değerleri, vasküler nedenli organik ED'li kişilerde genellikle düşük olarak bulunmaktadır, ancak arteriyel ve veno-oklüziv disfonksiyon ayırımını yapmada yeterli olamamaktadır. Psikojenik ED' li hastalarda gece ereksiyonlarının normal değerlerde olması beklenmektedir. Bu hastaların değerlendirilmesinde NPT 'nin, penil doppler ultrasonla ile karşılaştırılması gerekmektedir (109).

b) İntrakavernözal vazoaktif ilaç enjeksiyonu:

İnvaziv bir işlem olmasına rağmen vasküler durum hakkında sınırlı bilgi vermektedir. Penisin dorsolateralinden 90 derece açı ile vazodilatör ajanlar (papaverin, prostaglandin E1 (PGE-1) vs.) enjekte edilirler. İntrakavernöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde görülen ve 30 dakika süren rijit bir erektil cevap olması pozitif bir test olarak tanımlanmaktadır.

c) Penil doppler ultrasonografi:

Penisin vasküler yapısı, kavernöz doku ve tunika albuginea' nın yapısı hakkında bilgi edinilmekte, penil damar kan akım hızları ise doppler ölçümü ile yapılmaktadır. Kan akımının doğru değerlendirilebilmesi için kavernöz düz kasın ereksiyonda olduğu gibi gevşemesini sağlamak amacıyla, papaverin ve PGE-1 gibi ilaçlar intrakavernözal olarak uygulanmaktadır. Pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeks (RI=PSH-EDH/PSH) değerleri ölçülür. Normal değerler

çok kesin olmamakla birlikte, genel olarak kavernöz düz kas gevşemesi sağlandıktan sonra 5 dakikadan uzun süreyle PSH nin >35 cm/sn ve EDH nin <5 cm/sn olması beklenmektedir (110). Arteriyel yetmezlik tanısı için, PSH<35 cm/s, kavernöz venookluziv yetmezlik için PSH ≥35 cm/s, EDH ≥ 5 cm/s ve RI < 0.9; kombine yetmezlik için PSH < 35 cm/s, EDH ≥ 5 cm/s ve RI < 0.9 olarak belirlenmiştir (111).

d) Arteriografi ve dinamik infüzyon kavernözometri / kavernözografi

Arteriografi ve dinamik infüzyon kavernözometri veya kavernözografi (DIKK) sadece vasküler rekonstrüktif cerrahi için potansiyel aday olarak düşünülen hastalarda uygulanmalıdır (112).

2.5.6. Erektil Disfonksiyonun Tedavisi

Erektil disfonksiyonda en az invaziv olandan başlanıp daha invaziv olan seçeneklere doğru, basamaklı bir tedavi yöntemi uygulanması tercih edilmektedir. ED tedavisi 4 kategoride ele alınmaktadır:

1-Psiko-seksüel yaklaşım ve eğitim

2-Farmakolojik tedaviler

3-Mekanik tedaviler

4-Cerrahi tedaviler

İlk basamak ED tedavi yöntemleri; oral farmakoterapi, vakum uygulaması ve psikoterapidir.

İkinci basamak tedavi, intrakavernözal enjeksiyonlar ve intrauretral ilaç uygulamalarını içermektedir.

Üçüncü basamak ED tedavisi ise, penil revaskülarizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi daha invaziv yöntemlerden oluşmaktadır.

ED' nin geriye döndürülebilir nedenlerinin modifikasyonu da önemlidir. Eğer sigara içimi varsa bırakılması önerilmelidir. Beraberinde diyabet ve hipertansiyon gibi hastalılar varsa hastalığın tedavi ile kontrol altında tutulması gerekmektedir.

ED'ye neden olabilecek ilaç kullanımı mevcutsa tedavinin tekrar değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Obez olan hastalar kilo kaybı ve fiziksel egzersiz önerilmelidir. Hiperkolesterolemi gibi lipid metabolizması bozuklukları tedavi edilmelidir.

2.5.6.1. Psiko-seksüel Danışmanlık

Psiko-seksüel danışmanlık, tekniğe bağlı problemlerde, eşlerden biri veya her ikisinde gerçekçi olmayan beklentilerin bulunduğu durumlarda daha etkili olmaktadır. Masters ve Johnson tarafından 1970'de tanımladıkları yönteme göre; problemi anlamak, cinsel davranışın tekrar öğrenilmesini sağlamak, anksiyeteyi ortadan kaldırmak ve iletişim becerilerini öğretmek amaçlanmaktadır (113).

2.5.6.2. Medikal Tedaviler

Oral Ajanlar

İlk tedavi seçeneği olarak genelde oral ajanlar kullanılmaktadır. Hastalar da çoğunlukla oral tedavileri, psiko-seksüel danışmanlık ve daha invaziv tedavi seçeneklerine tercih etmektedir.

α-adrenoseptör antagonistleri: Yohimbin, penis arterlerinde alfa 2 reseptörleri bloke ederek penis kan akımını artırır böylece korporal vazodilatasyonu arttırarak ereksiyonları oluşturur (114).

Fentolamin: α1- adrenoseptör blokeridir. Alfa 1- adrenoseptör antagonistleri güçlü vazodilatatörlerdir bundan dolayı ED için etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir (115).

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) inhibitörleri:

ED tedavisinde oral yoldan uygulanan etkili ve güvenli bir tedavi şeklidir (116). Kavernözal ve arteriyel düz kas içinde guanilat siklaz enziminin NO ile aktivasyonu sonucu oluşan cGMP, siklik nukleotid fosfodiesteraz (PDE) izoenzimleri tarafından guanozin 5' monofosfata (GMP) yıkılarak hidrolize olmaktadır (117). Bundan dolayı cGMP hidrolizini baskılayan ajanlar korpus kavernozumlarda gevşemeye, dolayısıyla penil ereksiyona katkıda bulunurlar.

Korpus kavernozumda fosfodiesteraz tip 2, tip 3 ve tip 5 izoenzimleri olmakla beraber PDE tip 5'in diğerlerine oranla daha yoğunlukta olduğu saptanmıştır (118). Günümüzde klinik kullanımda 5 farklı PDE5 inhibitörü bulunmaktadır: Sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil ve udenafil.

1-Sildenafil: Etkinliği alındıktan 30-60 dakika sonra başlar. Dozları 25, 50 ve 100 mg şeklindedir. Önerilen başlangıç dozu 50 mg' dır. En kısa yarı ömürlü PDE5 inhibitörüdür. Etkinliği 12 saate kadar devam edebilmektedir (106).

2-Vardenafil: Etkinliği alındıktan sonra 30 dakikadan itibaren başlar. 5, 10 ve 20 mg' lık dozları mevcuttur. Önerilen başlangıç dozu 10 mg' dır. PDE5 enzimini inhibe etmede sildenafile göre 10 kat daha potent bulunmuştur (119).

3-Tadalafil: Yarılanma ömrü en uzun olan ve yüksek selektivitesi olan PDE5 inhibitörüdür. Aldıktan sonra 30 dk içinde etkinliği başlar ve 36 saate kadar etkinliği sürebilmektedir. Yiyeceklerden etkilenmez. 5, 10 ve 20 mg' lık dozları mevcuttur. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır (106).

4-Udenafil: PDE5 inhibitörüdür. Maksimum plazma konsantrasyonuna 1-1,5 saat sonra ulaşmakta, etkinliği 24 saate kadar devam edebilmektedir. Baş ağrısı yan etkisi en düşük olan PDE5 inhibitörüdür.

Bir PDE5 inhibitörünü etkisiz olarak değerlendirmeden önce ilaç en az 6-8 defa kullanılmalıdır. PDE5 inhibitörlerinin ortak yan etkileri baş dönmesi, dispepsi, başağrısı, nazal konjesyon, görme bozukluğu, yüzde kızarıklık, sırt ağrısı ve myaljidir. PDE5 inhibitörlerinin tümü, nitrat içeren ilaçlar alan hastalarda mutlak kontrendikedir. Ayrıca, aktif koroner iskemisi ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalara verilmemelidir.

İntraüretral Tedaviler

Korpus spongiozum ile korpus kavernozum arasında bağlantının olduğu ortaya konulduktan sonra, bu vasküler bağlantılar ile ilacın üretradan kavernozal boşluklara geçebileceği gösterilmiştir. PGE1 (alprostadil)' den oluşan katı bir pellet içermektedir. İlacın uygulanmasından sonra yaklaşık 5-10 dk içinde ereksiyon gerçekleşmekte ve yaklaşık olarak 30-60 dk sürmektedir. Padma ve arkadaşlarının

yaptığı 1511 erkeğin katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada %64 oranında başarı tespit edilmiştir. Ancak diğer çalışmalarda daha düşük başarı oranları bulunmuştur (120).

İntrakavernözal Enjeksiyon Tedavileri

Günümüzde intrakavernözal olarak kullanılan ajanlar; VIP, NO ve PGE1, fenoksibenzamin, papaverin kombinasyonlarıdır (121). Başarı oranı yaklaşık % 65 civarındadır. İlaç korpus kavernozumlardan birinin içine enjeksiyon ile yapılmaktadır. Korpus kavernozumlar arasında inkomplet septum olduğundan ilaç diğer tarafa da geçmektedir. En sık görülen yan etkiler; priapizm, penil ağrı, uzamış ereksiyon, ağrılı ereksiyon ve erektil dokunun fibrozisidir. Hastalara tedaviye başlamadan önce sakıncaları anlatılmalı ve ereksiyonun 4 saatten fazla sürmesi durumunda yapılması gerekenler hakkında yazılı bilgi formları verilmelidir.

Papaverin: Klinik olarak kullanılan ilk ajandır. Non-selektif olarak fosfodiesteraz enzim (tip 1-10) inhibisyonu yaparak, cAMP veya cGMP' yi artırmaktadır. L tip kalsiyum kanallarını kapatarak hücre içi kalsiyum düzeyini düşürmektedir. Ayrıca, anjiotensin II sekresyonunu inhibe ederek düz kas tonusunu da azaltmaktadır (121).

Prostoglandin E1: Kavernöz düz kas hücresinde adenilat siklazı uyararak, ATP'den cAMP oluşumunu artırır. Pre-sinaptik prostaglandin reseptörleri yolu ile de alfa-1 adrenoreseptörde noradrenalin salgılanmasını bloke etmektedir .

2.5.6.3. Vakum Cihazları

Vakum sistemleri; saydam bir silindir, negatif basınç oluşturmaya yarayan bir pompa ve konstriktor halkadan oluşmaktadır. ED için vakum cihazlarının kullanımının altında yatan temel kural, vakumun emici etkisi ile (negatif basınç ile) arteriyel dolum ve korpuslarda depolanmayı sağlamaktır. Rijiditenin devam ettirilmesi bir sıkıcı halka ile sağlamaktadır. Uygulama sırasında penis silindirin içine yerleştirilir, ardından elle veya elektriksel sistemle silindirin içerisinde negatif basınç oluşturulur. Ereksiyon sağlandıktan sonra sıkıcı halka penis köküne yerleştirilir. Yan etkileri olan peteşiyel kanamalar ve ekimoz nadiren görülmektedir. Tatminkar ereksiyon sağlama oranları %60-94 arasında bildirilmiştir (122,123).

2.5.6.4. Cerrahi Tedaviler

ED için uygulanan cerrahi tedaviler arasında venöz kaçağın düzeltilmesi, arteriyel revaskülarizasyon ve penil protez yerleştirilmesi bulunmaktadır. Bunlardan sadece penil protezlerde, tatmin edici sonucun elde edilebildiği söylenebilmektedir.

Venöz Kaçağın Düzeltilmesi

Venöz kaçağın, derin dorsal venin ve kollateralleri ile krural venlerin de ligasyonu ile tedavi edilmesidir. Ancak fonksiyonlarda düzelme genelde sadece geçicidir (124).

Arteriyel Revaskülarizasyon

Arteriyel revaskülarizasyonun amacı, penise gelen kan akımını arttırmaktır. Major pelvik travma nedeni ile internal arterlerin lokalize olarak bloke olduğu genç hastalarda bir seçenek olabilmektedir. Verici damar genellikle inferior epigastrik arter'dir. Mobilize edilip dorsal arter veya dorsal arter ile derin dorsal venin kombinasyonuna anastomoz edilmektedir. Uzun dönemde sıklıkla başarısızlık gözlenmektedir (124).

Penil Protez Yerleştirilmesi

Penil protez uygulaması, birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda hastalara son seçenek olarak sunulmaktadır. Protezler, 3 temel formda bulunmaktadır:

a. Semirijid (malleabl, bükülebilir), tek parçalı, sınırlı gevşeklik ve rijiditeye sahip cihazlar,

b. İki parçalı şişirilebilir cihazlar

c. Üç parçalı normale en yakın olan şişirilebilir cihazlar.

Cerrahi olarak her iki korpusun insizyonunu ve dilatasyonunu takiben silikon protezler yerleştirilmektedir. Üç parçalı protezlerde pompa skrotuma, rezervuar mesane antero-lateraline ekstraperitoneal olarak yerleştirilmektedir. Postoperatif dönemde enfeksiyon, mekanik sorunlar (inflatable protezlerde) ve erozyon gibi

komplikasyonlar görülebilmektedir. Penil protez implantasyonu uygulanan hastaların yaklaşık %90'ında tam memnuniyet, partner memnuniyeti de %80 dolaylarında bildirilmiştir (125).

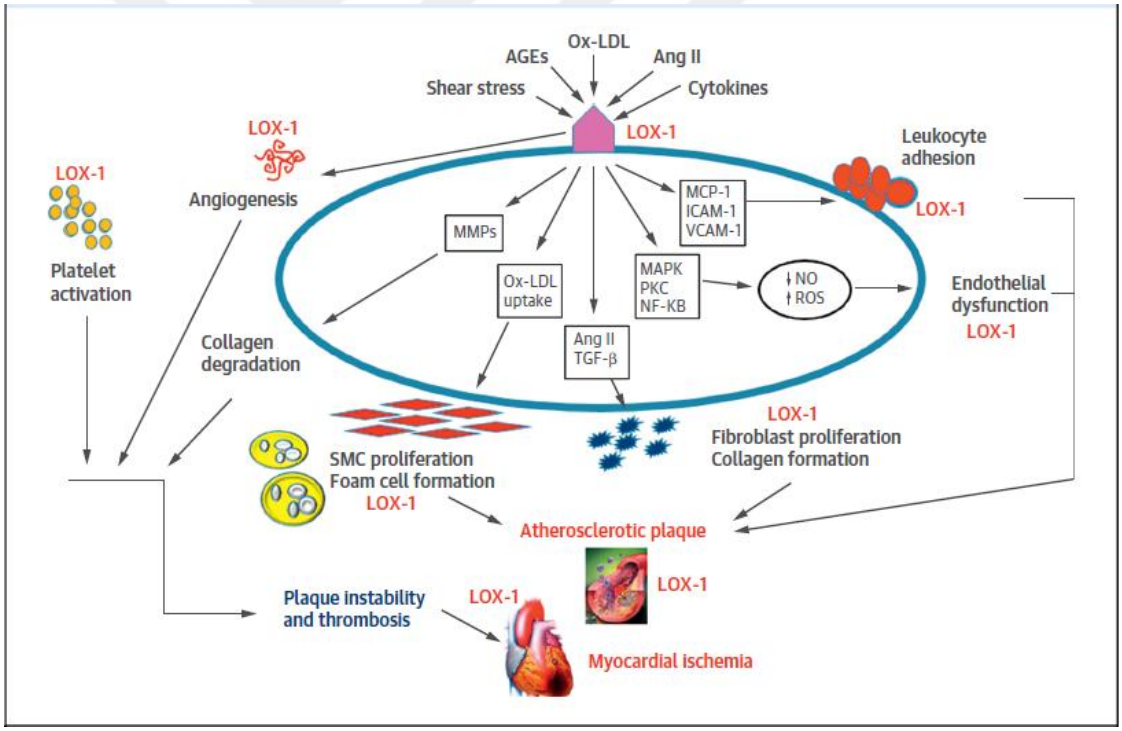
2.6. LOX-1 (Lektin benzeri okside LDL reseptör-1)

LOX-1, yapısal olarak C tipi lektin ailesine ait olan ve vasküler endotel ve damardan zengin organlarda eksprese edilen 50 kd transmembran glikoproteindir. İlk olarak sığır aort endotel hücrelerinde klonlanmıştır ve reseptör aracılı bağlanma, içselleştirme ve oks-LDL dejenerasyonunda önemlidir (15). İnsan LOX-1, insan kromozomunun 12 p12.3 – p13.2 bölgesinde bulunan tek bir kopya geni olan lektin benzeri okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör 1 (OLR1) geni tarafından kodlanan 273 amino asit kalıntısı içerir (126). Bir N-terminal sitoplazmik alan, bir transmembran alan, bir hücre dışı sap bölgesi (reseptör oligomerizasyonuna aracılık eden) ve C tipi lektin benzeri hücre dışı alana (ligandlarla bağlanmadan sorumludur) ayrılır (127). Hücre dışı alanın bütünlüğü, LOX-1'in ligandlarla etkileşmesi için gereklidir ve ayrıca diğer türlerde yüksek oranda korunduğu gösterilmiştir (128).

Lektin benzeri oks-LDL reseptörü-1, endotelyal hücrelerde oks-LDL'yi bağlayan ana temizleyici reseptörlerden biridir (15,16). Fizyolojik koşullar altında, LOX-1 düşük eksprese edilir. Modifiye edilmiş LDL gibi proaterojenik uyaranlarla stimülasyon üzerine, proenflamatuar sitokinler, homosistein, bakteriler, vazokonstriktif peptitler, shear stres ve ileri glikozilasyon son ürünleri ile, LOX-1'in gen ve protein ekspresyonu upregüle edilir (129). Fizyolojik koşullar altında, LOX-1'in oks-LDL alımına % 5-10 katkısı olurken, patolojik koşullar altında % 40'tan fazladır (19). LOX-1 ekspresyonu, büyük arterlerin aterosklerozunda ve hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi patolojik durumlarda upregüle edilir (16).

Erektil disfonksiyon gelişimi için risk faktörleri, ateroskleroz gelişimi için vasküler risk faktörleri ile yakından benzerlik göstermektedir. Hem ateroskleroz hem de ED için en çok kabul edilen patofizyolojik mekanizma endotel disfonksiyonudur (130). Endotel disfonksiyonu, modifiye lipit birikimi ile birlikte ateroskleroz başlangıcının ana nedenleridir. oks-LDL, LOX-1 ile etkileşim yoluyla yağ çizgisi

oluşumunu tetiklemede önemli bir rol oynar (129). Ateroskleroz, çocukluk çağının başlarında bir plağa ilerleyen yağlı bir çizgi oluşumu ile karakterize kronik bir inflamatuar süreçtir. Bu yağlı çizgi oluşumu süreci ilerledikçe, endotel disfonksiyonu, monosit yapışması, oksidatif stres, köpük hücre oluşumu, vasküler düz kas proliferasyonu, kollajen birikimi ve trombosit aktivasyonu meydana gelir (131). Bu olaylar dizisi plak oluşumuna ve ilerlemesine yol açan proenflamatuar ve protrombotik bir durumda doruğa ulaşır. LOX-1'in bu adımların çoğunda önemli bir oyuncu olduğu gösterilmiştir (Şekil.6). LOX-1 aterosklerotik plak ve çevre dokularda bol miktarda eksprese edilir. LOX-1 ekspresyonunun, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi ateroskleroz gelişimi için geleneksel risk faktörleri olarak kabul edilen çeşitli koşullarda da upregüle edildiği gösterilmiştir (132).



Şekil 6. Aterogenez ve Miyokard İskemisinde LOX-1 Biyolojisinin İleri Sürülen Mekanizmaları

sLOX-1, dolaşımda çözünür LOX-1 formudur ve sadece LOX-1' in hücre dışı alanına karşılık gelir. sLOX-1 seviyesi LOX-1 ekspresyonunu yansıtabilir ve

enflamatuar ve aterosklerotik koşullarda artar. Aslında, sLOX-1 vasküler hasar için önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir (133). Kenney ve ark. hiperkolesterolemiye bağlı mikrovasküler disfonksiyonun serum sLOX-1 ile ilişkili olduğunu bulmuştur (134). Takanabe-Mori ve ark. ayrıca endotel disfonksiyonu, mikrovasküler hasar ve sLOX-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon göstermiştir (135). Hayashida ve ark., ilk olarak akut koroner sendrom (AKS) başlamadan önce sLOX-1'in yükselmeye başladığını ve pik sLOX-1 değerlerinin pik troponin T (TnT) değerlerinden önce gözlendiğini ayrıca pik TnT değerlerinin gözlenmesinden önce miyokardiyal hücre hasarı yerine aterosklerotik plakların instabilitesini yansıttığını bildirmiştir (17).

Patolojik koşullar altında, membrana bağlı LOX-1'in hücre dışı kısmı büyük ölçüde proteolitik olarak LOX-1 ekspresyon seviyesi ile orantılı ve bağlantılı olarak çözünebilir bir forma (sLOX-1) bölünebilmektedir. Dolaşımdaki sLOX-1 seviyeleri plak rüptürü ve akut koroner sendrom (AKS) için bir risk biyobelirteç olarak kabul edilir. Son zamanlarda, çalışmalar sLOX-1'in akut inmeli hastalarda da arttığını ve akut inme için prediktif bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir. LOX-1'in aterosklerozdaki hayati rolünün keşfedilmesiyle, LOX-1'in koroner arter hastalığı (KAH), inme ve diğer kardiyovasküler olaylar da dahil olmak üzere ateroskleroz ilişkili hastalıkların etkisi üzerine odaklanılmaktadır (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde 2019/04-26 numaralı ve 17.04.2019 tarihli etik kurul onayı ile 01.08.2019 – 01.02.2020 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülmüştür.

Ağustos 2019- Şubat 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine erektil disfonksiyon (ED varlığı; IIEF-5 sonucuna göre <22 puan olarak değerlendirilmiştir.) yakınması ile başvuran ve çalışmanın kriterlerine uyan toplam 69 gönüllü erkek hasta çalmaya dâhil edildi. Kontrol grubu olarak; farklı bir nedenle polikliniğimize veya ameliyat olmak için kliniğimize gelen, IIEF-5 formu ile sorgulanarak 22 ve üzeri puan alan yani erektil fonksiyonları normal olan ve çalışma kriterlerine uygun 20 erkek gönüllülük esasına uygun olarak çalışmaya dâhil edildi. Özellikle koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olay öyküsü olan hastalar çıkan sonuçları ile sLOX-1 değerlerini yanıltabileceği düşüncesiyle çalışmaya dahil edilmedi. Örneklem büyüklüğü kabul edilebilir hata boyutlarında klinik anlamlılık ile uyumlu bir şekilde güç analizi sonucu en az 80 denek olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan tüm bireyler, çalışma hakkında sözel olarak bilgilendirildi ve tüm katılımcıların çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

a) 18-65 yaş arası cinsel aktif erkekler
b) Erektil disfonksiyon şikâyeti ile üroloji polikliniğine başvuran hastalar
c) Erektil fonksiyonları etkileyecek herhangi bir ürogenital patolojisi bulunmayan hastalar
d) Dışlama kriterlerini bulunmayan ve çalışmaya katılmak isteyen sağlıklı gönüllüler

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

a) 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük hastalar
b) Onamı alınamayacak, iletişim kurulamayacak hastalar
c) Diyabet ve hipertansiyon hariç kronik hastalığı (kardiyovasküler hastalık, inme, endokrinolojik hastalıklar gibi) olanlar
d) Eşlik eden malignitesi olan hastalar
e) Geçirilmiş penil veya pelvik cerrahi/ travma öyküsü olanlar
f) Kollajen doku hastalıkları olanlar
g) Psikiyatrik hastalığı olanlar
h) Radyoterapi/kemoterapi öyküsü olanlar
i) Erektil disfonksiyona neden olabilecek ilaç kullanım öyküsü olanlar

Klinik değerlendirme (Anamnez ve fizik muayene):

Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin detaylı anamnezi alındı ve fizik muayene; uygun ve rahat bir ortamda gerçekleştirildi.

Katılımcılar; hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) , koroner arter hastalığı (anjina, miyokard infarktüsü, anjiyo öyküsü vb.), kalp yetmezliği, aritmi, serebrovasküler hastalık (iskemik atak, epilepsi vb.), endokrinolojik hastalıklar açısından sorgulandı. Ayrıca geçirilmiş ameliyatlar, kullanılan ilaçlar, sigara kullanım alışkanlıkları not edildi. Ayrıntılı fizik muayene ve anamnez sonrası, çalışma kriterlerini karşılamadığı tespit edilenler ve çalışmadan ayrılmak isteyen katılımcılar çalışma dışında tutuldu.

Katılımcıların, poliklinik tartısında giysileri ile ölçülerek kilogram biriminde kaydedilen ağırlıkları ve ayakkabısız ölçülen santimetre birimindeki boy değerleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. (Vücut Kitle İndeksi(VKİ) = Ağırlık(kg) / Boy(m)^2)

Laboratuvar incelemesi:

Hasta ve kontrol grubunun kan örnekleri, 8 saat açlık sonrası sabah 7:00 ile 11:00 arasında alındı. Alınan bu kanlardan; tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ),

trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), kan üre azotu (BUN), kreatinin (Kre), total testosteron, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve prolaktin, hemoglobin A1c (HbA1c) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) çalışıldı.

Serum sLOX-1 seviyesinin ölçümü:

Deneylerimizdeki Lektin benzeri oks-LDL reseptör-1 kitinde (Bioassay technology laboratory) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. İnsan Lektin benzeri oks-LDL reseptör-1 'ine spesifik antikor 96 kuyucuklu plaklara kaplanmıştır. ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standart ve örneklerin hazırlanması: Kitte bulunan standart, standart dilüsyon tamponuyla dilue edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 16ng/ml, 8ng/ml, 4ng/ml, 2ng/ml, 1ng/ml konsantrasyona ayarlanmıştır. -80^{o}C' de saklanan serum örnekleri oda ısısında çözünmüştür.

Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu antikorla kaplı kuyucuklara 50µl standart ve 40 µl örnek konulmuştur. Daha sonra 10µl anti-LOX-1 antibody yine her bir kuyucuğa pipetlenmiş ve sonra 50µl streptavidin-HRP tüm kuyucuklara eklenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak 37^{o}C 'de 1 saat inkübe edilmiştir.

1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra her bir kuyucuğa verilen 0,35 ml yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkanmıştır.

Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50µl substrat solution A ve daha sonra 50µl substrat solution B konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtüyle kapatılmış ve 10 dakika 37^{o}C 'de inkübe edilmiştir. Plaklara 50µl 0.5N H_2SO_4 içeren stop solusyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okunmuştur. (Ölçüm aralığı: 0.05ng/ml - 30ng/ml; Sensitivitesi: 0.027ng/ml; Intra-Assay: CV<8% ; Inter-Assay: CV<10%)

Erektil disfonksiyon şiddetinin sorgulanması:

Çalışmamızda erektil disfonksiyonun değerlendirilmesinde; Uluslararası erektil fonksiyon indeksi-5 (IIEF-5) formu kullanıldı (Tablo 3) ve katılımcılarla karşılıklı olarak interaktif bir şekilde dolduruldu. IIEF-5 formu 5 sorudan oluşmaktadır ve her bir soruya katılımcıların verdikleri cevaplara göre 1 ile 5 puan arasında skorlama yapıldı. Verilen cevaplara göre toplam skoru 5 ile 7 arasında skorlananlar şiddetli derecede ED olan kategoriye, 8-11 arası skor alanlar orta derecede ED, 12-16 arası skor alanlar hafif-orta derecede ED, 17-21 arası skor alanlar hafif derecede ED olan kategoriye dâhil edildiler. 22-25 arası skor alanlarda ED olmadığı kabul edildi ve kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildiler.

İstatiksel analiz:

Verinin istatistiksel analizi SPSS 22.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Elimizdeki parametreler normal dağılım göstermediğinden iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyon ilişkileri Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher Exact testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca ROC analizi ile gerekli cut-off değeri ve eğri altı alanlar hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza; 69 ‘u hasta , 20’si kontrol grubu olmak üzere toplam 89 gönüllü erkek dâhil edildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm bireyler cinsel aktif ve partneri olan erkeklerdi. Hasta grubunun yaş ortalaması 47,4±10,5 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 43,8±11,5 idi. Yaş için medyan değerlere bakıldığında hasta grubunun medyan yaş değeri 47 (23-65) yıl ve kontrol grubunun medyan yaş değeri 43 (26-65) yıl olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,24). Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo 5’ de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Kontrol (n=20)			**Hasta (n=69)**			**p**
	Medyan	**Min**	**Max**	**Medyan**	**Min**	**Max**	
Yaş (yıl)	43	26	65	47	23	65	0.240
Boy (cm)	175	170	180	173	149	189	0.157
Kilo (kg)	76	65	86	79	50	118	0.164
VKİ (kg/m²)	24,8	22,5	28,1	26,6	18,4	38,1	**0.026**

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boy ve kilo değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Gruplar arasında; vücut kitle indeksi değerleri istatiksel açısından anlamlı fark saptandı (p<0,05) ve hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. VKİ medyan değeri kontrol grubunda ‘normal’ sınıfa giriyorken, hasta grubunda ‘fazla kilolu’ sınıfına giriyordu.

Hasta ve kontrol grubunun komorbid hastalıklarının dağılımı, ilaç kullanımlarına ve sigara kullanımına ilişkin verileri Tablo 6’ da gösterilmiştir. Hipertansiyon, KOAH, koroner arter hastalığı gibi komorbid hastalıklar açısından iki grup karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Ancak diyabet açısından her iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.011<0.05). İlaç kullanımlarına göre hasta ve kontrol grupları

karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktur (p>0,05). Sigara kullanımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,063). Sigara kullanımı paket/yıl olarak değerlendirildiğinde de her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur (p>0,05).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının komorbid hastalık, ilaç ve sigara kullanım özellikleri

	Kontrol (n=20)	**Hasta (n=69)**	**p**
HT, n (%)	0 (%0)	12 (%17,4)	0.134
DM, n (%)	0 (%0)	18 (%26,1)	**0.011**
KOAH, n (%)	0 (%0)	3 (%4,3)	0.343
İnsülin kullanımı, n (%)	0 (%0)	8 (%11,6)	0.110
Glimepirid kullanımı, n (%)	0 (%0)	0 (%0)	-
Metformin kullanımı, n (%)	0 (%0)	6 (%8,7)	0.172
Gliklazid kullanımı, n (%)	0 (%0)	4 (%5,8)	0.271
Sitagliptin kullanımı, n (%)	0 (%0)	2 (%2,9)	0.441
Kalsiyum kanal blokeri kullanımı, n (%)	0 (%0)	4 (%5,8)	0.271
Nitrat kullanımı, n (%)	0 (%0)	0 (%0)	-
ARB + Hidroklorotiyazid kullanımı, n (%)	0 (%0)	2 (%2,9)	0.441
ACE inhibitörü kullanımı, n (%)	0 (%0)	4 (%5,8)	0.271
Aspirin kullanımı, n (%)	0 (%0)	2 (%2,9)	0.441
Klopidogrel kullanımı, n (%)	0 (%0)	0 (%0)	-
Beta bloker kullanımı, n (%)	0 (%0)	5 (%7,2)	0.215
Statin kullanımı, n (%)	0 (%0)	1 (%1,4)	0.588
Sigara kullanımı, n (%)	6 (%30)	37 (%53)	0,063

Hasta ve kontrol grubunun, biyokimyasal, hormonal ve hematolojik parametreleri arasındaki ilişki Tablo 7'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunun açlık kan şekeri (94 mg/dl'ye karşın 87 mg/dl; p=0,022) ve HgA1c (% 5,7 'ye karşın % 5 ; p=0,000) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Hastaların lipit profili (TG, HDL, LDL, VLDL) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda trigliserit (166 mg/dl'ye karşın 101,5 mg/dl; p=0,000) ve VLDL (34 mg/dl'ye karşın 20 mg/dl; p=0,000) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Tablo 7 'deki diğer biyokimyasal ve hormonal parametreler açısından ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında; hemoglobin, beyaz kan hücre sayısı ve trombosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal, hormonal ve hematolojik parametreleri arasındaki ilişki

	Kontrol (n=20)			Hasta (n=69)			p
	Medyan	**Min**	**Max**	**Medyan**	**Min**	**Max**	
Akş (mg/dl)	87	53	106	94	67	351	**0.022**
HgA1c (%)	5	4,8	6,3	5,7	4,8	14,6	**0.000**
Kre (mg/dl)	0,8	0,6	1	0,8	0,6	1,3	0.181
TG (mg/dl)	101,5	73	132	166	49	536	**0.000**
HDL (mg/dl)	42	33	53	39	22	72	0.085
LDL (mg/dl)	107	90	126	110	14	218	0.623
VLDL (mg/dl)	20	12	37	34	9	318	**0.000**
T.Testosteron (ng/dl)	467	317	647	414	139	1162	0.067
FSH (mIU/mL)	4,7	2.7	7,7	3,9	0,6	35	0.155
LH (mIU/mL)	5,35	3,1	8,3	6	1,3	18	0.194
Prolaktin (ng/ml)	8,55	5,1	11,6	10	0,96	36	0.153
HGB (g/dL)	15,1	12	17,1	15,1	11,7	17,4	0.825
WBC ($10^3/\mu L$)	8,2	5,9	11,4	8	4,3	14	0.937
PLT ($10^3/\mu L$)	237	190	325	232	137	345	0.426

Hasta ve kontrol gruplarına ve hasta subgruplarına ilişkin ana değişkenler olan IIEF-5 skoru ve serum sLOX-1 değerlerinin iki grup arasındaki ve alt gruplar arasındaki ilişkisi Tablo 8'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında; LOX-1 değerleri hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p=0,034). Çalışmamızda ayrıca diyabet hastaları dışlandığında hasta grubu (n=51) ve kontrol grubu (n=20) arasında sLOX-1 düzeyleri açısından düşük düzeyde de olsa anlamlı fark görüldü (p=0,047). Sadece hasta grubunda diyabet hastaları dışlandığında sLOX-1 seviyeleri ile IIEF-5 skorları arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$; $r = - 0,542$).

Tüm hasta grubu (n=69) kendi içerisinde incelendiğinde, IIEF-5'de aldıkları puanlarla belirlenen ED derecelerine göre; "şiddetli", "orta", "hafif orta" ve" hafif" olmak üzere 4 alt gruba ayrılmaktadır. Bu alt gruplar istatistiksel olarak analiz edilmiş ve birbirleri ile ikili karşılaştırmalar yapılarak arada anlamlı fark olup olmadığı ve anlamlı fark var ise bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğu ortaya konulmuştur. Hasta alt gruplarının IIEF-5 skoru ve serum sLOX-1 değerlerinin birbiri ile karşılaştırılmış analizi Tablo 8'de gösterilmektedir.

Hasta alt gruplarının birbiri ile karşılaştırılması sonucunda gruplar arasında; sLOX-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,008). (Tablo 8). Aradaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla sLOX-1 değişkeni için yapılan ikili karşılaştırmalarda, farklılıkların "hafif" ile "şiddetli" grup arasında (p=0,01) ve esas olarak da "hafif-orta" ile "şiddetli" grup arasında (p=0,005) kaynaklandığı görüldü.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun ve hasta alt gruplarının sLOX-1 ve IIEF-5 skorları açısından karşılaştırılması

	Kontrol (n=20)			**Hasta (n=69)**			**p**
	Medyan	**Min**	**Max**	**Medyan**	**Min**	**Max**	
IIEF-5	24	22	25	11	5	21	**0.000**
LOX – 1 (ng/ml)	0,53	0,175	8,566	0,771	0,175	32,500	**0.034**
Hasta Alt Grupları							
	Şiddetli (n=21)		**Orta (n=17)**	**Hafif-Orta (n=19)**		**Hafif (n=12)**	**p**
	Medyan (Min-Max)		**Medyan (Min-Max)**	**Medyan (Min-Max)**		**Medyan (Min-Max)**	
IIEF-5	5 (5-7)		10,5 (8-11)	14 (12-16)		17,5 (17-21)	**0,000**
LOX – 1 (ng/ml)	4,57 (0,425-13,78)		0,738 (0,175-26,14)	0,572 (0,175-32,5)		0,439 (0,175-16,08)	**0,008***

*:İkili karşılaştırmalar sonucunda hafif ile şiddetli ve esas olarak hafif-orta ile şiddetli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

IIEF-5'e göre alt gruplara ayrılan hasta grubun (n=69); yaş, DM süresi, VKİ, biyokimyasal, hormonal ve hematolojik parametreleri bakımından birbiri ile karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir. Alt gruplar incelendiğinde bu değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 9. Hasta alt gruplarının çeşitli değişkenler açısından birbiri ile karşılaştırılması

	Şiddetli (n=21)	**Orta (n=17)**	**Hafif-Orta (n=19)**	**Hafif (n=12)**	**p**
	Medyan (Min-Max)	**Medyan** (Min-Max)	**Medyan** (Min-Max)	**Medyan** (Min-Max)	
Yaş (yıl)	51 (27-65)	43 (29-64)	50 (23-65)	43,5 (25-58)	0,155
DM süresi (yıl)	0 (0-10)	0 (0-14)	0 (0-7)	0 (0-12)	0,812
VKİ (kg/m²)	26,1(18,4-32,9)	27,2 (21,5-38,1)	26,2 (18,9-35,8)	26,3 (21,4-31,5)	0,530
AKŞ (mg/dl**)**	98 (79-351)	89(69-217)	98 (67-240)	93,5 (69-115)	0,571
HgA1c (%)	6 (5-13,3)	5,4(4,9-7,1)	5,8 (4,8-14,6)	5,6 (5,4-7,6)	0,197
Kre (mg/dl)	0,8 (0,7-1,3)	0,9 (0,7-1,2)	0,8 (0,6-1)	0,8 (0,7-1)	0,120
TG (mg/dl)	154 (78-536)	166 (94-347)	195 (70-428)	103 (49-353)	0,189
HDL (mg/dl**)**	38(22-61)	39 (38-72)	41 (26-67)	42 (34-52)	0,223
LDL (mg/dl)	110 (69-163)	108 (53-213)	111 (14-218)	109 (73-170)	0,993
VLDL (mg/dl)	30 (15-318)	33 (18-69)	39 (14-100)	20 (9-70)	0,289
T. Testos. (ng/dl**)**	387 (139-1040)	402 (200-536)	429 (159-1162)	436 (304-562)	0,606
FSH (mIU/mL)	3,8 (0,6-18,2)	4,6 (2,2-10)	3,5 (1,3-35)	3,9 (2,2-10,7)	0,893
LH (mIU/mL)	5,2 (1,3-18)	6 (3,3-11,3)	5,5 (2-15,9)	6,6 (4-12)	0,639
Prolaktin (ng/mL)	11,4 (4,4-25)	8,2 (3,4-36)	8,8 (1-22)	11,9 (4,3-19)	0,190
HGB (g/dL)	15 (12,2-17,4)	15,1 (12,1-16,7)	15 (13,2-16,1)	15,3 (11,7-16,7)	0,650
WBC ($10^3/\mu L$)	7,8 (4,3-14)	8,1 (6,5-12,3)	7,5 (5,4-11,7)	8,1 (5-12,5)	0,540
PLT ($10^3/\mu L$)	213 (166-342)	250 (137-337)	204 (165-286)	250,5 (191-345)	0,055

Hasta alt grupları; komorbid hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar bakımından birbiri ile karşılaştırılmıştır. Alt gruplar incelendiğinde değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol gruplarına ilişkin yaş haricinde gruplar arası istatiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) çıkan değişkenler olan LOX-1, IIEF-5, vücut kitle indeksi, HgA1c, açlık kan şekeri, trigliserit ve VLDL arasındaki korelasyon Tablo 10 'da ifade edilmektedir. sLOX-1 düzeyleri ve IIEF-5 skoru arasında bakılan korelasyonda, istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanırken ($p=0,000$, korelasyon katsayısı = - 0,401), sLOX-1 düzeyleri ve TG seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0,037$, korelasyon katsayısı = + 0,221). Ayrıca çalışmaya katılan tüm bireylerin; IIEF-5 skorları ile sLOX-1 düzeyleri arasındaki ilişkileri saçılım grafiği şeklinde Şekil 7'de gösterilmiştir. sLOX-1 düzeyleri ve IIEF-5 skoru arasındaki negatif korelasyon bu grafikteki eğride de görülmektedir. Yine Tablo 10 'a bakıldığında IIEF-5 skoru ile AKŞ, TG, VLDL ve HgA1c düzeyleri arasında ayrı ayrı bakılan korelasyonda, istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

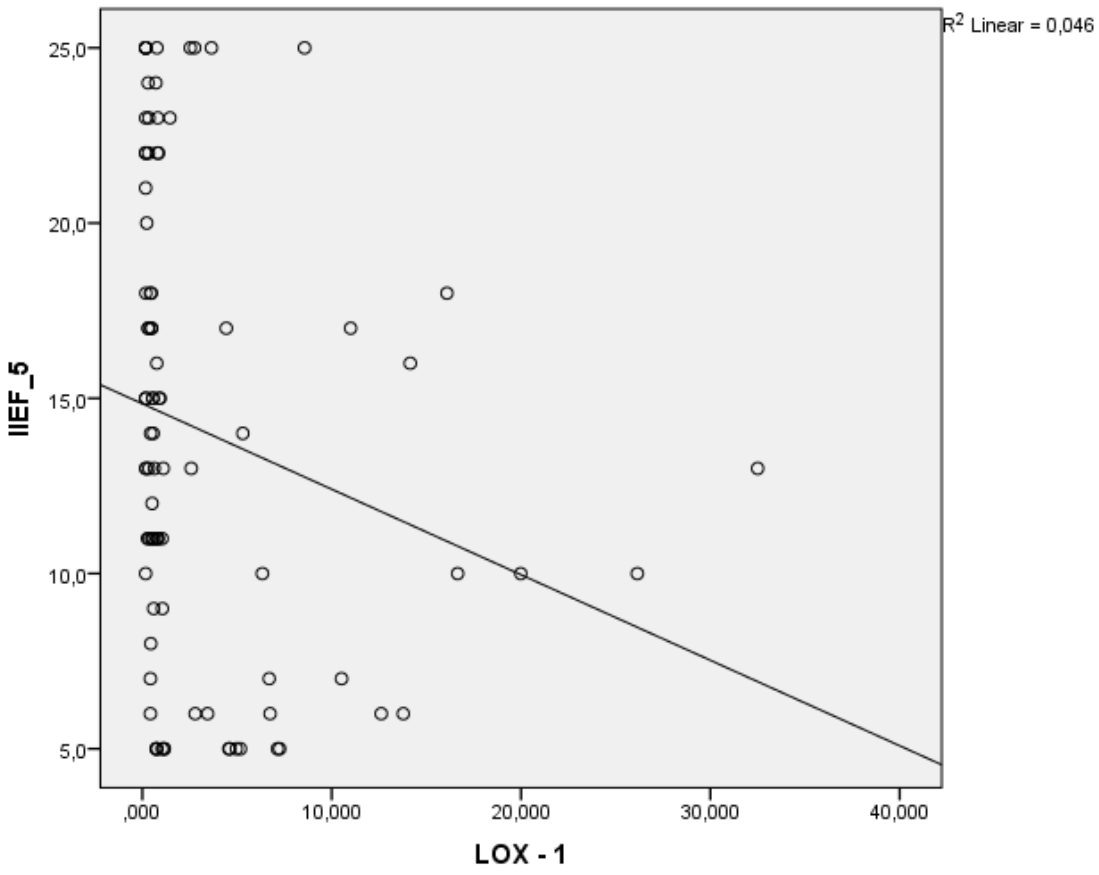
Tablo 10 'a göre yaş ile diğer değişkenler arasında bakılan korelasyonda VKİ, HgA1c, TG ve VLDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca VKİ ile TG ve VLDL arasında; HgA1c ile AKŞ, TG, VLDL arasında; AKŞ ile TG ve VLDL arasında ve TG ile VLDL arasında ayrı ayrı ayrı bakılan korelasyonda, istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarına ilişkin yaş haricinde gruplar arası istatiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerin birbirleri ile korelasyon analizi

		LOX - 1	IIEF_5	Yaş	VKİ	HgA1c	Akş	TG
IIEF-5	Correlation Coefficient	-,401**						
	Sig. (2-tailed)	**,000**						
	N	89						
Yaş	Correlation Coefficient	-,025	-,171					
	Sig. (2-tailed)	,815	,109					
	N	89	89					
VKİ	Correlation Coefficient	,018	-,153	,479**				
	Sig. (2-tailed)	,866	,153	**,000**				
	N	89	89	89				
HgA1c	Correlation Coefficient	,132	-,445**	,245*	,080			
	Sig. (2-tailed)	,216	**,000**	**,021**	,458			
	N	89	89	89	89			
Akş	Correlation Coefficient	,083	-,272**	,051	,179	,490**		
	Sig. (2-tailed)	,441	**,010**	,636	,094	**,000**		
	N	89	89	89	89	89		
TG	Correlation Coefficient	,221*	-,421**	,248*	,347**	,333**	,366**	
	Sig. (2-tailed)	**,037**	**,000**	**,019**	**,001**	**,001**	**,000**	
	N	89	89	89	89	89	89	
VLDL	Correlation Coefficient	,202	-,438**	,250*	,263*	,380**	,285**	,903**
	Sig. (2-tailed)	,058	**,000**	**,018**	**,013**	**,000**	**,007**	**,000**
	N	89	89	89	89	89	89	89

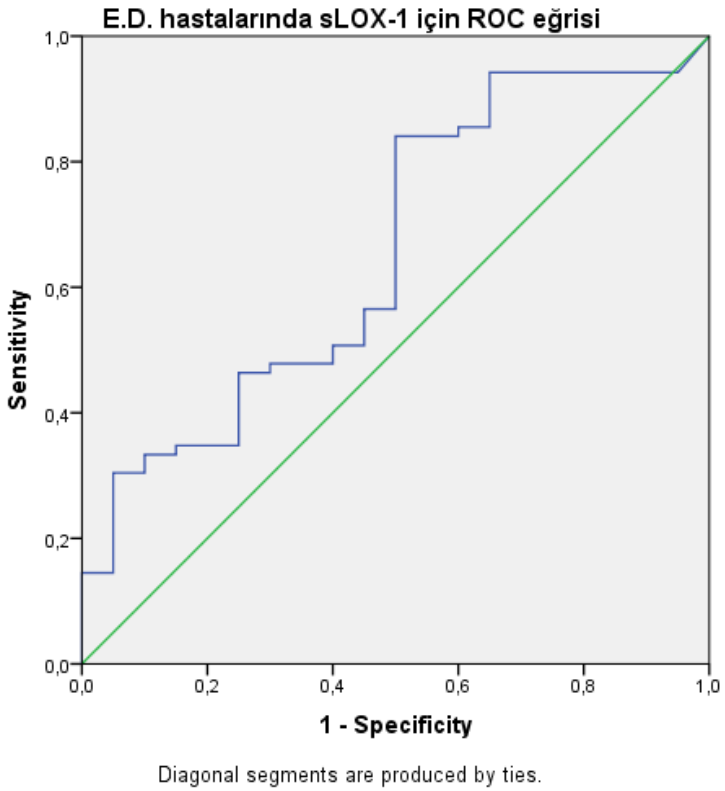
**. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2-uçlu).

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2-uçlu).



Şekil 7. Hasta ve Kontrol (n=89) grubundaki IIEF-5 ile sLOX-1 düzeyi arasındaki ilişkinin saçılım grafiği

sLOX-1 değerinin bir referans aralığı olmaması nedeniyle cut-off değer bulmak amacıyla ROC analizi yapıldı. Analiz sonucuna göre eğri altında kalan alan 0.657; % 95 güven aralıkları 0,519-0,794 ve p=0,034 olarak belirlendi. sLOX-1 için cut-off değeri: 0,344 olarak bulunmuştur ve % 84 duyarlılık ve % 50 özgüllük ile erektil disfonksiyon için prediktiftir. sLOX-1 için sonuçlanan ROC analiz eğrisi Şekil 8'deki gibidir.



Şekil 8. Erektil disfonksiyon hastalarında sLOX-1 için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Erektil disfonksiyon; sıklığı giderek artan, kişinin ve partnerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, dünyada 140 milyondan fazla yaşlı erkeği etkilediği bilinen ve 2025 yılında bu sayının 300 milyona ulaşacağı öngörülen önemli bir hastalıktır (24). Yapılan çalışmalar ED'nin genel popülasyondaki prevalansının %19 ila %52 arasında olduğunu göstermektedir (5,137). ED insidansı, yaş ile birlikte artmakta ve 60-69 yaş arası erkeklerde %20-40 arasında görülürken bu oran 70 ve 80'li yaşlarda %50-100'lere ulaşmaktadır (138). Çalışmalarda bildirilen farklı görülme sıklıkları, muhtemelen metodoloji farklılıklarına ve çalışma popülasyonlarının sosyoekonomik durum ve yaşlarına bağlıdır.

Erektil disfonksiyon; patofizyolojisinde vasküler, nörojenik, hormonal, iyatrojenik, psikojenik, kavernozal ve anatomik nedenlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır (11). Yaşlanan erkekte, ED'nin en önemli nedeninin özellikle aterosklerozun neden olduğu damarsal bozukluğa bağlı gelişen patoloji olduğu bilinmektedir (12,13).

Organik ED'nin prevalansını arttıran diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve alkol kullanımı gibi durumlar, endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu ise ateroskleroz ile sonuçlanabilmektedir. Çeşitli çalışmalar ED ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu durumlar arasındaki bağlantı endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza neden olan kronik inflamasyon ve kardiyovasküler risk faktörlerinin ortak olmasından ileri gelmektedir. Bundan dolayı ED ve KVH' lar arasında korelasyon olduğu ve ED'nin henüz subklinik seyreden ve kardiyovasküler hastalıklara dönüşebilecek olan sistemik bir patolojinin erken belirtisi olduğu düşünülmektedir (139,140).

ED ve kardiyovasküler hastalıkların bu denli birliktelik göstermesi, aslında iki hastalığın da temelde aynı patofizyolojik mekanizmalardan köken aldığını ve ikisinin de oluşumunda aterosklerozun büyük rolü olduğunu göstermektedir. Aralarındaki bu ortak nokta bizim çalışmamızın ana fikrini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda erektil disfonksiyona neden olabilecek diğer nedenler (ör: psikojenik

sebepler, nörolojik veya hormonal hastalığı olanlar, geçirilmiş travma yada pelvik cerrahi öyküsü olanlar vb.) dışlanmış, ve erektil disfoksiyonun en önemli nedenini oluşturan arteriyojenik ED incelenmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişki yapılan birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. Montorsi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koroner anjiyografide çoklu damar tutulumu saptanan erkeklerde tekli damar tutulumu tespit edilenlere göre ciddi ED saptanma oranı daha yüksek bulunmuştur ve koroner arter hastalığının ciddiyeti ile IIEF skorlarının ters orantılı olduğu tespit edilmiştir (141). Solomon ve arkadaşları ise koroner anjiyografi yaptıkları erkeklerin, IIEF skorları ile plak yükleri arasında ters korelasyon olduğunu göstermişlerdir (142). Greenstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, koroner anjiyografi uygulanan hastalarda çoklu damar tutulumu saptanması ile ED ciddiyeti arasında korelasyon olduğu, koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ED görülme sıklığı ve ciddiyeti arasında önemli ilişki olduğu tespit edilmiştir (143). Yaman ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise; multidedektör bilgisayarlı tomografi kullanılarak koroner arter kalsifikasyonları değerlendirilmiş ve yüksek kalsifikasyon skorları ile IIEF ile saptanan ED dereceleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (144).

Risk faktörlerine maruziyet endotelyal disfonksiyon ve sonrasında ise aterosklerozla sonuçlanır. Aterosklerozun bütün vasküler yatakları aynı derecede etkileyebileceği düşünülmekte fakat semptomların ortaya çıkış zamanı arter çapına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (139,145,146). Büyük damarlar küçüklere nazaran, aynı derecedeki endotelyal disfonksiyon ve/veya aterosklerotik yükü daha iyi tolere edebilirler. Örneğin penil arter (1-2mm çapında) ile koroner arter (3-4mm çapında) aynı şiddette ateroskleroza maruz kaldıklarında penil arter çapının daha küçük olması nedeniyle erektil dokuya giden kan akımında daha ciddi bir azalma olacaktır. Bu sebeple ED'nin görülmesi koroner arter hastalıklarından daha önce yani henüz subklinik ateroskleroz evresinde olmaktadır (139,141,146).

Virag ve arkadaşları, ED nedeniyle başvuran 440 hastada penil kan basıncı indeksi'ni ölçmüşler ve sonuç olarak penil arteriyel akımında tıkanıklık

saptamışlardır (13). Sonuç olarak bu çalışma, ED'nin aterosklerotik bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Daha önce literatürde çeşitli belirteçler kardiovaskuler hastalıklar ve koroner arter hastalıklarında çalışılmıştır. Koroner arter hastalıkları ile erektil disfonksiyon arasındaki damarsal patoloji benzerliği nedeniyle çeşitli çalışmalarda bu belirteçler ile erektil disfonksiyon ve şiddeti arasında çalışmalar yapılmıştır. Örnek olarak; bu amaçla kullanılan belirteçlerden biri "Endocan" dır. Elkamshoushi ve arkadaşları endotel ilişkili bozukluklarda serum belirleyicisi olarak kullanılan serum Endocan seviyelerini ED 'li hastalarda değerlendirmiş ve bu popülasyonda kardiyovasküler risk için bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemeyi amaçlamıştır. Serum endocan ile ED şiddeti arasında negatif korelasyon endotel disfonksiyonunun yani aterosklerozun bilinen bir göstergesi olan cIMT (karotis intima-media kalınlığı) ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmiştir (147). Kardiyovasküler hastalıklar için önceki çalışmalarda biyobelirteç olarak kullanılması amacıyla değerlendirilen markerlardan bir tanesi de sLOX-1 'dir ve yaptığımız araştırmalarda literatürde görebildiğimiz kadarıyla sLOX-1 ile erektil disfonksiyon ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır.

Lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörü-1 (LOX-1), oks-LDL'nin proaterojenik etkileri için ana reseptör türüdür ve endotelyal hücrelerde oks-LDL'nin bağlanmasından ve bozulmasından sorumludur (148). sLOX-1 ise dolaşımda çözünür LOX-1 formudur ve LOX-1 ekspresyonunu yansıtabilir. Enflamatuar ve aterosklerotik koşullarda artar. Bu nedenle vasküler hasar için önemli bir belirteç haline gelmiştir (133). ED gelişimi için risk faktörleri, ateroskleroz gelişimi için vasküler risk faktörleri ile yakından benzerlik göstermektedir. Hem ateroskleroz hem de ED için en çok kabul edilen patofizyolojik mekanizma endotel disfonksiyonudur (130). LOX-1'in en iyi belgelenmiş aktivatörü ise oks-LDL 'dir (149). Oks-LDL, çeşitli mekanizmalar ile oks-LDL'nin ana reseptörü LOX-1 yoluyla endotelyal disfonksiyona neden olur (148). Biz de çalışmamızda; endotelyal disfonksiyon zemininde gelişen patolojiler olan ateroskleroz, koroner arter hastalıkları ve inme gibi hastalıklarda belirteç olarak kullanılan ve aterosklerozun erken dönem

göstergelerinden biri olan serum solubl lektin benzeri oks-LDL reseptörü-1 (sLOX-1) ‘in erektil disfonksiyon ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda; kontrol grubu (n=20) ile hasta grubu (n=69) karşılaştırıldığında, hastalıklı grupta sLOX-1 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,034). Literatür bize sLOX-1 seviyelerinin akut koroner sendrom ve inmede yükseldiğini göstermektedir. Dolaşımdaki sLOX-1, AKS'nin tanı ve tahmininde iki köklü biyobelirteç olan troponin T ve yüksek sensitif CRP (hs-CRP) gibi geleneksel biyobelirteçlerden daha yüksek hassasiyet ve özgüllük gösterir. Hayashida ve arkadaşlarının yaptığı 521 hastayı kapsayan bir kohort çalışması, sLOX-1'in dolaşım seviyesinin AKS'li hastalarda daha yüksek olduğunu ve sLOX-1'in tepe değerinin troponin T'den daha önce göründüğünü ve daha uzun sürdüğünü gösterdi, bu da sLOX-1'in AKS ve miyokard enfarktüsünün erken evre tanısı için değerli bir biyobelirteç görevi görebileceğini göstermektedir (17). Yokota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 377 inme hastası ve sağlıklı kontroller arasında sLOX-1 seviyelerini incelemişler ve aterotrombotik serebral enfarktüsü olan hastalarda medyan serum sLOX-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, kardiyoembolik inme ve laküner enfarktüs gibi diğer inme alt tiplerinde sLOX-1 düzeyleri arasında fark olmadığını ortaya koymuşlardır (150). Yaptığımız çalışma, hasta ve kontrol gruplarının sLOX-1 değerlerini ölçüp birbirleriyle kıyaslamak suretiyle; literatürdeki birçok çalışmada söz edilen ateroskleroz ve ED arasındaki ilişkiyi; dolayısıyla ateroskleroz temelli hastalıklar olan kardiyovasküler hastalık ve inmede daha önce değerlendirilen ve belirteç olarak kabul gören sLOX-1 ile ED arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında; yaş, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, KOAH, ilaç ve sigara kullanımı bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Sadece diyabet açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.011). Diyabetik hastalar hasta grubun % 26,1 ‘ini oluşturmaktadır. Diyabet, yüksek kardiyovasküler riskle ilişkilidir ve son kanıtlar LOX-1'in diyabetle ilişkili aterogenezde rol oynayabileceğini göstermektedir (151). LOX-1 ekspresyonu hem makrofajlarda hem de endotelyal hücrelerde glikoz ile arttırılabilir (152,153).

Hayvan çalışmaları, diyabetin damarlarda LOX-1 ekspresyonunda belirgin bir artışa yol açtığını ve diyabetik sıçan aortunda LOX-1 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını göstermiştir (132). Kathryn ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 219 diyabetik hasta ve 187 kontrolü serum sLOX-1 düzeyleri açısından değerlendirmişler ve çalışma sonucunda diyabetik grupta sLOX-1 seviyelerini % 9 daha yüksek bulmuşlar (154). Çalışmamızda ayrıca diyabet hastaları dışlandığında hasta grubu (n=51) ve kontrol grubu (n=20) arasında sLOX-1 düzeyleri açısından düşük düzeyde de olsa anlamlı fark görüldü (p=0,047). Sadece hasta grubunda diyabet hastaları dışlandığında sLOX-1 seviyeleri ile IIEF-5 skorları arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$; $r = - 0,542$). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında diyabetik hastalarda sLOX-1 seviyelerinin daha yüksek saptandığı görülse bile çalışmamızda bulduğumuz sonuçlara göre diyabetik hastalar dışlandığında da kontrol ve hasta grubu arasında sLOX-1 seviyelerinde anlamlı farklılık görülmüştür.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında açlık kan şekerleri (p=0,022) ve HgA1c (p=0,000) değerleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur. ED'li grupta açlık kan şekeri ve HgA1c değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ve bu sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Demir ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada açlık kan şekeri değerlerinin erektil disfonksiyon ile doğrudan ilişkili olduğunu bulmuştur (155). Ahn ve arkadaşları 1,570 erkeğin dahil edildiği bir çalışmada; HgA1c seviyelerini ED grubunda ED olmayan gruba göre daha yüksek saptamıştır (156).Yan ve arkadaşları ise diyabetik olmayan hastalarda yaptıkları bir çalışmada; hastalarda açlık kan şekerinin ateroskleroz gelişimi ve ciddiyeti açısından bağımsız bir faktör olduğunu vurgulamıştır (157).

Çalışmamızda yapmış olduğumuz korelasyon sonuçlarına göre sLOX-1 ile AKŞ ve HgA1c arasında herhangi bir korelasyon olmadığını tespit ettik. Nomata ve arkadaşlarının 32 aşırı kilolu erkekle yaptığı çalışmada diyet ve egzersiz sonrası AKŞ ve HgA1c değerlerindeki değişim; sLOX-1 seviyelerindeki değişim ile karşılaştırılmış fakat anlamlı korelasyon saptanmamıştır (158). Bu da bizim

bulgularımızı ve sLOX-1 ‘in AKŞ ve HgA1c seviyelerinden etkilenmediğini destekler niteliktedir.

Hasta ve kontrol grupları arasında VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmış olup hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve VKİ medyan değerinin kontrol grubunda ‘normal’ sınıfa, hasta grubunda ‘fazla kilolu’ sınıfına girdiği görülmüştür. VKİ değerinin ED’li grupta (n=69) kontrol grubuna (n=20) kıyasla daha yüksek bulunması olağandışı bir durum olarak görülmemektedir. Yapılan çalışmalar erektil disfonksiyon ile VKİ ’nin ilişkisini ortaya koymaktadır. Bacon ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada VKİ ile ED ortaya çıkması arasında diğer faktörlerden bağımsız olarak lineer bir ilişki olduğunu göstermiştir (159).

Kardiyovasküler hastalık için bir başka önemli risk faktörü olan obezitenin, plazma sLOX-1 düzeylerinin upregülasyonu ile yakından ilişkili olduğu; obez yaşlı kadınlarda sLOX-1 düzeylerinin vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, toplam vücut yağı ve gövde yağları ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlemiyle kanıtlanmıştır.

Brinkley ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 10 zayıf, 22 fazla kilolu ve 19 obez kadını sLOX-1 düzeyleri açısından değerlendirmiş ve sLOX-1 düzeylerini, obez kadınlarda zayıf ve fazla kilolu kadınlara göre sırasıyla % 79 ve % 44 daha yüksek olarak saptamıştır. Bununla beraber zayıf ve fazla kilolu kadınlar arasında sLOX-1 düzeyleri arasında fark olmadığını göstermiştir (160).

Nomata ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise 32 aşırı kilolu orta yaşlı erkek, iyi dengelenmiş bir diyet ve 12 haftalık egzersiz protokolünü takiben azalmış kitle indeksi, vücut yağ kütlesi, toplam kolesterol ve deri altı yağ alanının yanı sıra sLOX-1'in serum düzeylerinde azalma gösterdiği görülmüştür (158). Sonuç olarak yapılan çalışmada da gösterildiği gibi zayıf ve fazla kilolu grup arasında sLOX-1 açısından fark görülmemesi bizim çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubu arasındaki VKİ farkının sLOX-1 seviyeleri üzerine herhangi bir etkisi olmadığını destekler niteliktedir. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri bakımından birbirine benzer ve yakın olmaları, sLOX-1 ‘in ED ile ilişkisini önemli ölçüde diğer faktörlerden etkilenmeden ortaya koymak için önemlidir.

Çalışmamızda hasta (n=69) ve kontrol (n=20) grupları arasında TG ve VLDL değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır. Her ikisi de ED ‘li grupta daha yüksek saptanmıştır. Literatüre baktığımızda hiperkolesterolemi veya hiperlipidemi ile ED arasında ilişki olduğu görülmektedir. Roumeguère ve arkadaşları 215 ED ‘li ve 100 ED şikayeti olmayan hastalarda hiperkolesterolemi prevelansını değerlendirmiş ve ED olan grupta daha yüksek bulmuştur. Aynı zamanda lojistik regresyon analizleri sonucu HDL ve Total kolesterol / HDL oranının ED'nin anlamlı bir prediktörü olduğunu göstermişlerdir (161). Nikoobakht ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada erektil disfonksiyonu olan bireylerde ortalama plazma kolesterol ve LDL seviyeleri kontrollerden anlamlı derecede yüksek saptanmış, bununla birlikte ortalama plazma trigliserit ve HDL düzeylerinde bir fark görülmemiştir (162). Smith ve arkadaşları yaptığı başka bir çalışmada ise 199 ED ‘li erkeği değerlendirmiş ve erkeklerin % 40 'ında yeni teşhis edilen hiperkolesterolemi, % 29 'unda hipertrigliseridemi saptamışlar. Bu çalışma ile, ED ile başvuran erkeklerde tanı konulmamış hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi prevalansının yüksek olduğunu göstermişlerdir (163). Bu çalışmaların ışığında ED ‘li grupta TG ve VLDL değerlerinin yüksekliği beklenen bir durum olarak görülmektedir.

Çalışmamızda yapmış olduğumuz korelasyon sonuçlarına göre sLOX-1 ile TG arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,037). Ancak yaptığımız araştırmaya göre literatürde birebir hipertrigliseridemi ile LOX-1 arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat LOX-1 ekspresyonunun hiperkolesterolemi gibi patolojik durumda upregüle edildiği bilinmektedir (132). Kenney ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada serum sLOX-1 konsantrasyonunun, hiperkolesterolemik hastalarda NO'ya bağımlı vazodilasyonun azalması ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bulmuştur (134). Bu bilgilerin doğrultusunda hiperlipidemi durumunun erektil disfonksiyona neden olabileceği ve hiperkolesteroleminin sLOX-1 değerlerini yükseltebileceği fakat trigliserit yüksekliğinin; sLOX-1 ‘in ED varlığı ve şiddetini ortaya koymadaki doğruluğunu etkilemeyeceği düşünülebilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında sLOX-1 değerleri açısından anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ve yapılan korelasyon analizinde sLOX-1 ile

IIEF-5 skorları arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Daha önce de bahsedildiği üzere literatürde birçok çalışma ED ile ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiden söz etmektedir. Aynı zamanda yapılan çalışmalar LOX-1 'in aterosklerozun erken evrelerinde ve ilerlemesinde rol oynadığını göstermiştir (19). Bu bilgilerden yola çıkarak; nedenleri arasında ateroskleroz olan bir hastalık olan ED ile LOX-1 arasında ilişki kurmak mümkündür. sLOX-1 seviyelerinin ED 'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunması ve aynı zamanda ED şiddeti arttıkça bu değerlerin de artması; çalışmamızda beklediğimiz sonuçlara göre şaşırtıcı bir durum olarak görülmemektedir.

Çalışmamızda yaptığımız hasta subgrup analizi sonucunda (Alt gruplar IIEF-5'den alınan puanlara göre belirlenmiştir); gruplar arasında (gruplar; "şiddetli", "orta", "hafif-orta" ve "hafif" olarak ayrılmıştır) anlamlı farklılığın sadece sLOX-1 değerlerinde olduğu saptanmıştır. sLOX-1 medyan değerleri ise ' hafif ', ' hafif-orta ', ' orta ' ve ' şiddetli ' grupta sırasıyla 0.439, 0.572, 0.738 ve 4.570 ng/ml olarak bulunmuştur. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda ise istatistiksel anlamlı farklılıkların " hafif " ile " şiddetli " grup arasında (p=0,01) ve esas olarak da " hafif-orta " ile " şiddetli " grup arasında kaynaklandığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda yapılan korelasyon analizinde; IIEF-5 skoru ile serum sLOX-1 arasında ters yönlü korelasyon olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak; sLOX-1 seviyelerinin erektil disfonksiyonda tanıyı destekleyebileceği ve erektil disfonksiyonun şiddeti hakkında fikir sahibi olmamıza yardımcı olacağı kanaatindeyiz. Ancak literatürde bu hipotezimizi destekleyecek veya çürütecek herhangi çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda yapmış olduğumuz ROC eğrisi analizine göre; % 84 duyarlılık ve % 50 özgüllük ile erektil disfonksiyon için prediktif cut-off değerin 0,344 ng/ml olduğunu tespit ettik. Bu değer bize ED şikayeti ile gelen hastalarda sLOX-1 düzeylerine bakıldığında hangi hastalarda ED 'nin ateroskleroz kaynaklı olabileceğini ve bunun doğrultusunda kardiyovasküler olay açısından hangilerinin ilerde daha riskli olacağına, hangi hastalarda bu açıdan daha dikkatli olmamız gerektiğine ve hangi hastalara yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme ve egzersiz önerileri, sigara ve alkol kullanımın azaltılması konusunda daha ciddi bilgilendirme

yapmamız gerektiği konusunda bize yol gösterici olması açısından yardımcı olabilecektir.

Literatüre baktığımızda koroner arter hastalıkları ve sLOX-1 seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur. Örneğin; Kobayashi ve arkadaşları koroner anjiografi yapılan 125 STEMI (ST elevasyonlu miyokard infarktüsü), 44 non-STEMI (ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü) ve 125 non-AMI (akut olmayan miyokard enfarktüsü) (98 stabil koroner arter hastalığı ve 27 koroner arter hastalığı olmayan) hastasında sLOX-1 düzeylerini incelemiş. STEMI ve non-STEMI grubunda non-AMI grubuna kıyasla (medyan değerler sırasıyla: 0.241, 0.147 ve 0.064 ng/ml) anlamlı derecede yüksek tespit etmiştir. Ayrıca STEMI ve non-STEMI tanısında sLOX-1'in optimal cut-off değerini elde etmek için STEMI ve non-STEMI gruplarını ayrı ayrı non-AMI grubu arasında karşılaştırmıştır. Bunun sonucunda STEMI için % 89,6 duyarlılık ve % 82,4 özgüllük ile cut-off değeri 0,091 ng/ml; non-STEMI için % 79,5 duyarlılık ve % 82,4 özgüllük ile cut-off değeri 0,090 ng/ml olarak tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada 27 STEMI hastasında sLOX-1, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, miyoglobin, troponin ve kreatinin kinaz-MB 'deki zamana bağlı değişiklikler analiz edilmiş ve yüksek plazma sLOX-1 seviyelerinin başvurudan sonra 24 saat devam ettiği, ancak diğer belirteçlerin başvuru sırasında yükselmediği ve 2 saatte pik yaptığı gözlenmiştir. sLOX-1, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, miyoglobin, troponin ve kreatinin kinaz-MB'nin kardiyovasküler risk belirteci olarak duyarlılıklarını sırasıyla % 93, % 78, % 70, % 56 ve % 50 olarak saptamışlardır. Özetle, sLOX-1'in akut koroner sendromun erken evresinde tanının desteklenmesine yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır (164). Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları kesitsel başka bir çalışmada ise stabil koroner arter hastalığı olanlar (0.579 ng/mL, n=122) ile karşılaştırıldığında akut koroner sendromlu hastalarda (1.610 ng/mL, n=58) 2.8 kat daha yüksek sLOX-1 düzeyi saptanmıştır (165). Lubrano ve arkadaşları koroner kateterizasyon uygulanan 60 koroner arter hastasını analiz etmiş. Çalışmaları, etkilenen damarların sayısıyla yansıtılan koroner arter hastalığı şiddeti ile artma eğilimi gösteren yüksek sLOX-1 seviyeleri göstermiştir (kontrol: 0,268 ng/mL, n=29; 1-2 hastalıklı damar: 0,611 ng/mL, n=30; 3-4 hastalıklı damar: 2,143 ng/mL, n=30) (166). Yapılan bu çalışmaların sonuçlarında bulunan sLOX-1 medyan değerleri ve cut-off değerlerine

bakıldığında kardiyovasküler olaylar ile sLOX-1 arasındaki ilişkiyi; ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların bir göstergesi olan ED ile sLOX-1 arasında kurmak mantıklı bir durum gibi görülmektedir. Bu bulgular aynı zamanda ED şikayeti ile başvuran hastalarda ölçülen sLOX-1 seviyelerinin, ileri ki yaşamında kardiyovasküler olay geçirme riski açısından bize bilgi verebileceğini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Çalışmanın tek merkezde yürütülmesi ve kesitsel bir çalışma olması, hasta ve kontrol grubunda sınırlı sayıda birey olması, erektil disfonksiyon ve şiddetinin sadece IIEF-5 skorları ile belirlenmesi bu kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Aslında erektil disfonksiyonun değerlendirilmesinde IIEF-5 yerine penil renkli doppler USG kullanılabilseydi anket sonucuna göre elde edilen subjektif veriler yerine daha objektif veriler mevcut olacaktı. Ancak penil renkli doppler ultrasonografi uygulaması invaziv ve maliyetli bir yaklaşım olup etik açıdan da tüm hasta ve kontrol gruplarında uygulanması mümkün olmadığından böyle bir çalışma yapılamamıştır.

Erektil disfonksiyon ve aterosklerozun ortak mekanizmalara sahip olmaları ve aynı risk faktörlerinden etkilenmeleri nedeniyle tedavi planlanmasında benzer yaklaşımlara uyulması gerektiğini düşündürmektedir. Yapılan birçok çalışmada ED'nin tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinin önemli bir adım olduğunun üzerinde durulmaktadır. Sedanter yaşam tarzı olan ED'ye sahip erkeklerde artmış fiziksel egzersizin faydaları yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (5,167). Esposito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada orta şiddette ED'si olup herhangi bir kardiyovasküler hastalığı işaret eden semptomu olmayan obez erkeklerin egzersiz ve kilo kontrolü sonrası, kontrol grubuna göre IIEF skorlarında artış olduğu tespit edilmiştir (168). Yine yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada; metabolik sendromlu erkeklerde, akdeniz tipi beslenme ve alınan kalori miktarının azaltılmasının erektil fonksiyonlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir (169).

Fiziksel aktivitenin; antiaterojenik etkisi genel olarak kabul edilen bir görüştür (170). Brinkley ve arkadaşları 61 obez postmenopozal kadını kalori kısıtlaması, kalori kısıtlaması ve orta yoğunluklu egzersiz, kalori kısıtlaması ve

kuvvetli egzersiz olmak üzere üç gruba randomize etmiş ve sadece kalori kısıtlaması yapılan grupta sLOX-1 seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır (171).

Akdeniz tipi beslenme, fiziksel egzersiz, kilo kontrolü ve sigara kullanımının azaltılması veya bırakılması gibi genel yaşam tarzı değişiklikleri; hem kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltmak hem daha iyi bir seksüel sağlık için önem taşımaktadır (9). Yaşam tarzı değişikliklerinin, erektil disfonksiyon ve LOX-1 üzerindeki etkilerini beraber değerlendiren ve uzun dönem takipler sonucu bu değişikliklerin; erektil disfonksiyon ile sLOX-1 seviyelerini ne şekilde ve ne kadar değiştirdiğini araştıran kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. İleride bu şekilde planlanan çalışmalar sayesinde, sLOX-1 seviyelerinin; ED şiddeti, prognozu hakkında bilgi verebileceği ve ED takibinde de kullanılabileceği görüşü desteklenecektir.

Kardiyovasküler hastalıkların erken dönem göstergesi olabilen ED ile yine ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların erken dönem göstergesi olarak son dönemlerde kabul gören sLOX-1 ‘in ilişkisini araştıran daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bu şekilde tasarlanan çalışmalar sayesinde ED şikayeti ile gelen hastalarda atereoskleroz nedenli olanlar diğerlerinden ayrılabilir, bu hasta grubundaki kardiyovasküler riski öngörmeye yardımcı olabilir, bu hastalara daha erken dönemde yaşam tarzı önerilerinde bulunulabilir ve olası gelişebilecek kardiyovasküler olay henüz semptom vermeden tanı, takip ve tedavisinin erkenden uygulanabileceği görüşü desteklenebilecektir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, sLOX-1 değerlerinin ED tanısının desteklenmesinde ve şiddetinin değerlendirilmesinde klinisyenlere önemli klinik bilgiler sağlayabileceği gösterilmiştir. Özellikle sLOX-1 ve ED arasındaki korelasyon nedeniyle sLOX-1 ölçümü; günlük üroloji pratiğinde kullanılabilecek, yeni, uygulaması kolay ve tekrarlanabilir bir test olarak görülebilir.

Erektil disfonksiyon; sadece yaşam kalitesini etkileyen bir durum olarak görülmemeli, özellikle vaskülojenik ED düşünülen hastalarda altta yatan ve henüz klinik bulgu vermemiş ciddi kardiyovasküler hastalıkların habercisi olabileceği göz önünde tutulmalıdır. sLOX-1 ölçümü; günlük üroloji pratiğinde ED hakkında fikir verebilmesinin yanında, yüksek saptanan hastaların ateroskleroz ve koroner arter hastalıkları açısından kardiyoloji polikliniğine yönlendirilmeleri, belki de ileride ölüme yol açabilecek ciddi kardiyovasküler hastalıkların erken tanısında fayda sağlayabilir. ED ile başvuran hastada erken saptanan kardiyovasküler hastalık ise gereken önlemlerin alınması ve yaşam tarzı değişiklikleri sayesinde hastanın yaşam kalitesini artırabilir ve yaşam süresini uzatabilir.

sLOX-1 ile ED arasındaki ilişkinin daha iyi ve ayrıntılı anlaşılabilmesi için; daha kapsamlı, geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. NIH:NIH Concensus Conference. Impotence. NIH Concencus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;83:270.

2. Montague CK, Barada JH, Belker AM. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. J Urol 1996;156:2007-2011.

3. Wagner G, Saenz de Tejada I. Clinical review: Update on male erectile dysfunction. BMJ 1998; 316: 678-82.

4. Melman A, Gingel JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J Urol1999;161:5-11.

5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. J Urol 1994; 151:54-61.

6. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol 2002; 41:298-304.

7. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med 2010;7(1 Pt 2):445-75.

8. Dong JY, et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol 2011 58(13): p. 1378-85.

9. 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;171:1797–1803.

10. Gandaglia G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Eur Urol 2014 65(5): p. 968-78.

11. Chew, K. K., Bremner, A., Stuckey, B., Earle, C., & Jamrozik, K. (2009). Is the relationship between cigarette smoking and male erectile dysfunction independent of cardiovascular disease? Findings from a population-based cross-sectional study. Journal of .

12. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart 2003;89:251-3.

13. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. Lancet 1985;1:181-4.

14. Kita, T., N. Kume,M.Minami, et al. 2001. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 947: 199–205; discussion 205-196.

15. T. Sawamura, N. Kume, T. Aoyama, et al., An endothelial receptor for oxidized lowdensity lipoprotein[J], Nature 386 (6620) (1997) 73–77.

16. Chen, M., T. Masaki & T. Sawamura. 2002. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. Pharmacol. Ther. 95: 89–100.

17. K. Hayashida, N. Kume, T. Murase, et al., Serum soluble lectin-like oxidized lowdensity lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis[J], Circulation 112 (6) (2005) 812–818.

18. Hofmann, A., C. Brunssen & H. Morawietz. 2017. Contribution of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and LOX-1 modulating compounds to vascular diseases. Vascul. Pharmacol. https://doi.org/10. 1016/j.vph.2017.10.002.

19. Kattoor, A.J., S.H. Kanuri & J.L. Mehta. 2018. Role of Ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis. Curr. Med. Chem.
https://doi.org/10.2174/0929867325666180508100950.

20. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. N Engl J Med 2007; 357: 762-74.

21. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. Urology 1993;42(4):468-481.

22. Pryor JP . Editorial comment on erectile dysfunction. BJU 2001;88(Suppl)3:1-2.

23. Banet AE, Melmen A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995;22:699-709.

24. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase inerectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possiblepolicy consequences. BJU Int 1999; 84: 50-6.

25. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. Eur Urol 2000;37: 43-9.

26. Lui DL, Ng ML. Sexsual dysfunction in China. Ann Acad Med Singapore 1995;24:728-731.

27. Rosen RC, Leiblum SR, Hall KS. Etiological and predictive factors in sex therapy. Abstract In Procedings of the Annual Meeting of the Scoiety for Sex Therapy and Research, New Orleans,1987.

28. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual behavior inthe human male. Philadelphia, WB Saunders 1948; 236-237.

29. Slag MR, Moreley EJ, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. JAMA 1983;249:1736.

30. Alp T, Vatandaşlar F, Tellaloğlu S, Kadıoğlu A. Erkek seksuel disfonksiyonu. Istanbul Nobel Kitabevi 2000;pp:31-8.

31. Goldstein AM, Padma Padma-Nathan H: The microarchitecture of the intrakavernozal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. J Urol 1990, 144:1144-6.

32. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik BA, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds). Campbell's urology. Philadelphia: WB Saunders; 1998. 89-130.

33. Benson GS, Boileau M. The penis: Sexual function and dysfunction. InGillenwater JJ, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds). Adult and pediatric urology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002;1935-6.

34. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism In: Campbell' Urology (7th ed), edited by Walsh pC, Retik AB, Stamey TA, Waughan ED, Philelphia, Saunders;1998, chapt 38, 1157-1170.

35. Hanyu S, Iwanaga T,Tamaki M,Kano K, Sato S. Increase in venous outflow from the corpora kavernosa during mild erection in dogs. Urol Int, 1992:48:52-63.

36. Fitzpatrick TJ. The penile intercommunicating venous valvular system J.Urol 1982;27:1099-1100.

37. Walz J, Graefen M, Huland H. Basic principles of anatomy for optimal surgical treatment of prostate cancer. World J Urol 2007;25:31-8.

38. Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical interventi on in the pelvis. Clinical Anatomy 2003;16:119-30.

39. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. Urol 1982;128:492-7. .

40. Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. BJU International 2004;94:1071-6.

41. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain Res 1986;371:205-30.

42. Lue TF, Tanagho EA. Hemodynamics of erection. Tanagho EA, Lue TF, Mcclure RD.(Eds) Contemporary management of impotence and infertility. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;28-38.

43. Lerner SE, Melman A, Christ GJ. A rewiev of erectile dysfunction: new insights and more questions. J Urol 1993;149:1246-1255.

44. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction : characteristics of contractionof isolated corporal tissue strips. J Urol 1995;153(6):1998-2003.

45. Kirkeby HJ, Forman A, Sorensen S , Andersson KE. Alpha-adrenoceptor function in isolated penile circumflex veins from potent and impotent men. J Urol 1989;142:1369-71.

46. Newman HF, Tchertkoff V. Penile vascular cushions and erection. Invest Urol 1980;18:43-45.

47. Johnston P, Davidson JM. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. Horm Behav 1972;3:345-357.

48. Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods. Br J Urol 1998;81:785-795.

49. Anafarta K, Baykara M, Baydinç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Temel Üroloji. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N.(Eds) Güneş Kitabevi, Ankara.1998:1-28.

50. Apaydın E. Penil Ereksiyon Fizyolojisi. Çelikkol A, Bayraktar E. (eds)Ege psikiyatri sürekli yayınları. Cinsel işlev bozuklukları. Ege Üniversitesi Basımevi, Izmir 1998;3(1):59-80.

51. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J et al. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. J Urol 1992;1650-1655.

52. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988;333:664-666.

53. Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. Urology 1992;40(5):471-475.

54. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ et al. Nitric oxide mediates of relaxation of the corpus cavernozum in response to non-adrenergic, non- cholinergic neurotransmision. N Engl Med 1992;9:90-94.

55. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol 1997;157(1):320-4.

56. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995; 75(1):191-236.

57. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation Upon electrical Field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. Biochem Biophys Res Com 1990;170:843-850.

58. Kim N, Azadzoi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Endothelin: Localization synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernozum. Am J Physiol 1991;261:1078-1085.

59. Laumann EO, Paik A, Rosen R: Sexual dysfunction in the United States: prevalance and predictors. JAMA 1999: 21; 537-544.

60. Cayan S, Yaman O, Kendirci M ve ark. 22. Ulusal Üroloji Kongresi. Türk Androloji Derneği prevalans çalışması. 2012.

61. Salonia A, et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain. J Sex Med 2012 9(10): p. 2708-15.

62. Buvat J, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med 2010 7(4 Pt 2): p. 1627-56.

63. Jackson G, et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. J Sex Med 2010 7(4 Pt 2): p. 1608-26.

64. American Urological Association Erectile Dysfunction Clinical Guidelines Panel. Report on the treatment of organic erectile dysfunction. AUA, Inc,1996.

65. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995;22:269-709.

66. Weizman R, Hart J. Sexual behavior in healty married elderly men. Arch Sex Behav 1987;16(1):39-44.

67. Potvin AR, Syndulko K, Tourtellotte WW, Lemmon JA et al. Human neurologic function and aging process. J Am Geriat Soc Med 1980;18(1):1- 12.

68. Hsueh WA. Sexual dysfunction with aging and systemic hypertension. Am J Cardiol 1988;61:18-23.

69. Rowland DL, Greenleaf W, Mas M, Myers L et al. Penile and finger sensory theresholds in young, aging and diabetic males. Arch Sex Behav 1989;18:1- 12.

70. Musicki, B., Bella, A. J., Bivalacqua, T. J., Davies, K. P., DiSanto, M. E., Gonzalez-Cadavid, N. F., ... Burnett, A. L. (2015). Basic science evidence for the link between erectile dysfunction and cardiometabolic dysfunc- tion. Journal of Sexual Medicine.

71. Kaiser FE, Viosca SP, Morley J, et al. Đmpotence and aging: clinical andand hormonal factors. J Am Geriatr Soc 1998;36:511.

72. Mulligan T, Katz PG. Why aged men become impotent. Arch Intern Med 1989;149:1365.

73. Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. Clin Geriatr Med. 1990;6(4):771-95.

74. Zemel P. Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. Am J Cardiol 1988;61:27-33.

75. Saenz de Tejada I, Goldstein I. Diabetic penile neuropaty. Urol Clin North Am 1988;15:17-22.

76. Saenz de Tejada I, Goldstein I. ED and diabetics. Urol Clin North Am 1989;11:11.

77. Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patient with chronic renal failure. J Nerv Ment Dis 1975;160(3):220-226.

78. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P et al. Effects of oral zinc therapy on gonadal function in haemodialysis patients: a double blind study. Ann Intern Med 1982;97(3): 357-361.

79. Faiman C. Endocrine causes of impotence. Cleeve Clin J Med 1993:60:428- 9.

80. Cornely CM, Schade RR, Van Thiel. Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect Hepatology 1984;4:1227-1230.

81. Fletcher EC, MartinRJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1982;81:413-21.

82. Porst H, Van Ahlen H, Tackman W. Etiology and therapeutic possibilities of post-traumatic erectile impotence. Aktuelle Traumatol, 1987;17:196-203.

83. Porst H. Van Impotence following pelvic fracture. J Trauma 1988;28:695-6.

84. Dhabuwala CB, Hamid S, Katsikas DM. Impotence following delayed repair of prostatomembranous urethral distruption. J Urol 1990;144:677.

85. Ojdeby G, Claezon A, Brekkan E et al. Urinary incontinance and sexual impotence after radical prostatectomy. Scand J Urol Nephrol 1996;30:473- 477.

86. Catolona WJ. Patient selection for, results of, andimpact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. Urol Clin North Am 1997;17:189.

87. Geary ES, Dendinger T, Freiha FS, Stamey T. Nerve sparing radical prostatectomy: adifferent view. J Urol 1995;154:145-9.

88. Finkle AL, Taylor SP. Sexual potency after radical prostatectomy. J Urol 1981;125:350.

89. Lunglmayr G. Sexual function after transurethral prostate resection. Wien Med Wochenschr 1996;146:175-177.

90. Lue TF. Impotence after prostatectomy. Urol Clin North Am 1990;17:613- 620.

91. Samdal F, Vada K, Lundmo P. Sexual function after transurethral prostatectomy. Scand J Urol Nephrol 1993;27:27-9.

92. McDermott DW, Bates RJ, Heney NM et al. Erectile impotence as complication of cold-knife urethrotomy. Urology 1981;18:467.

93. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism in: Campbell's Urology eight edition, Philelphia, Saunders, 2005, 45; 1591-618.

94. McClure RD. Endocrine evaluation and therapy. Tanagho AE, Lue TF, Mcclure RD.(Eds) Contemporary management of impotence and infertility. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;84-94.

95. Lue, T., Physiology of penile erection and pathophysology of erectile dysfunction.,in Campbell-Walsh Urology. 2007., 9th edn: Philadelphia.

96. Junemann KP , Persson-Junemann C, Alken P . Pathophysiology of erectile dysfunction. Semin Urol. 1990;8(2):80-93.

97. Crowe, M. and M. Jones, Sex therapy: the successes, the failures, the future. British journal of hospital medicine, 1992. 48(8): p. 474.

98. Williams DE. Impotence: Psychologic contributions to ethiology and management. Prob Urol 1991;5:510-518.

99. Lopiccolo J. Diagnosis and treatment of male sexual dysfunction. J Sex Marital Ther 1986;11:215-232.

100. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The international İndex of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49:822-30.

101. Stewart AL, Ware J, eds. Measuring Function and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham and London. Duke University Press;1992.

102. Rosen RC et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999; 11: 319–326.

103. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al: Constructing and evaluating the 'Sexual Health Inventory for Men: IIEF-5' as a diagnostic tool for erectile dysfunction (ED). Int J Impot Res. 10 (Suppl 3): Abstract 256, 35, 1998.

104. Cappelleri JC et al. Relationship between patient self-assessment of erectile function and the Sexual Health Inventory for Men. Clin Ther 2001; 23: 1707–1719.

105. Score, P.S. and B.I. Index, The evaluation of sexual function in men presenting with symptomatic benign prostatic hyperplasia. British journal of urology, 1998.82: p. 842-846.

106. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction, 2005.

107. Karacan, I., Clinical value of nocturnal erection in the prognosis and diagnosis of impotence. Med Aspects Hum Sex, 1970. 4(27): p. 382.

108. Ogrinc, F.G. and O.I. Linet, Evaluation of real-time RigiScan monitoring in pharmacological erection. The Journal of urology, 1995. 154(4): p. 1356-1359.

109. Allen, R., et al., Comparison of duplex ultrasonography and nocturnal penile tumescence in evaluation of impotence. The Journal of urology, 1994. 151(6): p.1525-1529.

110. Patel, U. and W. Lees, Pharmacological testing: Doppler, in Textbook of ED, C. C,K. R, and G. I, Editors. 1999, Isis Medical Media,. p. 209.

111. Wilkins, C., S. Sriprasad, and P. Sidhu, Colour Doppler ultrasound of the penis.Clinical radiology, 2003. 58(7): p. 514-523.

112. Delcour, C., et al., Impotence: evaluation with cavernosography. Radiology, 1986.161(3): p. 803-806.

113. Johnson, V.E. and W. Masters, A Team Approach To The Rapid Diagnosis Aand Treatment Of Sexual Incompatibility. Pacific medicine and surgery, 1963. 72: p. 371-375.

114. Morales, A., et al., Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. The Journal of urology, 1987. 137(6): p. 1168-1172.

115. Brock, G., Oral agents: first-line therapy for erectile dysfunction. European Urology Supplements, 2002. 1(8): p. 12-18.

116. Boolell, M., et al., Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. International journal of impotence research, 1996. 8(2): p. 47-52.

117. Beavo, J.A., Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. Physiological reviews, 1995. 75(4): p. 725-748.

118. Carson, C.C. and T.F. Lue, Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. BJU international, 2005. 96(3): p. 257-280.

119. de Tejada, I.S., et al., The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. International journal of impotence research, 2001. 13(5): p. 282-290.

120. Padma-Nathan, H., et al., Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. New England Journal of Medicine, 1997. 336(1): p. 1-7.

121. Porst, H., Current perspectives on intracavernosal pharmacotherapy for erectile dysfunction. International journal of impotence research, 2000. 12(S4): p. S91.

122. Moul, J. and D. McLeod, Negative pressure devices in the explanted penile prosthesis population. The Journal of urology, 1989. 142(3): p. 729-731.

123. Vrijhof, H. and K. Delaere, Vacuum constriction devices in erectile dysfunction: acceptance and effectiveness in patients with impotence of organic or mixed aetiology. British journal of urology, 1994. 74(1): p. 102-105.

124. Sharaby, J.S., A.E. Benet, and A. Melman, Penile revascularization. The Urologic clinics of North America, 1995. 22(4): p. 821-832.

125. Lewis, R.W., Long-term results of penile prosthetic implants. The Urologic Clinics of North America, 1995. 22(4): p. 847-856.

126. T. Aoyama, T. Sawamura, Y. Furutani, et al., Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene[J], Biochem. J. 339 (Pt 1) (1999) 177–184.

127. S. Dunn, R.S. Vohra, J.E. Murphy, et al., The lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor: a pro-inflammatory factor in vascular disease[J], Biochem. J. 409 (2) (2008) 349–355.

128. X. Shi, S. Niimi, T. Ohtani, et al., Characterization of residues and sequences of the carbohydrate recognition domain required for cell surface localization and ligand binding of human lectin-like oxidized LDL receptor[J], J. Cell Sci. 114 (Pt 7) (2001).

129. Xu, S., S. Ogura, J. Chen, et al. 2013. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. Cell. Mol. Life Sci. 70: 2859–2872.

130. Ganz P. Erectile dysfunction: pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. Am J Cardiol 2005; 96: 8-12.

131. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and atherosclerosis—revisited. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014;19:170–8.

132. Chen M, Nagase M, Fujita T, Narumiya S, Masaki T, Sawamura T. Diabetes enhances lectinlike oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of LOX-1 ligand and AGE. Biochem Biophys Res Commun 2001;287:962–8.

133. Navarra, T., et al., 2010. The lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and its soluble form: cardiovascular implications. J. Atheroscler. Thromb. 17, 317–331.

134. Kenney, W.L., 2013. Cutaneous microvascular dysfunction correlates with serum LDL and sLOX-1 receptor concentrations. Microvasc. Res. 85, 112–117.

135. Takanabe-Mori, R., et al., 2013. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 plays an important role in vascular inflammation in current smokers. J. Atheroscler. Thromb. 20, 585–590.

136. Pingfei Jin, Shuyan Cong. LOX-1 and atherosclerotic-related diseases. Clinica Chimica Acta 491 (2019) 24–29.

137. Martin MA, Sanchez JJ, Saenz TI, Rodriquez VL, Jimenez JF, Burgos RR. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectile Masculina Study. J Urol 2001;166:569-74.

138. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. J Sex Med 2010;7: 1598–607.

139. 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.

140. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. Am J Cardiol 2005;96:19M–23M.

141. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. Eur Heart J 2006; 27:2632–9.

142. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. Am J Cardiol 2003;91:230–1.

143. Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? Int J Impot Res 1997;9:123–6.

144. Yaman O, Gulpinar O, Hasan T, Ozdol C, Ertas FS, Ozgenci E. Erectile dysfunction may predict coronary artery disease: relationship between coronary artery calcium scoring and erectile dysfunction severity. Int Urol Nephrol 2008;40:117–23.

145. Kirby M, Jackson G, Betteridge J, Friedli K. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? Int J Clin Pract 2001;55:614–8.

146. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol 2003;44:360–5, d.

147. Abdel Aal M Elkamshoushi, Eman M Hassan, Amr M El Abd, Seham Z Hassan, Amer A Maher. Serum Endocan as a Predictive Biomarker of Cardiovascular Risk in Erectile Dysfunction Patients. Andrologia. 2018 Dec;50(10):e13113.

148. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y, Tanaka T, Miwa S, Katsura Y, Kita T et al. An endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein. Nature 1997; 386: 73-77.

149. Mehta, J.L. & D.Y. Li. 1998. Identification and autoregulation of receptor for OX-LDL in cultured human coronary artery endothelial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 248: 511–514.

150. Yokota, T. Sawamura, M. Watanabe, et al., High levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in acute stroke: an age- and sex-matched cross-sectional study[J], J. Atheroscler. Thromb. 23 (10) (2016) 1222–1226.

151. Kume, N., T. Murase, H. Moriwaki, T. Aoyama, T. Sawamura, T. Masaki, and T. Kita. 1998. Inducible expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. Circ. Res. 83:322–327.

152. Li, L., T. Sawamura, and G. Renier. 2003. Glucose enhances endothelial LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced human monocyte adhesion to endothelium. Diabetes. 52: 1843–1850.

153. Li, L., T. Sawamura, and G. Renier. 2004. Glucose enhances human macrophage LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced macrophage foam cell formation. Circ. Res. 94: 892–901.

154. Kathryn C B Tan, Sammy W M Shiu, Ying Wong, Lin Leng, Richard Bucala. Soluble Lectin-Like Oxidized Low Density Lipoprotein receptor-1 in Type 2 Diabetes Mellitus. J Lipid Res. 2008 Jul;49(7):1438-44. .

155. Demir T, Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome, Journal of urology, 2006, (13) 385-388.

156. Tai Young Ahn 1, Jong Kwan Park, Sung Won Lee, Jun Hyuk Hong, Nam Cheol Park, Je Jong Kim, Kwangsung Park, Hyesook P. Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in Korean Men: Results of an Epidemiological Study. J Sex Med 2007 Sep;4(5):1269-76.

157. Yan Q, Gu WQ, Hong J, Zhang YF, Su YX, Gui MH, et al. Coronary angiographic studies of impaired glucose regulation and coronary artery disease in Chinese nondiabetic subjects. Endocrine 2009; 36: 457-63.

158. Nomata,Y., N.Kume,H. Sasai, et al. 2009.Weight reduction can decrease circulating soluble lectin-like oxidized lowdensity lipoprotein receptor-1 levels in overweight middle-aged men. Metabolism 58: 1209–1214.

159. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. J Urol 2006; 176: 217–221.

160. Brinkley, T.E., N. Kume, H.Mitsuoka, et al. 2008. Elevated soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) levels in obese postmenopausal women. Obesity (Silver Spring) 16: 1454–1456.

161. Th Roumeguère, E Wespes, Y Carpentier, P Hoffmann, C C Schulman. Erectile Dysfunction Is Associated With a High Prevalence of Hyperlipidemia and Coronary Heart Disease Risk. Eur Urol. 2003 Sep;44(3):355-9.

162. Mohammadreza Nikoobakht, Maziar Pourkasmaee, Hamidreza Nasseh. The Relationship Between Lipid Profile and Erectile Dysfunction. Urol J. Winter 2005;2(1):40-4.

163. Nicholas J Smith 1, Sei C Sak, Omer Baldo, Ian Eardley. The Prevalence of Newly Diagnosed Hyperlipidaemia in Men With Erectile Dysfunction. BJU Int. 2007 Aug;100(2):357-61.

164. Kobayashi N, Hata N, Kume N, Seino Y, Inami T. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as an early biomarker for ST elevation myocardial infarction: time-dependent comparison with other biomarkers. Circ J. 2011;75:1433–1439.

165. Zhao ZW, Zhu XL, Luo YK, Lin CG, Chen LL. Circulating soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are associated with angiographic coronary lesion complexity in patients with coronary artery disease.Clin Cardiol.2011;34:172–177.

166. Lubrano V, Del Turco S, Nicolini G, Di Cecco P, Basta G. Circulating levels of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 are associated with inflammatory markers. Lipids. 2008;43:945–950.

167. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, et al: Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk?. Urology 2000; 56:302-306.

168. 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; 291:2978-2984.

169. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al: Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. Int J Impot Res 2006; 18:405-410.

170. Thompson PD et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. A statement from the council on clinical cardiology and nutrition, physical activity, and metabolism Circulation 2003;107:3109-16.

171. Brinkley T E, X Wang, N Kume, H Mitsuoka, B J Nicklas. Caloric Restriction, Aerobic Exercise Training and Soluble Lectin-Like Oxidized LDL receptor-1 Levels in Overweight and Obese Post-Menopausal Women. Int J Obes (Lond). 2011 Jun;35(6):793-9.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Halil Emre YILDIZ

Doğum yeri ve tarihi: KASTAMONU, 12.11.1989

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Terhis

İletişim adresi ve telefonu: halilemreyldz@gmail.com 05544725526

II. Eğitimi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Bölümü

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007-2014

Kastamonu Fen Lisesi 2003-2007

Şehit Şerife Bacı İlköğretim Okulu 1995-2003

III. Unvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV. Mesleki Deneyimi

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI. Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: Caglayan V, Onen E, Avci S, Sambel M, Kilic M, Oner S, Aydos MM, Yıldız HE. Lymphocyte-to-monocyte Ratio Is a Valuable Marker to Predict Prostate Cancer in Patients With Prostate Specific Antigen Between 4 and 10 Ng/Dl. Arch Ital Urol Androl. 2019. Jan 17;90(4):270-275. doi: 10.4081/aiua.2018.4.270.

VII. Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII. Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri