



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALARINDA
ULTRASONOGRAFİ BULGULARI İLE SEKSÜEL
DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Mehmet Yılmaz

TEZ DANIŞMANI: Prof.Dr.Öner Odabaş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA-2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 PENİS ANATOMİSİ	4
2.2 EREKSİYON	11
2.3 EREKSİYON FİZYOLOJİSİ.....	13
2.4 EREKTİL DİSFONKSİYON.....	15
2.5 NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH)	23
2.6 NAYKH VE EREKTİL DİSFONKSİYON	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
4.BULGULAR	39
5.TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	72
EKLER.....	78

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca,bir hoca olarak eğitimim için elinden gelen hiçbir yardımı esirgemeyen, yeniliklere açık olması ve vizyonu ile örnek aldığım ve aynı zamanda tez danışmanım olan ,daima minnetle anacağım saygıdeğer hocam Prof.Dr. Öner Odabaş'a,

Cerrahi nosyon kazanmama büyük katkıları olan,asistanlığımın başından bu yana öğretmek adına tüm bilgisini ve becerisini paylaşmaktan çekinmeyen sevgili uzmanım,ağabeyim Dr.Erkan Ölçücüoğlu'na,

Yalnızca tıbbi açıdan değil aynı zamanda sosyal yönüyle de örnek aldığım,asistanlık sürecim boyunca verdiği destekler için sevgili uzman ağabeyim Dr.Sedat Taştemur'a; Bilgi ve tecrübesinden asistanlığımın her adımında faydalanma imkanı bulduğum,cerrahi olarak kendime güven kazanmamda yeri olan değerli uzmanım Doç.Dr.Cavit Ceylan'a,

Tecrübesi,tıbbi nosyonu ve hoş sohbeti ile her zaman hatırlayacağım sevgili uzmanım Doç.Dr.Zeki Ender Güneş'e,bilgi birikimi ve vizyonu ile örnek aldığım, sevgili uzmanım Doç.Dr.Özdem Levent Özdal'a,

Bilimsel yönüyle örnek aldığım,vizyonu ile önümde pencere açan ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili uzman ağabeyim Dr.Şenol Tonyalı'ya ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım uzmanım Dr.Sedat Yahşi'ye, kıdemlim olarak tanıdığım,şimdi ise uzmanımız olarak sayesinde cerrahi özgüveni kazandığım;desteğinden her zaman emin olduğum sevgili ağabeyim,uzmanım Dr.Yusuf Kasap'a ;sadece kıdemlim olarak değil,vizyonu ve dünya görüşü ile de çok şey öğrendiğim sevgili ağabeyim Dr.Sait Biçer'e;tecrübelerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer kıdemlilerim, uzman ağabeylerim Dr.Metin Yiğman'a,Dr.Serkan Doğan'a,Dr.Eymen Gazel'e,Dr.Mehmet Emin Şirin'e,Dr.Bayram Gülmammedov'a,Dr.Kenan Yiğit Yıldız'a;birlikte çalıştığım için kendimi her zaman şanslı hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr.Mustafa Karaaslan'a,Dr.Erdem Sobacı'ya,Dr.Bilgi İşler'e,Dr.Hamza Karaman'a,Dr.Emre Uzun'a,Dr.Çağlar Sarıoğlu'na ve Dr.Mecit Çelik'e,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım,Didem Doğan,Birsen Güneş, Çiğdem Hazer'e;her konuda her zaman yanımda olan dostum Ramazan Bıdı'ya;bu süreçte yanımda olan ev arkadaşım Tartu 'ya,30 yıldır her zaman yanımda olan,bana olan destekleri ve inançları için hayatım boyunca minnettar kalacağım,bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan sevgili aileme; canım annem Semra Yılmaz'a,canım babam İsmet Yılmaz'a ve canım kardeşim Mert Yılmaz'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr.Mehmet Yılmaz

KISALTMALAR

- ALT** :Alanin Aminotransferaz
- ARFI**: Akustik radyasyon kuvveti impulsu
- ASK-1**: Apoptosis signal-regulating kinase 1
- AST**: Aspartat Aminotransferaz
- ATP** : Adenozin trifosfat
- cAMP** : Siklik adenozin mono-fosfat
- CAP**: Kontrollü Atenüasyon Parametresi
- cGMP** : Siklik guenozin mono-fosfat
- CRP**: C- Reaktif Protein
- CT**: Bilgisayarlı Tomografi
- DHEA**: Dehidroepiandrosteron
- DHEA-S**: Dehidroepiandrosteron Sülfat
- DM** : Diyabetes mellitus
- DWI**:Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
- EAU** : European Association of Urology
- ED**: Erektile Disfonksiyon
- EMAS**: European Male Ageing Study
- eNOS** : Endotelyal nitrik oksit sentaz
- ET-1** : Endotelin-1
- FFA**:Serbest Yağ Asitleri
- FLI**: Fatty liver index
- GGT**: Gama Glutamil Transferaz
- GLP-1**: Glucagonlike peptide 1
- GTP** : Guenozin trifosfat
- HCC**:Hepatosellüler Karsinom
- HDL**: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

¹H-MRS: Proton-magnetic resonance spectroscopy
HSI: Hepatic steatosis index
HT : Hipertansiyon
HU: Hounsfield Unit
IIEF : Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme İndeksi
IL-6 :İnterlökin-6
IL-8 :İnterlökin-8
IR:İnsülin Direnci
KVH:Kardiyovasküler hastalık
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LOXL2: Lizil oksidaz homolog 2
MetS:Metabolik Sendrom
MMAS: Massachusetts Male Aging Study
MPOA:Medial preoptik alan
MRE: ve manyetik rezonans elastografisi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG-PDFF: MRG kaynaklı proton yoğunluklu yağ fraksiyonu
NAS: NAYKH Aktivite Skoru
NASH:Nonalkolik Steatohepatitis
NAYKH :Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program
NO : Nitrik oksit
OCA: Obeticholic acid
PDE-5 : Fosfodiesteraz-5
PGE-1 : Prostaglandin E-1
PGF2 α : Prostaglandin F
PPAR- γ : Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama
ROS:Reactive Oxygen Species

SAF: Steatoz aktivitesi fibrozis-Skoru

T: Testosteron

TGF- β : Transforming Growth Factor-beta 1

THR- β : Troid hormone reseptörü beta

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TUEK: Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurumu

TUR P : Transüretal Rezeksiyon-Prostat

USG: Ultrasonografi

VCTE: Titreşim kontrollü transient elastografi

VIP : Vazoaktif intestinal peptit

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo.1 Karaciğer yağlanması USG bulguları.....	29
Tablo.2 Hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı.....	40
Tablo.3 Hastaların Eretil Disfonksiyon Durumlarının Dağılımı.....	41
Tablo.4 Hastaların Eretil Disfonksiyon Durumuna Göre Bazı Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	43
Tablo.5 Hastaların Eretil Disfonksiyon Durumuna Göre Bazı Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	44
Tablo.6 Hastaların Hepatosteatoz Durumlarına Göre Eretil Disfonksiyon Durumunun Değerlendirilmesi.....	45
Tablo.7 Hastaların Hepatosteatoz Durumlarına Göre Yaş Dağılımının Değerlendirilmesi.....	47
Tablo.8 Hastaların Eretil Disfonksiyon Durumuna Göre Bazı Hormonel ve Metabolik Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	49
Tablo.9 Hastaların Eretil Disfonksiyon Durumuna Göre Karaciğer Fonksiyon Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	50
Tablo.10 Hastaların Eretil Disfonksiyon Durumuna Göre Lipid Profil Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	51
Tablo.11 Hastaların IIEF-5 Skorları ile ilişkili parametreler.....	52
Tablo.12 Eretil Disfonksiyon Üzerine Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon(Multivariate Lojistik Regresyon) Analizi ile Değerlendirilmesi.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Penis anatomisi.....	5
Şekil 2. Penisin arteriyel beslenmesi.....	7
Şekil 3. Penisin venöz drenajı.....	8
Şekil 4. Penisin nöral inervasyonu ve vasküler yapısı.....	10
Şekil 5. Penis düz kas kontraksiyon mekanizması.....	14
Şekil 6. Hastaların Erektile Disfonksiyon dağılımı.....	42
Şekil 7. Hastaların Karaciğer USG bulgularının dağılımı.....	46
Şekil 8. Hastaların Hepatosteatoz Gradelerine Göre Erektile Disfonksiyon Düzeylerinin Dağılımı.....	47

ÖZET

AMAÇ: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı(NAYKH) erektil disfonksiyonun(ED) az bilinen risk faktörleri arasındadır. NAYKH olanlarda ED sıklığını araştıran sınırlı sayıda klinik çalışma vardır. Bu çalışmada NAYKH olanlarda karaciğer USG bulguları(yağlanmanın grade'i) ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişkiyi International Index of Erectile Function – 5 (IIEF5) anketi ile değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM : Çalışmamıza Şubat 2018 ile Ocak 2019 arasında NAYKH tanısı ile takipli olup USG kontrolü yapılan ya da başka bir nedenle USG yapıp karaciğer yağlanması tespit edilen,alkol kullanma öyküsü olmayan erkek hastalar dahil edildi.Dahil edilme kriterlerine uyan 24-80 yaş arası 106 erkek hasta ve karaciğer yağlanması olmayan 40 kişi dahil toplam 146 erkek çalışmaya alınarak IIEF-5 anketi doldurulması istendi.

BULGULAR : Multivariate Lojistik Regresyon modeli incelendiğinde hepatosteatoz olan hastalarda Eretil Disfonksiyon sıklığı hepatosteatoz gelişmeyen hastalara göre 3.33 kat yüksek bulunmuştur (OR:3.33).Grade 0 ile Grade 1 ve Grade 1 ile Grade 2 hepatosteatozu olanlarda ED açısından anlamlı fark yokken($p = 0.215$ ve $p = 0.349$), Grade 2 olanlarda ED Grade 0 olanlara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur($p = 0.030$). Yaş, HbA1c, HDL ve Hepatosteatoz varlığının Eretil Disfonksiyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili prediktör faktörler olduğu saptanmıştır. Buna göre hastaların artan yaş (OR:1.07) ve HbA1c (OR:3.63) düzeylerinde Eretil Disfonksiyon riski de artarken artan HDL (OR:0.94) düzeylerinde Eretil Disfonksiyon riskinin azaldığı tespit edilmiştir.

SONUÇ : NAYKH olanlarda Eretil Disfonksiyonun ortak bir sağlık bir problemi olarak bulunmaktadır.ED ile başvuran erkek hastalarda risk faktörlerinin elimine edilmesinin yanı sıra altta yatan metabolik sorunlar tedavi edilmelidir.Ayrıca bu hastalara kardiyak, endokrin ve hepatic değerlendirme önerilmelidir.

Anahtar kelimeler:Nonalkolik yağlı karaciğer,erektil disfonksiyon,IIEF-5,ultrasonografi

ABSTRACT

AIM: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is one of the less known risk factors for erectile dysfunction (ED). There are a limited number of clinical studies investigating the incidence of ED in patients with NAFLD. In this study, we aimed to evaluate the relationship between USG findings (grade of hepatosteatosi) and erectile dysfunction in patients with NAFLD with the International Index of Erectile Function - 5 (IIEF5) questionnaire.

MATERIALS AND METHODS : Between February 2018 and January 2019, our study included those who were followed-up with the diagnosis of NAFLD, who underwent ultrasonography(USG) control or who underwent USG for other reasons, and who had no history of alcohol use. A total of 146 men who met the inclusion criteria were included in the study and asked to complete the IIEF-5 questionnaire.

RESULTS: When the Multivariate Logistic Regression Model was examined, the incidence of Erectile Dysfunction was found to be 3.33 times higher in patients with hepatosteatosi (OR: 3.33). There was no significant difference in ED in patients with Grade 0 and Grade 1 and Grade 1 and Grade 2 hepatosteatosi ($p = 0.215$ and $p = 0.349$), whereas ED was significantly higher in Grade 2 patients compared to Grade 0 ($p = 0.030$). Age, HbA1c, HDL and Hepatosteatosi were found to be statistically significant predictors of erectile dysfunction. It has been found that while the risk of Erectile Dysfunction increases with increasing age (OR: 1.07) and HbA1c (OR: 3.63), the risk of Erectile Dysfunction decreases with increasing HDL (OR: 0.94) levels.

CONCLUSION: Erectile Dysfunction is a common health problem in patients with NAFLD. Male patients presenting with ED should be treated for the elimination of risk factors and underlying metabolic problems. In addition, cardiac, endocrine and hepatic evaluation should be recommended to these patients.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease,erectile dysfunction,IIEF-5 ,ultrasonography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Eretil disfonksiyon (ED), sürekli ya da tekrarlayıcı olarak cinsel birleşmeye yetecek düzeyde sertleşmenin sağlanamaması veya devam ettirilememesi şeklinde tanımlanmaktadır (1). Eretil disfonksiyon erkek popülasyonda en sık görülen hastalıklardan biridir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (The National Institutes of Health=NIH) 1993'de yayınlanan ED prevalansı verileri, 10-20 milyon erkeğin Eretil disfonksiyona sahip olduğu ki eğer hafif ED si olan hastalar bu gruba dahil edilecek olur ise bu sayının 30 milyon civarına ulaşabileceği belirtilmiştir (1). Massachusetts Male Aging Study (MMAS) bulgularına göre 40-70 yaş arasındaki sıklığı %52 olarak saptanmıştır (2, 3). Avustralya da yapılan bir prevalans çalışması %39 olarak sonuçlanmıştır (39). İsveç'te yapılan bir çalışmada %40 (40) iken Fransa'da yapılan bir çalışmada %27 bulunmuştur (41). Ülkemizde 40-70 yaş grubunda Akkuş ve ark. tarafından yapılan, 1982 erkeğin katıldığı çalışmada Türkiye'deki ED prevalansı % 69,2 olarak bildirilmiştir(4).

Normal eretil fonksiyonun gerektirdiği düzenleyici sistemin varlığını ve koordinasyonunda ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, psikolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin biri veya birkaçında meydana gelen uyumsuzluk ED ye yol açmaktadır. Birçok vakada kombine halde bulunurlar (42). ED sınıflaması için en çok kabul gören sınıflama Uluslararası ED Araştırma Grubu'nun 1999'da yaptığı sınıflandırmadır. Bu sınıflama organik ED; vaskulojenik (arteriojenik, kavernoza, mikst), nörojenik, anatomik, endokrinolojik olmak üzere dört ana gruptur(43).

Avrupa Üroloji Birliği(EAU)'nin 2019 Erkek Seksüel Disfonksiyon Guideline 'ında obezite, diabetes mellitus, dislipidemi, metabolik sendrom, egzersiz eksikliği ve sigara kullanımının ED risk faktörleri olduğu yer almaktadır(6). ED durumu ile yaş, diabetes mellitus süresi, zayıf glisemik kontrol, vücut kitle indeksi (BMI), obstrüktif uyku apnesi, hiperhomosisteinemi ve hepatit B ile ilişkili kronik karaciğer yetmezliği arasındaki ilişki de doğrulanmıştır(6). ED durumu ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişki de bildirilmiştir(6).

Son epidemiyolojik veriler potansiyel olarak ilişkili diğer beklenmeyen risk faktörlerini de vurgulamaktadır.Sedef hastalığı, gut artriti ve ankilozan

spondilit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, diğer kronik karaciğer hastalıkları, kronik periodontitis, açık açılı glokom, inflamatuvar barsak hastalıkları ve transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda prostat biyopsisi yine 2019 EAU guideline'da yer alan ED'nin daha az beklenen risk faktörleri olarak yer almaktadır(6).

Bu risk faktörleri içinde Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) güncel sağlık problemlerinden biridir. Global prevalansı %25'tir(83,84,85,92). Güncel bir metaanalizde NAYKH en sık olarak %31.8 prevalansla Orta Doğu'da, takiben %30.4 prevalansla Güney Amerika'da; en düşük prevalansla Afrika'da (%13.5) tespit edilmiştir(83,84). Ayrıca NAYKH prevalansı Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da sırasıyla %27.4, %23.7 ve %24.1 olarak bulunmuştur(83). NAYKH prevalansı bölge, yaş, etnisite ve sosyo-ekonomik düzeye göre farklılık gösterir(84). Ayrıca NAYKH prevalansı Tip 2 DM, obezite ve metabolik sendrom ile paralellik göstermektedir(84). NAYKH prevalansı obez hastalarda %80-90, diabetiklerde %30-50, hiperlipidemi hastalarında %90'lara varmaktadır(84,85). Klinik uygulamada ultrasonografi(USG) NAYKH şüphesi olan kişilerde en yaygın olarak kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemidir(84,88,94). NAYKH daha çok 4. ve 5. dekattaki insanları etkilemektedir. NAYKH 21. yüzyılın pandemik karaciğer hastalığıdır ve dünya çapında 1 milyar insanda NAYKH olduğu tahmin edilmektedir(88).

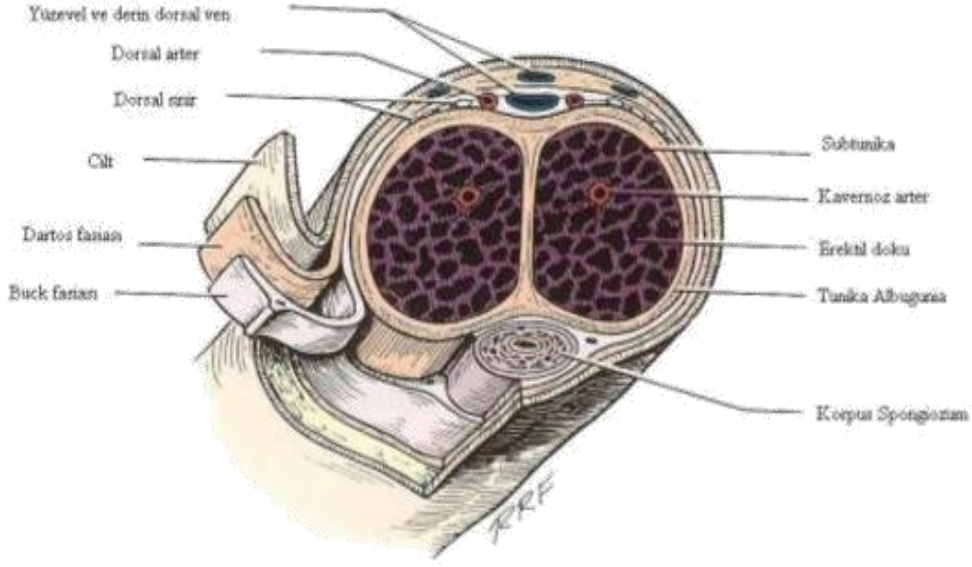
NAYKH genellikle erektil disfonksiyon (ED) ile ilişkili bir durum olan metabolik sendromun(MetS) hepatik karşılığıdır. ED patofizyolojisinde karaciğer değişikliklerine ait aktif bir rol olduğu varsayılmıştır(115). Çeşitli çalışmalar NAYKH ile aterosklerozun subklinik görünümü arasında artmış intima-media kalınlığı, endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu ve koroner kalsifikasyon gibi bir dizi mekanizma ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir.

NAYKH VE NAYKH dışındaki etiyolojilere bağlı karaciğer hasarı olan hastalarda ED sıklığını araştıran sınırlı sayıda klinik çalışma vardır. Bu çalışmada NAYKH olan hastalarda USG bulgularıyla ED arasındaki ilişkinin ortaya koyulması ve böylece NAYKH hastalarında ED etyolojisi ile ilgili daha çok bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PENİS ANATOMİSİ

Penis, erektil bir organ olup 1 adet spongioz cisimden ve 2 kavernöz cisim ve oluşmaktadır. Kavernöz cisimlerin proksimal uzantıları krus olarak adlandırılır ve bu krusların her biri, iskiyon pubis kemiğinin altında tüberositas iski'ye yapışır. İki kavernöz cismin $\frac{3}{4}$ 'lük ön bölümünde aralarında bir septum bulunur. Kruslar proksimalde kör olarak, distalde ise glansın $\frac{2}{3}$ ucunda sonlanır. Kavernöz cisimler, çeperi endotel ile kaplı, birbiri ile bağlantılı sinüslerden oluşur. Spongioz cisim, distalde glansı, proksimalde ise bulbusu yapar. Her üç cisim de kendi tunika albugineası ile çevrilidir. Buck fasyası her iki kavernöz cismi çevreleyerek spongioz cismi bu yapılardan ayırır. Üretra, perineal membrandan itibaren tümüyle korpus spongiosum tarafından çevrelenir. Yapısı genel olarak korpus kavernoza benzerdir. Ancak, spongioz cismin sinüzoidleri daha geniştir ve tunikası daha incedir. Üretra, bulber ve glanüler segmentte (fossa navikülaris) geniş çapa sahip iken, en dar kısmı dış meatustur. İçini döşeyen mukozada, mukus salgılayan Littre bezleri bulunur. Prepisyum, distalde koronal sulkusa yapışıktır ve glansı kaplar. Prepisyum iç yüzeyinde Tyson glandları yer alır ve bu glandlar sebace materyal salgılar. Bu salgı deskuame epitel hücreleri ile birleşerek smegmayı oluşturur (7,8,9) (Şekil 1).



Şekil 1. Penis anatomisi (James D. Brooks. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-Walsh Urology, 9th edn, Philadelphia, 2007, p. 70).

2.1.1 Suspansuar Ligamentler

1. Lig. fundiforme penis: Karın ön duvarında yer alan Skarpa fasyasının (faysa süperfisyalis'in lamina profundus'u) orta hatta aşağıya doğru devam etmesi ile oluşur.

2. Lig. suspensorium penis: Lig. fundiforme penis'in derininde yer alır. Simfizis pubis'ten aşağıya doğru uzanan üçgen şekilli bir bağıdır. Buck fasyasının devamıdır. Koitusta ereksiyondaki penisin pozisyonunun devamlılığı için önemlidir (7).

2.1.2 Penis Tabakaları

a) Penis derisi: Hareketli ve ereksiyona adapte olabilecek şekilde esnekliğe sahiptir. Derisi ince olduğu için ve ciltaltı yağ dokusu olmadığı için penis cildinin rengi tüm vücuda nazaran koyudur(10,11).

b) Yüzevel tabaka: Karın ön duvarında scarpa fasyasının devamıdır. Yüzevel penil arter ve venleri içinde bulundurur. Gevşek areolar yapıda olan Colles fasyası ile birlikte glansın altından başlayıp skrotumu sarar ve ürogenital diyafraqmaya kadar uzanır(10,11).

c) **Tela subfacialis:** İnce bir dokudur. Kavernöz arter, ven ve sinirin ekstrakorporal kısmını çevreleyen Dartos ve Colles fasyalarının altında penis bazalinde belirginleşir (10,11).

d) **Buck fasyası:** Her iki kavernöz cismi ve spongiöz cismi sarar. Altından derin dorsal arter, ven ve sinirleri geçer. Bu fibröz kılıfın önemli özelliği ereksiyon sırasında sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak rijiditeye katkıda bulunmasıdır (10,11).

e) **Tunica albuginea:** Penisin en derin katmanıdır. Penise yüksek derecede esneklik, sertlik ve doku desteği sağlar. Kavernöz cisim ve spongiöz cisimleri ayrı ayrı çevreleyen, içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşur. Tunica albuginea, ereksiyonda ancak kollajen liflerin izin verdiği ölçüde genişler ve kendisini delip geçen emisser venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller (10,11).

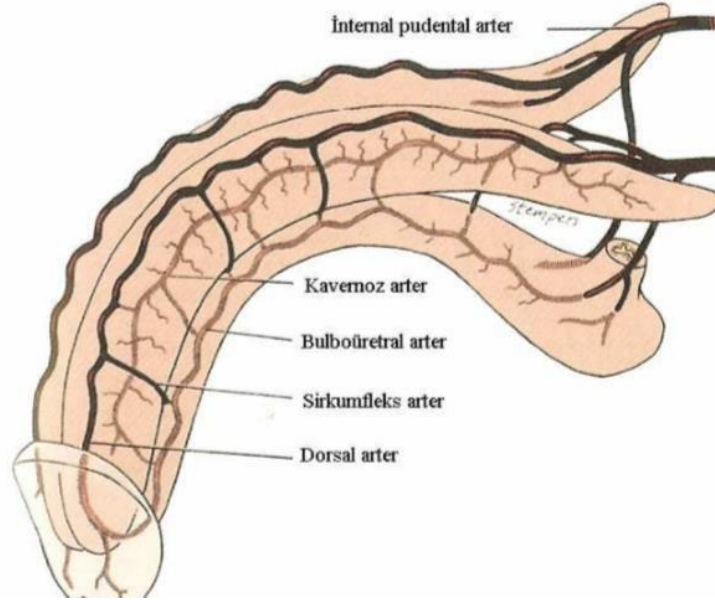
2.1.3. Penisin Kas Yapıları

1. **İskiokavernöz kas:** Bir çift olup tüberositas iskiümden başlar, krusları sararak kavernöz cisimlere uzanır. Bu cisimlere baskı yaparak ereksiyona yardım eder. Bu kasın kontraksiyonu ile intrakavernozal basınç sistolik basıncın üzerine çıkar ve tam ereksiyon (rijit ereksiyon) oluşur.

2. **Bulbokavernöz kas:** Bir çift olup perineumun ortasından başlar ve iki taraftan gelen kas lifleri bir Rafe'de birleşerek bulbus üretra bölgesinde korpus spongiosumu tamamen sarar ve korpus kavernoza doğru ilerler (7).

2.1.4. Arteriyel Dolaşım

Penisin arteriyel kan akımı internal iliak arterin dalı olan internal pudental arter tarafından sağlanır (12, 13). Eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler gelebilir (14). Pudental arter ürogenital diyafragmayı geçer, Alcock kanalı içerisinde perineal dalını verir ve penil arter adını alır. Penil arterler kısa bir seyir gösterdikten sonra bulbar, kavernoza, dorsal ve üretral olmak üzere dört uç dala ayrılırlar (Şekil 2).



Şekil 2. Penisin arteriyel beslenmesi (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology)

1.Dorsal Arter: Penise girdikten sonra Buck fasyasının hemen altında distale doğru ilerler ve ereksiyon esnasında glans penisin dolgunlaşmasına yol açar. Glansa doğru ilerlerken spongiöz yapıya ve üretraya sirkumfleks dallarını verir. Penil fasyalar ve cilt, kısmen dorsal arter kısmen de eksternal pudental arter tarafından beslenmektedir (18, 20, 21).

2. Kavernöz Arter: Ereksiyondan sorumlu ana arter olup Tunica albuginea'yı delerek, kavernoöz ven ve sinirlerle beraber, krusların ikiye ayrıldığı yerden korpus kavernoözum'a girer ve helisin arterler olarak adlandırılan çok sayıda kıvrıntılı, kas yapısı içeren, 150-300 mikron çaplı uç dallara ayrılır. Helisin arterler, doğrudan kavernoöz alana açılır ve rezistans arterler olarak görev yaparlar (10,14,15).

3.Bulboüretral Arter: Üretranın her iki yanında korpus spongiosumu posterolateralden delerek girerek korpus spongiosum içinde longitudinal olarak uzanırlar. Trasesi boyunca korpus spongiosum, üretral doku, glans penis, cowper bezi ve proksimal üretral bulbusu besler (10,14,15).

2.1.5. Venöz Drenaj

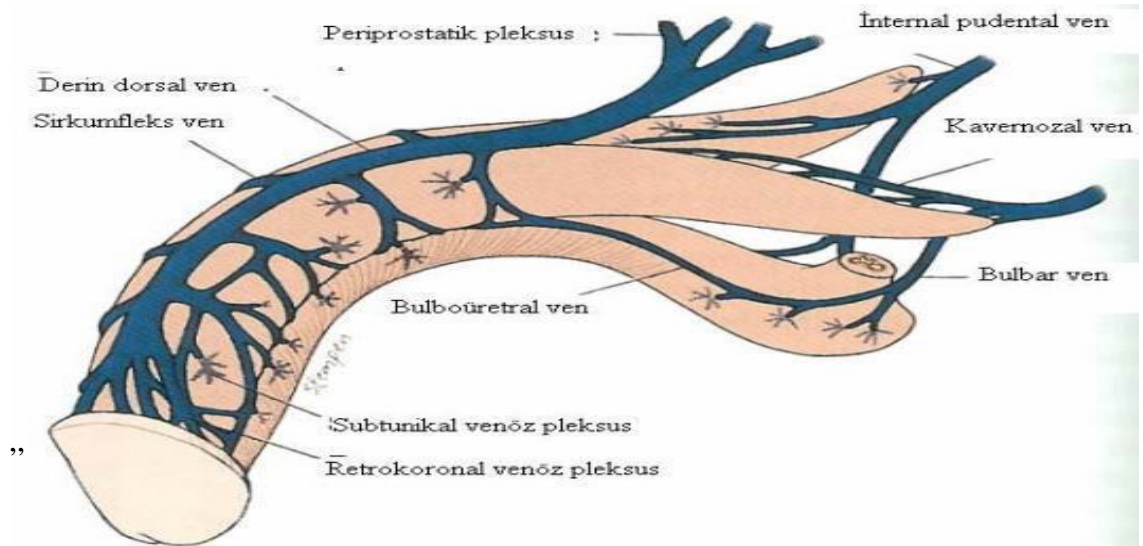
Penisten venöz boşalma dört ven yoluyla ve bunların çok sayıda anastomozlarıyla olur.(Şekil 3)

1. Yüzeysel dorsal ven: Buck fasyasının üstünde bulunur, prepisyum ve penis derisinin venöz dönüşünü sağlayarak eksternal pudental ven aracılığı ile safenöz vene boşalır. Derin dorsal ven arasında anastomoz yaparlar.

2. İntermediet ven (Derin dorsal ven): Koronal sulkusta glans penisten gelen dallarla başlayarak nörovasküler huzme içerisinde tek olarak proksimale doğru ilerler.Kavernöz cisimlerin yüzeyinde seyrederek korpus spongiozumdan gelen sirkumfleks venalarda derin dorsal vene açılırlar. Derin dorsal ven ya kavernöz venle birleşerek internal pudental vene ya da doğrudan periprostatik pleksusa (Santorini) boşalır.

3. Kavernöz ven: Kavernöz cisimlerin kanını boşaltan asıl vendir. İnternal pudental vene açılır.

4. Bulber ven: Spongioz cismin proksimal kısmının drenajı bu ven aracılığı ile internal pudental vene olur (7,16,17).



Şekil 3. Penisin venöz drenajı

(Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology, 9th edn, Philadelphia, 2007, p. 722).

2.1.6. Sinüzoidal Yapı

İç yüzleri endotelle döşeli ve çevresi düz kas demetleri, kollajen ve elastik lifleri, çeşitli vasküler yapıları ve sınırları içeren dokuların oluşturduğu boşluklardır. Duvarındaki düz kaslarda gevşemeye bağlı vasküler direncin azalıp arteriyel kan girişinin artması sonucunda ereksiyon oluşur (7).

2.1.7. Lenf Kanalları

Penis cildi lenfatikleri yüzeyel inguinal ve subinguinal lenf nodlarına;glansın lenfatikleri subinguinal ve eksternal iliak lenf nodlarına, diğer penis dokularının lenfatikleri ise internal iliak ve komün iliak lenf nodlarına drene olur (16).

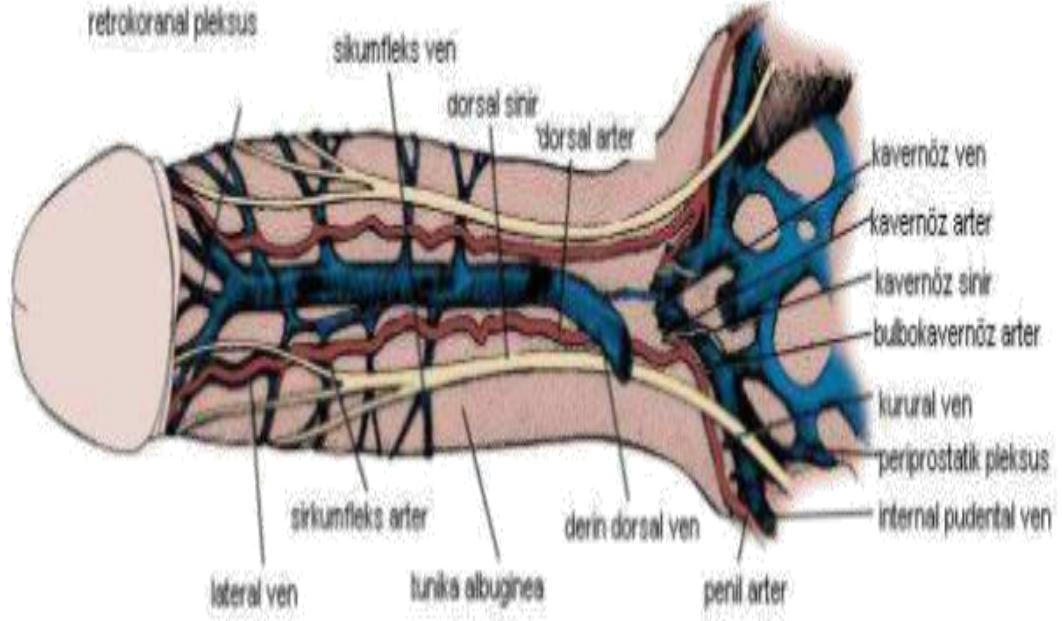
2.1.8 İnnervasyon

Penisin otonom ve somatik olmak üzere iki innervasyonu vardır. Spinal kord ve periferik ganglionlardan sempatik ve parasempatik sinirler birleşip kavernöz siniri oluştururlar. Bu sinir korpus kavernozum ve spongiozuma girer ve ereksiyon ve detümesans olaylarında etkinlik gösterir. Somatik sinirler ise penil duyunun iletimi ve bulbokavernöz-iskiokavernöz kas kontraksiyonundan sorumludur (7).(Şekil 3)

2.1.8.1 Otonom innervasyon

Parasempatik pregangliyonik sinirler S2-S4 vertebradan çıkarak pelvik ve hipogastrik pleksusa yayılır. Kavernöz sinir pelvik pleksustan çıkar. Pelvik fasya içerisinde ilerleyip prostatın posterolateraline uzanır. Uretral sfinkterin 4-7 mm yakınından geçen sağ ve sol kavernöz sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantı yaptıktan sonra kavernöz doku içine girer (12,13,18).

Sempatik pregangliyonik lifler T9 ve L4 vertebraların pregangliyonik nöronlarından köken alırlar. Bu nöronlar, spinal kord seviyesinde sempatik zincir nöronları ile devam ederek süperior hipogastrik pleksusa yayılırlar. Bu pleksus sağ ve sol hipogastrik sinirlere ayrılırlar. Bu uzantılardan biri daha sonra pelvik pleksus ile birleşir (12,13).



Şekil 4. Penisin nöral inervasyonu ve vasküler yapısı (From Hinman F Jr: Atlas of Urological Anatomy)

2.1.8.2 Somatik innervasyon

Penis, glans ve diğer perineal ve inguinal alanlardaki duyuşal uyarılar dorsal penil sinirlerle taşınır. Bu sinir, diğer pelvisin sinirlerini de bünyesinde toplayarak internal pudental siniri oluşturur ve S2-4 vertebranın dorsal köküne ulaşır. Ağrı, ısı ve dokunma duyuşlarını alan reseptörlerden bu yolla spinotalamik trakt-talamus ve duyuşal algılama için duyuşal kortekse gider (7,12,13)

Penisin motor sinirleri S2-4 vertebral sinirlerden köken alarak, bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslara sakral ve pudental sinirlerle ulaşır. İskiokavernöz kas rijit ereksiyon sırasında kavernöz cismi baskılayarak sıkıştırır. Bulbokavernöz kas ise ritmik kontraksiyon ile ejakülasyon esnasında semenin atılmasını sağlar (12,13).

2.1.9 Supraspinal Yollar

Primatlarda yapılan çalışmalar medial preoptik bölgenin en önemli merkez olduğunu göstermiştir. Hayvanlarda bu bölgenin elektrikle uyarılması ereksiyona neden olur. Buradan orta ön beyne ve orta tegmental bölgeye lifler uzanır. Bu bölgelerdeki Parkinson gibi patolojik olaylar sıklıkla ED'ye neden olur. Ayrıca medial preoptik bölge (MPOA) de serotonin, norepinefrin, dopamin gibi nörotransmitterler bulunmaktadır. Son araştırmalarda edinilen bulgular dopaminerjik ve adrenerjik

reseptörlerin seksüel uyarıyı arttırdığını, serotonin reseptörlerinin inhibe ettiğini düşündürmektedir (19).

2.2 EREKSİYON

Penil ereksiyon psikolojik, nörojik ve vasküler mekanizmaların bir arada çalışmasıyla gerçekleşir. Arteriyel akım artar, venöz dönüş azalır, sinüzoidal düz kaslar gevşer, nöromediatörler, çizgili-düz kaslar ve tunika albugineanın da içine katıldığı olaylar zinciri sonucunda penil ereksiyon gerçekleşir (12,13,20).

Flask halde düz kaslar sürekli kontraksiyondadır. Hafif arteriyel akım ile dokunun beslenmesine izin verir. Bu düz kasların gevşemesi ile sinüzoidlere kan akımı artar. Kanla dolan sinüzoidler emisser venlere baskı yaparak venöz dönüşü engeller ve kanın sinüzoidler içerisinde birikmesine yol açar. Bu iki mekanizmanın uyumlu şekilde çalışması ereksiyonun temel hemodinamik fonksiyonunu sağlamaktadır. Bu hemodinamik temelden yola çıkarak penil ereksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler altı fazda ele alınabilir(12,20,21).

2.2.1 İstirahat fazı

Noradrenalin düz kas tonusunun ayarlanmasında ana nörotransmitter olup korpus kavernozumda sempatik uyarı ile açığa çıkar. Detümesans ve penisin istirahat hali, büyük oranda sempatik sinir uçlarından salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi ile meydana gelir. Noradrenalin etkisi ile düz kas tonusu artarak penis kan akımı düşük düzeylerde seyreder. Noradrenalinin etkisine başlıca postsinaptik yerleşimli alfa-1 reseptörleri aracılık etmekle birlikte, alfa-2 reseptörlerinin de katkısı olduğu bilinmektedir (31). B mod ve Doppler ultrasonografik incelemelerde, bu evrede kavernoözal arter çapı ortalama 0,05 cm ve kavernoöz arter maksimum kan akım hızı 15 cm/sn veya daha az düzeydedir (22,23,24,25).

2.2.2 Latent faz

Seksüel uyarıyla birlikte kavernöz sinirden nörotransmitterler salınır. Arter ve arteriollerde vazodilatasyon oluşması ile; hem sistolik hem de diastolik fazlarda kavernöz arter akımı artar. Peniste yavaş bir uzama ve dolma başlar. Kan akımı artışıyla sinüzoidler genişler ve tunica albuginea ve sinüzoidler arasında bulunan subtunikal ven pleksuslarını basıya uğratarak venöz dönüşü azaltır. İntrakavernozal basınç yaklaşık 100 mmHg'ya kadar yükselir. Bununla birlikte en yüksek kavernöz arter kan akım hızı bu fazda görülür. Kavernöz arter çapı bu fazda iki katına çıkar ve 0,1 cm'ye ulaşır. Doppler ultrasonografik değerlendirmede bu fazda kavernozaal arterde maksimum sistolik akım hızı 30 cm/sn ve üzerinde ölçülür (26)

2.2.3 Tümesans fazı

Tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernözal basınç artmaya devam etmektedir. Penis, hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana kadar uzamaya devam eder. İntrakavernözal basınç, diastolik basıncı aştıktan sonra sistolik fazda akım devam eder ve diastolik ters akım izlenir(27).

2.2.4. Tam ereksiyon fazı

Bu fazda, intrakavernözal basınç artarak sistolik basınca yaklaşmaktadır. Pudental arterdeki kan akımı, tümesans fazdakinden daha az, fakat istirahat fazındakinden daha fazladır. Papaverin ile elde edilen ereksiyonlarda yapılan doppler ultrasonografik incelemede, latent ve tümesans fazlarıyla karşılaştırıldığında, kan akımının azaldığı ve istirahat fazına göre biraz daha fazla olmakla birlikte, arter çapının küçüldüğü görülür. Venöz akımın arteriyel akıma eşit olması nedeniyle penil volüm ve basınç sabit kalmaktadır (20,27).

2.2.5 Rigid ereksiyon fazı

Bu faz sadece mastürbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülür. Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoz kasta istemli kasılma yaratır. Kavernoza cisim içindeki basınç sistolik basınçtan daha yüksek değerlere ulaşır. İnternal pudental arterde akım sıfıra yakındır, kavernöz arterde ise akım ölçülemez. Kaslar yorulacağından bu faz birkaç dakikadan kısa sürer ve iskemi engellenir (12,26).

2.2.6 Detümesans

Üç aşamada gelişmektedir:

Başlangıç detümesansı: Ejakülasyon veya cinsel uyarımın bitmesinden sonra istirahat fazındaki gibi kavernözal cisim içinde tekrar sempatik sinirlerden salınan noradrenalinin hakimiyeti başlar. Sempatik sistemde artan aktivite, helisin arter tonusunun artmasına ve trabeküler düz kaslarda kasılmaya yol açar. Kapalı bir venöz sisteme rağmen düz kas kontraksiyonu ile geçici bir intrakorporal basınç artışı olur. Arteriyel akım başlangıç düzeyine döner ancak veno-oklüziv mekanizma hala aktiftir.

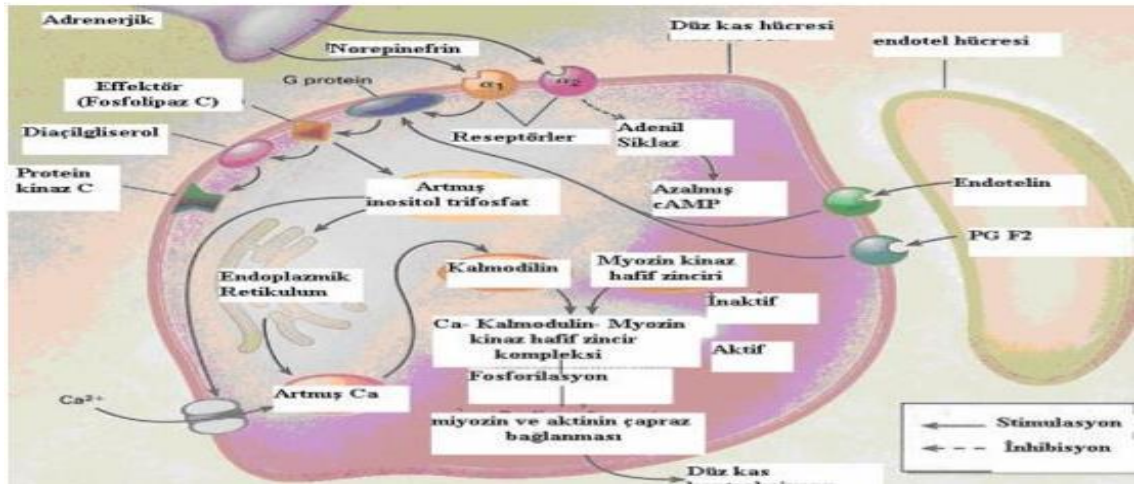
Yavaş detümesans: Arteriyel akım azalarak bazal düzeylere ulaştığında, venöz kanallar yavaşça yeniden açılır. İntrakavernözal basınçta da orta derecede bir azalma vardır.

Hızlı detümesans: İntrakavernözal basınç hızla düşer ve veno-oklüziv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis yeniden flak hale döner (12,20).

2.3 EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Seksüel kontrol merkezi diensefalonda yer almakta olan medial preopticanterior ve dorsal hipotalamik bölgedir (28, 29). Bu bölgeler seksüel motivasyon, davranış ve performansın ana projektal bölgeleridir (11). Bu bölgeleden başlayan uyarı medulla spinaliste üzerinden parasempatik merkeze (S2-4 bölgesine), buradan da pudental sinir ve nevri erigentes aracılığıyla genital bölgeye ulaşır (30). Asetilkolin, ganglionik ileti (nikotik reseptörler aracılığıyla) ve vasküler düz kas gevşemesi (muskarinik reseptörler aracılığıyla) için gereklidir (31). İnsan kavernöz düz kasında ve penil arter çevresinde kolinerjik reseptörlerin varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Asetilkolin, ereksiyon sırasında endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak, dolaylı yolla da düz kasların gevşemesine yol açar (32). Nitrik oksit, vasküler endoteliumda NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (33). Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve

vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin trifosfatı (GTP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür (34, 35). Oluşan cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır. Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek, adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturur. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A'yı aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşer (12,36). Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernozaal düz kaslar ve intrakavernozaal damarlar gevşer. Buna bağlı olarak kavernozaal düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernozaal sinüzoidlere kan dolmaya başlar ve ereksiyon oluşur (Şekil 5). Buna karşın detümesans fazında adrenerjik aktivite (alfa reseptörler) ve endotelin-1 (ET-1) düz kas tonusunu artırır. Sinüzoidal düz kas kontraksiyonu ile birlikte sinüzoidler boşalır. Sempatik sinirlerden salınan norepinefrin ve endotelden salınan endotelin ve PGF₂α, düz kas kasılması için gereken bir dizi yolun başlangıç basamağı olan hücre içi kalsiyumun artmasını sağlamak için, reseptörleri aktive ederler (Dean ve Lue 2005). NO/cGMP mekanizması korpus kavernozaum düz kaslarının gevşemesinde ve penil ereksiyonda major rolü oynamaktadır. cGMP'nin yıkılımını engelleyen fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü sildenafilin de klinik uygulamalarda başarıyla kullanımı bu bulguları desteklemektedir. NO aktivitesinin azaldığı durumlarda ED oluşmaktadır. Bozulmuş NO formasyonu endotel disfonksiyonu ve ED için anahtar patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır (34)(Şekil 5).



Şekil 5. Penis düz kas kontraksiyon mekanizması (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology, 9th edn, Philadelphia, 2007, p. 731).

2.4 EREKTİL DİSFONKSİYON

Eretil disfonksiyon, cinsel aktivite için yeterli ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır (1). ED, fiziksel ve psikososyal olarak hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler(37, 38).

2.4.1 Eretil Disfonksiyon Patofizyolojisi

Eretil disfonksiyon (ED), sürekli ya da tekrarlayıcı olarak cinsel birleşmeye yetecek düzeyde sertleşmenin sağlanamaması veya devam ettirilememesi şeklinde tanımlanmaktadır (1). Eretil disfonksiyon erkek popülasyonda en sık görülen hastalıklardan biridir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (The National Institutes of Health=NIH) 1993'de yayınlanan ED prevalansı verileri, 10-20 milyon erkeğin Eretil disfonksiyona sahip olduğu ki eğer hafif ED si olan hastalar bu gruba dahil edilecek olur ise bu sayının 30 milyon civarına ulaşabileceği belirtilmiştir (1). Massachusetts Male Aging Study (MMAS) bulgularına göre 40-70 yaş arasındaki sıklığı %52 olarak saptanmıştır (2, 3). Avustralya da yapılan bir prevalans çalışması %39 olarak sonuçlanmıştır (39). İsveç'te yapılan bir çalışmada %40 (40) iken Fransa'da yapılan bir çalışmada %27 bulunmuştur (41). Ülkemizde 40-70 yaş grubunda Akkuş ve ark. tarafından yapılan, 1982 erkeğin katıldığı çalışmada Türkiye'deki ED prevalansı % 69,2 olarak bildirilmiştir(4).

Normal eretil fonksiyonun gerektirdiği düzenleyici sistemin varlığını ve koordinasyonunda ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, psikolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin biri veya birkaçında meydana gelen uyumsuzluk ED ye yol açmaktadır. Birçok vakada kombine halde bulunurlar (42). ED sınıflaması için en çok kabul gören sınıflama Uluslararası ED Araştırma Grubu'nun 1999'da yaptığı sınıflandırmadır. Bu sınıflama organik ED; vaskulojenik (arteriojenik, kavernoza, mikst), nörojenik, anatomik, endokrinolojik olmak üzere dört gruptur(43).

2.4.2 Eretil Disfonksiyonun sınıflaması

2.4.2.1 Psikojenik ED: Altta yatan organik bir patoloji olmadan eretil mekanizmaların inhibisyonuna bağlı oluşan ED'dir. Hastaların yalnızca %10-30'unda nedenin psikojenik olduğu saptanmıştır (1, 11, 12). Psikojenik ED, daha çok genç

hastalarda izlenmektedir. Psikojenik ED nedenleri arasında başarısızlığı bekleme ,performans anksiyetesi, eşler arasında iletişim bozukluğu, eşler arasında çekiciliğin kaybı yetersiz cinsel bilgi sayılabilir(11,12).

2.4.2.2 Nörojenik ED: Beyin medulla spinalis, pudental veya kavernöz sinirde oluşan bir patoloji veya kavernöz düz kas reseptörlerindeki bozukluklar nörojenik ED sebebi olabilir. Erektile disfonksiyonun %10-19'unun nörojenik kaynaklı olduğu düşünülmektedir (44). Radikal prostatektomide sinir koruyucu uygulamalar sonrasında iyatrojenik ED sıklığı %100'den %50-30 seviyelerine inmiştir (45). Diyabetik hastalarda görülen ED 'nin nedeni hem nöropatiye bağlı hem de diyabetin meydana getirdiği endotel disfonksiyonuna bağlı NO salınım bozukluğudur (27).

2.4.2.3 Hormonal ED: Gerçekleştirilen çalışmalarda testosteronun seksüel ilgiyi arttırdığı, seksüel aktivite sıklığını arttırdığı ve noktürnal tümesans sıklığını arttırdığı ancak bununla birlikte görsel ya da hayal gücü ile oluşan ereksiyona etkisinin çok az olduğu ya da olmadığı saptanmıştır (46). Ayrıca hipotalamo-hipofizer akstaki bir bozukluk hipogonadizme yol açabilir. Bu patoloji konjenital, tümöral, iyatrojenik veya travmaya bağlı olabilir.

Hipertiroidide dolaşımdaki östrojen seviyesi yükselmesi, hHipotiroidide ise testosteron seviyesinde azalma olurken prolaktin seviyesindeki artma ED ye yol açabilir(27). Hiperprolaktinemi (hipofiz adenomu ya da iyatrojenik) gonotropinlerde baskılanmaya, testosteron seviyesinde düşmeye ve santral sinir sisteminde dopaminerjik yolların bozulmasına bağlı olarak seksüel disfonksiyona neden olabilir(27).

2.4.2.4 Vasküler ED: Venöz oklüzyon yetmezliğinin en sık vasküler patoloji olduğu düşünülmektedir. Arteriyel yetmezlik ve endotelial disfonksiyon da vasküler ED etyolojisinde yer almaktadır.

Arteriyojenik erektil disfonksiyonda temel olarak aterosklerozun neden olduğu penil perfüzyonda bozulma rol oynamaktadır. Arteriyel yetmezlikle birlikte görülebilen yaygın risk faktörleri hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi, diyabet, perineal ya da pelvik künt travma ve pelvik radyasyondur. Aterosklerozu olan ED hastalarının yapılan arteriyografilerinde internal pudental, penil ve kavernöz arterlerde bilateral diffüz tutulum izlenmiştir (47). Sigara içenlerde nikotin hem penisin kan akımını azaltarak

hem de korporal düz kas gevşemesini ve böylece normal venöz oklüzyonu engelleyerek erektil fonksiyonu olumsuz etkileyebilir (48).

Venojenik ED patofizyolojisinde ise kavernöz cisimler içinde kan yeterince tutulamamakta ve ereksiyon gerçekleşmemektedir. Venojenik disfonksiyonlar; konjenital şantlar, konjenital olarak kalın emisser venlerin varlığı, priapizm tedavisi için yapılan veya üretra darlıklarının transüretal tedavisinde oluşan kaverno-spongioz şantlar gibi patolojik venöz kanalların oluşumu, yaşlanma, iskemi, hiperkolesterolemi, Peyronie hastalığı ve psikojenik nedenlere bağlı olarak gelişebilir (49).Korpus kavernosum endoteli başta NO olmak üzere vazoaktif ajanlar salgılama yoluyla komşu düz kasların tonusunu değişime yol açarak ereksiyonun gelişimi ya da inhibisyonunu etkileyebilir. Asetil kolin endoteldeki kolinerjik reseptörleri etkileyerek NO salınımı yoluyla düz kas gevşemesini sağlayabilir (50).

2.4.3 Eretil Disfonksiyon İçin Risk Faktörleri

Eretil disfonksiyon için birçok risk faktörü bulunmaktadır.Kronik hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve böbrek yetmezliği ,cerrahi, travma, ilaç kullanımı, sigara, alkol en sık organik sebeplerdir (5). Son epidemiyolojik veriler potansiyel olarak ilişkili diğer beklenmeyen risk faktörlerini de vurgulamaktadır.Sedef hastalığı, gut artriti ve ankilozan spondilit,nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ,diğer kronik karaciğer hastalıkları, kronik periodontitis, açık açılı glokom, inflamatuvar barsakhastalık ve ardından transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda prostat biyopsisi yine 2019 EAU guideline’da yer alan ED ‘nin daha az beklenen risk faktörleri olarak yer almaktadır(6).

2.4.3.1 Yaşlanma : Başlıca sebep korporal düz kas hücrelerinin apoptozu olarak gösterilmektedir.ED prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır. Bunun yanında yaşlanma ile ortaya çıkan komorbiditeler de seksüel disfonksiyona yol açmaktadır (51).

2.4.3.2 Kronik Hastalıklar: Kronik hastalıklar, doğrudan sinir, damarsal veya hormonal sistemleri etkiler ya da sinüsoidal düz kaslarda mikroskobik düzeyde değişikliklere yol açar. Dolaylı olarak ise, hastanın psikososyal yapısını etkileyip anksiyete, stres ve depresyonunu arttırarak ED’ye neden olur(5).

2.4.3.3 Hipertansiyon: Hem hipertansiyonun oluşturduğu patofizyolojik durumlar hem de anti-hipertansif ilaç kullanımı kendi başına ED oluşumuna sebep olabilmektedir. Bu ilaçların, libido azalması, prolaktin yükselmesi veya santral sinir sistemi depresyonu yaparak ED'ye yol açtıkları düşünülmektedir (11). Bazı araştırmacılar, ED'li olgularda arteriyel fonksiyon ve intima media kalınlıkları ölçümü ile endojen eNOS inhibitörü olan asimetrik dimetil arjininin yüksek düzeyde bulunmasının endotelial disfonksiyonun potansiyel markeri olabileceğini öne sürmüştür (52). Penis dokudaki adrenerjik reseptörlerin ancak %10 kadarı β - adrenerjik'tir ve bu reseptörler relaksasyona katkı sağlar (3). Bu etkinin non-selektif β blokerler ile β -2 reseptörler üzerinden zayıfladığı in vitro olarak gösterilmiştir. Spironolakton, progesteron ve androjen reseptörlerine orta derecede afinite gösteren bir mineralokortikoid reseptör blokeridir ve androjen reseptör blokajı sonucu erektil fonksiyonu bozmaktadır (53).

2.4.3.4 Diyabet: Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda ED oranı %35-75 arasında bildirilmektedir (54,55,56). Etiyolojisi multifaktöriyeldir (54,55,57,58). Damarsal, nörolojik ve farmakolojik faktörler ED oluşmasına neden olabilmektedir (75). ED'li hastalarda, ED'sizlere göre periferik nöropati, mikroanjyopati ve arteriyel yetmezlik insidansı daha yüksektir (55,56). Ayrıca, diyabetik hastalarda hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi ED'ye sebep olabilecek birçok eşlik eden hastalık da daha sık görülmektedir (58). Diyabetik erkek hastalarda ED'nin patofizyolojisinde penis otonomik nöropatinin rolü olduğu birçok indirekt klinik gözlem ve laboratuvar çalışmasında gösterilmiştir. Diyabetik erkeklerde periferik nöropati varsa sıklıkla ED de gözlenmektedir (55). DM + periferik nöropatisi olan erkeklerde, periferik nöropatisi olmayan diyabetli erkeklere göre ED insidansı önemli ölçüde yüksektir (58, 59). Bununla beraber, ED, otonomik nöropatinin en sık karşılaşılan belirtilerinden biridir. Çalışmalar, ED'nin gelişiminde nöropatinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (71).

Diyabet, kan şekerinin regülasyonuna ve süresine bağlı olarak artmış mikro ve makroanjyopati ile birliktedir. DM ve sigara içimi, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi major aterosklerotik risk faktörlerinin birlikteliği bulunabilmekte ve endotel fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilmektedir (60, 61, 62). Komplike olmamış diyabeti olan hastalarda, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı olan

hastalarda bile endotel bağımlı damar genişlemesinin tam olarak gerçekleşmediği gösterilmiştir (63,64).

2.4.3.5 Kronik renal yetmezlik: Bu gruptaki hastalarda ED oranı %40-60 olarak bildirilmiştir. ED, diyaliz öncesi veya diyaliz başladıktan sonraki dönemde ortaya çıkabilir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliği etken olarak düşünülmektedir (64).

2.4.3.6 Nörolojik hastalıklar: Erektile disfonksiyon serebrovasküler olaylar, beyin ve spinal kord tümörleri, epilepsi, multipl skleroz, parkinson gibi hastalıklarda sık görülmektedir.

2.4.3.7 Hormonal Nedenler: Bu grupta en sık görülen neden hipogonadizmdir. Hiperprolaktinoma, hipotiroidizm ve hipertiroidizm ED'ye sebep olan diğer hormonal hastalıklardır(65).

2.4.3.8 İlaçlar: İlaçlara bağlı ED insidansı %25 civarındadır. Antihipertansifler, diüretikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, hormonal ilaçlar, H2 antagonistlerinin ED'ye neden olduğu düşünülmektedir(5,26).

2.4.3.9 Sigara: Sigara kullanımı endotel hasarı nedeniyle düz kas relaksasyonunu inhibe etmektedir. ED, sigara içenlerde 2 kat daha fazla görülmektedir. Daha önce sigara içip bırakmış kişilerde ED prevalansı hiç sigara içmemiş olanlara yakındır ve sigaranın bırakılması ile ED gerilemektedir (66).

2.4.3.10 Alkol: Uzun süreli alkol kullanımının intrapenil sinir iletimi mekanizmasına zarar verdiği düşünülmektedir. Alkol tüketimi sonucunda karaciğer yetmezliğine ikincil olarak artan östrojen düzeyi de ED riskini artırır(26).

2.4.3.11 Cerrahi: TURP operasyonu sonrası %4-13.5, mesane boynu insizyonu sonrası %4,6 ve retropubik prostatektomi yapılanların ise %15,6'sında ED gelişebileceği bildirilmiştir(67,68). Rektal cerrahi sonrası periferik sinirler veya superior hipogastrik pleksusun etkilenmesi de %30-60 oranlarında erektil disfonksiyona sebep olmaktadır (69).

2.4.4 Erektıl Disfonksiyonun Derecelendirilmesi

Seksüel yeterlilik performans ve doyum düzeyini değerlendirmek için geliştirilen testlerden en sık kullanılanlar Rosen ve arkadaşları tarafından 1997' de hazırlanan International Index of Erectile Function (IIEF) ve O'Leary ve arkadaşları tarafından 1995' de hazırlanan Brief Male Sexual Function Inventory testleridir(70,71). Rosen ve arkadaşları IIEF-15'in 5 sorudan oluşan pratik hali geliştirilmiştir (72). Turunç ve arkadaşları 2007 senesinde IIEF-5'I Türkçe versiyonuna çevirmiş ve geçerlilik araştırmasını yapmışlardır(73). IIEF ve diğer sorgulama yöntemlerinin zayıf yönü organik ve psikojenik ED arasında ayırım yapamamasıdır.

2.4.5 Erektıl Disfonksiyonun Tedavisi

ED, biyo-psiko-sosyal perspektifte değerlendirme ardından medikal, cerrahi ve psikoseksüel metotlardan yararlanılarak tedavi edilir.Tedavi seçiminden önce hastanın ayrıntılı seksüel, medikal ve psikolojik değerlendirilmesi yapılmalıdır. Tedavide açmacın tam rijit bir ereksiyon olmadığı; tatmin edici bir cinsel yaşam olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. ED'ye yol açan sebepler araştırıldıktan sonra hastanın sosyokültürel seviyesi,yaşı ve beklentileri değerlendirilir ; tedavi seçeneğine hekim ve hasta beraberce karar verir.

ED tedavisi belirlenirken atılması gereken temel adımlar; risk faktörlerinin belirlenmesi ,psiko-sosyal faktörlerin tespiti ,hormon seviye değerlendirilmesi ,medikal tedavi planı oluşturulması ,cerrahi tedavi ,cinsel eğitim ve terapi ve son olarak tedavi takibidir (74).

2.4.5.1 Medikal Tedavi

Oral tedaviler

Günümüzde ilk basamak tedavi PDE5 inhibitörleridir. Sildenafil, vardenafil, tadalafil, and avanafil başlıca etken maddelerdir. Bu etkenler PDE5 adlı enzimi korpus kavernozumun düz kası içerisinde inhibe ederek seksüel uyarı boyunca salınan NO yıkılımını engeller ve böylece cGMP yolağını kolaylaştırır. PDE5 inhibitörleri ereksiyonu başlatmaz; ereksiyonu başlatan penil sinir uçlarından salınan NO dur.PDE5'ler başlamış olan ereksiyonu kolaylaştırmakla görevlidirler. Bu yüzden

parasempatik kavernoal sinir hasarı söz konusu olan diyabetik hastalarda, pelvik cerrahi nedeniyle sinir demetleri travmasında bu ilaçlar etkinliğini gösteremez.

Diğer oral ajanlar Yohimbin (presnaptik α_2 -adrenerejik reseptör antagonisti), Apomorfın (santral dopamin reseptör agonisti) merkezi sinir sisteminde etkili olan başarıları kısıtlı etken maddeleridir(75).

Hormonoterapi

Hipogonadizm ve hiperprolaktinemi uygun tedavi ile en iyi sonuç alınan grubu oluşturmaktadır. Hormonal tedavide nümüzde kullanılan preparatlar; testosteron, DHEA/DHEA-S ve bromokriptindir (76).

Intraüretral Tedavi

İntraüretral alprostadilin özel bir formülasyonu (125-1000 μ g) 1994 yılında ED hastalarında kullanım için onay almıştır. %50'ye yaklaşan ereksiyon cevabı alınmış ve başarı sağlanan hastaların %70 oranında cinsel birleşme başarısı da gösterdiği bildirilmiştir. Yüksek yan etki oranları nedeniyle bu tedavi ikinci basamak tedaviler içerisinde yer almaktadır(77).

İntrakavernozal Farmakoterapi

ED'nin intrakavernozal tedavisinde papaverin, fentolamin ve PGE-1 gibi üç vazoaaktif ajan kullanılmaktadır. ED'nin hem tanı hem tedavisinde kullanılabilir (78). Başarı oranı %65 civarındadır. En sık yan etkileri; uzamış ereksiyon, ağrılı ereksiyon ve erektil dokunun fibrozisidir.

Papaverin: Non-selektif olarak fosfodiesteraz enzim (tip 1-10) inhibisyonu yaparak, cAMP veya cGMP'yi artırır. L-tip kalsiyum kanallarını kapatarak, hücre içi kalsiyum düzeyini düşürür. Ayrıca, anjiotensin II sekresyonunu inhibe ederek düz kas tonusunu da azaltır (78,79).

Fentolamin: Non-selektif alfa1-2 adrenoreseptör blokeridir, pre ve postsinaptik alfa adrenoreseptörler üzerinden etki eder.

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

2.4.5.2 Vakum cihazları: Noninvaziv olması açısından avantajlıdır ancak zaman harcanması ve el becerisi gerektirmesi açısından dezavantajlı bir yöntemdir. %10-15 oranında peniste ekimoza neden olabilmektedir. Bu cihaz ile %90 a yakın başarı tespit edilmiştir.

2.4.5.3 Cerrahi Tedavi:

Vasküler cerrahi

Amaç gerekli arteriyel yapıyı ve gerekli veno-oklüziv mekanizmayı sağlamaktır. Teorik olarak 3 ana amacı vardır.

1. Penil arteriyel revaskülarizasyon

Sigara ,diyabet gibi risk faktörleri bulunmayan arteriyel yetmezliği doppler ile gösterilmiş genellikle 50 yaş altı hastalarda uygundur. En sık epigastrik arter ile dorsal penil arter arası anastomozlar uygulanır.

2. Venöz kaçakları onarmak

Dorsal ven ligasyonu

3. Pek çok hastada 2 patoloji birden olduğundan beraber düzeltmek

Sonuçlar çok tatmin edici olmamakla birlikte iyi eller tarafından seçilmiş hasta grubunda uygulanmalıdır. Sadece venöz kaçağı olan hastalarda daha etkilidir(74).

Penil protezler

Birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda son seçenek olarak değerlendirilmektedir. Semi-rijit, mekanik, tek ve çok parçalı hidrolik olarak sınıflandırılabilirler. Günümüzde en fazla semi-rijit ve inflatable (şişirilebilen) penil protezler kullanılmaktadır.Semi-rijit protezlerde silindirler her bir korpus kavernozum içinde oluşturulan boşluklara yerleştirilirken, inflatable protezlerde ise 1,2 ve 3 parçalı oluşuna göre kavernoöz cisimler, skrotum ve batın ön duvarına yerleştirilirler(81). Protez

implantasyonunun en önemli komplikasyonları enfeksiyon, mekanik bozukluk, erozyon ve ağrıdır (80).

2.5 NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.5.1. Etyoloji

Obezite(özellikle santral obezite),diyabet,dislipidemiler,insülin direnci ve metabolik sendromun nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir(82,85,88).NAYKH hiperinsülinemi ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir(84).NAYKH kompleks ve multisistemik bir hastalık olup genetik,çevresel ve metabolik faktörler etyolojide rol oynar(84).NAYKH metabolik sendromun karaciğerde kendini göstermesi olarak da bilinir(85).

2.5.2. Epidemiyoloji

NAYKH insidansı özellikle Batı ülkelerinde artış göstermektedir.Obezitenin artması,çocukluk çağı obezite insidansının artması,sedanter yaşam,fast-food tüketimi bu artışa katkıda bulunmaktadır(82).NAYKH 'nın global prevalansı %25 'tir(83,84,85,92).Güncel bir metaanalizde NAYKH en sık olarak %31.8 prevalansla Orta Doğu'da ,takiben %30.4 prevalansla Güney Amerika'da ; en düşük prevalansla Afrika'da (%13.5) tespit edilmiştir(83,84).Ayrıca NAYKH prevalansı Asya,Avrupa ve Kuzey Amerika'da sırasıyla %27.4, %23.7 ve %24.1 olarak bulunmuştur(83).NAYKH prevalansı bölge,yaş,etnisite ve sosyo-ekonomik düzeye göre farklılık gösterir(84).Ayrıca NAYKH prevalansı Tip 2 DM,obezite ve metabolik sendrom ile paralellik göstermektedir(84).NAYKH prevalansı obez hastalarda %80-90,diabetiklerde %30-50,hiperlipidemi hastalarında %90 'lara varmaktadır(84,85).NAYKH erkeklerde kadınlardan daha sık görülür(84).Çocuklarda NAYKH prevalansı %3-10'dur.ABD'deki genç nüfusun yaklaşık %25'inde NAYKH görülmektedir(84) ve2030 yılında genel popülasyonda 100 milyon insanda NAYKH gelişeceği öngörülmektedir(94).

NAYKH daha çok 4. ve 5. dekattaki insanları etkilemektedir.NAYKH 21.yüzyılın pandemik karaciğer hastalığıdır ve dünya çapında 1 milyar insanda NAYKH olduğu tahmin edilmektedir(88).

2.5.3. Risk Faktörleri

İleri yaş,etnisite,erkek cinsiyet,ailesel yatkınlık,obezite,insülin direnci,diabet,dislipidemiler,intestinal mikrobiota,obstrüktik uyku apnesi sendromu,metabolik sendrom,oksidatif stres,Batı tipi beslene NAYKH için en bilinen risk faktörlerini oluşturmaktadır(83,97).

2.5.4. Patofizyoloji

NAYKH patogenezi tam olarak anlaşılammış olsa da pek çok hipotez öne sürülmüştür.1998'de Day ve James "iki -darbe " modelini öne sürmüşlerdir(82,84,85,90).İlk darbe, steatoz gelişimine yol açan hepatositlerin sitoplazmasında trigliserit olan yağ damlacıklarının birikmesine yol açan insülin direncinden kaynaklanır. İnsülin direnci, serbest yağ asidinin ve trigliseritlerin karaciğere aşırı verilmesine ve birikmesine ve atılımın azalmasına neden olur. Bu durum, oksidatif stres ve sitokin kaynaklı hasarın ikinci darbeden sonra moleküler ve metabolik karaciğer bozuklukları geliştirme olasılığını arttırır(84,85).Ayrıca, aşırı karbonhidrat alımı karaciğerde yağ asidi sentezi için bir uyarıcıdır(82).

Hepatosellüler hasara neden olan ikinci darbe çok faktörlüdür. Karaciğerdeki aşırı yağ asitleri karaciğeri hasara karşı daha savunmasız hale getirir. Peroksisomal yağ asidi oksidasyonu, mitokondriyal solunum zincirinden ROS üretimi, yağ asitlerinin sitokrom P450 metabolizması, bağırsaktan derive alkolün hepatik metabolizmasının hepatosit hasarına neden olduğu varsayılır(82). Obezite ayrıca, adipoz doku, leptin, TNF-alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörleri serbest bıraktığından hepatosit hasarına neden olan ikinci darbeye katkıda bulunur.Balonlaşmaya maruz kalan hepatositler, sitoskeletal agregasyon, apoptoz ve nekroz insülin direnci aynı zamanda ikinci darbenin bir parçasıdır(82). Hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonunun neden olduğu sinüzoidal kollajen birikimi ve duktüler proliferasyonun neden olduğu portal fibrozisi, NASH'ın gelişmesine ve ilerlemesine yol açar. Bu değişiklikler, artık steatozun NASH'a ilerlemesine ve ilerleyici fibrozise neden olduğuna inanılan insülin direnci ile

koreledir(82). İnflamasyon ve doğal immünite, metabolik homeostaz, lipotoksisite,hücre ölümü, fibrogenez bu süreçte yer alan mekanizmalardır(84,95).

Özetle;trigliseritler ve serbest yağ asitleri (FFA'lar), karaciğer parankimi içine giriş ve sentezleri ile karaciğerden çıkış ve β -oksidasyon süreçleri arasındaki dengesizlik nedeniyle hepatositlerde birikir. Bu lipid birikimi karaciğeri yaralanmaya karşı daha hassas hale getirir(97). Sonuçta, inflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi ikinci darbe proseslerinin yanı sıra adipokinler ve bağırsaktan derive endotoksinler gibi maddelerden dolayı hepatosit hasarı meydana gelir(97). Hem hiperinsülinemi, hem de insülin direnci, NAYKH'nin gelişiminde kilit anahtarlar olup, esas olarak ilk darbe koşullarına katkıda bulunur. Obezite ayrıca FFA'ların karaciğere olan akışını artırır ve NAYKH 'ye katkıda bulunur. Artmış abdominal obezite, tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa, interlökin-6 ve C-reaktif protein gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde artışa ve anti-inflamatuvar adipokin ve adiponektin seviyelerinde almaya neden olur. Bu dengesiz inflamatuvar ortam NAYKH 'nin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunur(97).

2.5.5. Histopatoloji

NAYKH 'nın histolojik spektrumu, basit steatozdan steatohepatite kadar fibroz ve siroz arasında değişmektedir. Yağlı karaciğer veya steatoz, karaciğer biyopsisinde hepatositlerin% 5'inden fazlasında ektopik lipid damlacıkları mevcutsa dikkate alınır(88). Karaciğer biyopsisi tanı için altın standarttır ve NASH ile basit steatoz arasında ayırım yapmak için ek bir avantaj sağlar, böylece prognoz hakkında yararlı bilgiler sağlayan ve NAYKH 'nin klinik yönetimini etkileyebilen fibrozis derecesinin evrelemesine izin verir(87).

NAYKH 'deki histolojik değişiklikler temel olarak parankimaldir ve perivenüler yerleşimlerde görülür, ancak portal ve periportal lezyonlar da mevcut olabilir. Basit steatoz genellikle makrovesikülerdir, hepatositler içinde trigliseritlerin birikmesinden kaynaklanır .NASH, genellikle karışık bir mononükleer ve nötrofil infiltrasyonundan oluşan lobüler inflamasyon kanıtı gerektirir(87). Ek olarak, hepatosit balonculuğu, nekroz ve Mallory hiyalin mevcut olabilir(87,88).Mitokondriyal anormallikler NASH'da da görülebilir, ancak nadiren basit steatozda görülür(87). Hastalık ilerledikçe, steatoz ve enflamasyonun tipik histolojik özellikleri sıklıkla

kaybolur ve sirozlu hastalarda tamamen yok olabilir(87,88). T1DM hastalarında NAYKH 'nin karakteristik diğer histolojik bulguları diyabetik hepatoskleroz ve glikojenik hepatopatiyi içerir.

NAYKH Aktivite Skoru (NAS), Kleiner ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur ve klinik çalışmalarda steatozu NASH'dan ayırmak için NAYKH 'nin histolojik değerlendirmesinde kullanılır(87,88). NAS, steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatosit balonunun derecesine dayalı bir bileşik skor sağlar. 5'ten büyük veya 5'e eşit bir puan NASH'ı temsil etme olasılığı yüksektir, 0-2 puanının NASH'ı temsil etmesi muhtemel değildir ve 3 veya 4'ün puanı belirsizdir. NAS, fibrozis içermez ve fibrozis, 0 (fibrozis yok) ile 4 (siroz) arasında bir ölçekte ayrı ayrı rapor edilir. Bununla birlikte, karaciğer biyopsisinin değerlendirilmesine dayanan kesin karaciğer steatoz teşhisinin, terapötik denemeler sırasında NAYKH 'deki değişiklikleri ölçmek için bir araç olarak geliştirilen semikantitatif NAS'ın eşik değerleriyle her zaman ilişkili olmadığı not edilmelidir(87). Daha yakın zamanda, Bedossa ve arkadaşları NASH tanısı için art arda steatoz, balon ve lobüler inflamasyon içeren farklı bir skor, steatoz aktivitesi fibrozis(SAF) skoru önermişlerdir(88,101).

2.5.6. Tanı

NAYKH teşhisi alkol tüketimi yokluğunda, hepatik steatozun diğer nedenleri ve bir arada bulunan karaciğer hastalıkları olmaksızın hepatik steatozun gösterilmesine dayanır(83,89). Abdomen görüntülemelerinin kullanımı NAYKH 'yi teşhis etmek için kullanılabilir, böylece karaciğer biyopsileri gibi invaziv prosedürlere olan ihtiyacı sınırlandırır. Bununla birlikte, basit steatoz ve NASH arasında ayırım yaparken karaciğer biyopsisi faydalıdır(83,88). Bu nedenle, karaciğer biyopsisi, hastalık ilerlemesi riskinin belirlenmesine ve daha sonra NAYKH tedavisine yardımcı olabilir.

NAYKH genellikle, artmış karaciğer enzimleri veya ultrason ile tanımlanan steatozun yanlışlıkla keşfedilmesine dayanan asemptomatik hastalarda teşhis edilir(85,88). NAYKH için tedaviye başlamadan önce, hastanın detaylı bir kişisel ve aile öyküsü, yaşam tarzı ve alkol tüketimi üzerinde durularak toplanmalıdır. Ek olarak, karaciğer hastalığının viral, genetik ve otoimmün nedenlerinin ve bir dizi laboratuvar testinin yanı sıra tam bir fizik muayene de yapılmalıdır. İlk değerlendirmede, alkol tüketimini dışlamak çok önemlidir. Boy, kilo, bel-kalça oranı ve kan basıncı ölçümü de

dahil olmak üzere tam bir fizik muayene yapılması gereklidir. Hastaların çoğunun klinik semptomları yoktur, oysa az sayıda hastada yorgunluk, halsizlik ve sağ kostal sınırın altında ağrı gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir(85). Fizik muayenede sıklıkla hepatomegali bulunur ve splenomegali nadir görülen bir bulgudur. Artmış serum aspartat aminotransferaz(AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri karaciğer hasarı için bir marker olarak kullanılır. NASH'li hastaların hemen hemen yarısında normal ALT değerlerinin bulunduğunu ve bu nedenle NASH ve fibrozu dışlamadığını unutmamak gerekir(85).

Basit steatoz ve NASH arasında ayırım yaparken karaciğer biyopsisi yararlıdır ancak klinik pratikte , biyolojik belirteç panellerinin değerlendirilmesi ve görüntüleme dahil olmak üzere invaziv olmayan yöntemler, NAYKH teşhisi için biyopsi yerine yaygın olarak uygulanır(83,94).

2.5.6.1.Noninvaziv Yöntemler

2.5.6.1.1. Serum Belirteçleri ve Belirteç Panelleri

Görüntüleme yöntemlerine ek olarak, serum biyobelirteçleri NAYKH tanısı için uygun ve etkili olan invazif olmayan araçlardır; görüntüleme araçları bulunmadığında teşhis araçları olarak kullanılabilirler(84). Steatoz,inflamasyon ve fibrozis dahil NAYKH 'nin farklı evreleri, serumda tespit edilebilecek ve hastalık ilerlemesini teşhis ve tahmin etmek için biyobelirteçler olarak kullanılan çok sayıda hormonal ve moleküler bozuklukları içerir(84).

Aminotransaminaz (ALT), karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için kronik karaciğer hastalığının en sık kullanılan biyolojik belirleyicisidir(84). Bununla birlikte, NAYKH 'de, ALT seviyesi tek başına sınırlı bilgi sağlar ve düşük özgüllüğü nedeniyle zayıf bir prediktif değeri vardır(84).Karaciğer enzimleri hastaların çoğunda normal olmasına rağmen, hafif yükselmiş serum aminotransferazlar, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında primer anormallik olarak öne çıkar(82,86). AST'nin ALT'ye oranı 1'den azdır(82,86). AST / ALT oranının 1'den büyük olması, siroz veya gizli alkol tüketimine ilerleme olduğunu gösterir; bununla birlikte, serum aminotransferaz değerleri hastalık süresince değişkenlik gösterir(86). Ayrıca, normal aminotransferazlı NAYKH hastaları, basit steatozdan siroza kadar tüm histopatolojik anormallikleri gösterebilir(86).GGT, NAYKH 'de yükseldiğinde, artmış mortalite

belirteci olabilir. Ne yazık ki, serum karaciğer testleri ile nekroinflamatuvar aktivite veya evreler arasında iyi bir ilişki yoktur(86). Hepatik sentetik fonksiyon bozukluğu nedeniyle hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, trombositopeni ve uzamış protrombin zamanı hastalığının ilerlemesi ile birlikte görülebilir(82).Ferritin genellikle yükselir ve artan steatoz ve iltihaplanma veya fibrozisin ciddiyetini gösterebilir(86). Bir çok inflamatuvar belirteç ve mediatör; tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin - 6 (IL - 6), IL - 8 ve C - reaktif protein (CRP) dahil olmak üzere NASH'ın biyolojik belirteçleri olarak işlev görebilir(84).

Fatty liver index (FLI): FLI, NAYKH 'yi tanımlamak için vücut kitle indeksi (BMI), bel çevresi, trigliseritler ve gama-glutamil transferazdan oluşan ve 0 ve 100 arasında değişen toplam bir skor içeren yaygın bir biyobelirteç panelidir(84,88,94).

Hepatic steatosis index (HSI): HSI, BMI, diyabetten ve alanin transaminaz (ALT) / aspartat transaminaz (AST) oranından oluşan bir biyobelirteç panelidir(84,94).

SteatoTest: SteatoTest, 10 adet biyokimyasal test, yaş, cinsiyet ve BMI'den oluşan bir biyobelirteç panelidir(84,94).

NAFLD Fibrosis Score: Fibrozis ve hatta prognostik uygulamalar için iyi bir prediktif değeri olan basit bir testtir(84,88). Yaş, glisemi, BMI, trombosit sayısı, albümin ve AST / ALT oranını içerir(85,88).

2.5.6.1.2. Görüntüleme

Ultrasonografi(USG): USG klinik uygulamada, tipik hiperekojenik karaciğer görünümü ile, NAYKH şüphesi olan kişilerde en yaygın olarak kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemidir(84,88,94). Mekanizma, hepatik steatozda lipid veziküllerin hücre içi birikiminden kaynaklanan ekojenitedir(84).Orta ila şiddetli steatoz için% 85 duyarlılığına ve% 94 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir(83,89,94). Buna karşılık USG, morbid obezite bulunan bireylerde ve % 20-30'dan az steatozu olanlarda steatozu tespit edemeyebilir(83,88,89,94). Ek olarak, hepatik steatoz değerlendirmesi için USG'nin doğruluğu, şiddetli fibrozis varlığı ve gözlemciler arası farklılıklardan etkilenir(83,89).USG, kontrast ilişkili risk oluşturmayan ve hastalar tarafından daha invaziv yöntemlere göre tercih edilen invaziv olmayan bir yöntemdir(83).Mevcut kılavuzlarda orta ve şiddetli steatoz teşhisi için USG hala

önerilmektedir(94). Karaciğer yağlanması'nın USG bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir(91)(Tablo 1).

Tablo 1. Karaciğer yağlanması'nın USG bulguları ve Grade'leri

Grade I	Hafif diffüz ekojenite artışı ile birlikte, diyafragm ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir
Grade II	Orta derecede ekojenite artışı mevcuttur ; intrahepatik damar duvarları ile diyafragm görüntüsünde hafif silinme vardır
Grade III	Eko artışı belirgindir, sağ lob posterioru ,diyafragm, intrahepatik damar duvarları görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur

Bilgisayarlı Tomografi (CT): Kontrastsız CT , karaciğerdeki atenüasyonun hepatik yağ içeriği ile ters ilişkili olduğu gerçeğine dayanarak 1970'ten beri yağlı karaciğerin şiddetini değerlendirmek için kullanılmıştır(94). Normal karaciğer, 50-65 HU(Hounsfield Unit) atenüasyon değerine ve dalağa göre 8-10 HU daha yüksek atenüasyona sahiptir. Bununla birlikte, yağ infiltrasyonu meydana geldiğinde karaciğerin atenüasyon değeri 40 HU altına düşebilir ve CT kullanılabilir(84,94).Kontrastsız CT, yağlı karaciğeri değerlendirmede USG'den daha iyi bir performans sergilerken,% 100'lük bir özgüllük elde eder ve daha yüksek hepatik steatoz(>% 30) derecelerinin teşhisi için% 82 duyarlılık sağlar(94). CT, hepatik steatozun değerlendirilmesinde daha etkili olmasına rağmen,radyasyon maruziyeti nedeniyle ve hafif-orta dereceli hepatik steatoz açısından yetersiz doğruluk sağladığı ve daha pahalı olduğu için klinik kullanımı sınırlıdır(83,3,88 ,94).

Kontrollü Atenüasyon Parametresi(CAP): Kontrollü Atenüasyon Parametresi (CAP) hepatik yağdan kaynaklanan ultrason atenüasyon derecesini ölçmek için titreşim kontrollü elastografi ile ultrason kullanır(89).Ultrasonik sinyallere dayanan bir parametre olan CAP, 100-400 dB / m değerinde bir M probu (3.5 MHz) ile FibroScan® tarafından ölçülür(84,94). CAP hafif steatozda ve operatör bağımlılığı nedeniyle düşük bir hassasiyetle sınırlıdır. Geçici elastografi ekipmanını kullanan ve fibrozisten etkilenmeyen bu yöntem umut vericidir(88,94). Ultrason ile ,doğrulukta ilave yararı henüz doğru bir şekilde değerlendirilmese de, daha düşük steatoz seviyeleri için daha duyarlı görünmektedir(88).Birkaç çalışmada, CAP steatozu ölçmek için ¹H-

MRS ile karşılaştırılmıştır ve gelecekte CAP'ın steatoz değerlendirmesinde rolünü daha fazla araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(94).

Manyetik Rezonans Temelli Yöntemler: Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), karşı faz veya yağ doygunluğu üzerindeki sinyal yoğunluğu farkları ile steatozu belirler. MRI teknikleri hepatik steatozu saptamada oldukça hassastır (89).MRG kaynaklı proton yoğunluklu yağ fraksiyonu (MRG-PDFF) hepatik steatozun değerlendirilmesinde sağlam, invaziv olmayan MRG bazlı bir yöntemdir (94). Karaciğerdeki tüm protonları bölerek steatoz miktarını ölçmek için karaciğerdeki yağla birleşen MRI-visible protonları kullanır(89,94).Tang ve arkadaşları, MRG-PDFF'nin yaş, cinsiyet, diğer NASH parametreleri ve NASH tanısından bağımsız olarak, NASH-CRN derecesine ($\rho = 0.69$, $P < 0.001$) göre histolojik steatoz derecesi ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(102).

¹H-MRS(proton-magnetic resonance spectroscopy) karaciğerin kimyasal bileşimlerini doğrudan ölçen, MR tabanlı başka bir tekniktir(84,94). ¹H-MRS'nin steatoz değerlendirmesinde biyopsi ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ve ≥ 5 karaciğer yağ içeriğinin teşhisinde % 80 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir(94). Nasr ve arkadaşları , ¹H-MRS'nin % 3'lük bir PDFF cut-off değeri ile % 100'lük bir özgüllüğe ve% 79'luk bir duyarlılığa; %2'lik bir PDFF cut-off değeri ile de % 94'lük bir özgüllük ve % 87'si olan duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir(103). NAYKH 'de, ¹H - MRS, trigliseritlerin spektral peak tespitinde kullanılır(84). Mükemmel doğruluk ve hassasiyet göstermekle birlikte maliyeti yüksektir(84,88). ¹H - MRS, çok düşük yağ miktarlarını saptayabilir ve genel popülasyonlarda NAYKH prevalansını belirlemek için kullanılabilir.

MR difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), su protonlarının dağınık ve doku perfüzyonu hareketini ölçer,karaciğer yağ içeriğini değerlendirmek için umut vaat eden bir başka araç olarak kabul edilir(94).Faz ve faz dışı görüntülemeye MRS ve dual eko ile karşılaştırıldığında steatozun saptanmasında zayıf performans gösterir(94). Bu nedenle, DWI'nın gelecekteki performansını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Elastografi ultrasonografi çalışma prensibine dayanır ve karaciğerin sertliğini ölçer(83). NAYKH için dört farklı tip cihaz kullanılmaktadır: titreşim kontrollü

transient elastografi(VCTE; FibroScan), akustik radyasyon kuvveti impulsu (ARFI), 2D kayma dalgası elastografisi (2D SWE) ve manyetik rezonans elastografisi (MRE)(84,88,94).

2.5.6.2. İnvaziv Yöntemler

Biyopsi

Basit steatoz ve NASH arasında ayırım yaparken bir karaciğer biyopsisi faydalıdır. Bu nedenle, karaciğer biyopsisi, hastalık ilerlemesi riskinin belirlenmesine ve daha sonra NAYKH tedavisine yardımcı olabilir(83,95). Araştırmalar, non-invaziv karaciğer fibrozis markerlarının, fibrozis ve hafif fibrozis yokluğunu ileri bridging fibrozisi veya sirozdan ayırt edebileceğini göstermiştir. Ancak invaziv olmayan testler, orta veya orta dereceli fibrozisi güvenilir şekilde saptama kabiliyetinden yoksundur ve hepatik hasarın derecesini belirlemede faydalı değildir(83). Bu nedenle, karaciğer biyopsisi NAYKH tanısı koyulurken ve ileri fibrozisi değerlendirirken altın standart test olmaya devam etmektedir ve invaziv olmayan testlere rağmen tanı belirsiz kaldığında göz önünde bulundurulmalıdır(83,84,85,88). İnvaziv olması , örnekleme değişkenliği, yüksek maliyet ve morbidite riskleri karaciğer biyopsisinin yaygın olarak kullanılmasını sınırlamaktadır(84).Dolayısıyla, biyopsi büyük popülasyonlarda tarama yöntemi olarak kullanılamaz.

Özet olarak, NAYKH tanısı uygun noninvaziv serolojik testler ve görüntüleme yöntemlerinin birleştirilmesi ile yapılabilir ve karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyacın azaltılmasına yardımcı olabilir.

2.5.7. Tedavi

NAYKH patogenezinin anlaşılmasında son yıllarda ilerlemeler kaydedilmesine rağmen,efektif NAYKH tedavileri henüz gelişim aşamasındadır.Hayat tarzı değişiklikleri en çok önerilen NAYKH tedavisinde en etkili yol olarak öne çıkmaktadır(84).Son evre NAYKH hastalarında karaciğer nakli yapılabilirken,morbid obez NAYKH hastalarında bariatrik cerrahi gündeme gelebilmektedir(84,88).

2.5.7.1. Hayat Tarzı Değişiklikleri

Kilo kontrolü,diet destek ürünleri,yüksek fruktoz içeren besinlerden kaçınma,Akdeniz tipi beslenme,egzersiz ile yapılabilecek hayat tarzındaki değişiklikler önerilmektedir(84,88,89).

2.5.7.2. Medikal Tedaviler

NAYKH için spesifik olarak onay almamış ancak NAYKH tedavisinde kullanılan pek çok ajan bulunmaktadır(89,96). Pioglitazon tip2 DM tedavisinde kullanılan bir ajandır. Pioglitazon, hem adipoz doku metabolizmasını hem de inflamasyonu hedefler ve transkripsiyon faktörü peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama (PPAR γ) ile etki eder(89,93,96). Pioglitazon, yağ asitlerinin adipositler tarafından daha fazla alınımını sağlayarak karaciğer steatozunu azaltır ve bu nedenle yağ asitlerinin karaciğer gibi diğer organlara akışını azaltır ve inflamasyonda,yağlanmada ve biyokimyasal parametrelerde iyileşme sağlar(84,85,89).Pioglitazon ayrıca antisteatojenik ve insülin duyarlılık özelliklerine sahip bir adipokin olan adiponektinin upregülasyonundan sorumludur(89).

NAYKH 'nin patogenezinin, iltihaplanma ve hepatosit hasarına katkıda bulunan oksidatif stres içerdiği düşünülmektedir.Vitamin E' nin antioksidan ve antienflamatuvar etkileri göz önüne alındığında, terapötik bir ajan olarak rolü araştırılmıştır(89). Çalışmalar, genellikle aminotransferaz seviyelerinde bir düşüşün eşlik ettiği, steatoz, inflamasyon ve hepatosit balonlarında bir iyileşme göstermiştir(88,89). Halen biyopsi ile kanıtlanmış NASH'lı seçilmiş hastalar için E vitamini tedavi seçeneği olarak önerilmektedir(89,96).

Liraglutide, T2DM'yi tedavi etmek için kullanılan en iyi bilinen GLP - 1 reseptör antagonistlerinden biridir(84,89,96). Liraglutide, ALT düzeylerinde, steatozda ve ballooning 'de önemli ölçüde iyileştirme sağlar, ancak inflamasyonda etkisi belirgin değildir, kilo kaybına neden olmaz(96).Liraglutid NAYKH tedavisinde ümit veren ajanlardandır(89).

Glitazon,vitamin E ve liraglutid etkileri histolojik olarak kanıtlanmış ajanlardır(96).

Omega-3 yağ asitleri yapılan bazı çalışmalarda etkisi ortaya net olarak konmasa da ümit vaat etmektedir(96).Obeticholic acid (OCA), elafibranol, selonsertib ve cenicriviroc dahil olmak üzere birçok farmasötik ajan, NAYKH tedavisinde potansiyel rollerini değerlendirmek için şu anda randomize kontrollü çalışmaların faz III aşamasındadır(84,89).Ayrıca NAYKH metabolizmasına yönelik olarak asetil koenzimA karboksilaz inhibitörü, farnesoid X receptorleri agonistleri, glucagonlike peptide 1 (GLP-1) receptor antagonistleri,troid hormone reseptörü beta (THR- β),metformin,statinler;orlistat;oksidatif strese yönelik olarak pentoksifilin,resveratrol, curcumin ve sulforaphane;hücre hasarı ve inflamasyona yönelik CCR Receptor Antagonisleri,ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1)inhibitörleri,TAK1(TGF β -activated kinase 1)inhibitörleri,kaspaz inhibitörü;fibroze yönelik ise galektin-3 inhibitörü, Lizil oksidaz homolog 2 (LOXL2) inhibitörü,lökotrien reseptör antagonisti NAYKH tedavisinde gelecek için ümit veren çalışmalarda yer alan ajanlardır(84,89,93,96).

2.5.8. Doğal Seyir

NAYKH yavaş ilerleyen bir hastalıktır; basit steatozis geri dönüşümlüdür ve ilerleyici değildir, oysa NASH siroza ilerleyebilir(82,88).Kesitsel çalışmalar, NASH hastalarının% 30-40'ında ileri fibrozis ve% 10-15'inde biyopsi sırasında siroz olduğunu bildirmektedir(86). Karaciğer prognozu ile ilgili olarak, NAYKH yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Basit steatozun ilerleyici olmayan bir durum olduğuna inanılırken, NASH 4 yıl içinde hastaların dörtte birinden, 6 yıl içinde hastaların neredeyse yarısında progresif fibroz geliştirebilir(88).Fibrozis siroza ilerleyebilir. İlerlemiş fibrozis için ana risk faktörleri ileri yaş,obezite varlığı ve santral obezite , ayrıca T2DM ve hipertansiyondur(88). NAYKH T2DM'nin ve metabolik sendromun patogenezinin ve gelişimine katkıda bulunabilir.

NAYKH 'li hastalarda genel popülasyona göre sağkalım azalmıştır(88). NAYKH hastalarında bir numaralı ölüm nedeni kalp damar hastalığı, bunu takiben maligniteler ve sonra karaciğer hastalığıdır(88). Önemli olarak, NAYKH 'li hastalar kardiyovasküler mortalitede genel popülasyona kıyasla iki kat artış gösterirler. Bununla birlikte, karaciğer nedeni ölüm NAYKH 'li hastalarda mortalite sıralamasında üçüncü sırayı alırken, genel popülasyonda ölümün on üçüncü nedeni budur. Bu nedenle, NAYKH hastaları karaciğer hastalıklarından genel popülasyona göre 9 kat daha fazla

ölmektedir(88). NAYKH 'li hastalar siroz olmasa bile HCC'ye ilerleyebilirler(88). NASH veya fibrozis olmadan basit steatoz hastalarında bazı HCC vakaları bildirilmiştir(104, 105). NAYKH ile ilişkili siroz ise HCC vakalarının% 15-30'unu oluşturur(106).

2.6. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE EREKTİL DİSFONKSİYON

ED patofizyolojisinde karaciğer değişikliklerine ait aktif bir rol olduğu varsayılmıştır(115). Duman ve ark. gerçekleştirdiği 40 kişilik prospektif bir çalışmada ED ve NAYKH arasındaki ilişki ilk kez gösterilmiştir(100).Bu çalışmada ED'li hastalarda ED olmayan hastalara göre histolojik NAFLD skorunun anlamlı derecede yüksek olduğu ve NAYKH 'ye bağlı karaciğer hasarı histolojik olarak arttıkça ED'nin kötüleştiği görülmüştür(5.63 ± 1.39 vs 4.15 ± 1.46 ; $p=0.006$)(100). Bununla birlikte, NAYKH ve ED arasındaki ilişkinin güçlü olduğu gösterilmiştir($p=0.01$)(100). Hasanain ve ark. NAYKH olan 192 hastayla yaptığı çalışmada hastaların % 45.8 'inde ED saptanmıştır(99).

Penil ereksiyon büyük ölçüde vasküler bir süreçtir ve vaskülojenik ED, endotel aracılı düz kas gevşemesinde erken değişiklikler veya kavernal arterlerin geç tıkanmasından kaynaklanır(108). Dahası, ereksiyon , endotel tarafından üretilen NO ile desteklenir ve NO mevcudiyeti azaldıkça, daha fazla ED oluşur(109). Endotel disfonksiyonunun, karaciğerde yağ birikimi ve sonrasında karaciğer hasarı ile ilişkili en erken faktörlerden biri olabileceği öne sürülmüştür(110). Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, diğer vasküler endotel hücreleriyle aynı şekilde etki eder ve antiinflamatuvar ve antifibrotik süreçler için çok önemlidir(97). Ayrıca, bozulmuş NO üretiminin, karaciğer inflamatuvar durumunu artırma ve kötüleştirmede rol oynadığı, bunun NAYKH ve ilerlemiş karaciğer hastalığına ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir(111). Son zamanlarda bildirilen çalışmalar, NAYKH 'li hastaların endotel NO sentaz (eNOS) işlev bozukluğunun belirgin olduğunu ve hayvan çalışmaları ise eNOS eksikliğinin NAYKH 'nin erken evrelerini alevlendirdiğini

göstermektedir(111,112). eNOS'un aktivasyonu insülin sinyal yolu yoluyla gerçekleştiğinden, NAYKH, ED ve MetS'de yaygın olarak görülen IR, sonuçta eNOS fonksiyon bozukluğundaki ana faktörlerden biri olabilir(113). NAYKH, KVH(Kardiyovasküler Hastalık) için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve bu nedenle, başlangıçtaki hepatik endotel fonksiyon bozukluğunun bu ilişkide altta yatan bir rolü olması muhtemeldir(114).

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve alkolsüz steatohepatit (NASH), genellikle erektil disfonksiyon (ED) ile ilişkili bir durum olan MetS'in hepatik karşılığıdır.Hiperglisemi, glukoz intoleransı, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, artmış viseral yağ kitlesi, hipogonadotropik hipogonadizm ve NASH ile karakterize tavşanlardaki non-genomik, yüksek yağlı diyetle indüklenmiş MetS modeli üzerine yapılan bir çalışmada insan MetS fenotipine yakından benzeyen MetS kaynaklı NASH'in, muhtemelen TNFa yoluyla ED'nin patogenezinde aktif bir rol oynadığı öne sürülmüştür(98).

NAYKH, muhtemelen proinflamatuvar faktörlerin serbest bırakılması yoluyla kardiyovasküler hastalığın patogenezinde aktif olarak katkıda bulunmakta ve bu hastalarda ED'nin gelişmesinden sorumlu olmaktadır(100).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda; hastanemizde NAYKH tanısı ile takip edilmekte olan ya da karaciğer yağlanması tanısını yeni almış erkek hastalarda, karaciğer USG bulguları(yağlanmanın grade'i) ile ve erektil disfonksiyon arasındaki ilişkiyi International Index of Erectile Function – 5 (IIEF5) anketi ile araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla kesitsel-tanımlayıcı bir çalışma planlandı. Çalışmamız Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurumu (TUEK) tarafından değerlendirilerek kurallara uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'na bildirilmiştir.Çalışmamız Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji polikliniği ve Radyoloji kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamıza Şubat 2018 ile Ocak 2019 arasında NAYKH tanısı ile takipli olup USG kontrolü yapılan ya da başka bir nedenle USG yapıp karaciğer yağlanması tespit edilen,alkol kullanma öyküsü olmayan 24-80 yaş arası 137 erkek ve karaciğer yağlanması olmayan 40 erkekten oluşan bir grup oluşturularak toplam 177 kişi ile çalışmaya başlandı.Dahil edilme kriterlerine uymayan 31 kişi çalışma dışı bırakıldı. NAYKH tanısı aşağıdaki kriterlere dayandırıldı: 1 -ultrasonografik bulgular (karaciğer parankiminin hiperekojenitesi, yani, dalak ve sağ böbreğe göre parlak karaciğer, hepatomegali ve vasküler kenarların bulanıklaşması), 2- alkol tüketim öyküsünün olmaması; 3-steatojenik ilaç kullanımını olmaması ve 4- hiçbir viral hepatit B veya C ye ait kanıt olmaması(99,132). Abdominal ultrasonografi, Toshiba, TUS-A300 model cihazı kullanan deneyimli ve tek bir radyolog tarafından yapıldı. Tüm hastalara klinik değerlendirme yapıldı; abdominal ultrasonografi; viral hepatit markerleri için test (hepatit B yüzey antijeni ve hepatit C virüsüne antikor)ve karaciğer kimya paneli, tam kan sayımı, protrombin zamanı, serum lipitleri paneli, serum testosteron ve açlık serum glukozu,açlık serum insülini çalışıldı.Venöz kan örnekleri gece boyunca minimum 14 saat açlık sonrası toplandı. Tüm laboratuvar araştırmaları aynı laboratuvar da standart yöntemlerle yapıldı.

Viral hepatit, hemokromatoz, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon, alfa-1 antitripsin eksikliği, iskemik kardiyak veya serebrovasküler hastalık,Peyronie hastalığı, pelvik cerrahi veya bağırsak, mesane, prostat veya rektum operasyonu öyküsü olan, pelvis travması olan hastalar;pelvik radyoterapi öyküsü olan, sekonder hipogonadizm, hipertiroidizm, konjestif kalp yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Diüretikler, b-blokerleri, amiodaron, steroidler, tamoksifen, antidepresanlar veya bitkisel ilaçlar kullananların yanı sıra, çalışma girişinden önceki 6 ay boyunca düzenli cinsel deneyime sahip olmayan erkekler çalışmadan çıkarıldı.Nihayetinde çalışmamızda USG’de grade 2 karaciğer yağlanması olan 57 erkek hasta,grade 1 karaciğer yağlanması olan 49 erkek hasta ve karaciğer yağlanması olmayan 40 erkek olmak üzere toplam 146 kişi istatistiksel analize dahil edildi.

Tüm hastalardan ED'nin varlığını tespit etmek ve ciddiyetini belirlemek için skoru 5 ila 25 arasında değişen IIEF anketinin 5 maddelik Türkçe valide edilmiş versiyonunu doldurmaları istendi(73)(bkz.EK1).ED şiddeti IIEF-5 skorlarına göre 5

kategoride sınıflandırıldı: Şiddetli (5-7), orta (8-11), hafif orta (12-16) ,hafif (17-21) ve ED yok (22-25).

VKİ boy ve kilo ölçümlerinden hesaplandı. Bel çevresi alt kostal sınır ile iliak krest arasındaki orta noktada ölçüldü. IR, aşağıdaki formülle (HOMA) -IR endeksi kullanılarak hesaplandı: insülin direnci = açlık plazma insülini x açlık plazma glukozu / 405(133). MetS, US National Cholesterol Education Program –Adult Treatment Panel III kriteriyle ve kriterlerden üç veya daha fazlasının varlığıyla tanımlandı: 1-abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde > 102 cm veya kadınlarda > 88 cm); 2- yüksek tansiyon (130/85 mmHg) veya sistemik hipertansiyon tedavisi; 3- yüksek açlık serum glukoz düzeyi (110 mg / dL) veya hiperglisemi tedavisi (glukoz intoleransı veya tip-2 DM), 4- yüksek açlık serum trigliserit seviyesi (150 mg / dL) veya hipertrigliseridemi tedavisi; 5- düşük açlık serum HDL-C düzeyi (erkeklerde <40 mg / dL veya kadınlarda <50 mg / dL) veya düşük HDL-C seviyesi için tedavi(134).

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait veriler normal dağılım gösteriyor ise iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent Sample T test, normal dağılım sergilemiyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizlerinde ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımsız prediktörlerin ile IIEF-5 Skoru arasındaki ilişki Sperman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısının (ρ) mutlak değeri $r \leq 0,30$ ise zayıf ilişki, $0,30-0,50$ ise orta ve $r \geq 0,50$ kuvvetli ilişki söz konusudur(121). Eretil Disfonksiyon üzerine etkili faktörlerin incelenmesinde Multivariate (çok değişkenli) lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Regresyon analizine ait sonuçlar Odds Ratio (OR) ve %95 Güven aralığı ile sunulmuştur.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.Buna göre hastaların yaşları 24-80 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 51.47 ± 10.34 yıldır. Hastaların VKİ ortalama $28.51 \pm 3.57 \text{ kg/m}^2$ ‘dir ve hastaların % 17.1 ‘i normal kilolu iken, % 52.1 ‘i fazla kilolu ve % 30.8’i obezdir.Hastaların %16.4’ünde Diabetes Mellitus ,% 24.7 ‘sinde hipertansiyon ve %39.7’sinde metabolik sendrom bulunmuştur.Hepatosteatoz açısından bakıldığında % 72.6 USG bulgusu olarak Grade 1 ya da Grade 2 hepatosteatoz bulunmuştur.Hastaların %27.4 ‘ünde karaciğer yağlanması yoktur. Grade 1 yağlanma hastaların % 33.6 ve Grade 2 yağlanma ise hastaların % 39.0 ‘unda görülmüştür(Tablo 2).

Hastaların Erektile Disfonksiyon(ED) durumlarının dağılımı Tablo 3 ‘te gösterilmiştir.Buna göre ED hastaların % 64 ‘ünde saptanmıştır(Şekil 6). Hastaların ortalama IIEF-5 skorları 17.84 ± 5.52 ‘dir. IIEF -5 skoruna göre ED düzeylerine bakıldığında hastaların % 2.7 ‘sinde şiddetli ED, % 13.7 ‘sinde orta, % 23.3 ‘ünde hafif-orta, % 24.7’sinde hafif ED izlenmiştir(Tablo 3).

Tablo.2 Hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

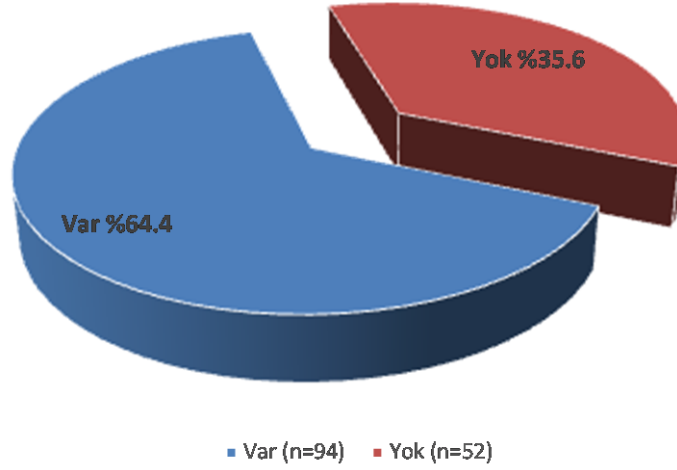
Parametreler (N=146)	
Yaş, yıl	
Ortalama±ss	51.47±10.34
Ortanca (min-maks)	52.0(24.0-80.0)
VKİ, kg/m²	
Ortalama±ss	28.51±3.57
Ortanca (min-maks)	28.25(22.0-41.3)
VKİ, n(%)*	
Normal kilolu (18.5-24.9)	25(17.1)
Fazla kilolu (25.0-29.9)	76(52.1)
Obez (30 ve üzeri)	45(30.8)
Diyabetes Mellitus, n(%)	
Var	24(16.4)
Yok	122(83.6)
Hipertansiyon, n(%)	
Var	36(24.7)
Yok	110(75.3)
Metabolik Sendrom, n(%)	
Var	58(39.7)
Yok	88(60.3)
Hepatosteatoz, n(%)	
Var	106(72.6)
Yok	40(27.4)
Karaciğer USG Grade, n(%)	
0	40(27.4)
1	49(33.6)
2	57(39.0)
*: Sütun yüzdesi ss: standart sapma	

Tablo 3. Hastaların Erektile Disfonksiyon Durumlarının Dağılımı

Parametreler (N=146)	
Erektile Disfonksiyonu, n(%)*	
Var	94(64.4)
Yok	52(35.6)
IIEF-5 Skoru	
Ortalama±ss	17.84±5.52
Ortanca (min-maks)	19.0(5.0-25.0)
IIEF-5 Skoruna Göre Erektile Disfonksiyon Düzeyi, n(%)	
Şiddetli (≤7)	4(2.7)
Orta (8-11)	20(13.7)
Hafif Orta (12-16)	34(23.3)
Hafif (17-21)	36(24.7)
Yok (22-25)	52(35.6)
*: Sütun yüzdesi ss: standart sapma	

Tablo 4 'te hastaların erektile disfonksiyon durumlarına göre bazı demografik özelliklerinin değerlendirilmesi gösterilmiştir. Buna göre ED olanların yaş ortalamaları 53.66±9.75'tir ve ED olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p < 0.001). ED olanların VKİ ortalama 29.09±3.55 kg/ m² 'dir ve ED olmayanlara göre yüksek ve istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur (p = 0.007). ED olanların % 35.1 'i obezken , % 54.3 'ü fazla kilolu ve % 10.6 'sı normal kilolu olarak bulunmuştur. ED olanlarla olmayanlar arasında kilo durumu dağılımı ED olanlarda istatistiksel olarak farklıdır (p = 0.016). Bel çevresine baktığımızda , ED olanların bel çevrelerinin 103.78±8.75 cm ve ED olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0.019). IIEF- 5 skorlarına baktığımızda ED

olanların ortanca IIEF-5 skorları 15.0(5.0-21.0) iken ED olmayanların ortanca IIEF-5 skorları 24.0(14.0-25.0) 'tür ve bu fark beklenildiği üzere istatistiksek olarak anlamlıdır ($p < 0.001$)(Tablo 4).



Şekil 6. Hastaların Erektile Disfonksiyon dağılımı

Tablo 5'te hastaların erektil disfonksiyon durumlarına göre bazı klinik özellikler yer almaktadır. ED olanların % 22.3 'ünde; ED olmayanların ise % 5.8 'inde DM saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p= 0.019$). HT ED olanların % 31.9 'unda ; ED olmayanların ise % 11.5 'inde saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p= 0.011$). MetS ED olanların % 52.1 'inde , olmayanların ise % 17.3 'ünde saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0.001$).Hepatosteatoz açısından baktığımızda , ED olanların % 78.7 'sinde hepatosteatoz bulunmuş; ED olmayanların ise % 61.5 'inde hepatosteatoz saptanmıştır. Hepatosteatoz açısından ED olanlarla ED olmayanlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p= 0.042$). Karaciğer USG hepatosteatoz grade'lerinin dağılımına baktığımızda ; ED olanlarla ED olmayanlar arasında karaciğer USG grade 0 , grade 1 ve grade 2 hepatosteatoz dereceleri arasında bu üç grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür($p = 0.056$)(Tablo 5).

Tablo 4. Hastaların Erektile Disfonksiyon Durumuna Göre Bazı Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Erektile Disfonksiyon Yok (n=52)	Erektile Disfonksiyon Var (n=94)	P
Yaş, yıl			<0.001¹
Ortalama±ss	47.50±10.28	53.66±9.75	
Ortanca(min-maks)	46.5(24.0-67.0)	54.0(24.0-80.0)	
VKİ, kg/m²			0.007¹
Ortalama±ss	27.44±3.39	29.09±3.55	
Ortanca(min-maks)	27.2(22.3-35.5)	29.0(22.0-41.3)	
VKİ, n(%)*			0.016²
Normal kilolu (18.5-24.9)	15(28.8)	10(10.6)	
Fazla kilolu (25.0-29.9)	25(48.1)	51(54.3)	
Obez (≥30)	12(23.1)	33(35.1)	
Bel çevresi, cm			0.019¹
Ortalama±ss	99.98±10.21	103.78±8.75	
Ortanca (min-maks)	99.0(80.0-129.0)	105.0(85.0-130.0)	
İIEF-5 Skoru			<0.001³
Ortalama±ss	23.37±1.74	14.68±4.29	
Ortanca (min-maks)	24.0(14.0-25.0)	15.0(5.0-21.0)	
*: Sütun yüzdesi ss: standart sapma			
¹ Independent Sample T testi			
² Ki-kare testi			
³ Mann-Whitney U testi			

Tablo 5. Hastaların Erektile Disfonksiyon Durumuna Göre Bazı Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

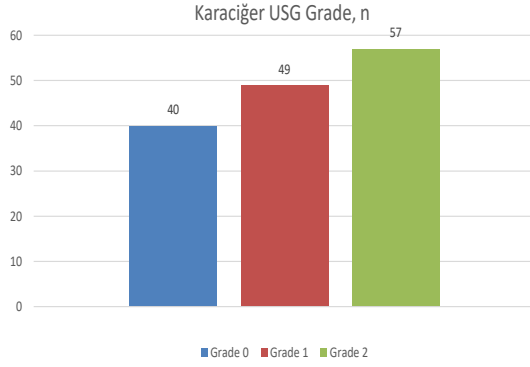
	Eretil Disfonksiyon Yok (n=52)	Eretil Disfonksiyon Var (n=94)	P
Diyabetes Mellitus, n(%)*			0.019¹
Yok	49(94.2)	73(77.7)	
Var	3(5.8)	21(22.3)	
Hipertansiyon, n(%)			0.011¹
Yok	46(88.5)	64(68.1)	
Var	6(11.5)	30(31.9)	
Metabolik Sendrom, n(%)			<0.001¹
Yok	43(82.7)	45(47.9)	
Var	9(17.3)	49(52.1)	
Hepatosteatoz, n(%)			0.042¹
Yok	20(38.5)	20(21.3)	
Var	32(61.5)	74(78.7)	
Karaciğer USG Hepatosteatoz Grade, n(%)			0.056 ¹
Grade 0	20(38.5)	20(21.3)	
Grade 1	17(32.7)	32(34.0)	
Grade 2	15(28.8)	42(44.7)	
*: Sütun yüzdesi			
¹ Independent Sample T testi			
² Ki kare testi			

Hastaların hepatosteatoz durumlarına göre erektile disfonksiyon durumları ayrı ayrı incelenmiştir. Buna göre karaciğer USG bulgusu Grade 0 olanların % 50'sinde, Grade 1 olanların % 65.3 'ünde ,Grade 2 olanların ise % 73.7 'sinde ED saptanmıştır.Karaciğer USG bulgusu Grade 0 olanlarla(yağlanma olmayanlarla) hepatosteatoz bulgusu Grade 1 olanlara bakıldığında Grade 1 hepatosteatozu olanlarda olmayanlara göre % 15.3 daha fazla ED tespit edilmiştir ancak bu fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır(p = 0.215). USG bulgusu Grade 1 ile Grade 2 olanlara bakıldığında, USG bulgusu Grade 2 olan grupta % 8.4 daha fazla ED varken, bu fark ED açısından istatistiksel anlamlı bulunmamıştır(p= 0.349). Grade 0 yani karaciğer yağlanması olmayanlar ile USG hepatosteatoz bulgusu Grade 2 olanlar ED açısından karşılaştırıldığında, Grade 2 hepatosteatozu olanlarda % 23.7 daha fazla ED saptanmıştır ve bu farkın istatistiksel anlamlı olduğu bulunmuştur(p = 0.030) (Tablo 6).

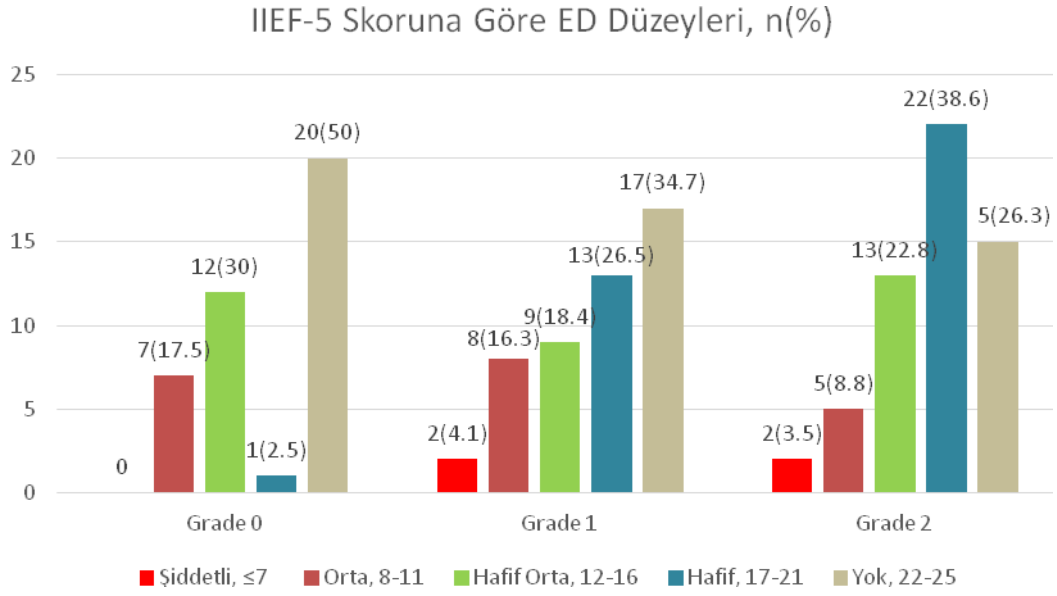
Tablo 6. Hastaların Hepatosteatoz Durumlarına Göre Eretil Disfonksiyon Durumunun Değerlendirilmesi

	Karaciğer USG Hepatosteatoz Grade(G)			P
	G0 (n=40)	G1 (n=49)	G2 (n=57)	
Eretil Disfonksiyon, n(%)*				0.056 ¹
Yok	20(50.0)	17(34.7)	15(26.3)	G0 vs. G1: 0.215 ¹
Var	20(50.0)	32(65.3)	42(73.7)	G0 vs. G2: 0.030¹ G1 vs. G2: 0.349 ¹
*: Sütun yüzdesi				
¹ Ki kare testi				



Şekil 7. Hastaların Karaciğer USG bulgularının dağılımı

Hastaların hepatosteatoz grade'lerine göre ED düzeyleri Şekil 8 'de verilmiştir. USG bulgusu Grade 0 olanların % 50'sinde ED yok iken ;% 2.5 'inde hafif ED, % 30'unda hafif-orta ED, % 17.5 'inde orta ED saptanırken, şiddetli ED hiçbir hastada saptanmamıştır.USG bulgusu Grade 1 olanların % 34.7 'sinde ED yok iken, % 26.5'inde hafif ED, % 18.4 'ünde hafif-orta ED, % 16.3 'ünde orta ED ve % 4.1 'inde şiddetli ED bulunmuştur.USG bulgusu Grade 2 olanların ise % 26.3 ünde ED yok iken, % 38.6 'sında hafif ED, % 22.8 'inde hafif-orta ED, % 8.8 'inde orta ED ve % 3.5 'inde şiddetli ED saptanmıştır(Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların Hepatosteatoz Gradelerine Göre Erektıl Disfonksiyon Düzeylerinin Dağılımı, n(%)

Hastaların hepatosteatoz durumlarına göre yaş dağılımları Tablo 7 'de gösterilmiştir. Buna göre karaciğer yağlanması olanların ortalama yaşı 52.0(24.0-80.0)) iken, karaciğer yağlanması olmayanların ortalama yaşı 53.5(24.0-64.0 'tir. Hepatosteatoz olanlarla olmayanlar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir(p= 0.312)(Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Hepatosteatoz Durumlarına Göre Yaş Dağılımının Değerlendirilmesi

	Karaciğer Hepatosteatoz		P
	Var (n=40)	Yok (n=106)	
Yaş, yıl			0.312 ¹
Ortalama±ss	52.15±10.41	49.65±10.05	
Ortanca (min-maks)	52.0(24.0-80.0)	53.5(24.0-64.0)	

ss: standart sapma

¹ Mann-Whitney U testi

Hastaların erektil disfonksiyon durumlarına göre hormonal ve metabolik laboratuvar değerleri Tablo 8 'de verilmiştir. ED olanların serum testosteron ortanca değeri 3.66(1.57-8.72), ED olmayanların serum testosteron ortanca değeri ise 4.16(1.86-7.10) olarak bulunmuştur. ED olanların serum testosteron değeri ED olmayanlardan daha dūřuk olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0.094$).Açlık insülin seviyelerine bakıldığında , ED olanların açlık insülin seviyeleri ortanca değeri 12.15(3.5-55.4) , ED olmayanların ise 8.95(2.8-114.0) 'tir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p < 0.001$).İnsülin direncine bakıldığında; ED olanların IR ortanca değeri 3.63(0.76-34.0) , ED olmayanların ise 2.09(0.6-27.0)'dur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0.001$).Açlık glukozu ile ED durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında; ED olanların açlık glukoz ortanca değeri 103.0(75.0-429.0), ED olmayanların ise 96.0(68.0-124.0)'dır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p < 0.001$).Hastaların HbA1c değerlerine bakıldığında , ED olanların HbA1c ortanca değerleri 5.90(4.9-15.4) , ED olmayanların ise 5.56(4.8-6.8)'dır ve aradaki fark istatistiksek olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0.001$)(Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Erektile Disfonksiyon Durumuna Göre Bazı Hormonel ve Metabolik Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Eretil Disfonksiyon Yok (n=52)	Eretil Disfonksiyon Var (n=94)	P
Serum Testosteron, ng/mL			0.094 ¹
Ortalama±ss	4.15±1.32	3.86±1.50	
Ortanca (min-maks)	4.16(1.86-7.10)	3.66(1.57-8.72)	
Açlık İnsülin, µIU/mL			<0.001 ¹
Ortalama±ss	11.39±15.93	16.09±11.21	
Ortanca (min-maks)	8.95(2.8-114.0)	12.15(3.5-55.4)	
İnsülin Direnci, µIU/mL x mg/dl			<0.001 ¹
Ortalama±ss	2.73±3.81	4.83±4.47	
Ortanca (min-maks)	2.09(0.6-27.0)	3.63(0.76-34.0)	
Açlık Glikozu, mg/dl			<0.001 ¹
Ortalama±ss	96.62±11.12	126.2±60.33	
Ortanca (min-maks)	96.0(68.0-124.0)	103.0(75.0-429.0)	
HbA1c, % NGSP			<0.001 ¹
Ortalama±ss	5.54±0.43	6.54±1.91	
Ortanca (min-maks)	5.56(4.8-6.8)	5.90(4.9-15.4)	
ss: standart sapma			
¹ Mann-Whitney U testi			

Hastaların erektil disfonksiyon durumlarına göre karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi Tablo 9'da verilmiştir. Buna göre ED olanlarda ALT ortanca değeri 33.0(10.0-106.0), ED olmayanlarda ise 30.0(11.0-76.0)'dur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0.323). ED olanlarda AST ortanca değeri 22.5(14.0-48.0), ED olmayanlarda ise 22.0(12.0-57.0)'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0.602). GGT değerlerine bakıldığında, ED olanların GGT ortanca

değeri 42.0(9.0-572.0), ED olmayanların ise 32.0(11.0-127.0) 'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p= 0.027)(Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Eretil Disfonksiyon Durumuna Göre Karaciğer Fonksiyon Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Eretil Disfonksiyon Yok (n=52)	Eretil Disfonksiyon Var (n=94)	P
ALT, U/L			0.323 ¹
Ortalama±ss	32.71±12.40	35.52±16.87	
Ortanca (min-maks)	30.0(11.0-76.0)	33.0(10.0-106.0)	
AST, U/L			0.602 ¹
Ortalama±ss	23.29±8.05	23.68±7.12	
Ortanca (min-maks)	22.0(12.0-57.0)	22.5(14.0-48.0)	
GGT, U/L			0.027 ¹
Ortalama±ss	36.62±20.19	48.38±58.56	
Ortanca (min-maks)	32.0(11.0-127.0)	42.0(9.0-572.0)	
ss: standart sapma			
¹ Mann-Whitney U testi			

Tablo 10'da hastaların eretil disfonksiyon durumlarına göre lipid profil sonuçlarının değerlendirilmesi sunulmuştur. ED olanlarda HDL ortanca değeri 42.0(28.0-71.0) ,ED olmayanlarda ise 48.5(27.0-68.0) ve daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p < 0.001). LDL ortalama değeri ED olanlarda 108.73±39.62, ED olmayanlarda ise 112.23±30.51 'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(p = 0.553). ED olanlarda total kolesterol ortalama değeri 184.37±44.42, ED olmayanlarda ise 180.71±38.10 'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p = 0.617).

Trigliserit değerlerine bakıldığında ise ED olanlarda trigliserit ortanca değeri 157.0(57.0-985.0) , ED olmayanlarda ise 125.5(50.0-416.0) 'tir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p = 0.001)(Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Erektile Disfonksiyon Durumuna Göre Lipid Profil Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Erektile Disfonksiyon Yok (n=52)	Erektile Disfonksiyon Var (n=94)	P
HDL, mg/dl			<0.001¹
Ortalama±ss	48.81±9.61	42.43±9.43	
Ortanca (min-maks)	48.5(27.0-68.0)	42.0(28.0-71.0)	
LDL, mg/dl			0.553²
Ortalama±ss	112.23±30.51	108.73±39.62	
Ortanca (min-maks)	114.0(56.0-205.0)	104.5(26.0-200.0)	
Total Kolesterol, mg/dl			0.617²
Ortalama±ss	180.71±38.10	184.37±44.42	
Ortanca (min-maks)	180.5(103.0-296.0)	179.0(96.0-343.0)	
Trigliserit, mg/dl			0.001¹
Ortalama±ss	140.06±74.02	203.98±151.24	
Ortanca (min-maks)	125.5(50.0-416.0)	157.0(57.0-985.0)	
ss: standart sapma			
¹ Mann-Whitney U testi			
² Independent Sample T testi			

Hastaların IIEF-5 Skoru ile vücut ölçümleri ve laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki Tablo 11'de sunulmuştur. Hastaların yaş (r=-0.351), açlık insülin (r=-0.310), insülin direnci (r=-0.407) ve HgA1c (r=-0.397) değerlerinin IIEF-5 skoru ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü ve orta düzeyde bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Başka bir deyişle yaşlı büyük olan, açlık insülin, insülin direnci ve HgA1c değerleri yüksek olan hastaların ilişkili bir şekilde IIEF-5 skorları düşük bulunmuştur.

BMI ($r=-0.245$), bel çevresi ($r=-0.235$), açlık kan glikozu ($r=-0.266$) ve trigliserit ($r=-0.240$) değerlerinin ise IIEF-5 skoru ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü bir ilişkisi olduğu saptansa da bu ilişkinin gücü zayıf bulunmuştur. HDL ile IIEF-5 skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r=0.276$). HDL değeri yüksek hastaların zayıf ilişkili bir şekilde IIEF-5 skorlarının da yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Diğer parametreler ile IIEF-5 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların IIEF-5 Skorları ile ilişkili parametreler

	IIEF-5 Skoru	
	r	p
Yaş	-0.351	<0.001
BMI	-0.245	0.003
Bel Çevresi	-0.235	0.004
Serum Testosteron	0.141	0.089
Açlık İnsülin	-0.310	<0.001
Açlık Kan Glikozu	-0.266	0.001
İnsülin Direnci	-0.407	<0.001
HbA1c	-0.397	<0.001
ALT	-0.086	0.302
AST	0.008	0.924
GGT	-0.154	0.063
HDL	0.276	0.001
LDL	0.086	0.302
Total Kolesterol	0.008	0.921
Trigliserit	-0.240	0.004
r:Spearman Korelasyon Katsayısı		

Tablo 12’de ED üzerine etkili bulunan faktörlere ait multivariate (çok değişkenli) lojistik regresyon analizi modeli sunulmuştur. Univariante (tek değişkenli) analizlerde $p<0,050$ altında bulunan değişkenlerin, regresyon modeline dâhil edilerek

Eretil Disfonksiyon için nedensel faktör ya da karıştırıcı faktör olup olmadıkları incelenmiştir. Model Uyumunu bozmamak için aralarında güçlü ilişki ($r > 0.600$) bulunan prediktör faktörlerden sadece biri modele dâhil edilmiştir. Regresyon modeli incelendiğinde yaş, HbA1c, HDL ve Hepatosteatoz varlığının Eretil Disfonksiyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili prediktör faktörler olduğu saptanmıştır. Buna göre hastaların Artan yaş (OR:1.07) ve HbA1c (OR:3.63), düzeylerinde Eretil Disfonksiyon riski de artarken artan HDL (OR:0.94) düzeylerinde Eretil Disfonksiyon riskini azaldığı tespit edilmiştir. Hepatosteatoz olan hastalarda ise Eretil Disfonksiyon sıklığı hepatosteatoz gelişmeyen hastalara göre 3.33 kat yüksek bulunmuştur (OR:3.33). Modeldeki diğer değişkenlerin Eretil Disfonksiyon varlığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Eretil Disfonksiyon Üzerine Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon(Multivariate Lojistik Regresyon) Analizi ile Değerlendirilmesi

	Multivariate Lojistik Regresyon	
	Adjusted OR(95% GA)	P
Yaş	1.07(1.01-1.12)	0.011
VKİ	1.08(0.95-1.23)	0.246
İnsülin Direnci	1.07(0.93-1.22)	0.341
Açık Kan Glikozu	1.02(0.99-1.06)	0.208
HbA1c	3.63(1.31-10.07)	0.013
GGT	1.00(0.99-1.01)	0.886
Trigliserit	1.01(1.00-1.01)	0.068
HDL	0.94(0.89-0.98)	0.008
Metabolik Sendrom Varlığı (ref: yok)	0.64(0.20-2.07)	0.453
Hepatosteatoz Varlığı (ref: yok)	3.33(1.06-10.46)	0.039

Tek değişkenli (Univariate) analizlerde P <0.050 olan değişkenler çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizine alınmıştır. Model uyumunu bozmamak için aralarında kuvvetli ilişki olan ($r > 0.600$) değişkenlerden sadece biri modele dâhil edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı 2019 EAU Guideline’da yer alan ED ‘nin daha az beklenen risk faktörlerinden biri olarak yer almaktadır(6).

Çalışmamızda hepatosteatoz olan hastalarda Erektile Disfonksiyon sıklığı hepatosteatoz gelişmeyen hastalara göre 3.33 kat yüksek bulunmuştur (OR:3.33). Karaciğer USG bulgusu Grade 0 ile Grade 1 olan ve Grade 1 ile Grade 2 olan hastalar arasında ED açısından anlamlı fark izlenmezken(sırasıyla p=0.215 ve p =0.349),Grade 0 yani hepatosteatozu olmayanlara Grade 2 hepatosteatozu olanlar arasında ED açısından anlamlı fark bulunmuştur(p=0.03).ED olanların % 78.7 ‘sinde hepatosteatoz saptanmıştır. Hepatosteatoz açısından ED olanlarla ED olmayanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p= 0.042).

NAYKH dışındaki etyolojilere bağlı karaciğer hasarı olan hastalarda ED sıklığını araştıran sınırlı sayıda klinik çalışma vardır ve NAYKH için yeterli bilgi mevcut değildir. ED patofizyolojisinde karaciğer değişikliklerine ait aktif bir rol olduğu varsayılmıştır(115).Duman ve ark. gerçekleştirdiği 40 kişilik prospektif bir çalışmada ED ve NAYKH arasındaki ilişki ilk kez gösterilmiştir(100).Bu çalışmada ED’li hastalarda ED olmayan hastalara göre histolojik NAYKH skorunun anlamlı derecede yüksek olduğu ve NAYKH 'ye bağlı karaciğer hasarı histolojik olarak arttıkça ED'nin kötüleştiği görülmüştür(5.63 ± 1.39 vs 4.15 ± 1.46 ,; p=0 .006)(100). Bununla birlikte, NAYKH ve ED arasındaki ilişkinin güçlü olduğu gösterilmiştir(p= 0 .01)(100). Hasanain ve ark. NAYKH olan 192 hastayla yaptığı çalışmada hastaların % 45.8 ‘inde ED saptanmıştır(99).Bizim çalışmamızda NAYKH olanların % 69’unda ED izlenmiştir.

Yaşlanma ile ED arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Massachusetts Male Aging Study (MMAS) bulgularına göre 40-70 yaş arasındaki sıklığı %52 olarak saptanmıştır (2, 3).Ülkemizde 40-70 yaş grubunda Akkuş ve ark. tarafından yapılan, 1982 erkeğin katıldığı çalışmada Türkiye’deki ED prevalansı % 69,2 olarak bildirilmiştir(4). Çalışmamızda ED olanların yaş ortalamaları 53.66 ± 9.75 ’tir ve ED olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p < 0.001).

Hastaların yaşları arttıkça, IIEF-5 skoru ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü ve orta düzeyde bir ilişki gösterdiği ve yaşın,ED üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili prediktör faktörlerden biri olduğu çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak gösterilmiştir($r=-0.351$) (OR:1.07).Çalışmamızda hepatosteatoz olanlarla olmayanların yaş dağılımları arasında fark olmaması , çalışmamızda yer alan hasta grubunda ED etkeni olarak yaştan çok hepatosteatozu ön plana çıkarmaktadır.

Vücut Kitle İndeksi ve ED arasındaki korelasyonu inceleyen çalışmalarda VKİ ve ED arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır(124,125).Esposito ve ark. da benzer bulguları işaret etmişlerdir(126). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların VKİ ($r=-0.245$)değerlerinin IIEF-5 skoru ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü bir ilişkisi olduğu saptansa da bu ilişkinin gücünün zayıf olduğu görülmüştür.

Giugliano ve ark. metabolik sendrom, bel kalça oranı ve depresyon ve bunların ED ile korelasyonunu inceleyen çalışmasında bu faktörlerin hepsinin ED prevalansı ile pozitif olarak ilişkili olduğu görülmüştür(125).Çalışmamızda benzer olarak bel çevresi ($r=-0.235$) IIEF-5 skoru ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü bir ilişkisi olduğu saptansa da bu ilişkinin gücü zayıf bulunmuştur.

ED ile çeşitli komorbidite bağlantıları, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve periferik vasküler hastalık gibi iyi bilinen hastalık durumlarını içerdiği bilinmektedir(127). Diyabetik erkeklerde yaygın olarak görülme sıklığı% 35 ile% 90 arasında değişmekte olup, ED gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir(128).Çalışmamızda ED olanların % 22.3 ‘ünde; ED olmayanların ise % 5.8 ‘inde DM saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p= 0.019$).Ayrıca , ED olanların açlık insülin seviyeleri ED olmayanlara göre yüksektir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p < 0.001$) .Yine açlık glukozu ile ED durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında; ED olanların açlık glukoz ortanca değeri 103.0(75.0-429.0), ED olmayanların ise 96.0(68.0-124.0)’dır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p< 0.001$). Açlık kan glikozu ($r=-0.266$) ise IIEF-5 skoru ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü bir ilişkisi olduğu saptansa da bu ilişkinin gücü zayıf bulunmuştur.

Androjen eksikliği ve dolaşımdaki düşük T düzeylerinin NAYKH / NASH ile ilişkisi gösterilmiştir. Kim ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada düşük serum total testosteron seviyesinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında ED ile bağımsız olarak ilişkili olduğu göstermiştir(117). Völzke ve ark. yaptığı çalışmada ise hepatik yağlanmanın düşük serum testosteron seviyesi ve yüksek serum DHEAS seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(118). Hasanain ve ark. yaptığı çalışmada 40 ve üzeri yaşlarda, düşük serum testosteron seviyelerinin NAYKH 'li hastalarda ED prediktörlerinden biri olduğunu ortaya koymuştur(99). Bizim çalışmamızda ED olanlarla ED olmayanlar arasında serum testosteron seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0.094$). Ayrıca hastaların IIEF-5 skorlarıyla serum testosteron arasındaki anlamlı bir ilişki de saptanmamıştır($p=0.089$). Ancak ED olanlarda serum testosteron seviyesi ortalama değerinin ED olmayanlara göre daha düşük bulunması, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ED olanlarla ED olmayanlar arasında serum testosteron seviyesi farkının klinik olarak anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Giugliano ve ark. yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda ortalama HbA1c düzeyi ED'li olanlarda ED'li olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(8.7 ± 1.0 vs 7.9 ± 0.9 , $p = 0.01$)(125). Lu ve ark. gerçekleştirdiği 792 diyabetik Çinli hastadan oluşan çalışmada HbA1c seviyesinin, genç grupta (yaş <60), şiddetli ED için anlamlı ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamıştır(131). Bizim çalışmamızda da hastaların HbA1c değerlerine bakıldığında, ED olanların HbA1c ortanca değerleri $5.90(4.9-15.4)$, ED olmayanların ise $5.56(4.8-6.8)$ 'dır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0.001$). Ayrıca çalışmamızda HbA1c 'nin Erektile Disfonksiyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili prediktör faktörlerden biri olduğu saptanmıştır(OR:3.63).

Hipertansiyon, ED için önemli bir risk faktörüdür; hipertansif erkeklerin % 30 ila % 50'si ED'den etkilenir(128). Çalışmamızda HT ED olanların % 31.9 'unda ; ED olmayanların ise % 11.5 'inde saptanmıştır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.011$).

Obezitenin ED gelişimine katkısının tek başına tanımlanması zor olabilir, çünkü sıklıkla DM ve hipertansiyon ile bir arada bulunur. Bununla birlikte, veriler obezitenin

ED'ye bağımsız bir katkısı olduğunu göstermektedir(128). The Massachusetts Male Aging Study (MMAS) çalışması obezitenin , ED'nin bağımsız prediktörü olduğunu göstermektedir(129). Çoklu kesitsel çalışmalar, fazla kilolu (vücut kitle indeksi [BMI] 25 ~ 30 kg / m²) ve obez (BMI> 30 kg / m²) erkeklerin, ED riskinde, 1.5 ile 3.0 kat göreceli riskin artması olduğunu göstermiştir(130). Bizim çalışmamızda benzer şekilde ED olanların % 35.1 'i obezken , % 54.3 'ü fazla kilolu bulunmuştur ve ED olanlarla olmayanlar arasında kilo durumu dağılımı ED olanlarda istatistiksel olarak farklıdır(p = 0.016).

NAYKH ,erektil disfonksiyon (ED) ile ilişkili bir durum olan metabolik sendromun(MetS) hepatik karşılığıdır. MetS ve erektil disfonksiyon (ED) arasındaki ilişkiyi inceleyen yeni bir meta-analiz, MetS'li hastalarda genel ED riskinde 2,6 kat artış olduğunu ortaya koymuştur(122). Hasanain ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada ED olan hastaların % 27.3 'ünde HT, %19.3 'ünde DM, % 36.4 ünde obezite, % 81.8 IR ve % 18.2 MetS olduğu saptanmıştır. ED olanlarda obezite,DM,IR ; olmayanlara göre anlamlı daha yüksek izlenmişken(p<0.05); HT, glukoz intoleransı ve MetS açısından anlamlı fark izlenmemiştir(99). Duman ve ark.yaptığı çalışmada VKİ,IR,HbA1c,bel çevresi ölçümleri açılarından ED olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark izlenmezken,MetS ED olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak farklı izlenmiştir(p= 0.018)(100).Ayrıca MetS'li hastaların IIEF-5 skorları MetS olmayan hastalardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(p= 0.042).Bizim çalışmamızda da benzer olarak MetS ED olanların % 52.1 'inde , olmayanların ise % 17.3 'ünde saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p < 0.001).

Duman ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada , ED olanlar ve olmayanlarla AST ve ALT düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür(p=0.548 ve p=0.935)(100).ED olanlarla olmayanlar arasında GGT ,ED olmayanlarda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir(p= 0.05).Çalışmamızda benzer olarak ED olan ve olmayan gruplar arasında AST ve ALT düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir.Ancak çalışmamızda farklı olarak GGT düzeyleri ED olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p=0.027).

Hiperlipideminin ED risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir(5). Çalışmamızda ED olanlarda HDL ortanca değeri,ED olmayanlardan daha yüksektir ve

aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p < 0.001$). Ayrıca artan HDL (OR:0.94) düzeylerinde Erektile Disfonksiyon riskinin azaldığı tespit edilmiştir.

LDL ortalama değeri ED olanlarla, ED olmayanlar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p = 0.553$). Trigliserit değerlerine bakıldığında ise ED olanlarda trigliserit ortanca değeri, ED olmayanlardan daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p = 0.001$). Ayrıca trigliserit ($r=-0.240$) değerlerinin ise IIEF-5 skoru ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü bir ilişkisi olduğu saptansa da bu ilişkinin gücü zayıf bulunmuştur.

ED ve MetS arasında bir bağlantı tanımlanmıştır, çünkü her iki koşul da kardiyovasküler olayların gelişimi için yüksek risk taşır(100). Çeşitli çalışmalar NAYKH ile aterosklerozun subklinik görünümü arasında artmış intima-media kalınlığı, endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu ve koroner kalsifikasyon gibi bir dizi mekanizma ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir(100). MetS, NAYKH ve ED, hipogonadizm ve infertilite gibi androlojik durumlar, ortak kardiyometabolik risk faktörlerini paylaşır ve moleküler ve fizyolojik süreçlerin karmaşık bir etkileşimi yoluyla birbirleriyle yakından ilgilidir(97). MetS'in altta yatan kronik enflamatuvar durumu ve endotel disfonksiyonu, seksüel ve reproduktif problemleri bu duruma ve bileşenlerine bağlar ve erkeklerde kardiyovasküler sağlığı daha da karakterize eder(97). NAYKH, muhtemelen proinflamatuvar faktörlerin serbest bırakılması yoluyla kardiyovasküler hastalığın patogenezinde aktif olarak katkıda bulunmakta ve bu hastalarda ED'nin gelişmesinden sorumlu olmaktadır(100).

NAYKH ve endotel / erektil disfonksiyon, birden fazla bölgeden türeyen, artmış sistemik TNF α ile ilişkili ve ona eşlik eden fenomenleri temsil edebilir (116). Vignozzi ve ark. hiperglisemi, glukoz intoleransı, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, artmış viseral yağ kitlesi, hipogonadotropik hipogonadizm ve NASH ile karakterize tavşanlardaki non-genomik, yüksek yağlı diyetle indüklenmiş MetS modeli üzerine yaptıkları çalışmada insan MetS fenotipine yakından benzeyen MetS kaynaklı NASH'in, muhtemelen TNF α yoluyla ED'nin patogenezinde aktif bir rol oynadığı öne sürmüşlerdir(98).

İnsülin direnci (IR), metabolik sendrom ve NASH'ın ortak patofizyolojik özelliğidir(100). IR , ED'ye de katkıda bulunan endotel disfonksiyonunu tetikler. Ayrıca IR, yağlı karaciğer hastalığında iltihaplı değişikliklerin yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi diğer belirtileri tetiklemekten sorumlu tutulur(100). Russo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada benign prostat hiperplazisi olan hastalarda IR'nin ED'nin prediktörlerinden biri olduğu bildirilmiştir(123). Hasanain ve ark. çalışması serum testosteron düzeyine bakılmaksızın, NAYKH 'li hastalarda IR'nin ED üzerine doğrudan etkisi olduğunu göstermektedir(99). Muhtemel açıklama; insüline dirençli obez sıçanlarda IR'nin, endotelin-b reseptörlerinin artmış vasküler ekspresyonuna yol açtığı, bunun arttırılmış reaktif oksijen türlerinin üretimine, endotel disfonksiyonuna ve erektil dokuda artmış vazokonstriksiyona katkıda bulunmasına yol açtığıdır(119). Ayrıca, obez Zucker sıçanlarından elde edilen penil arterlerin, IR koşulları altında düz kas kasılmasına katkıda bulunan bozulmuş bir endotelin-1 kalsiyum sinyalleme sergilediği gösterilmiştir(120).Çalışmamızda hastaların insülin direnci ($r=-0.407$) değerlerinin IIEF-5 skoru ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü ve orta düzeyde bir ilişki gösterdiği literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir. Başka bir deyişle insülin direnci yüksek olan hastaların ilişkili bir şekilde IIEF-5 skorları düşük bulunmuştur.

Penil ereksiyon büyük ölçüde vasküler bir süreçtir ve vaskülojenik ED, endotel aracılı düz kas gevşemesinde erken değişiklikler veya kavernal arterlerin geç tıkanmasından kaynaklanır(108). Dahası, ereksiyon , endotel tarafından üretilen NO ile desteklenir ve NO mevcudiyeti azaldıkça, daha fazla ED oluşur(109). Endotel disfonksiyonunun, karaciğerde yağ birikimi ve sonrasında karaciğer hasarı ile ilişkili en erken faktörlerden biri olabileceği öne sürülmüştür(110). Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, diğer vasküler endotel hücreleriyle aynı şekilde etki eder ve antienflamatuvar ve antifibrotik süreçler için çok önemlidir(97). Ayrıca, bozulmuş NO üretiminin, karaciğer inflamatuvar durumunu arttırma ve kötüleştirmede rol oynadığı, bunun NAYKH ve ilerlemiş karaciğer hastalığına ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir(111). Son zamanlarda bildirilen çalışmalar, NAYKH 'li hastaların endotel NO sentaz (eNOS) işlev bozukluğunun belirgin olduğunu ve hayvan çalışmaları ise eNOS eksikliğinin NAYKH 'nin erken evrelerini alevlendirdiğini göstermektedir(111,112). ENOS'un aktivasyonu insülin sinyal yolu yoluyla gerçekleştiğinden, NAYKH, ED ve MetS'de yaygın olarak görülen IR, sonuçta eNOS

fonksiyon bozukluğundaki ana faktörlerden biri olabilir(113). NAYKH, KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve bu nedenle, başlangıçtaki hepatik endotel fonksiyon bozukluğunun bu ilişkide altta yatan bir rolü olması muhtemeldir(114).

6.SONUÇLAR

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı(NAYKH) %25 prevalans ile 21. yüzyılın global sağlık sorunlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Hepatosteatoz olan hastalarda ED sıklığının hepatosteatoz gelişmeyen hastalara göre daha fazla olduğu, dolayısıyla NAYKH olanlarda Erektile Disfonksiyonun eşlik eden bir sağlık bir problemi olabileceği gösterilmiştir. NAYKH ve ED arasındaki bağlantıyla insülin direncinin, obezitenin, kontrol altında olmayan kan şekerinin ve hipertrigliserideminin ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. ED ile başvuran hastalara; şüphe uyandığında hepatik değerlendirme de önerilmeli, yukarıda sözü edilen risk faktörlerinin elimine edilmesinin yanı sıra altta yatan metabolik sorunlar tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. NIH: NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA, 270: 83, 1993.
2. Lue TF: Erectile dysfunction. N Eng J Med 2000; 342: 1802-1813.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristau D et al. Impotence and its medical and pshycological correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study, J Urol 1994; 151: 54-61.
4. Akkus E, Esen T, Anafarta K. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur. Urol. 2002 Mar. 41 (3); 298-3004.
5. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995; 1995:699-709.
6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
7. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell's Urology (Patrick C. Walsh Ed.) Philadelphia, Saunders 2002; Eight Edition Vol I: p72-5. 64.
8. Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update series, 1994; 13 (2,3): 10-23.
9. Lue T F: Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In Walsh PC, Retic AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp1157-1179.
10. Tanagho EA. Anatomy Of The Genitourinary Tract. In: McAnich EATaJW, ed. Smith's General Urology. California: Lange Med. Pub,2000; 10-11.
11. . Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Organların Anatomik Ve Histolojik Yapısı. In: K. Anafarta, Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitapevi, 2011; 1-25.
12. Anderson KE, Wagner G: Physiology of erection. Physiol Rev 1995; 75:191-236.
13. Chuang AT, Steers WD: "Neurophysiology of penile erection" in Textbook of erectile dysfunction, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors (ISIS Medical Media, Oxford, 1999)59-72.

14. Nitahara KS, Lue TF: "Microscopic anatomy of the penis" in Textbook of erectile dysfunction .Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors(ISIS Medical Media, Oxford, 1999.
15. Uçar G. Karotid arter intima-media kalınlığı ve brakial arter akıma bağlı genişleme testinin birlikte kullanımının damarsal kökenli erektil disfonksiyonu saptamadaki rolü. Dokuz Eylül üniv. Tıp fak. Radyoloji anabilim dalı, uzmanlık tezi, İzmir, 2006.
16. Tellaloğlu S, Kadioğlu A: Erkek seksüel disfonksiyonu, Nobel yayınevi, 31-8, 2000.
17. Odar İV: Erkek Dış Genital Organları: Penis., Anatomi Ders Kitabı, Hacettepe Yayınevi, Ankara 1986; 7. baskı: sayfa 309-17.
18. Benson GS, Boileau M: The penis: Sexual function and dysfunction. In Gillenwater JJ, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): Adult and Pediatric Urology, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002, pp1935-1936.
19. Foreman MM, Wernicke JF: Approaches for the development of oral drug therapies for erectile dysfunction. Semin Urol. 1990 May; 8 (2): 107-12 .
20. Lue TF. Hemodynamics Of Erection. In: E.A. Tanagho TFL, and R.D. McClure, ed. Contemporary Management of Impotence and Infertility. Baltimore: Willams&Wilkins, 1992; 28-38 .
21. Seth EL, Arnold M, George J, Christ. A review of erectile dysfunction. New insights and more questions. The J. Urology 1993; 149:1246-1255.
22. Pickard RS, Powell PH, Zar MA. The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. Br J Pharmacol 1991; 104:755-759.
23. Yavuzgil O, Altay B, Zoghi M, Gurgun C, Kayikcioglu M, Kultursay H. Endothelial function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. Int J Cardiol 2005; 103:19-26.
24. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. J Urol 1995; 153:1998-2003.
25. Kirkeby HJ, Forman A, Sorensen S, Andersson KE. Alpha-adrenoceptor function in isolated penile circumflex veins from potent and impotent men. J Urol 1989; 142:1369-1371.
26. Tellaloglu SaAK. Erkek Seksüel Disfonksiyonu: Nobel tip kitapevi, 2000.

27. Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction and Priapism. Philadelphia: Saunders, 1998.
28. Johnston P, Davidson JM. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. *Horm Behav* 1972; 3:345-357.
29. Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods. *Br J Urol* 1998; 81:785-795.
30. Slag MR, Moreley EJ, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249:1736.
31. Apaydın E. Penil Ereksiyon Fizyolojisi. Çelikkol A, Bayraktar E. (eds)Ege psikiyatri sürekli yayınları. Cinsel islev bozuklukları. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1998; 3(1):5980.
32. 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.
33. 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.
34. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ et al. Nitric oxide mediates relaxation of the corpus cavernosum in response to non-adrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl Med* 1992; 9:9094.
35. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997; 157(1):3204.
36. 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.
37. Wagner G, Saenz de Tejada I. Update on male erectile dysfunction. *Bmj* 1998; 316:678-682.
38. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol*. 1999; 161(1):5-11.
39. Chew KK, Earle CM, Stuckey BG et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. *Int J Impot Res* 2000; 12: 41-45.
40. Malmsten UGH, Milson I, Molander U, et al. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997; 158: 1733

41. Bejin A: Epidemiologie de l'ejaculation prematuree et de son cumulavec la dysfonction erectile. *Andrologie* 1999; 9: 211.
42. Saenz de Tejada I. Eretil fonksiyonun fizyolojisi ve erektil disfonksiyonun patofizyolojisi, *Seksüel Tıp*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006, 10; 287-344.
43. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res.* 1999 Jun; 11 (3):1413.
44. Abicht JH. Testing the autonomic system. İn: Jonas U, Thon WF, Stief CG editors. *Erectile dysfunction*. Berlin: Springer Verlag, 187-194, 1991 .
45. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990; 143: 538-543.
46. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Intern Med* 1993; 8: 517- 521.
47. Shabsigh R, Fishman IJ, Schun C, Dunn JK. Cigarette smoking and other vascular risk faktors in vasculogenic impotence. *Urology* 1991; 38: 227-231.
48. Junemann KP, Lue TF, Luo JA, et al: The effect of cigarette smoking on penile erection. *J Urol* 1987;138:438-441.
49. Anafarta K, Penil ereksiyon ve empotans.Klinik AndrolojiAnkara Üniversitesi Basımevi, 2000, 337-377, Ankara
50. Saenz de Tejada I, Blanco R, et al. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum: I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol* 1988; 254: 459-467.
51. Ferrini, M. G., Gonzalez-Cadavid, N. F., & Rajfer, J. (2017). Aging related erectile dysfunction— potential mechanism to halt or delay its onset. *Translational andrology and urology*, 6(1), 20.
52. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (13):1318-27.
53. Ganz P. Erectile dysfunction: Pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1996; 96 (suppl): 8M- 12M.
54. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol* 2001; 166:1368-1371.

55. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:379-400.
56. Ryder RE. Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: a comparative study. *Diabet Med* 1996; 13:916.
57. Colakoglu Z, Kutluay E, Ertekin C, Altay B, Killi R, Alkis A. Autonomic nerve involvement and venous leakage in diabetic men with impotence. *BJU Int* 1999; 83:453-456 .
58. Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, Marino L, Nappo F. Erectile and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: a possible link. *Diabetologia* 2001; 44:1155-1160.
59. Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Br J Clin Proc* 1976; 30:153 .
60. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 87:838-845.
61. Azadzoï KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endotheliumdependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146:238-240.
62. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87:V67-V72
63. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001; 27:436- 447.
64. Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patients with chronic renal failure. *J Nerv Ment Dis* 1975; 160:220-226.
65. Çalışkan, S., Koca, O., Öztürk, M., Akyüz, M., & Karaman, M. İ. (2012). Hormonal evaluation in erectile dysfunction. *Turkish Journal of Urology*, 38(1), 19-22.
66. Bortolotti A, Fedele D, Chatenoud L, et al. Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *Eur Urol* 2001; 40:392-396;discussion 397.
67. Mishriki SF, Grimsley SJ, Lam T, Nabi G, Cohen NP. TURP and sex: patient and partner prospective 12 years follow-up study. *BJU Int.* 2012;109(5):745-50. 89.
68. Choi SB, Zhao C, Park JK. The effect of transurethral resection of the prostate on erectile function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2010;51(8):557-60.

69. Ballard JL, Abou-Zamzam AM Jr, Teruya TH, Harward TR, Flanigan DP. Retroperitoneal aortic aneurysm repair: long-term follow-up regarding wound complications and erectile dysfunction. *Ann Vasc Surg.* 2006;20(2):195-9.
70. Rosen RC, Rilet A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
71. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995; 46: 697-706.
72. Rosen RC, Capelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-items version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319.
73. Turunç T, Deveci S, Güvel S, Peşkirioğlu L. Uluslararası cinsel işlev indeksinin 5 soruluk versiyonunun (IIEF-5) Türkçe geçerlilik çalışmasının değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33 (1): 45-49.
74. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları Tedavisi. In: K. Anafarta, Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitapevi, 2011; syf: 1126-1137.
75. Hawksworth, D. J., & Burnett, A. L. (2015). Pharmacotherapeutic management of erectile dysfunction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 98(6), 602-610.
76. Johnson AR, Jarow JP: Is rutin endocrine testing of impotent men necessary? *J Urol* 1992;147:1542-1543.
77. Burnett, A.L. Evaluation and management of erectile dysfunction. In *Campbell-Walsh Urology*. 1. 10th ed. (ed. Wein, A. J.) 721–748 (Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012).
78. Porst H: Current perspectives on intracavernosal pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; 12: 91-100 .
79. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJG: Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 343-354.
80. Wagenknecht LV: New treatment of increased venous drainage in organic impotence: ligation of internal iliac veins. *Eur Urol*; 1989; 16: 172-174
81. Semerci B: Penil Protezler; Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman M.Ö, Çayan S, Usta M.F, Kendirci M: bölüm 4. sayfa 321-328, Türk Androoji Derneği Yayını, 2004.

82. Kudaravalli P, John S. Nonalcoholic Fatty Liver. [Updated 2019 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. [cited 2019 June 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541033/>
83. Iqbal U, Perumpail BJ, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines (Basel)*. 2019;6(1):41.
84. Yu Y, Cai J, She Z, Li H. Insights into the Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutics of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *Adv Sci (Weinh)*. 2018;6(4):1801585.
85. Milic, S., Stimac, D.. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Steatohepatitis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation and Treatment. *Digestive Diseases*, 2012;30(2), 158–162.
86. Basaranoglu M, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2006;2(4):282–291.
87. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:145754.
88. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12956–12980.
89. Jennison E, Patel, J., Scorletti, E., Byrne, C. D. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2019;0:1–9.
90. Day C. P., James O. F. W., *Hepatology* 1998, 27, 1463.
91. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745-50
92. Sanyal, A. J. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;16(6):377-386.
93. Mansour, A., Hekmatdoost, A., Mirmiran, P. What are the main areas of focus to prevent or treat non-alcoholic fatty liver disease? *J Dig Dis*. 2019 Jun;20(6):271-277
94. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1307–1326.

95. Gnocchi, D., Custodero, C., Sabbà, C., Mazzocca, A. Circadian rhythms: a possible new player in non-alcoholic fatty liver disease pathophysiology. *J Mol Med (Berl)*. 2019 Jun;97(6):741-759
96. Francque, S. Vonghia, L. Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther* 2019 36: 1052.
97. Hawksworth, D. J., & Burnett, A. L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Male Sexual Dysfunction, and Infertility: Common Links, Common Problems. *Sex Med Rev* 2019;1-12(in Press).
98. Vignozzi, L., Filippi, S., Comeglio, P., Cellai, I., Sarchielli, E., Morelli, A., Maggi, M. Nonalcoholic steatohepatitis as a novel player in metabolic syndrome-induced erectile dysfunction: An experimental study in the rabbit. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Mar 25;384(1-2):143-54.
99. Hasanain, A. F. A., Mahdy, R. E., Mahran, A. M. A.-R., Safwat, A. S. M., Mohamed, A. O., Abdel-Aal, S. M. Erectile dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol*. 2017 Mar;18(1):21-24.
100. Duman, D. G., Biçakci, E., Çelikel, Ç. A., Akbal, C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated With Erectile Dysfunction: A Prospective Pilot Study. *J Sex Med*. 2016 Mar;13(3):383-8
101. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56:1751–1759
102. Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, Gamst AC, Middleton M, Brunt EM, Loomba R, Lavine JE, Schwimmer JB, Sirlin CB. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology*. 2013;267:422–431
103. Nasr P, Forsgren MF, Ignatova S, Dahlström N, Cedersund G, Leinhard OD, Norén B, Ekstedt M, Lundberg P, Kechagias S. Using a 3% Proton Density Fat Fraction as a Cut-Off Value Increases Sensitivity of Detection of Hepatic Steatosis, Based on Results From Histopathology Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:53–55.e7
104. Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, Chejfec G, Layden TJ, Cotler SJ. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1761–1766

105. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology*. 2009;49:851–859
106. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:656–665.
107. T.J. Bivalacqua, M.F. Usta, H.C. Champion, et al. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: Role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl*. 2003 Nov-Dec;24(6 Suppl):S17-37.
108. P. Montorsi, P.M. Ravagnani, S. Galli, et al. The triad of endothelial dysfunction, cardiovascular disease, and erectile dysfunction: Clinical implications. *Eur Urol Suppl*, 2009;8 :58-66
109. A.L. Burnett, C.J. Lowenstein, D.S. Bredt, et al. Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science*, 1992;257 : 401-403
110. M. Pasarin, V. La Mura, J. Gracia-Sancho, et al. Sinusoidal endothelial dysfunction precedes inflammation and fibrosis in a model of NAFLD. *PLoS One*, 2012;7: p. e32785
111. Y. Nozaki, K. Fujita, K. Wada, et al. Deficiency of eNOS exacerbates early-stage NAFLD pathogenesis by changing the fat distribution. *BMC Gastroenterol*, 2015;15 : 177
112. M. Persico, M. Masarone, A. Damato, et al. Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans. *BMC Gastroenterol*, 2017;17 : 35
113. J.A. Kim, M. Montagnani, K.K. Koh, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*, 2006; 113 :1888-1904
114. S.M. Francque, D. van der Graaff, W.J. Kwanten. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*, 2016; 65:425-443
115. Burra, P., Germani, G., Masier, A., De Martin, E., Gambato, M., Salonia, A., et al.. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* , 2010;89 :1425–1429.
116. Traish, A.M., Feeley, R.J., Guay, A.. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J*. 2009;276:5755–5767.

117. Kim S, Kwon H, Park JH, et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:69.
118. Völzke, H., Aumann, N., Krebs, A., et al., Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men. *Int. J. Androl.* 2010;33: 45–53
119. Kelly DM, Nettleship JE, Akhtar S, Muraleedharan V, Sellers DJ, Brooke JC, et al. Testosterone suppresses the expression of regulatory enzymes of fatty acid synthesis and protects against hepatic steatosis in cholesterol-fed androgen deficient mice. *Life Sci* 2014;109(2):95–103.
120. Contreras C, Sánchez A, Martínez P, Climent B, Benedito S, García-Sacristán A, et al. Impaired endothelin calcium signaling coupled to endothelin type B receptors in penile arteries from insulin-resistant obese Zucker rats. *J Sex Med* 2013;10(9):2141–53.
121. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2 ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
122. Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: A systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J Sex Med* 2015; 12:1309.
123. Russo GI, Cimino S, Fragalà E, Privitera S, La Vignera S, Condorelli R, et al. Insulin resistance is an independent predictor of severe lower urinary tract symptoms and of erectile dysfunction: results from a cross-sectional study. *J Sex Med* 2014;11(8):2074–82.
124. El-Sakka AI, Tayeb KA. Erectile dysfunction risk factors in noninsulin dependent diabetic Saudi patients. *J Urol* 2003; 169: 1043–1047.
125. Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res* 2010; 22: 204–209.
126. Esposito K, Giugliano F, Ciotola M, De Sio M, D'Armiento M, Giugliano D. Obesity and sexual dysfunction, male and female. *Int J Impot Res* 2008; 20: 358–365.
127. Rosen RC, Wing R, Schneider S, Gendrano N., 3rd *Epidemiology of erectile dysfunction: The role of medical comorbidities and lifestyle factors.* *Urol Clin North Am.* 2005;32:4013–7.
128. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health.* 2016;34(2):89–100.

129. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology*. 2000;56:302–306
130. Chitale K, Kupelian V, Subak L, Wessells H. Diabetes, obesity and erectile dysfunction: field overview and research priorities. *J Urol*. 2009;182:S45–S50.
131. Lu CC, Jiann BP, Sun CC, Lam HC, Chu CH, Lee JK. Association of glycemic control with risk of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *J Sex Med* 2009; 6: 1719–1728
132. Kaya E, Sikka SC, Gur S. A comprehensive review of metabolic syndrome affecting erectile dysfunction. *J Sex Med* 2015;12(4):856–75.
133. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412.
134. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001; 285:2486.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Ad Soyad: Mehmet Yılmaz

Doğum yeri ve tarihi: Antalya / 01.01.1989

Uyruk: TC

Medeni durum: Bekar

Askerlik durumu: Sağlık nedeniyle muaf

Adres: Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği 05067012168

E-mail:yilmazmehmet88@hotmail.com

Yabancı dil: İngilizce (2017 Eylül YDS: 80), Almanca

Eğitim:

2019- :Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği Üroloji Uzmanlık Eğitimi

2014- 2019 :Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği Üroloji Uzmanlık Eğitimi

2007-2013 :Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007 : Özel Antalya Lisesi (%100 Burslu)

Mesleki Deneyim

09-10.2013 : Tekirdağ Devlet Hastanesi Acil Servis –Pratisyen Hekim(DHY)

Yayınlar

- 1- Tonyali S, **Yilmaz M**. Sexual Dysfunction in Interstitial Cystitis. Curr Urol. 2017;11(1):1-3.
- 2- Tonyali S, **Yilmaz M**, Karaaslan M, Ceylan C, Isikay L. Prediction of stone-free status after single-session retrograde intrarenal surgery for renal stones. Turk J Urol. 2018;44(6):473-477.
- 3- Tonyali S, Karaaslan M, **Yilmaz M**, Ceylan C. Could retrograde ejaculation occurred after transurethral prostate resection be predicted before the procedure? Androl Bul. 2018;20:74-77.
- 4- Tonyali S, **Yilmaz M**, Karaaslan M, Ceylan C. Evaluation of the Side Effect Profile of Intracavitary BCG Treatment in Case of Non-Invasive Bladder Cancer. Bull Urooncol 2018;17:120-123.
- 5- Karaaslan M, Tonyali S, **Yilmaz M**, Yahsi S, Tastemur S, Olcucuoglu E. Arch Ital Urol Androl. 2019 Jul 2;91(2)

Bilimsel Etkinlikler

04-05.2017 Klinik Gözlemci: Siloah St.Trudpert Hastanesi Üroloji Kliniği/Pforzheim/ ALMANYA

Kongreler-Sempozyumlar

- 1- Genitoüriner Protezler Hands-on Kadavra Cerrahi Kursu, Türk Üroloji Akademisi, 14-15 Haziran 2019, Antalya
- 2- 6th Baltic Meeting in Conjunction with the EAU, 24-25 May 2019, Tallinn, Estonia

3- EAU 19th Central European Meeting in conjunction with the Austrian Society of Urology and the Bavarian Society of Urology,9-10 May 2019,Vienna,Austria

4- 13.Ulusal Endoüroloji Kongresi ,11-14 Nisan 2019,Antalya,Türkiye

5- 7th International Alliance of Urolithiasis Annual Conference,15-17 November, 2018,Istanbul,Turkey

6- 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi ,31 Ekim-4 Kasım 2018,Antalya,Türkiye

7- 27. Ulusal Üroloji Kongresi,26-29 Ekim 2018, Kıbrıs

8- Güncel Androloji Sempozyumu,Türk Androloji Derneği,11-13 Mayıs 2018,Bodrum,Türkiye

9- Molecular Imaging and Treatment Symposium in Prostate Cancer,Association of Theranostic Nuclear Oncology-Association of Urooncology,31th March 2018,Ankara

10- 5.Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 1-4 Mart 2018,Antalya,Turkiye

Ulusal Bildiriler

1- Tastemur S., **Yilmaz M.**, Olcucuoglu E.,Kasap Y.,Evaluation of Sexual Life Using the Sexual Life Quality Scale (SQoL-M) after Transurethral Resection of Prostate, 13th National Endourology Congress,11-14 April 2019,Antalya,Turkey

2- **Yilmaz M.**, Olcucuoglu E.,Tastemur S., Kasap Y.,Recurrent Adrenal Mass: Laparoscopic Excision(Video Presentation), 13th National Endourology Congress,11-14 April 2019,Antalya,Turkey

- 3- **Yilmaz M.**,Karaaslan M.,Olcucuoglu E.,Kasap Y.,Laparoscopic Approach to Staghorn Kidney Stone: Laparoscopic Pyelolithotomy, (Video Presentation), 13th National Endourology Congress,11-14 April 2019,Antalya,Turkey
- 4- **Yilmaz M.**, Celik M., Isler B., Odabas O.,Forgotten Ureteral Catheter for 10 Years, 13th National Endourology Congress,11-14 April 2019,Antalya,Turkey
- 5- **Yilmaz M.**, Uzun E., Karaman H., Odabas O.,Recurrent Ureteral Fibroepithelial Polyp, 13th National Endourology Congress,11-14 April 2019,Antalya,Turkey
- 6- **Yilmaz M.**,Olcucuoglu E.,Yildiz K.,Tastamur S.,Kasap Y.,Zengin N.,Cystic Adrenal Lenfangioma: A Rare Case Report, 27. National Urology Congress,26-29 October 2018, Cyprus
- 7- Bicer S.,Olcucuoglu E.,**Yilmaz M.**,Tastemur S.,Kasap Y., Yildiz K.,Dogan S.,Karaaslan M.,Odabas O.,Evaluation of By-Pass Operation and Coronary Stent Insertion in Coronary Arterial Disease Treatment with IIEF-5 Scoring and Final Effect of Risk Factors, 27. National Urology Congress,26-29 October 2018, Cyprus
- 8- Kasap Y.,**Yilmaz M.**, Olcucuoglu E., Tastemur S., Bicer S., Karaaslan M., Sobaci E., Sirin M.E., Ceylan C.,The Relationship Between Insulin-Like Growth Factor-1 and Biochemical Recurrence in Patients with Negative Surgical Margin and Prostate Cancer Due to Prostate Cance,4. Urological Surgery Congress,31 October-4 November 2018,Antalya,Turkey
- 9- Tonyali S., **Yilmaz M.**, Ceylan C.,Is Aspirin Use Preventive Role in the Development of Prostate Cancer? 4. Urological Surgery Congress,31 October-4 November 2018,Antalya,Turkey
- 10- **Yilmaz M.**,Olcucuoglu E.,Aydog G.,Laparoscopically Excision of Urachal Borderline Mucinous Tumor,5.Minimally Invasive Urological Surgery Congress, 1-4 March 2018,Antalya,Turkey

11- Tonyali S., **Yilmaz M.**,Karaaslan M.,Ceylan C.,Isikay L., Prediction of stone-free status after single-session retrograde intrarenal surgery for renal Stones ,5.Minimally Invasive Urological Surgery Congress, 1-4 March 2018,Antalya,Turkey

12- **Yilmaz M.**,Olcucuoglu E.,A Rare Case :Primary Localised Amyloidosis of Bladder,5.Minimally Invasive Urological Surgery Congress, 1-4 March 2018,Antalya,Turkey

Uluslararası Bildiriler

1-Tastemur S. ,**Yilmaz M.** , Kasap Y. , Olcucuoglu E.,Evaluation of sexual life using the Sexual Life Quality Scale (SQoL-M) after transurethral prostate resection,6th Baltic Meeting in Conjunction with the EAU ,24-25 May 2019,Tallinn,Estonia

2- **Yilmaz M.** , Celik M. , Odabas O.,Forgotten DJ Stent for 10 Years,6th Baltic Meeting in Conjunction with the EAU ,24-25 May 2019,Tallinn,Estonia

3- **Yilmaz M.** , Olcucuoglu E.,Laparoscopic Management of Staghorn Stone(Video Presentation),6th Baltic Meeting in Conjunction with the EAU ,24-25 May 2019,Tallinn,Estonia

4- **Yilmaz M.**,Karaaslan M.,Olcucuoglu E., Uzun E.,Kasap Y.,Tastemur S.,Tonyali S.,Laparoscopic ureterolithotomy: A single surgeon experience , EAU 19th Central European Meeting in conjunction with the Austrian Society of Urology and the Bavarian Society of Urology,9-10 May 2019,Vienna,Austria

5- Celik B.,**Yilmaz M.**,Tastemur S.,Sahin A.,Postoperative Pain After Laparoscopic Nephrectomy,EAU 19th Central European Meeting in conjunction with the Austrian Society of Urology and the Bavarian Society of Urology,9-10 May 2019,Vienna,Austria

6- Tonyali S.,**Yilmaz M.** ,Comparison of retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotomy costs in surgical treatment of kidney stones,EAU

19th Central European Meeting in conjunction with the Austrian Society of Urology and the Bavarian Society of Urology,9-10 May 2019,Vienna,Austria

7-**Yilmaz M.**, Olcucuoglu E.,Kasap Y., Tastemur S., Laparoscopic Management of Staghorn Kidney Stones: Our Clinical Experience, 7th International Alliance of Urolithiasis Annual Conference,15-17 November, 2018,Istanbul,Turkey

Ödüller

1- **3.lük** Karl Storz Award for Best Poster Presentation : Senol Tonyali,**Mehmet Yilmaz**. Comparison of retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotomy costs in surgical treatment of kidney stones,EAU 19th Central European Meeting in conjunction with the Austrian Society of Urology and the Bavarian Society of Urology,9-10 May 2019,Vienna,Austria

EKLER

EK1 IIEF-5 testi

Son 6 ay içerisinde;						Sizin puanınız
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 neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
3- Cinsel birleşme öncesinde sağladığınız sertleşmeyi içeriye (vajene/hazneye) girdikten sonra ne sıklıkta sürdürebildiniz?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	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 neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
Skor						

	Skor	Kategori
Şiddetli	5-7	1
Orta	8-11	2
Hafif-orta	12-16	3
Hafif	17-21	4
ED yok	22-25	5
ED Kategorisi		