

T.C.

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**SİNİR KORUYUCU RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA EREKTİL DİSFONKSİYONU PREDİKTE EDEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan TEKİNASLAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sacit Nuri GÖRGEL

İZMİR

EYLÜL-2023

T.C.

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**SİNİR KORUYUCU RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA EREKTİL DİSFONKSİYONU PREDİKTE EDEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan TEKİNASLAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sacit Nuri GÖRGEL

İZMİR

EYLÜL-2023

TEŞEKKÜR

“Ey yükselen yeni nesil! İstikbal sizsiniz. Cumhuriyeti biz kurduk, onu yükseltecek ve yaşatacak sizsiniz”

Bu ülkede yaşayan ve eğitim alan her insanın öncelikle kurucumuz Mustafa Kemal ATATÜRK’e ve kurduğu Cumhuriyete borçlu olduğunu biliyor, saygı minnet ve şükranla anıyorum.

Uzmanlık eğitimimin ilk 4 yılı boyunca bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, tıp hekiminin sorumluluklarını ve bilincini bize öğreten şu anda emekli olan değerli hocam Prof. Dr. Yüksel Yılmaz’a teşekkür eder ve saygılarımı sunarım. Asistanlık eğitimim süresince en zorlu süreçleri yürütmemizi sağlayan, her zaman yanımda olan ve destekleriyle bizi cesaretlendiren, elini taşın altına sokmaktan hiç çekinmeden ne zaman zorlansak bize bütün vaka tecrübelerini ve en önemli noktaları aktaran, aydınlık ve özgür fikirleri sayesinde yol bulduğum ülkemiz için gurur kaynağı olan hem değerli bir hocam hem sevdiğim bir abim olarak Prof. Dr. Yiğit AKIN’a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık tez yazımda bana yol gösteren, hayat tecrübelerinden faydalandığım, cerrahi ve teorik bilgi olarak bana büyük katkısı olan, bu zorlu sürecin kolaylaşmasını sağlayan Doç. Dr. Sacit Nuri GÖRGEL’e destekleri için teşekkür ederim. Asistanlığım süresince bitmeyen bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hızlı ve pratik çözümleri ile her zaman saygı duyduğum hocalarım ve ağabeylerim Doç. Dr. Serkan ÖZCAN ve Doç. Dr. Osman KÖSE’ye, asistanlığımın ilk 3 yılında kıdemlim olan kendisinden çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam ettiğim Dr. Öğr. Üyesi Enis Mert YORULMAZ’a, değerli tecrübelerini bizlerden esirgemeyen Doç. Dr. Uğur BALCI’ya ve bana açık cerrahi vakalarda bilgilerini ve tecrübesini aktaran Op. Dr. Kutun ÖZER’e teşekkür ederim.

Bu süreçte birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgilerini ve tecrübelerini bana aktaran uzman abilerim Uzm. Dr. Özgür SANCAKLI, Uzm. Dr. Adil Emrah

SONBAHAR ve Uzm. Dr. Hüseyin ACİNİKLİ'ye ve asistanlığım süresince çalışma fırsatı bulduğum hepsinden çok şey öğrendiğim, bana her daim destek olan, her daim kıdemlilerim ve ağabeylerim Uzm. Dr. Ahmet Selçuk DİNDAR, Uzm. Dr. Alper KESKİN ve Uzm. Dr. Kürşad DÖNMEZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık yıllarımdaki tüm sorunlarımı unutturan, bu yılları gülümseyerek hatırlamamı sağlayacak her daim kardeşlerim diyebileceğim ve buradan ayrılırken en çok özleyeceğim kişiler olan değerli çalışma arkadaşlarım eş kıdemlim Dr.Mertcan DAMA, Dr.Fırat TAŞKIN, Dr. Doğançan ÖZER, Dr. Hamdusena KÖSE, Dr. Ahmet KILIÇ, Dr.Enes CANDEMİR, Dr.Doğukan BİLGİ, Dr.Eralp YILMAZÇOBAN ve Dr.Emre AĞIRBAŞLI, Dr. Ömeri Faruk MUTLU, Dr. Berkant SAĞ, Dr. Onur VARATLI, Dr. Tolga YAVAŞ, Dr. Mert BALYA kardeşlerime meslek hayatlarında başarılar dilerim.

Tüm poliklinik ve servis hemşire arkadaşlarıma, güler yüzü ve hanımefendiliği ile her zaman bize yardımcı olan değerli sekreterimiz Özlem Hanım'a, cerrahinin bir ekip işi olduğunu öğrendiğim ve her zaman yanımda olan, bize moral veren ve hep yanımda olan değerli ameliyathane hemşiresi ablalarım ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin en zorlu zamanlarında hep yanımda olan, yorgunluklarımın, problemlerimin, dertlerimin ortağı olan, akıllı ve pratik çözümleriyle desteğini benden hiç esirgemeyen, her anımda ve her kararımnda daima en büyük destekçim olan, tez sürecinde bana manevi desteği ile güç veren çok sevdiğim eşim Tuğçe TEKİNASLAN'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Prostat Kanseri	3
2.1.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.1.2 Etiyoloji	3
2.1.3 Prostat Kanseri Tanı.....	5
2.1.5 Prostat Kanseri Tedavisi	15
2.2 Ereksiyon Fizyolojisi.....	18
2.2.1 Ereksiyonun Sinirsel Fizyolojisi.....	18
2.2.1.1 Supraspinal Merkezler	18
2.2.1.2 Santral Nörotransmitterler ve Moleküller.....	19
2.2.1.3 Spinal Kord	21
2.2.2 Düz kas fizyolojisi	21
2.3 Eretil Disfonksiyon Patofizyolojisi	23
2.3.1 Etiyoloji, Risk faktörleri, Patofizyoloji.....	23
2.3.2 Tanısal değerlendirme.....	31
2.4 Eretil Disfonksiyon Tedavisi.....	37
2.4.1 İlk Basamak Tedavi	37
2.4.2 Oral Farmakoterapi	38
2.4.3 İntrakavernöz Enjeksiyon	42

2.4.4 İntraüretral Tedavi	44
2.4.5 Medikal Cihazlar.....	44
2.4.6 Erektıl Disfonksiyonun Cerrahi Tedavisi	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1 Araştırmanın Tipi	47
3.2 Araştırmanın Amacı	47
3.3 Araştırmanın Yeri-Zamanı	47
3.4 Araştırmanın Örnek Seçimi.....	47
3.5 Veri Toplama Süreci	48
3.6. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR.....	50
4.1 Diyabet	52
4.2 Hipertansiyon	53
4.3 Yaş.....	54
4.4 Vücut Kitle İndeksi (BMI)	54
4.5 Preop IIEF-5	55
4.6 Postop IIEF-5	55
4.7 Koroner Arter Hastalığı.....	56
4.8 Hiperlipidemi.....	56
4.9 Sigara.....	57
4.10 Alkol.....	58
4.11 Patolojik T Evresi	58
4.12 Gleason Skoru	59
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ	69
7. ÖZET	72

8. ABSTRACT.....	75
9. EKLER	78
10. KAYNAKLAR	80



KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
a-MSH	: Alfa- Melanosit Stimüle Edici Hormon
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BPH	: Bening Prostat Hiperplazisi
BSKLRP	: Bilateral Sinir Koruyucu Laparoskopik Radikal Prostatektomi
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DM	: Diyabetes Mellitus
DVK	: Dorsal Venöz Kompleksi
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
hK2	: Kallikrein Benzeri Peptidaz 2
4K	: Kallikrein Testi
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
ED	: Erektile Disfonksiyon
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IGRT	: Görüntü Ayarlı Radyoterapi
İIEF-5	: Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi-5
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IncRNA	: Aşırı Ekspresyon Edilmiş Rna
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Skoring Sistemi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
Li-ESWT	: Düşük Yoğunluklu Şok Dalga Tedavisi
LRP	: Laparoskopik Radikal Prostatektomi
MPMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MPOA	: Medial Amigdale Medial Preoptik Alan
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sintetaz
NO	: Nitrik Oksit
NVB	: Nörovasküler Demet

PCA	: Prostat Kanseri
PCA3	: Prostat Kanseri 3 Geni
PIRADS	: Prostat İmaging and Data Reporting System
PHI	: Prostat Sağlık İndeksi
PPI	: Penil Protez İmplantasyonu
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSA-D	: Prostat Spesifik Antijen Dansitesi
PVM	: Paraventriküler Nukleus
RP	: Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
VT	: Ventral Tegmentum

TABLÖLAR LİSTESİ

TABLO 1: Prostat Kanseri Tanısı İçin Kan ve İdrar Biyobelirteçlerin Moleküler Yapıları

TABLO 2: Gleason Skorlama Sistemi ve ISUP Grade Grupları Arasındaki İlişki

TABLO 3: Prostat Kanserinde TNM Sınıflandırması

TABLO 4: Prostat Kanserinde Evreleme Sistemi

TABLO 5: Prostat kanserinde D'amico Risk Sınıflaması

TABLO 6: Eretil disfonksiyon etiyolojisi ve risk faktörleri

TABLO 7: Eretil disfonksiyon ile ilişkili ilaçlar

TABLO 8: Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF-5)

TABLO 9: Eretil Disfonksiyon için Tanısal Testler

TABLO 10: Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörlerinin Farmokinetik Özellikleri

TABLO 11: Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

TABLO 12: Postop IIEF-5 Skoruna Göre Karşılaştırmalı İstatistik Grupları

TABLO 13: Postop IIEF-5' göre Sayısal Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

TABLO 14: Diyabet Hastalığı ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 15: Hipertansiyon ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 16: Yaş ve ED İstatistik Değerlendirme

TABLO 17: BMI ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 18: Preop IIEF-5 ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 19: Postop IIEF-5 İstatistik Verileri

TABLO 20: Koroner Arter Hastalığı ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 21: Hiperlipidemi Hastalığı ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 22: Sigara Kullanımı ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 23: Alkol Kullanımı ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 24: Patolojik T Evresi ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 25: Gleason Skoru ile ED İstatistik Değerlendirmesi

TABLO 26: Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon İstatistik Değerlendirmesi

ŞEKİL 1: Hipertansiyon ve ED arasındaki etkileşimin özeti.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PK) dünya çapında erkek sağlığını etkileyen, erkekler arasında en sık görülen kanser türlerinden biridir. Prostat kanseri, erkeklerde 112 ülkede en sık görülen kanser türü olup her yıl 1,4 milyon erkeğe prostat kanseri tanısı konulmaktadır. PK, agresif ve agresif olmayan PK, yüksek dereceli ve düşük dereceli PK veya erken başlangıçlı PK (yani 55 yaşından önce ortaya çıkan) ve yavaş PK olarak sınıflandırılabilir karmaşık ve heterojen bir kanserdir. Literatürdeki kanıtlar eksojen faktörlerin (yani diyet, fiziksel aktivite, cinsel davranış ve meslek) PK hastalığının ilerlemesini etkilediğini öne sürse de şu anda prostat kanseri için iyi bilinen yalnızca 3 risk faktörü bulunmaktadır: yaş, etnik köken (Afrikalı Amerikalılar arasında risk artmaktadır) ve kalıtım (birinci derece akrabalar veya erken başlangıçlı PK'li akrabalar) (1).

Prostat spesifik antijen (PSA) kullanılarak prostat kanseri için popülasyon taramasına yönelik teşhis stratejileri, PSA proteininin ilk kez 1979'da Wang ve arkadaşları tarafından saflaştırılmasından bu yana geliştirilmektedir. Yeni teknolojik gelişmeler ve biyopsi sonuçlarına göre tedavi stratejileri planlanmaktadır. Tanısal görüntüleme, cerrahi, radyasyon ve kemoterapideki ilerlemeler PK'yı etkili bir şekilde teşhis etme, tedavi etme ve yönetme fırsatını artırmıştır (2).

Radikal prostatektomi (RP), prostatın kapsülüyle beraber seminal veziküllerin tamamen çıkarılmasını içeren bir cerrahi işlemdir. Prostat kanseri tedavisinin sonuçlarından biri, erkeklerin ve partnerlerinin yaşam kalitesini sıklıkla etkileyen cinsel işlev bozukluğudur. Radikal prostatektomi (RP) sonrası uzun dönemde iyi onkolojik sonuçlar elde edilmesine karşılık, 60 yaşın altındaki erkeklerin yalnızca %23'ünün, bilateral sinir koruyucu RP'den (BSKRP) sonra tam erektile fonksiyonlarını (EF) geri kazandıkları bildirilmiştir (3).

Literatüre uygun olarak (4), hastanın ameliyat öncesi ve ameliyat sırasındaki faktörleri (yaş, ameliyat öncesi EF, komorbiditeler dahil), ameliyat türü (tek taraflı veya iki taraflı sinir koruyucu), sinir koruma derecesi (örn. intrafasyal vs interfasyal

vs ekstrasfasyal ameliyatlar) ve cerrahi beceri, BSKRP sonrası EF iyileşmesine önemli katkı sağlayan temel faktörleri kapsamaktadır. RP sonrası erektil fonksiyonların geri kazanılması zaman alabilir. Birçok erkek için ereksiyonlar, ameliyat sonrası aylarca veya daha uzun süre normale dönmez. Bu süreçte, cinsel sağlık profesyonelleri tarafından sunulan tedavi seçenekleri, hastaların erektil fonksiyonlarını iyileştirmelerine yardımcı olabilmektedir. Bu tedaviler arasında farmokoterapi, vakum cihazları ve penil protez implantları (PPI) gibi seçenekler bulunmaktadır.

Sonuç olarak, RP sonrası erektil fonksiyonların etkilenme olasılığı vardır, ancak bu etki yönetilebilir ve iyileştirilebilir. Hastalar ve profesyonel uzmanlarca bu süreç iş birliği yapılarak, komorbiditelerin etki düzeylerinin azaltılması ya da yaşam tarzı değişikliği ile fonksiyonel iyileşme açısından en iyi sonuçları elde etmek mümkündür.

Bu amaçla biz bilateral sinir koruyucu laparoskopik radikal prostatektomi (BSKLRP) yapılan hastaların operasyon sonrası erektil fonksiyonlarını predikte eden faktörleri araştırmayı ve değerlendirmeyi hedefledik.

Nisan 2020-Mart 2023 tarihleri arasında hastanemizde bilateral sinir koruyucu laparoskopik radikal prostatektomi vakalarının postop IIEF-5 skoruna göre diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, hastanın yaşı, sigara/alkol kullanımı, Gleason skoru, patolojik T evresi, operasyon öncesi IIEF-5 skoru ve vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılması ve erektil fonksiyon açısından önemli faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Kanseri

2.1.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık saptanan kanser türü olan prostat kanseri aynı zamanda erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Prostat kanseri (PCa), 2020'de Amerika Birleşik Devletleri'nde teşhis edilen tahmini 191.930 yeni vaka ile erkekleri etkileyen en yaygın malignitedir (5). Yaşla beraber prostat kanseri insidansında artış izlenmektedir (6).

Prostat kanseri insidansı coğrafik bölgeler arasında çeşitlilik göstermektedir. İnsidans oranı en yüksek Avustralya/Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika (göreceli olarak yaşa göre standartlaştırılmış oran her 100.000 kişide 111.6 ve 97.2 kişi), ve Batı-Kuzey Avrupa (göreceli olarak yaşa göre standartlaştırılmış oran- her 100.000 kişide 94.9 ve 85)'da saptanmaktadır (7).

Bu durumun en büyük nedeni Prostat Spesifik Antijen (PSA) testinin kullanımı ve yaşlanan popülasyondur. İnsidansın düşük olduğu bölgeler ise Doğu ve Güney-Orta Asya (ASR 10.5 ve 4.5)'dır ancak psa kullanımının artmasıyla insidans son yıllarda artış izlenmektedir (8).

2.1.2 Etiyoloji

Aile öyküsü/Hereditör risk faktörleri

Aile öyküsü ve etnik kökenin artmış PKa insidansı ile ilişkili olması artmış genetik yatkınlığı düşündürür (9).Hereditör prostat kanseri altı ile yedi yıl daha erken başlamaktadır ancak hastalığın agresifliği ya da klinik seyri açısından fark görünmemektedir (10).

Prostat kanseri riskine en çok katkıda bulunan 100'den fazla şüpheli gen bölgesi tanımlamıştır. Klinik Kohort çalışmaları evreden bağımsız olarak %15-17 oranında germline mutasyonu raporlamıştır.

En sık tanımlanan patojenik varyantlar; *BRCA2* (4.5%), *CHEK2* (2.2%), *ATM* (1.8%) ve *BRCA1* (1.1%) (11).

Castro ve arkadaşları, DNA hasar onarım gen mutasyonu için taranan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastaların %16,2'sinde 107 gende mutasyon saptadı (12).

Risk Faktörleri

Prostat kanseri gelişimini ve ilerlemesini engelleyebilecek yaşam tarzı ve beslenme faktörlerinin tanımlanması halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Biriken kanıtlar, obezitenin prostat kanseri üzerinde ikili bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (9). Aslında, birçok prospektif çalışmanın bir meta-analizi, obezitenin lokalize hastalıkta sıfır veya hafif bir koruyucu etkiye sahip olmasına rağmen, ilerlemiş prostat kanseri insidansında artış ile ilişkili olduğunu bulmuştur (14). Hem mesleki hem de boş zaman fiziksel aktivitesinin prostat kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Prostat kanserli erkeklerde egzersiz yapmanın kansere özgü yaşam kalitesini, yorgunluğu ve erektil kapasitesiyi iyileştirmede etkili olduğuna dair 1. düzeyde kanıtlar saptanmıştır (15). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda kahve dahil olmak üzere farklı diyet faktörleri incelenmiştir, ancak sonuçlar çoğunlukla tutarsızdır (16).

Testosteron tedavisi alan erkeklerde prostat kanseri riskinde artış izlenmediği bilinmektedir. Bir meta analizde ise çok düşük serbest testosteron seviyesi olan erkeklerde ise prostat kanseri riskinin ortalamanın altında olduğu gösterilmiştir. Süt ürünlerinden yüksek protein alımı ile prostat kanseri arasında düşük korelasyon bulunmuştur (17). Diyet birçok hastalığın gelişiminde ilişkili olduğu gibi prostat

kanserinde bireyin yüksek enerjili diyetle beslenmesi, doymuş yağ, rafine karbonhidrat ve hayvansal kaynaklı protein alımının yüksek olması ve düşük miktarlarda taze sebze ve meyve tüketimi, tam tahıl, esansiyel mineraller ve fitokimyasalların düşük alınması ile ilişkilidir. Domates(pişirilmiş), soya ve diğer sebzelerin tüketiminin hastalığa karşı koruma sağlayabileceği belirtilmiştir (18). Düşük kan d vitamin ve selenyum seviyeleri agresif prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur (19). Ancak D vitamin ve selenyum takviyesinin prostat kanseri insidansında etkili olmadığı bulunmuştur (20). Kronik inflamasyon, proliferatif inflamatuvar atrofiye neden olmaktadır, bu da prostat kanserinin iyi bilinen prekürsörü olan prostatik intraepitelyal neoplaziye dönüşebilir. Kronik inflamasyon ve yüksek dereceli prostat kanseri arasındaki tutarlı bir korelasyon vardır (21). Prostatit gelişimi, enfeksiyonlar, kimyasal ve fiziksel travma ve diyet dahil olmak üzere faktörlerin biri veya birkaçı tarafından indüklenebilmektedir(22).

Cinsel yolla bulaşmayan Escherichia coli, akut ve kronik prostatite neden olabilmektedir (23). Cinsel yolla bulaşan hastalık etkenleri Neisseria gonorrhea ve Chlamydia trachomatis gibi patojenler kronik inflamasyona neden olabilir, potansiyel olarak prostat kanseri gelişme riskini arttırabilmektedir (24,25).

2.1.3 Prostat Kanseri Tanı

Tanıya giden süreçte, hasta muayenesinde yapılan parmakla rektal muayene (PRM), klinisyene prostat bezinin hacmi, kıvamı ve nodül varlığı açısından fikir verir. Prostat bezinin sert olması ve/veya nodül palpe edilmesi halinde prostat kanserinden şüphelenilir. Prostat kanserinde parmakla rektal muayene yöntemi ile yaklaşık vakaların %18'i prostat spesifik antijen (PSA) seviyesinden bağımsız olarak tek başına saptanabilir (26).Yapılan başka bir çalışmada yükselmiş bir PSA ile birlikte anormal bir PRM'nin birlikte karşılaşıldığı durumlarda, pozitif biyopsi olasılığının iki kattan fazla arttığı saptanmıştır (27).

PSA'nın serum belirteci olarak kullanılması, PCa tanısında devrim yaratmıştır. Prostata özgü antijen organa özgüdür ancak kansere özgü değildir; bu nedenle, iyi huylu prostat hipertrofisi (BPH), prostatit ve diğer kötü huylu olmayan durumlarda

yükselebilir. Bağımsız bir değişken olarak PSA, kanserin DRM veya TRUS'tan daha iyi bir öngördürücüsüdür (28).

Serum PSA seviyesinin, prostat volümü ve hasta yaşı ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle yaşa bağlı PSA düzeyleri tespit edilerek genç hastaların daha erken yakalanabilmesi, yaşlı hastalarda da gereksiz invaziv işlemlerden kaçınılması amaçlanmıştır (29).

Serum PSA düzeyi, sadece tanı amacıyla değil prostat kanseri gelişme riskinin değerlendirilmesi için tarama ve lokal tedaviden sonra tekrarlayan hastalığın saptanması, ilerlemiş hastalığın yönetimi dahil olmak üzere prostat kanseri yönetiminin çeşitli aşamalarında kullanılmıştır (30).

Başlangıçta risk altında olanlar için her 2 yılda bir tarama yapılabilir veya başlangıç PSA'sı 40 yaşında <1 ng/mL ve 60 yaşında PSA < 2 ng/mL olan ve aile öyküsü negatif olanlarda 8 yıla kadar ertelenebilir (31).

PSA ölçümü için belirlenmiş kabul edilmiş standartlar yoktur. PSA değeri arttıkça orantılı olarak PCa ihtimali de artmaktadır. Birçok erkek düşük serum PSA'ya sahip olmasına rağmen PCa olabilir. Nomogramların ve biyobelirteçlerin kullanımı, PCa'yı öngörmeye yardımcı olabilir. Yüksek PSA (10 ng / ml'ye kadar) olması durumunda, tanı açısından bir sonraki adıma geçmeden önce PSA yüksekliğini doğrulamak için bir test daha düşünülmelidir.

Prostat kanserinden genellikle DRM ve/veya PSA düzeyleri temelinde şüphelenilir. Kesin tanı, prostat biyopsi korlarında adenokarsinomun histopatolojik olarak saptanmasına bağlıdır.

Prostat kanseri olma riski yüksek olan erkekler;

> 50 yaşında veya

> 45 yaşında, ailede prostat kanseri öyküsü olan veya

>Afrika kökenli erkeklerdir. Afrika kökenli erkeklere daha ileri evre hastalık teşhisi konma olasılığı daha yüksektir ve prostatektomiden sonra beyaz ırktan erkeklere kıyasla iyileşme daha sık olmuştur (%49'a karşı %26).

>40 yaşından itibaren Brca2 mutasyonu taşıyan erkekler

Multiparametrik MR görüntüleme (mpMRG), T2 ağırlıklı sekanslar, difüzyon ağırlıklı sekanslar, dinamik kontrastlı MRG ve MR spektroskopi gibi çeşitli MR sekanslarını içermektedir. Yüksek görüntüleme verileri nedeniyle görüntü analizleri ve evreleme sonuçlarını geliştirmek adına PI-RADS (Prostate imaging and data reporting system) skorlaması kullanılmaktadır. mpMRG Gleason skoru 7 ve üzeri durumlarda yüksek duyarlığa sahip bir yöntemdir (32,33).

Prostat MRI, prostat kanserine sahip olma riskini 1 ila 5 arasında ölçeklendirerek [PI-RADS v2.1 yönergeleri 2019] yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandırmıştır. Yakın tarihli bir meta-analiz;

- PI-RADS 2 için %9 (%5-13),
- PI-RADS 3 için %16 (%7-27),
- PI-RADS 4 için %59 (%39-78) ve
- PI-RADS 5 için %85 (%73-94) aralığında önemli bir kanser saptama oranı göstermiştir (34).

PI-RADS 3 ila 5 değerinde olan erkeklere biyopsi uygulanması önerilmektedir. Prostat MRG ve MRG destekli biyopsilerin, kanserlerin teşhisinde en az sistematik biyopsiler kadar tanısız olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, MRG destekli biyopsi (sistematik biyopsi yapılmadan) gereksiz biyopsi sayısını azaltabilirse, bu durum, prostat kanserlerinin küçük bir kısmının atlanmasına neden olabilir. PSA-Dansitesi (PSA-D), risk hesaplayıcılardaki en güçlü belirteçlerdendir. PSA-D ve MRI kombinasyonları biyopsi kararlarında yol gösterirken gereksiz biyopsi sayılarını azaltmıştır.

Igor Yusim ve Ark. yapmış oldukları bir çalışmada PSA-D'si 0.09 ng/mL/cc'nin altında olan hastalara PCa teşhisinin konması olasılığı bulunmuştur

(%4) (35). Sistematik bir derlemede ise, biyopsi için hasta seçme kriterleri olarak MRG PI-RADS 3 ve PSA-D karşılaştırdığında 0.15 ng / mL / cc'lik bir eşik değeri önerilmektedir (36).

2.1.3.1 Biyobelirteçler

Kan bazlı biyobelirteçler: PHI/ 4K skoru/ IsoPSA

Serum veya plazma içerisindeki kallikrein seviyesini ölçmek için birçok birçok ticari preparat geliştirilmiştir: ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı Prostat Sağlık İndeksi (PHI) testi (serbest ve toplam PSA ve [-2] pro-PSA izoformunu birleştirir) ve dört kallikrein (4K) skor testi (yaş, DRM ve önceki biyopsi durumuna ek olarak serbest, intakt ve toplam PSA ve kallikrein benzeri peptidaz 2 [hK2] ölçümü). PSA testi yapılan erkeklerde gereksiz prostat biyopsilerinin sayısını azaltmayı amaçlamaktadırlar. Birkaç prospektif çok merkezli çalışma, hem PHI hem de 4K skor testinin, 2-10 ng/mL arasında PSA'sı olan erkeklerde PCa olma ihtimalini f/t PSA oranına göre daha iyi netice verdiğini kanıtlamıştır (1,37).

İdrar biyobelirteçleri: PCA3/SelectMDX/Mi Prostat skoru (MiPS)/ExoDX

Prostat kanseri geni 3 (PCA3), DRM sırasında prostat masajından sonra elde edilen idrar sedimentlerinde saptanabilen, aşırı eksprese edilmiş bir RNA (lncRNA) biyobelirteçtir. PCA3 için ticari olarak temin edilebilen ProgenSA idrar testi, pozitif biyopsiler için eğri altında kalan alanda önemli artışlar gösterdiği için, yüksek PSA'lı erkeklerde PCa'nın saptanması için toplam ve serbest PSA'dan daha üstün olduğuna dair kanıtlar vardır (38). PCA3 değeri prostat kanserinin hacmi ile artar, ancak ISUP derecesini tahmin edip etmediği hususunda çelişkili veriler bulunmaktadır (39). Şu anda, ProgenSA testinin ana endikasyonu, başlangıçta negatif bir biyopsiden sonra tekrar biyopsinin gerekli gerekmediğini belirlemektir, ancak bu amaç için klinik etkinliği belirli değildir (40). Wei ve ark., idrar belirteçlerinin primer biyopsi yapılan 60 hastalık bir çalışmada %42 duyarlılık göstermiş, yüksek özgüllük (%91) ve %80'lik

bir pozitif prediktif değer gösterdiğini ve belirteçlerin kullanılabileceğini belirtmiştir (41).

Tablo 1: Prostat Kanseri Tanısı İçin Kan ve İdrar Biyobelirteçlerin Moleküler Yapıları

Name of test	Test substrate	Molecular	FDA approved
Progenssa	DRE urine	lncRNA PCA3	Yes
SelectMDX	DRE urine	mRNA HOXC6, DLX1	No
PHI	Serum	Total, free and p2PSA	Yes
4Kscore Test	Serum/plasma	Total, free, intact PSA, hK2	No
ConfirmMDX	Benign prostate biopsy	Methylated APC, RASSF1 and GSTP1	No

**Isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in one or two biopsy sites is no longer an indication for repeat biopsy [200].*

Temel biyopsi kararı

Prostat biyopsisi ihtiyacı, PSA düzeyine, diğer biyobelirteçlere ve/veya şüpheli DRM ve/veya görüntülemeye bağlıdır. Yaş, olası komorbidite ve terapötik sonuçlar da biyopsi öncesi düşünülmeli ve tartışılmalıdır. Risk sınıflandırması, gereksiz biyopsileri azaltmak için potansiyel bir araç olarak kullanılabilmektedir. PSA yüksekliği tek başına hemen biyopsi yapılmasını gerektirmemelidir. PSA seviyesi birkaç hafta sonra, aynı laboratuvar da standart koşullar altında aynı tahlil kullanılarak doğrulanmalı, idrar yolu enfeksiyonu, yeni ejakülasyon ve cerrahi manipülasyon olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Sistematik biyopsiler için, örnek bölgeleri, kullanılan yaklaşımdan bağımsız olarak, prostat bezinin periferinde mümkün olduğunca arka ve yan bölgelerde olarak apekten bazale doğru olmalıdır. Yaklaşık 30 cc büyüklüğündeki prostatlarda en az 8 sistematik biyopsi önerilir. Daha büyük prostatlarda on ila 12 kor biyopsi önerilir, 12'den fazla kor biyopsi almanın önemi henüz kesin değildir.

Aseptomatik bir hastada PSA'yı düşürmek için ampirik antibiyotik kullanımı yapılmamalıdır (42). Ultrason kılavuzluğunda ve/veya MRI füzyon biyopsi artık standart yöntemdir. Prostat biyopsisi ya transrektal ya da transperineal yaklaşımla

yapılır (43). MRG ile önceden görüntüleme yapılmadan gerçekleştirildiğinde kanser saptama oranları benzerdir. Turp prostat kanseri teşhisi için kullanılmamalıdır (44).

Re-Biyopsi

Daha önce sistematik biyopsisi negatif olan erkeklere prostat MRG önerilmeli ve PIRADS> 3 bulgu olması durumunda tekrar (füzyon) biyopsi yapılmalıdır. Tekrar biyopsi için diğer endikasyonlar şunlardır:

- yükselen ve/veya sürekli yüksek seyreden PSA
- şüpheli DRM, %5-30 PCa riski (26),
- soliter bir bulgu olarak intraduktal karsinom, ilişkili yüksek dereceli PK için> %90 risk (45).

2.1.4 Prostat Kanseri Evreleme

Gleason Skorlama Sistemi ve ISUP Grade Sistemi

Biyopsi materyallerinde yapılan histopatolojik inceleme sonucuna göre glandüler yapıların diferansiyasyon değerlendirilerek, 1 ile 5 arasında puanlandırılması sonucu yapılan kategorik sınıflandırma Gleason skorlaması olarak tanımlanmaktadır. Materyaller arasında en sık görülen iki grade toplanarak skor elde edilir. Bu sistem sadece evrelemeyi değil kanserin agresif olup olmadığını, prognoz ve tedavi seçeneklerini değerlendirme imkânı sunmaktadır (46,47).

Skor toplamı 2-4 arasında ise iyi diferensiye, 5-6 ise orta diferensiye, 7 ise orta-kötü diferensiye, 8-10 arasında ise kötü diferensiye olarak tanımlanmaktadır. Gleason derecelendirme sisteminde herhangi bir paternin 4 veya üstü olması ya da skorun 7 veya üstü olması durumunda prognoz kötüdür (48). Ancak Gleason skorlama sisteminde aynı puanı alan tümörler aynı prognozu göstermemesi nedeniyle aynı skorlama sistemini baz alan farklı bir gruplama sistemi olan Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) grade sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (49). Onaylanmış 2014 ISUP derecelendirme sistemi, prostat kanseri

derecelerini 1 ile 5 arasında değişen numaralarla sınırlandırır. Gleason skrlama sistemi ve ISUP grade grupları arasındaki ilişki Tablo-1’de gsterilmiştir.

Tablo 2: Gleason Skrlama Sistemi ve ISUP Grade Grupları Arasındaki İlişki

Gleason Skrlama Sistemi	Isup Grade Sistemi
≤6	Grade 1
7 (3+4)	Grade 2
7 (4+3)	Grade 3
8 (3+5, 5+3, 4+4)	Grade 4
9 (4+5, 5+4)	Grade 5

TNM Evrelemesi (Tümör, Lenf Nodu Tutulumu, Metastaz)

Prostat kanserinin değerlendirildiği klinik evrelemede, tümör (T), lenf nodu tutulumu(N) ve metastaz varlığı (N) sınıflandırılarak kullanılmaktadır.

Tablo 3: Prostat Kanserinde TNM Sınıflandırması

T: Primer tümör Tx: Prostattaki tümörün değerlendirilememesi T0: Prostatta tümör bulunmaması
T1: Dijital muayene ve görüntüleme yöntemleriyle prostatta tümör saptanamayan hastalar

T1a: Rezeksiyon sonrasında çıkarılan dokularda ≤ 5 oranda rastlantısal tümör saptanması T1b: Rezeksiyon sonrasında çıkarılan dokularda > 5 oranda rastlantısal tümör saptanması T1c: PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tümör saptanması
T2: Prostat bezinde sınırlı tümör, parmakla yapılan muayenede prostatta nodül bulunması T2a: Tek bir prostat lobunun yarısından azını tutan tümör T2b: Tek bir prostat lobunun yarısından fazlasını tutan tümör T2c: Her iki prostat lobunu tutan tümör
T3: Prostat kapsülünü aşan tümör T3a: Kapsül dışına tek veya iki taraflı uzanım T3b: Seminal vezikül tutulumu
T4: Seminal vezikül dışında diğer komşu organlara yayılım göstermesi (eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar)
N: Bölgesel lenf nodları Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi N0: Bölgesel lenf bezi yayılımı olmaması N1: Bölgesel lenf bezi yayılımı bulunması

M: Uzak metastaz

Mx: Uzak organ yayılımının değerlendirilememesi

M0: Uzak organ yayılımı olmaması

M1: Uzak organ yayılımı olması

M1a: Bölgesel olmayan lenf bezine yayılım **M1b:** Kemiklere yayılım olması **M1c:** Diğer uzak organlara yayılım bulunması

Tablo 4: Prostat Kanseri Evreleme Sistemi

	T	N	M	PSA	GLEASON
Evre 1	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
Evre 2A	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10, <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
	T2c	N0	M0	Herhangi bir PSA	Herhangi bir Gleason

Evre 2B	T1-2	N0	M0	PSA>20	Herhangi bir Gleason
Evre 3	T3a-b	N0	M0	Herhangi bir PSA	Herhangi bir Gleason
Evre 4	T4	N0	M0	Herhangibir PSA	Herhangibir Gleason
	Herhangi bir T	N1	M0	Herhangibir PSA	Herhangibir Gleason
	Herhangibir T	Herhangibir N	M1	Herhangibir PSA	Herhangibir Gleason

Klinik evrelemeyi takiben, PSA düzeyi ve Gleason skoru/ISUP sınıflandırması ile yeniden değerlendirilerek risk grupları saptanır ve uygun tedavi seçenekleri planlanır. Prostat kanserinde yaygın olarak D'Amico risk sınıflaması kullanılmaktadır (50).

Tablo 5: Prostat kanserinde D'amico Risk Sınıflaması

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
Klinik T1-T2a ve Gleason <7 ve PSA<10ng/ml	Klinik T2b veya Gleason 7 veya PSA 10-20 ng/ml	Klinik T2c veya Gleason 8-10 veya PSA>20 ng/ml	Klinik T3c-T4 veya N(+) Herhangi PSA/Gleason
Lokalize			Lokal İleri

2.1.5 Prostat Kanseri Tedavisi

Birden fazla tedavi seçeneği bulunan prostat kanserinde tedavi seçimine, tümörün evresi, hastanın tahmini hayat süresi ve tedavinin komplikasyonları hasta ile değerlendirilerek uygun tedavi seçilir.

Geciktirilmiş Tedavi (Aktif İzlem/Bekle Gör)

Lokalize hastalıkta, aktif tedaviden herhangi bir fayda için en az 10 yıllık bir yaşam beklentisi zorunlu kabul edilir. Aktif izlem, klinik olarak lokalize prostat kanseri olan ve acil tedavi gerektirmeyen erkeklerde gereksiz tedaviden kaçınmayı amaçlar, ancak aynı zamanda sonunda tedavi görenlerde iyileştirici tedavi için doğru zamanlamayı sağlar (51).

Genel kabul gören kriterler; erken evrede, iyi-orta diferansiye prostat kanseri olup, EAU (European Association of Urology) kılavuzlarına göre düşük, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzlarına göre çok düşük ve düşük riskli hastalar olmasıdır.

Takip için kullanılan primer parametreler PSA, dijital rektal muayene (DRM) ve tekrar biyopsileridir. Erken dönemde yapılacak tekrar biyopsinin zamanlaması 6 ay ve 1 yıl arasında değişmektedir. Bu dönemde yapılacak biyopsinin asıl amacı progresyondan farklı olarak ilk biyopside gözden kaçabilecek yüksek risk kriterlerinin tespit edilmesi olmalıdır.

Aktif izlem kriterleri Eau'ya göre $PSA < 10$, yaşam beklentisi > 10 yıl, klinik evre cT1/2, gleason skor < 7 , biyopsi kor sayısı < 3 , biyopsi yüzdesi $< \%50$ olarak tanımlanmaktadır. Nccn kılavuzlarına göre ise $PSA < 10$, yaşam beklentisi < 20 yıl, klinik evre cT1/2a, gleason skor < 7 , biyopsi kor sayısı < 3 , biyopsi yüzdesi $< \%50$ olarak tanımlanmıştır.

Radyoterapi

Lokelize ve lokal ileri evre prostat kanserinde, postoperatif ve metastatik hastalıkta radyoterapi verilmektedir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), 1990'lı yılların ortalarından bu yana klinik kullanımda yerini almıştır. Yaklaşık 200 yıldır kullanılan bir tedavi seçeneği olmasına rağmen son 25 yıldır gerek teknolojik gerek ise görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemelere paralel olarak yeni programlar yüklenmiş ve tedavi seçenekleri uygulanmaya başlanmıştır. Brakiterapi, üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT), görüntüleme eşliğinde radyoterapi (IGRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) gibi modern radyoterapi alternatifleri kullanılmaya başlanmıştır. IMRT, günümüzde prostat kanseri tedavisinde en sık kullanılan radyoterapi tekniğidir. Bu teknik ile çevre dokular daha iyi korunurken prostatta daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir. Bu gelişmelerle beraber sağlıklı dokular korunarak düşük yan etki profili ile hedef dokulara verilen doz güvenli şekilde artırılmış ve daha efektif olarak hedef doku kontrolü sağlanmaya başlanmıştır. Radyoterapi öncesinde neoadjuvan hormonoterapi başlanmalı ve sonrasında da devam edilmelidir. EORTC 22863 çalışmasında, 70 Gy RT ile LHRH agonistlerinin başlanması ve 3 yıl boyunca kullanılması önerilmektedir. Bu uygulama lokal ileri evre prostat kanseri hastalarında günlük pratiğimizde yerini almıştır (52). Rt günümüzde lokalize prostat kanserli olgular için tercih edilmekte, radikal prostatektomi (RP) sonuçlarına benzer onkolojik ve fonksiyonel sonuçları literatürde belirtilmiştir. Prostat kanserli hastalar için biyokimyasal kontrol ve sağ kalım oranları yüksek olan tedavi seçeneğidir.

Radikal Prostatektomi

RP'nin amacı, mümkün olduğunca pelvik organ fonksiyonunu korurken kanserin eradike edilmesidir. Prosedür, tüm prostatın kapsülü ve SV'ler ile çıkarılmasını ve ardından veziko-üretal anastomozu içermektedir. Cerrahi yaklaşımlar retropubik ve perineal yaklaşımlardan laparoskopik ve robotik yardımcı tekniklere doğru ilerlemiştir. Dorsal venöz kompleksin (DVK) ve kavernöz sinirlerin anatomisinin haritalanması altında su geçirmez süturlarla yapılan anastomozlar

geliştirilmiştir. Bu gelişme kontinans ve erektil fonksiyonun korunması için önemli bir aşama olarak değerlendirilmiştir (53).

Walsh ve Donker başlangıçta nörovasküler demetin (NVB) dorsolateral konumunu tanımlayıp 1982'de potense katkısını önerdiler (54) ve sonrasında hastalarda postoperatif potensi korumak için anatomik sinir koruyucu radikal prostatektomi tekniğini geliştirmişlerdir (5).

Periprostatik sinir liflerini prostatın lateral yüzeyinde saat 2 ve 10 arasında dağılabilir(55). Bu nedenle, bu liflerin korunmasının, bazı cerrahlar tarafından, yalnızca hastanın erektil fonksiyonunun korunmasında değil, aynı zamanda prostatektomiye takiben kontinans iyileşmesine de olumlu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (56).

Mevcut nörovasküler anatomi anlayışındaki gelişmelerle birlikte, geleneksel sinir koruyucu radikal prostatektomi, periprostatik sinirlerin korunma oranını en üst düzeye çıkarmak ve sonuç olarak kontinans ve potens iyileşme potansiyelini artırmak için çok sayıda ekip tarafından geliştirilen birçok modifikasyon geliştirilmiştir. İntrafasiyal sinir koruyucu teknik, prostat kapsülüne daha yakın ve medial ve dahili olarak prostat fasyasına disseke edilmesiyle karakterize edilen bu modifikasyonlardan biri olarak tanımlanmıştır (2). Bu şekilde prostat fasyası içindeki veya lateral periprostatik sinir liflerini maksimum düzeyde korunduğu saptanmıştır. Bu teknik ilk olarak Vattikuti Enstitüsü Prostatektomi (VIP) ekibi tarafından robot destekli laparoskopik sistem altında bildirildi ve "Afrodit Peçesi" olarak adlandırılan VIP tekniğinin modifikasyonlarının bir bileşenini oluşturdu. Ayrıca, bu teknik geleneksel laparoskopi prostatektomiye de başarıyla uygulanmaya başlanmıştır (57) .

Sinir koruyucu radikal prostatektomi ereksiyonu korumada önemli ve büyük bir ilerleme olmasına rağmen, tam anlamıyla ereksiyon fonksiyonunu koruma anlamında yeterli gelmediği ve çeşitli faktörlerin de ereksiyon fizyopatolojisinde etkin rol oynadığı bilinmektedir (58).

2.2 Ereksiyon Fizyolojisi

Penil ereksiyon; vasküler, endokrin, psikolojik ve anatomik faktörlerin etkilediği karmaşık bir fizyolojiye sahiptir. İnsanoğlunun penil ereksiyonu ile ilgili merakı yüzyıllardır devam etmektedir. Zaman içinde yapılan çalışmalar neticesinde bu konu ile ilgili bilgi düzeyimiz önemli derecede artmıştır.

2.2.1 Ereksiyonun Sinirsel Fizyolojisi

Temel olarak penil ereksiyon mekanizması parasempatik ve sempatik aktivite etkisindedir. Pelvik çizgili kaslara ise pudental sinirin motor nükleusundan efferent sinirler gelmektedir. Penil deri, glans penis ve perineal alandan uzanan somatik afferentler dorsal penil siniri oluşturup, spinal düzeyde efferent sinirler ile pleksus yaparlar. Bu şekilde refleksif ereksiyonun oluşması için afferent ve efferent sinirlerin oldukça karışık birleşimi tanımlanır. Ayrıca kavernöz cisim ve üretradan gelen visseral afferentlerin de bu refleksif ereksiyon aktivitesine dahil olduğu belirtilmiştir (59). Psikik faktörlerin etkisiyle veya refleksif oluşan ereksiyonun psikik faktörlere bağlı devamlılığında supraspinal merkezlerin de etken olduğunu göstermektedir.

Ereksiyonun kontrolü ve düzenlenmesi sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi ve supraspinal merkezlerin etkisi altındadır (60). Aynı zamanda perineal çizgili kasların rolü düşünülürse motor sistemin de bu aktivitede etken olduğu söylenebilir.

2.2.1.1 Supraspinal Merkezler

İşitsel, görsel ve düşünsel olarak ortaya çıkan psikojenik ereksiyon ve uyku esnasında görülen noktürnal ereksiyon, ereksiyonun sadece genital uyarı sonucu ortaya çıkan refleksif mekanizma ile olmadığı, supraspinal merkezlerle de ortaya çıkabileceği gerçeğini ortaya çıkartmaktadır. Hayvan çalışmalarında spinal kanalın dorsalateral, ventrolateral ve dorsal bölgesinde genital bölgeden kaynaklanan ve medüller retiküler formasyona giden afferent yolların olduğu gösterilmiştir (61). Medial amigdale,

medial preoptik alan (MPOA), paraventriküler nukleus (PVN), ventral tegmentum (VT) erkek cinsel aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (62). Bu konu üzerinde çalışılan bu bölgeler, ereksiyonun santral kontrolü için anahtar bölgelerdir (63). Medial amigdale seksüel isteklerin ve arzularında kontrol edildiği merkezdir. Seksüel dürtülerin inhibe edildiği merkez priform korteks olup, nükleus paragigantosellüaris (PGI) ereksiyonun inhibisyonu ile ilişkilidir (64). Noktürnal penil ereksiyon uykunun hızlı göz hareketleri (rem) fazında 3-6 kez meydana gelip, 10-15 dakika sürmekte ve rijiditesi normal ereksiyonların en az %70 ine ulaşabilmektedir.

2.2.1.2 Santral Nörotransmitterler ve Moleküller

Ereksiyonun santralkontrolünde çok fazla nörotransmitter, nöropeptid ve hormon yer almaktadır. Bu moleküllerin etkileri reseptöre ve etki ettikleri bölgeye göre farklılık göstermektedir.

2.2.1.2.1 Oksitosin

Hipotalamusun posterior bölümünden sentezlenip hipofizden salınan bir nörohormondur. Oksitosin için en duyarlı beyin bölümü PVN'dir. Hasarında oksitosinin ilaç bağımlı veya temassız ereksiyon aktivitesi yok olur. Oksitosinin erektıl özelliği olduğu birçok hayvan çalışmasında gösterilmiştir (65). Oksitosinin ereksiyon fizyolojisi üzerine kanıtları yetersiz olsa da seksüel birleşme sırasında plazma oksitosin düzeyinin arttığı saptanmıştır (66). Androjene bağımlı olan oksitosin aktivitesi, testosteron kastre seviyeye ulaştığında ereksiyon üzerine etkisi azalmaktadır.

2.2.1.2.2 Dopamin

Ereksiyonu stimüle eden bir nörotransmitterdir ve etkisi androjene bağımlıdır (67). Bazı ülkelerde erektıl disfonksiyon tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen apomorfın preparatı mevcuttur.

2.2.1.2.3 Nitrik Oksit

Bilinen en potent periferik etkili mediyatördür. Santral sinir sistemi (SSS)'nde ereksiyon arttırıcı etkisi mevcuttur (68). Androjen düzeyinden etkilenir. Yapılan bir çalışmada diyabeti olan ratlarda PVN'de nöral NO sentaz(nNOS) düzeyi düşmekte ve buna bağlı olarak santral NO düzeyi düşmektedir.

2.2.1.2.4 Serotonin

Serotonin 7 alt subgruba ayrılmıştır. Genel olarak serotonin ereksiyon inhibisyonu, cinsel istek azalması lehine etki göstermektedir.

2.2.1.2.5 Acth ve Msh

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve alfa- melanosit stimüle edici hormonun (a-MSH) ereksiyon üzerine etkileri son yıllarda merak uyandıran araştırma konuları olmuştur. Genel olarak penil ereksiyon, ejakülasyon ve seksüel istekte pozitif etkileri saptanmıştır.

2.2.1.2.6 Prolaktin

Yüksek prolaktin düzeyi libido düşmesi ve azalan genital refleks ile ilişkilidir. Etki mekanizması ise dopaminerjik ve testosteron aktivitesini azalttığı düşünülmektedir.

2.2.1.2.7 Gaba/opioid

Genel olarak SSS'nde inhibisyon özelliği olan gama aminobütirik asit (GABA) penil ereksiyon üzerine de aynı etkiye sahiptir. Opioidin etki mekanizması

tam olarak bilinmese de ereksiyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. PVN’de NO üretimini azalltđı öne sürölmüştür.

2.2.1.3 Spinal Kord

Ereksiyonun genel olarak kontrol edildiği, penisten ve ürogenital bölgeden gelen efferent lifler ile beyin sapı ve talamustan gelen premotor nöronların bulunduğu bölgedir. Ereksiyondan parasemptomatik sistem sorumluyken, ejakölasyondan sorumlu sempatik sistemdir. Pudental sinirin nükleusu da spinal kordda bulunmaktadır.

Parasempatik sinir sistemi refleksif ereksiyondan sorumludur ve bu parasempatik uyarı penise sakral nükleustan gelmektedir. Sakral parasempatik nükleustan çıkan preganglionik nöronlar postganglionik nöronlarla pelvik pleksusta birleşmektedir. Bu nöronlar penise kavernöz sinir aracılığıyla ulaşmaktadır. Penisteki parasempatik sinir sonlanmalarından vazoaaktif intestinal peptid (VIP), NO ve asetilkolin salınmaktadır. Asetilkolin endotelin hücrelerinden NO salınımını sağlamaktadır.

Penisin flak halde kalmasından ve detümesansını sağlayan sempatik sinir sistemidir. Nöroepinefrin düz kas kontraksiyonun ana mediatörüdür. Penisteki sempatik deşarjın düzenlenmesinden sorumlu presinaptik ve postsinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerdir (69). Pudental nükleus (Onuf nükleus) sakral bölgede (S2-4) bulunmaktadır. Bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasları innerve etmektedir. Bulbokavernöz kasın ritmik kasılması ejakölasyon için önemliyken, iskiokavernöz kas ereksiyon esnasında kavernöz basıncının artırmaktadır. Rijid ereksiyona yardımcı olur.

2.2.2 Düz kas fizyolojisi

Ereksiyon fizyolojisinde iki önemli düz kas relaksasyon kaskadı cAMP ve cGMP yolaklarıdır. Bu yolaklarından ardından iyon kanalları fosforilize olur ve K^+

kanalları açılır ve hücrelerde hiperpolarizasyon başlar. Endoplazmik retikuluma sitozolik Ca^{++} girişi olur ve voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları inhibe edilerek sitozolik Ca^{++} düzeyi düşer ve düz kas relaksasyonu başlar.

Penil erektil doku, özellikle kavernöz düz kas sistemi, arterioler ve arteriyel duvarların düz kasları, erektil süreçte önemli bir rol oynar. Flask durumunda, bu düz kaslar tonik olarak kasılı kalmaktadır. Beslenme amaçları için yalnızca az miktarda arteriyel akışa izin verilir. Kan kısmi oksijen basıncı (PO_2) yaklaşık 35 mmHg aralığındadır(70). Flask penis, soğuk havalarda ve fenilefrin enjeksiyonundan sonra daha fazla küçülmenin de gösterdiği gibi, orta düzeyde bir kasılma durumundadır.

Ereksiyon mekanizması sinüzoidal gevşeme, arteriyel dilatasyon ve venöz kompresyon içermektedir (71). Kan akımının artmasıyla beraber latent faz başlamaktadır. Tümesans aşamasında kan birikmesiyle ekspanse olan sinüzoidlerin etkisiyle subtunikal venlerin kompresyonu nedeniyle venöz dönüşte azalma olur ve intrakavernozal basınç artar. Emitter venlerin tunika tabası arasında sıkışmasıyla birlikte venöz dönüş oklüde olur ve intrakavernozal basınç daha da artar. Basınç 100 mmHg'ye çıkınca ve parsiyel oksijen basıncının artmasıyla full ereksiyon fazı başlar. Daha sonra iskiokavernöz kasın kontraksiyonuyla beraber intrakavernozal basınç full ereksiyon fazının iki katına çıkar ve ereksiyonun son aşaması rijid ereksiyon fazı oluşur. Cinsel uyarı, kavernöz sinir terminallerinden nörotransmitterlerin salınmasını tetikler. Bu, kavernozal düz kasların gevşemesine ve aşağıdaki olaylara sırasıyla sebep olur:

1. Hem diyastolik hem de sistolik fazlarda kan akışının artmasıyla arteriyoller ve arterler dilate olur.
2. Gelen kan ekspanse olan sinüzoidlerde sıkışır.
3. Tunica albuginea ve periferik sinüzoidler arasındaki subtunikal venüler pleksusların sıkışması sonucu venöz kan çıkışı azalır.
4. İç dairesel ve dış uzunlamasına katmanlar arasındaki yayıcı damarları tıkayan ve venöz kan akışını minimuma indiren tunika basıncı artar.

5. Penis flask pozisyonundan rigid duruma (tam ereksiyon aşaması) yükselten PO2 (yaklaşık 90 mmHg'ye) ve intrakavernöz basınç (yaklaşık 100 mm Hg) artar. İschiocavernosus kaslarının kasılmasıyla (rigid ereksiyon fazı) basınç pik seviyeye ulaşır. (Birkaç yüz mmhgye kadar)

2.3 Eretil Disfonksiyon Patofizyolojisi

2.3.1 Etiyoloji, Risk faktörleri, Patofizyoloji

Dördüncü Uluslararası Cinsel Tıp Komitesi tarafından vasküler, hormonal, nöronal ve düz kas hücrelerinin birlikte aktive olmasıyla gerçekleşen penis ereksiyonun; istenilen seksüel performans için gerekli seviyeye ulaşamaması veya devam ettirememesi erektile disfonksiyon (ED) olarak tanımlanır (72). Eretil disfonksiyon yaşla beraber görülme sıklığı artmakta, 5.dekattan sonra prevalansı pik yapmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 30 milyona kadar erkeği etkilediği bilinmektedir (73).

ED prevalansı 50 yaş altı erkeklerde %10'dan az, 60 yaş üstü erkeklerde %20'den fazladır. Yaş, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara, depresyon ve psikiyatrik hastalık, psikolojik bozukluklar, olumsuz sosyo-ekonomik koşullar erektile disfonksiyon için risk faktörleri arasındadır. Eretil disfonksiyon psikojenik, organik veya her ikisinin karışımı olabilir. Patofizyolojik mekanizmalar çeşitlilik göstermektedir ve penise arteriyel beslemeden, endotel disfonksiyonuna, düz kas tonusu bozukluğuna, erektile dokunun sinüzoidal boşluklarının yapısal hasarına ve hatta hormonal bozukluklara kadar merkezi veya periferik nöral yolların bozulmasına sebep olabilir (74).

ED için en yaygın risk faktörleri sigara/nargile/puro kullanımı, sigaraya pasif maruz kalma, diyabet, sedatize hayat, obezite, yaş, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'dır (75).

KVH ve ED benzer patofizyolojik mekanizmalar üzerinden endotelial disfonksiyon, arteriyel tıkanıklıklar ve enflamasyona sebep olduğu saptanmıştır (76). ED için vasküler risk faktörlerinden en yaygın olanları ise arteriyel giriş veya venöz çıkış bozukluklarıdır. Diğer faktörler arasında düşük testosteron seviyeleri, nörojenik, iatrojenik faktörler (tıbbi veya cerrahi tedaviyle ilgili) sayılabilir (77). Ayrıca psikojenik nedenlerin de duruma dahil olması erektil disfonksiyonu derinleştirir, kişinin klinik ve hayat kalitesini daha da düşürür (78).

Diyabet ve koroner arter hastalığı tedavi edilmediğinde kişinin yaşam kalitesini azaltan hastalıklar arasında erektil disfonksiyon önemli bir erken belirteç olduğu bildirilmiştir (79).

Erektil disfonksiyon şikâyeti ile başvuran ve öncesinde kardiyak yakınması olmayan hastaların kardiyovasküler değerlendirmesi önerilmektedir. Düzenli egzersiz, lifli, bitkisel diyet ve kilo verme gibi hayat tarzı değişiklikleri ateroskleroz başta olmak üzere kardiyak problemleri azaltmakta, kardiyovasküler sistemin erektil fonksiyonun iyileşmesine yardımcı olur (80).

40 yaş üzerinde ve erektil disfonksiyonu olan hastalarda kardiyovasküler mortalitenin atmış olduğu; literatürde 1'a düzeyinde bildirilmiştir. Hayat tarzı değişiklikleri, koroner arter hastalığına istinaden yapılan egzersiz, vücut kitle indeksinin (BMI) azaltılması ve KAH'a bağlı medikal tedavinin ED'si olan hastalarda cinsel fonksiyonları arttırdığı izlenmiştir (81)

Erektil disfonksiyon; yaşam boyu (primer) ve edinsel (sekonder) olarak sınıflandırılmaktadır.

Yaşam boyu (primer) ED: Kişinin seksüel aktivitesinin başladığı dönemden beri mevcut olan ED

Edinsel (sekonder) ED: Kişinin normal seksüel aktivite dönemi sonrası meydana gelen ED.

2.3.1.1 Diyabet ve Eretil Disfonksiyon

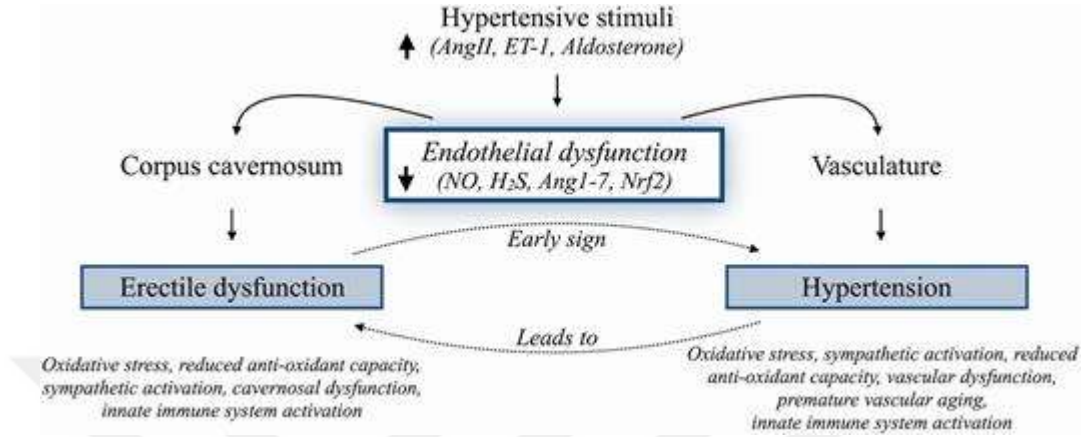
Diabetes mellitus (DM), yüksek kan şekeri seviyeleriyle seyreden, penil kan akımını azaltan en yaygın kronik hastalıklar arasında sayılan metabolik bir hastalıktır. DM insidansı ve prevalansı yıllar içinde artış göstermektedir. DM'nin komplikasyonları ciddi bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Uzun vadeli komplikasyonlar hem erkeklerde hem de kadınlarda mikroanjiyopayi, makroanjiyopati, ve nöropatinin yanı sıra cinsel işlev bozukluğunu kapsar. Eretil disfonksiyon (ED), DM'li erkeklerde en önemli cinsel işlev bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Diyabeti olan erkeklerin yarısından fazlasını etkilemektedir ve ED prevalansı DM'li erkeklerde DM olmayanlara göre yaklaşık 3,5 kat daha yüksek saptanmıştır (82). DM gelişimi ve komplikasyonları için yaygın risk faktörleri arasında sedanter yaşam tarzı, aşırı kilo/obezite ve artan kalori tüketimi yer alır. Yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz cinsel işlev bozukluğunu iyileştirmeye yardımcı olsa da özel tedavilere sıklıkla ihtiyaç duyulur (83).

2.3.1.2 Hipertansiyon ve Eretil disfonksiyon

Hipertansiyon, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkin nüfusun yaklaşık %46'sını etkilemektedir. Yüksek kan basıncı önlenabilir ve değiştirilebilir bir ölüm nedeni olsa da hipertansif hastalar, normotansiflere kıyasla daha kısa bir yaşam beklentisine sahiptir. Bu durumun temel sebebi, kardiyovasküler hastalıklar ve inme riskinin artmasıdır. Ayrıca hipertansiyonun cinsel olarak aktif partnerlerin yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratmakta ve eretil disfonksiyonun (ED) gelişimi ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır (84).

Yüksek kan basıncı, ereksiyonu sağlama ve sürdürme aşamasında çok önemli bir adım olan penise giden kan akışını etkiler. Yüksek tansiyon ve ED arasındaki etkileşim komplekstir, çünkü ED erken bir belirteç veya hipertansiyonun ikincil bir komplikasyonu olarak saptanabilir. Böylesine karmaşık bir ilişki, esas olarak, düz kas tonusunu etkileyen ve her iki durumun da gelişimine ve korunmasına katkıda bulunan

endotelyumdaki değişiklikler sebebiyle meydana gelmektedir. Bu kompleks bağlantı, temel olarak, düz kas tonusunu etkileyen ve her iki durumun da gelişimine ve korunmasına katkıda bulunan endotelyumdaki değişiklikler nedeniyle oluşur.



Şekil 1: Hipertansiyon ve ED arasındaki etkileşimin özeti. Vazokonstriktörlerin (örneğin, AngII, ET-1 ve aldosteron) salınımındaki sürekli bir artış, korpus kavernozum ve vasküler sistemi etkileyen endotel disfonksiyonuna yol açar. Penil dokuda, endotel disfonksiyonu, sistemik vasküler hastalığın, özellikle hipertansiyonun erken bir belirtisi olabilen ED'nin gelişimi için bir özelliktir. Ayrıca, vasküler sistemdeki kalıcı değişiklikler, ED için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyondan önce gelir. (Kısaltmalar: AngII, anjiyotensin II; ED, erektil disfonksiyon; ET-1, endotelin 1.)

2.3.1.3 Kardiyovasküler Hastalıklar ve Eretil Disfonksiyon

Erkeklerde cinsel işlev bozukluğu ve özellikle erektil disfonksiyon (ED), kardiyovasküler hastalığı (CVD) olan hastalarda daha da yaygındır (85). CVD ve ED, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve düşük plazma testosteron seviyeleri gibi ortak risk faktörlerine ve patofizyolojik bağlara sahiptir. Hastalığın patofizyolojisi, ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, yapısal vasküler hasar ve subklinik inflamasyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık (KVH) ile birçok benzerliği paylaşmaktadır (86). ED, kardiyovasküler tedavinin kesilmesine veya tedaviye zayıf bağlılığa katkıda bulunan önemli bir prekürsördür. Kardiyovasküler ilaçların erektil

fonksiyon üzerindeki etkisi farklılık göstermektedir; en kötü profillere sahip olan ilaç grubu diüretikler ve β -blokerlerdir, iyi profillere sahip olan ilaç grubu ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri ve nebivololdur (87). ED'nin farmakolojik tedavisinin KVH riski üzerinde belirsiz bir etkisi vardır, bu da ED ile KVH ilaçları arasında karmaşık bir etkileşim olduğunu düşündürür.

2.3.1.4 Hormonal Nedenler

Testosteron erkeklerin cinsel istek ve erektile kapasitesini düzenlenmesinde önemli fonksiyona sahiptir. Santral sinir sisteminde ereksiyondan sorumlu alanlarda nörotransmitterlerin ve parasempatik penil sinir uçlarından nitrik oksit salınımı artırmaktadır (77). Hipogonadizm ED'nin önemli sebeplerinden biridir, ED'li hastalarda replasman sonrası %40-60 orasında iyileşme sağlamaktadır. Testosteronun penil ereksiyon üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu düşünülmektedir, sınırda olan testosteron seviyesi olan hastalara fosfodiesteraz tip 5 inhibitör tedavisine testosteronun eklenmesi erektile kapasiteyi artırmaktadır (88).

Hiperprolaktinemi, erkeklerde hipoaktif cinsel istek azlığı ve erektile disfonksiyona sebep olmaktadır (89). Hipofiz ön lobunda ortaya çıkan lezyonlarda ya da ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan hiperprolaktinemilerde, hipotalamaustan gonadotropin relasing hormon (GnRH) salınmasının engellenmesi nedeniyle ED meydana gelmektedir.

Ortaya çıkan kanıtlar, hipertiroidizmin prematür ejakülasyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ve ayrıca erektile disfonksiyon (ED) ile de ilişkili olabileceğini, hipotiroidizmin idr esas olarak libido azalması yönünde etkilediği ve boşalma refleksini bozduğunu göstermektedir. Ancak cinsel sorunları olan kişilerde tiroid fonksiyon bozukluğunun gerçek insidansının değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.3.1.5 Sigara ve Eretil Disfonksiyon

Eretil disfonksiyon görölme oranı yapılan çalışmalarda sigara içenlerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. ED ve sigara ile ilişkili klinik ve temel bilim çalışmaları, sigara içmenin endotel bağımlı düz kas gevşemesini bozarak veya daha spesifik olarak artan ROS üretimi yoluyla NO üretimini etkileyerek penis ereksiyonunu etkileyebileceğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (90). Bir meta analizde halen sigara içenlerde göreceli olarak ED oranlarının yaşla birlikte azaldığı saptanmıştır bu bulgu, sigara içmenin sigara içen genç erkeklerde eretil fonksiyon üzerinde yaşlı erkeklerde olduğundan daha belirgin bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka çalışmada ise, daha önce sigara içenlerin, özellikle 29.0 paket-yıldan fazla sigara içmiş olanların, sigara içmeyenlere göre ED'ye sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (36). 50-78 yaşlarında, toplum temelli bir Hollanda çalışması, sigara içme yoğunluğunun tekrar nicelleştirilmemiş olmasına rağmen, sigara içenlerin daha yüksek ED oluşumuna sahip olduğunu bulmuştur.

Sigara ve ED arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar artsa da bu ilişkinin arkasındaki mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Andersson ED'ye dahil olan fizyolojik ve patofizyolojik yolları gözden geçirdi ve ED'nin sigarayla örtüşen patofizyolojik son ortak yollara sahip olabileceği sonucuna vardı (91). Hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabet gibi komorbiditeler, penis dokularında dolaşım ve yapısal değişiklikler, arteriyel yetmezlik ve düz kas gevşeme kusuru ile sonuçlanan sinirlerin ve endotelyumun işlevinde azalma ile ilişkilidir. Bununla birlikte genç erkekler arasında sigara içme ve ED arasındaki ilişki bu mekanizmaların geçerli olabileceğini düşündürmüştür.

Sigara içmenin cinsel işlevle ilgili hormonlar üzerindeki etkis potansiyeli olan bir alandır. Krause ve Muller tarafından yapılan bir çalışmada, içilen sigara sayısı arttıkça testosteron seviyeleri yükselmektedir (92). Svartberg ve ark. yaptığı bir çalışmada yaş ve vücut kitle indeksi için düzeltme yapıldıktan sonra, sigara içenlerin toplam testesteron, serbest testosteron ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (93). Shaarawy ve

Mahmoud ise toplam testosteronun sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla daha düşük olduğunu bulmuşlardır (94). Benzer şekilde, Hautanen ve ark. dehidroepiandrosteron sülfatın sigara içmeyle pozitif olarak ilişkili tek seks hormonu olduğunu saptadı ($p<0.001$)(95). Bu çalışmalar, sigara içme ve cinsiyet hormonu seviyeleri arasındaki ilişkinin hala belirsiz olduğunu ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Tablo 6: Erektile disfonksiyon etiyolojisi ve risk faktörleri

Kardiyovasküler	Hipertansiyon Diyabet Koroner arter hastalığı Hiperlipidemi
Hormonal	Hiperprolaktinemi Hipotiroidi/hipertiroidi Adrenal hastalıklar(cushing/addison) Hipogonadizm
Kavernosal	Travma (penil fraktür) Kavernosal fibrozis ve miyopati Peyronie
İyatrojenik	Cerrahi Radyoterapi İlaç kullanımı
Yaşam tarzına bağlı	İmmobil/sedanter yaşam Stres/sigara/puro Aşırı alkol kullanımı Uyuşturucu madde kullanımı İlaç bağımlılığı
Psikojenik	Depresif ataklar (antidepresan kullanımı) Performans kaygısı/anksiyete Seksüel gelişim bozuklukları

Diğer	Benign prostat hiperplazisi Hiperlipidemi Böbrek/ ke yetmezliği Obstrüktif akciğer hastalıkları Nörolojik Hastalıklar (multiple skleroz, serebrovasküler olaylar ve nörodejeneratif süreç)
-------	--

Tablo 7: Erektile disfonksiyon ile ilişkili ilaçlar

Antipsikotikler	Haloperidol, klorpromazin, klozapin, sulpid, promazin
Trisiklik antidepresanlar	İmipramin, desipramin, klomipramin, amitriptilin
Antiemetikler	Metoklopramide, bromoprid, domperidon
Antihipertansifler	Non selektif B-Blokerler(propnolol), tiazid diüretikler, rezerpin, klonidin, alfa-metil dopa
Antihistaminikler	Simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin
Hormonlar	Antiandrojenler ve östrojenler
Opioidler	Morfin, diamorfin(eroine), pethidin, pentazosin, cannabinoid, buprenorfin

Essm syllabus of sexual medicine'den uyarlanmıştır (2012)

2.3.1.6 Radikal Prostatektomi Sonrası Erektile Disfonksiyon

Radikal Prostatektomi (RP) lokalize prostat kanseri olan erkeklerde en sık kullanılan birinci basamak tedavidir. Ameliyat sonrası en çok çekinilen komplikasyonlardan biri, genellikle kavernoöz sinirlerin doğrudan zarar görmesi veya nöropraksi nedeniyle oluşan erektile disfonksiyondur. Erektile sinirleri içeren nörovasküler demet, prostatın anterolateral yüzünde seyredir. Kavernoöz sinirlerin hasar görmesi, arteriyel kan akışının bozulması, kavernoöz hastalık veya venöz yetmezlik/obstrüksiyon gibi fonksiyon bozukluğu ED'ye neden olabilir (96). RP sonrası erektile disfonksiyon görülme oranı çok yüksektir. *Walsh ve ark.* tarafından tanımlanan

cerrahi teknikteki gelişmelerle birlikte nörovasküler demetlerin anatomisine ilişkin anlayışımızdaki ilerlemeler devam etmektedir(97). Sinir koruyucu RP ile ameliyat sonrası ED risklerinin azaltılmasını sağlamıştır(98). Akin ve ark. yapmış oldukları üç trokardan ekstrapéritoneal bilateral sinir koruyucu laparoskopik radikal prostatektomi modifiye cerrahi tekniği ile (Heilbron tekniği) kontinans ve ereksiyon fonksiyon iyileşmesi açısından tatmin edici sonuçlara ulaşmıştır(99).

Sinir koruyucu teknikler giderek daha fazla kullanılsa da nöropraksiye bağlı erektil disfonksiyon (ED) sık görülen bir komplikasyon olmaya devam etmektedir. Penil rehabilitasyon, RP'den sonra erektil fonksiyonun iyileşmesini teşvik etmek ve hızlandırmak için önerilen, gelişmekte olan bir kavram olarak değerlendirilmektedir(100). Amaç, penise giden kan akışını artırmak, kavernoöz oksijenasyonunu sağlamak ve fibrozis gelişmesini engellemektir. En yaygın kullanılan yöntemler arasında oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5-I), vakumlu ereksiyon cihazları (VED'ler), intrakorporeal enjeksiyon (ICI) tedavisi, ereksiyonlar için ilaçlı üretral sistem (MUSE) ve bu tedavilerin kombinasyonu yer alır. Şiddetli ED'li hastalar için, uzun vadede penil protez implantı mükemmel bir alternatif olmaya devam etmektedir.

RP sonrası erektil fonksiyon iyileşme oranları tatmin edici değildir ve birçok erkek, çeşitli tedavilerin mevcudiyetine rağmen ereksiyon fonksiyonlarının yetersizliği konusunda şikayetleri devam etmektedir.

2.3.2 Tanısal değerlendirme

- 1.Cinsel, tıbbi, psikososyal öykü
- 2-Fizik muayene
- 3-Anketler ve cinsel işlev semptom bozukluğu
- 4-Laboratuar Testleri

2.3.2.1 ED Teşhisinde kapsamlı Öykü

Eretil disfonksiyon şikâyeti ile gelen hastadan kapsamlı bir öykü alındıktan sonra bu bilgilerin ışığında gerekli değerlendirmeler yapıldıktan sonra ileri tetkikler planlanmalıdır. Hastanın öyküsünden öncelikle eretil disfonksiyonun primer olup olmadığı ve eşlik eden ejakülasyon bozukluğu, libido azalması, orgazm olamama gibi sorunların eşlik edip etmediğini öğrenmek amaçlanmalıdır.

Psikojenik eretil disfonksiyon öykü esnasında tanı konulabilir. Fakat organik eretil disfonksiyon varlığında psikojenik komponentlerin de olabileceği göz ardı edilmemelidir. Psikojenik ED için pozitif tanı kriterleri olmadığından organik ED sebepleri ekarte edildikten sonra psikojenik ED tanısı konulabilir. Hastanın öyküsünde, sistemik hastalığı ve kullandığı ilaçlar sorulmalıdır. Birçok ilaç ED'a neden olabilmektedir. Antihipertansif ilaçlardan b-blokör ve diüretikler ED'na yol açabilir, bu tip hastalarda a-blokör ajanlar, vazodilatör etkilerine bağlı olarak ED için faydalı olabilmektedir.

2.3.2.2 Fizik muayene

Detaylı anamnezden edinilen bilgiler ışığında fizik muayene yapılırsa da bütün hastalarda dış genital organların, endokrin ve vasküler sistemin ve prostat bezinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Testislerin lokalizasyonu ve sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi belirgin hipogonadizm hakkında fikir verebilir. Vasküler değerlendirme; kan basıncı, kardiyak oskültasyon ve alt ekstermite nabız bakısı ile yapılır. Peyroni plağı açısından penis palpasyonu yapılmalıdır. Digital rektal muayenede prostat endurasyonu ve nodül bulunması prostat kanseri açısından şüphelendirir.

2.3.2.3 Laboratuvar İnceleme

Açlık ve tokluk kan şekeri, total ve serbest testosteron, lipid profili, tiroid, böbrek ve kc fonksiyon testlerine ve elektrolitlere bakılması laboratur testleri için yeterlidir. Hormonal tedavi planlanacak olan hastada PSA mutlaka taranmalıdır. Öykü ve fizik bakı sonucunda genellikle psikojenik ve organik ED ayrımı yapılabilir. Bazı hastalarda organik ve psikojenik bileşenlerin bir arada bulunması göz önüne alarak ileri tetkikler planlanmalıdır. İhtiyaç halinde penil doppler usg, nokturnal penil tūmesans (NPT), kavernoziometri testleri kullanılabilir. Travmatik arteriyel yaralanma ya da penil kompresyon yaralanmasına sekonder ED'de Penil revaskularizasyon cerrahisi yapılmışsa penil anjiyografi planlanabilir.

2.3.2.4 Anketler ve IIEF-5

Eretil disfonksiyonun (ED) varlığını ve ciddiyetini teşhis koymak için 15 maddelik Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi'nin (IIEF) beş maddelik kısaltılmış bir versiyonu geliştirildi (IIEF-5). Seçilen beş öge, ED'nin varlığını veya yokluğunu belirleme yeteneğine ve Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün ED tanımına bağlılığı kapsamaktadır. Bu maddeler eretil fonksiyon ve ilişki memnuniyetine göre derecelendirilmektedir.

Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF), erkek cinsel fonksiyonunun değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Eretil disfonksiyonun (ED) klinik deneyleri ve ED şiddetinin tanısı değerlendirilmesi için önerilmektedir. IIEF, sildenafil için klinik araştırma programı ile geliştirilmiş ve o zamandan beri ED'nin klinik denemelerinde etkililik değerlendirmesi için 'altın standart' ölçütü olarak benimsenmiştir (101). IIEF, test güvenilirliği ve geçerliliği için ilgili psikometrik kriterleri karşılar, yüksek derecede duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve diğer tedavi sonucu ölçütleriyle iyi bir korelasyona sahiptir. IIEF geçerliliği olan soru anketlerinin kullanımı, spesifik bir tedavi modalitesinin şeklini, etkisini ve cinsel aktivitenin detaylarını saptamak için faydalı olabilir.

Tablo8: Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF-5)

Ad Soyad:		Tarih: / /				
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 zorlandım	
	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
Siddetli	5-7	1
Orta	8-11	2
Hafif-orta	12-16	3
Hafif	17-21	4
ED yok	22-25	5
ED Kategorisi:		

2.3.3 İleri Değerlendirme ve Testler

ED şikayetiyle gelen her hastaya detaylı değerlendirme yapılmalı ve anamnez alınmalıdır.

Tablo 9: Erektile Disfonksiyon için Tanısal Testler

Noktürnal penil tūmesans ve rijidite
Vasküler çalışmalar
-intrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu
-Kavernöz arterlerin doppler ultrasonu
-Dinamik infüzyon kavernoziometri veya kavernoziyografi
İnternal pudental arteriyografi
Endokrinolojik ve nörolojik çalışmalar
Psikoanaliz değerlendirmesi

2.3.3.1 Noktürnal Penil Tūmesans ve Rijidite Testi (NPTR)

Psikojenik ve organik ED ayrımı için altın standart olarak kullanılan test NPTR'dir. Uyku esnasında penil ereksiyon sayısı, tūmesans (penis çapı ölçümü), rijidite ve süreler kaydedilir. Ereksiyon fizyolojisi olağan olan erkeklerde rem fazında 4-6 kez, 10-15 dakika sürebilen, normal ereksiyonların %70 seviyesine ulaşan ritmik kontraksiyon epizodları görülmektedir. Medikolegal ve kompleks vakalarda kullanılır. İyi bir analiz için en az 2 kez NPTR testi yapılmalıdır. Test için uygun koşullar oluşturulmalı, kişinin psikolojik durumu değerlendirilmelidir.

2.3.3.2 Vasküler Değerlendirme Testleri

2.3.3.2.1 İntrakavernöz Enjeksiyon ve Stimülasyon Testi

Penisin vasküler yapısını değerlendirmek için uygulanan bir testtir. Düz kas relaksasyonuna neden olan ilaçlar doğrudan penise enjekte edilir. Hormonal ve nörojenik ED sebepleri dışlanır. Bu amaçla alprostadil (PGE1), papaverin veya fentolamin uygulanabilir. 15 dakika içerisinde yaklaşık 25-30 dakika süren rijidite görülmesi erektil yanıt pozitif olarak tanımlanır. Veno-oklüzif patolojinin olmadığını söyleyebiliriz ama arteriyel yetmezlik ile ilgili fikir vermemektedir. Test negatif ise penil renkli doppler planlanmalıdır.

2.3.3.2.2 Penil Renkli Doppler Ultrasonografi

ED'nin tanısı için kanıta dayalı en kullanışlı, uygun ve minimal invaziv testtir. Hemodinamik açıdan ED'nin komponentleri değerlendirilir. ED'ye eşlik eden diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, pelvik cerrahi öyküsü, rt olanlar ve birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalardan istenebilmektedir. Peyroni plakları ve intrakavernozal kalsifikasyonlar gibi penis deformiteleri ve anomalilerin değerlendirilmesinde fayda sağlamaktadır.

Pik sistolik akım >30 cm/s, end-diyastol akımı <3 ve rezistan indeksi $>0,8$ ise değerler normal olarak kabul edilmektedir. Pik sistolik akım >20 cm/s altında ise arteriyel yetmezlik, 20-30 arası ise kısmi yetmezlik olarak tanımlanmaktadır. End-diyastolik akım 5cm/s üstünde ise veno-oklüzif yetmezlik olabileceği akılda tutulmalıdır. Relaksasyon yeterli değilse, veno-oklüzif yetmezlik varlığı düşünülmemelidir. Tam rijidite sırasında intrakorporeal basınç >80 mmHg üstüne çıkar ve kavernöz arter çapları küçülür. Arteriyel yetmezlik olgularında dilatasyon izlenmemektedir.

Rezistans indeks (RI) arteriyel kan akışına olan direnci gösteren bir değerdir. Şu şekilde ölçülür: $RI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$

2.3.3.2.3 Dinamik İnfüzyon Kavernözometrisi ve Kavernözografi

Hayatı boyunca ED olanlarda, primer ED, perineal pelvik travma sonrası gelişenlerde ve penil vasküler cerrahi öncesi uygulanabilen bir testtir. Veno-oklüzif disfonksiyon varlığı ekarte etmez. Penil doppler usgde arteriyel akımı normal olup diyastolik akımı devam eden genç hastalarda kullanılması daha etkindir. Tam bir relaksasyon sonrası veno-oklüzif yetmezlik düşünülüyorsa kaçığın yerini belirlemek için kavernozografi yapılabilir. Günümüzde rutin kullanımda yer almamaktadır.

2.4 Erektile Disfonksiyon Tedavisi

2.4.1 İlk Basamak Tedavi

Güncel değerlendirmeler ışığında ilk basamak tedavi yaşam tarzı değişikliği, risk faktörlerinin belirlenip düzeltilmesi ve oral farmakoterapidir.

2.4.1.1 Yaşam Tarzı Değişikliği

Yaşam tarzı değişikliği sigara içen, yabancı keyif verici madde kullanan, alkol kullanan ve sedanter hayatı olan kişilerde etkin bir tedavi yöntemidir. Bu şekilde komorbid kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıkların önlenmesi amaçlanmaktadır. ED'ye neden olabilecek bazı antihipertansif ilaçların değişimi ya da bırakılması (örneğin; beta bloker veya diüretik yerine kalsiyum kanal blokörü ya da renin-anjiyotensin blokör başlanması) ED açısından olumlu etki yapabilmektedir.

2.4.1.2 Psikoterapi

Psikoterapi tek başına ya da diğer tedavi modaliteleri ile uygulanabilir. Kaygı azaltılması, duyuşsal odaklanma, kişiler arası, bilişsel-davranışçı terapiyi ve cinsel eğitimi kapsamaktadır. Bu terapi tedavi süresine ve tekniğine bağılı olarak başarı değışkenlik göstermektedir.

2.4.1.3 Hormonoterapi

Hipotalamo-hipofizer ya da testis kaynaklı testosteren eksikliği hormonal sebepler arasında sayılmaktadır. Hafif-orta dereceli eksiklik durumunda transdermal testosteron uygulaması yeterli iken, şiddetli eksiklik durumunda intramuskuler testosteron uygulanabilir. Prostat kanseri riski veya kanser tanısı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda aktif dönemde testosteron replasmanı önerilmemektedir. Uyku apnesi ve eritrositozu olanlarda uzun etkili intramuskuler testosteron kullanılmamalıdır. 3-6 ay aralıklarla testosteron seviyesi ölçülmeli, kontroller yapılmalıdır.

Hiperprolaktinemi olması durumunda testosteron seviyelerinde eksiklik saptanmaktadır. Prolaktin yüksekliğine neden olan ilaçlar; morfin, nöroleptikler ve sedatifler sorgulanmalıdır. Hipofiz kaynaklı prolaktin yüksekliği durumunda endokrinoloji görüşü alınması önerilmektedir.

2.4.2 Oral Farmakoterapi

Sağılıklı penis dokularında, kavernöz sinirlerin uyarılması, nitrik oksit (NO) üretimini artırmak için nöronal nitrik oksit sentazı (nNOS) aktive eder. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5I) PDE5 enzimini inhibe ederek nitrik oksit sayesinde hücrede siklik guanozin monofosfatın(cGMP) hidrolizini engelleyerek ereksiyona katkı sağlar. cGMP, siklik nükleotit fosfodiesterazlar (PDE'ler) tarafından hidrolize edilir. cGMP hücre düzeyinde artarken Ca^{+2} azalır ve kavernöz ve penis vasküler yapılarda

relaksasyon gerçekleşir . PDE5I'leri düz kas relaksasyonu, vazodilatasyon ve penil ereksiyona neden olur penise giden arteriyel kan akışını artırır. Tüm dünyada geçerli, lisanslı ilaçlar; sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil, lodenafil, avanafil ve mirodenafildir. Bu ilaçlar etkisini nitrik oksit aracılığıyla gösterir.

PDE5I'lerin etki mekanizmaları hemen hemen aynı olmalarına rağmen, farmakokinetik özellikleri ve klinik yansımaları açısından farklılıkları vardır.

Kavernozal düz kaslarda ereksiyona ve relaksasyonu sağlayan PDE5I'lerin genel olarak başarı oranı %70 civarındadır. Diyabetik hastalarda ve radikal prostatektomi sonrası başarı oranı %40-50 civarındadır. Bu ilaçların mutlak kontrendikasyonu etken maddeleri arasında nitrat içeren ilaçlardır. Bu ilaçlarla kullanım sonrası anjina olması halinde nitroglicerine yerine anti-anjinal ilaçlar verilebilmektedir ve ilacın yarılanım ömrünün geçmesi beklenmektedir. Alfa blokörlerle birlikte kullanıldığında hipotansiyon açısından dikkat edilmelidir.

Tablo 10: Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörlerinin Farmokinetik Özellikleri

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Udenafil	Mirodenafil	Avanafil	Lodenafil	SLx-2101
C _{max} ng/ml	450-	20.9	378	416.2			157	
T _{max} (saat)	0,8-1	0.7-0.9	2	1-1.5	1.25	0.5-1.5	1.2	1
T _{1/2} (saat)	2.6-3.7	4-5	17.5	11-13	2.5	<1.5	2.4	9-14
Biyoyararlanım oranı	%40-41	%14.5						
IC50 (nM)	3.5-10	0.091-1	1.8-10	8.2	0.33	1		0.24
AUC (µg/h/L)	1685	56.8	8066					
Protein bağlanma	%96	%94	%94					

1998 yılında tanıtılan ilk orjinal moleküldür. Sildenafil, ilk dozdan 30 dakika sonra hızlı bir etki başlangıcına, 4-6 saat etki süresine ve maksimum 12 saat süreye sahiptir. Yağlı bir besin sonrası kullanımı emilimi azalır ya da emilim süresini artırabilir. Piyasada 25, 50 ve 100 mg dozları bulunmaktadır. Diyabeti olan hastalarda yüksek doz (100 mg) önerilmektedir. Yan etkileri; baş ağrısı, dispepsi ve flushing olmakla beraber yan etki süresi kısadır. Tablet yutamayan hastalar için sublingual form geliştirilmiştir (50 mg).

2.4.2.2 Tadalafil

Tadalafil, 2003 yılında tanıtılan uzun etkili ve seçici bir PDEI molekülüdür. Tadalafil'in etkisi 20 dakikadır ve ilişkiden 30 dakika önce alınması önerilmektedir. Ayrıca bu ilaç sınıfının en uzun etki süresine ve maksimum 72 saate sahiptir. Yarı ömrü 17.5 saattir. 10 ve 20 mg dozları isteğe bağlıdır, günlük kullanım için 5 mg dozu piyasada mevcuttur. 10 ve 20 mg tadalafil dozlarının iyileşme oranları %65 ve %80 oranlarında başarılı bulunmuştur. Tadalafilin 5 mg dozu için benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) tedavisi için de FDA lisansı mevcuttur. Hastaların toplam %52'si tadalafil aldıktan sonraki 30 dakika içinde başarılı bir şekilde cinsel ilişkiye girebilmektedir. Son yapılan çalışmalara göre en az 12 haftalık AÜSS ve ED olan 45 yaş üstü erkeklerin %40'ında 5 mg günlük tadalafil dozunun etkili olduğu bulunmuştur. Tadalafilin ayrıca ED olmayan erkeklerde plaseboya kıyasla yaşam kalitesini başlangıca göre önemli ölçüde iyileştirdiği saptanmıştır (IPSS-QoL-1.0-0.7, BII-1.4 - -1.0; her ikisi de $P < 0.05$). Yine aynı şekilde IPSS işeme ve depolama alt skorlarında anlamlı iyileşme olduğu bulunmuştur (102).

2.4.2.3 Vardenafil

Kullanım sonrası 30 dakika içerisinde etkisini göstermektedir. Başlangıç için önerilen dozu 10 mg'dır. 5, 10 ve 20 mg vardenafil kullanan hastalarda başarı oranı sırasıyla %66, %76 ve %80 bulunmuştur. Sublingual 10 mg formu tablet alamayan hastalar için geliştirilmiştir. Etkinlik oranları tablet ile aynıdır.

Vardenafil ile ilişkili yan etkiler, yaygın olarak PDE5 inhibitörleri ile ilişkili olanlardır: baş ağrısı, kızarma, dispepsi ve rinit başlıcaları olmakla beraber bunlar genellikle doza bağımlıdır ve hafif orta şiddettedir.

2.4.2.4 Avanafil

Avanafil şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımda olan diğer PDE5 inhibitörleri arasında bilinen bir çapraz duyarlılığı olmayan selektif PDE5I molekülüdür. 50, 100 ve 200 mg tablet formları bulunmaktadır. Genel ED grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında sırasıyla %47, %58 ve %60 başarı oranı vardır. Avanafil hepatotoksisite ile ilişkilendirilmemiş olsa da hipotansiyona neden olma potansiyeli ve kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda kullanımı akut iskemik karaciğer hasarı vakalarına yol açabilir. Avanafil, diğer PDE5 inhibitörleri gibi karaciğerde sitokrom P450 sistemi (CYP 3A4) yoluyla metabolize edilir (103).

2.4.2.5 Yan Etkiler

En sık görülen yan etkiler baş ağrısı (%10-14), flushing (%8-10), sıcak basması (%4-10), miyalji (%0-5), nazal konjesyon, baş dönmesi ve görme bozukluğudur. Sildenafil ve vardenafilde sıcak basmasıyla beraber mavi-yeşil görme bozuklu sık görülmekteyken, tadalafilde sırt ağrısı/miyalji sık görülür.

Yan Etkiler	Sildenafil	Tadalafil	Avanafil	Vardenafil
Baş ağrısı	%12,8	%14,5	%9,3	%16
Flushing	%10,4	%4,1	%3,7	%12
Dispepsi	%4,6	%12,3	-	%4
Nazal konjesyon	%1,1	%4,3	%1,9	%10
Baş dönmesi	%1,2	%2,3	%0,6	%2
Görme bozukluğu	%1,9	-	%2	-
Sırt ağrısı		%6,5	<%2	
Miyalji		%5,7	<%2	

Tablo 11: Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Nitratlarından hipotansiyon riski sebebiyle tüm PDE5I'leri ile kullanılması kontrendikedir. NO donörleri (amil nitrit veya amil nitrat) ve organik nitratlar

(nitrogliserin, isosorbid, isosorbid nitrat) kullanılması kontrendikedir. Yine aynı şekilde antihipertansif ajanlar ya da alfa blokör kullanımı sırasında hipotansiyona dikkat edilmelidir. Bütün PDE5I'lerinin alfa blokörlerle az miktarda olsa etkileşimi bulunmaktadır.

Son 6 ay içerisinde miyokart infarktüsü veya disritmi sorunu varsa, unstabil anjinaya neden olan koroner arter hastalığı ya da hipo-hipertansiyon, retina pigmentoza ve ciddi karaciğer yetmezliği durumudna dikkatli kullanılmalıdır.

2.4.2.6 Sürekli PDE5I Kullanımı

Tadalafil günlük 5 ve 2,5 mg olmak üzere 2008 yılındagünlük kullanım ruhsatı almıştır. On iki hasta boyunca 5 ve 10 mg, 24 hafta 2,5 ve 5 mg tadalafil kullanımının erektil kapasiteyi arttırdığı ve BPH'a bağlı alt üriner sistem semptomlarını azalttığı bulunmuştur.

Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda da aynı sonuçlar bulunmuştur (52). Tip 2 diyabetik hastalarda sildenafil ile yapılan çalışmalar da tadalafil ile koreledir.

PDE5I'lerin kronik kullanım alanlarından biri de radikal prostatektomilerden sonra erektil kapasitenin ve fonksiyonun geri kazanılması amacıyla penil rehabilitasyonun tedavi stratejisidir. Randomize kontrolü çalışmalarda bu rehabilitasyon programının başarılı sonuçlar elde edilmediğine dair sonuçlar bulunmuştur. Penil rehabilitasyon penil oksijenasyonunu sağlayarak apoptozisi ve fibrozisi engelleyerek, sinir rejenerasyonu oluşturarak kavernoöz dokuların yapısını korur.

2.4.3 İntrakavernöz Enjeksiyon

2.4.3.1 Alprostadil

İntrakavernöz alprostadil (sentetik prostaglandin E1), korpus kavernozumun düz kaslarını gevşeterek ve kavernoöz arterlerin çapını arttırarak etki gösteren damar

genişletici bir maddedir (104).Etki süresi yaklaşık 5-15 dakikadır. Ereksiyon başarı şansı %70 civarındadır. İntrakavernöz enjeksiyon sonrası %11-50 penil ağrı, %5 ereksiyonda uzama, %1 priapizm ve %2 fibrozis görülmektedir. Bir iki ay ara verildiği takdirde fibroziste regresyon izlenmektedir. Kanama diyatezi kesin kontrendikasyondur. Hastaların ilk üç ay içerisinde tedaviyi bırakma oranı %40-70 arasındadır. Ereksiyon için kalıcı çözüm olmaması, penil ağrı, istenilen ereksiyon olmaması, enjeksiyon kaygısı ve spontan ereksiyon görülmemesi nedenlerin arasındadır.

Priapizm riski ya da öyküsü olanlar, ağır koagülopatisi, unstabil kardivasküler hastalığı olan, el becerisi iyi olmayan, MAO-inhibitörü kullanan, psikolojik instabilitesi olan hastalar için intrakavernosal enjeksiyonlar kontrendikedir.

2.4.3.2 Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisi, bir hastanın kullanılan ilaçların farklı etki şekillerinden faydalanmasına izin verdiği için günümüzde PDE5I ve alprostadil tedavisine iyi yanıt alınamayan hastalarda kullanılmaktadır. PDE5I'ye yanıt vermeyenlerin yönetimi zor olabilir ve kombinasyon terapileri, bu tür bir hasta grubunu tedavi etmek için bir seçenek sunar. Bir PDE5I'nin alprostadil ile kombinasyonu mantıklı ve çekici bir seçenektir, çünkü her iki ajan da tamamlayıcı cGMP ve cAMP yolları aracılığıyla düz kas gevşemesiyle sonuçlanır (105).

Papaverin intrakavernozal enjeksiyon olarak kullanılan tek başına etkinliği alprostadilden daha az non spesifik PDE5I'dir. Enjeksiyon esnasında priapizm ve penil ağrı riski olduğundan kombine tedavilerde daha fazla kullanılmaktadır. Yine aynı şekilde kombine tedavilere fentolamin eklenebilmektedir. Papaverin (7,5-45 mg), fentolamin (0,25-1,5 mg) ve alprostadil (10-20 mikrogram) üçlü kombine tedavi olarak kullanılabilir. Bu üçlü kombine tedavisinde %85'in üzerinde başarı şansı bulunmaktadır. Papaverin fibrozis yapabileceğinden oranına dikkat edilmelidir. Bu kombine tedaviye ek olarak sildenafil ereksiyon yanıtını daha da artırabilir.

2.4.4 İntraüretral Tedavi

İçerisinde alptostadil bulunduran bir pelletin üretranın içerisine verilir ve penil ereksiyon sağlanır. İntrakavernozal dozun en az 10 katı (125-1.000 mikrogram) kullanılır. Lokal ağrı (%30-40) ve üretroraji (%5) görülme riski vardır. Priapizm ve fibrozis riski düşüktür.

2.4.5 Medikal Cihazlar

2.4.5.1 Vakum cihazları

Penis üzerine yerleştirilen fanusun içine oluşturulan vakum etkisiyle korpus kavernosumlar angaje edilerek penil kökü bant yardımı ile sıkıştırılır ve kanın kavernoslarda kalması sağlanarak ereksiyon elde edilir (55). Memnuniyet oranları değişkenlik göstermektedir (%25-90). Uygulama şekli genel itibarıyla zor olması, peniste ağrı, morluk ve hissizlik olması nedeniyle genelde 3 ay içerisinde hastalar uygulamadan vazgeçmektedirler. Antikoagülan kullanan ve kanama diyatezi olan hastalar için kontrendikedir. İlişki sayısı az olan ve invaziv işlem istemeyen hastalar uygulanabilir.

2.4.5.2 Düşük Yoğunluklu Şok Dalga Tedavisi (Li-Eswt)

Androloji ve Cinsel Tıpta,erektil disfonksiyon (ED) için düşük yoğunluklu Şok Dalga Tedavisi (Li-ESWT) ilkeleri, ESWT'nin başarılı bir şekilde tedavi edebileceğini ilk kez gösterebilen Vardi ve arkadaşlarının öncü klinik araştırma çalışmasıyla tanıtıldı (55). Son zamanlarda oldukça popüler ve sık kullanılmaya başlanan bir tedavi şekli olan düşük yoğunluklu ekstrakorporeal şok dalga tedavisi önerilmektedir. PDE5I ve diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen erektil disfonksiyon sorunu olan hemodinami ve endotelyal fonksiyonların iyileştiği gözlenmiştir. Li-ESWT'nin kavernosal dokudaki kök ve progenitor hücreler üzerindeki etkisi araştırıldı ve progenitor hücrelerin sayısında artış ve kök hücre transplantasyonunun pro-erektil etkilerinin arttığı ve nakledilen hücrelerin daha uzun süre canlı kaldığı izlendi (108).

2.4.6 Erektıl Disfonksiyonun Cerrahi Tedavisi

Erektıl disfonksiyonu olan hastalar için son ve üçüncü basamak tedavi için cerrahi prosedürlere yönelinmektedir. Cerrahi tedavi vasküler cerrahi ve penil protez implantasyonu (PPI) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Önceki basamak tedavilerden fayda görmeyen, diyabeti, peyroni, falloplasti ve radikal prostatektomi sonrası penil protez implantasyonu uygulanmaktadır.

2.4.6.1 Vasküler Cerrahi

Penil venöz yetmezlikli hastalarda erektıl fonksiyonların iyileşebileceği düşüncesiyle 90'lı yıllarda venöz ligasyon cerrahi tedavisi uygulanmıştır. Uzun dönemde bu cerrahi tedavinin başarı sonuçları olumlu olmadığı için günümüzde bu tedavi yönteminden vazgeçilmiştir.

2.4.6.2 Penil Revaskülarizasyon Cerrahisi

Perineal veya pelvik travma geçiren bilhassa genç hastalarda ya da travma öncesi ED şikâyeti olmayan hastalar için uygulanabilen tedavi yöntemidir. Farmakoanjiografi ile stenoz yeri belirlenebilir. Kavernozodinami/grafi ile kavernozal fonksiyonların yeterli olup olmadığı gösterilir. Uzun dönemde %60 civarında başarı oranı vardır.

2.4.6.3 Penil Protez İmplantasyonu (PPI)

Organik bir etiyoloji nedeniyle ED'si olan ve diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen ya da tedaviyi sürdüremeyen hastalar için uzun dönemde başarılı sonuçlar elde etmek için araştırmacılar tarafından "altın standart" tedavi olarak belirlenmiştir (109). Hastaların protez sonrasındaki memnuniyet oranları %95-100, partlerinde ise %91-95 civarındadır.

Klinik kullanımda iki çeşit penis protez tipi vardır:

İnflatable (şişirilebilir) protezler: İki ya da üç parçalı tipleri bulunmaktadır. Skrotuma bir pompoa yerleştirir ve kullanılmak istendiğinde pompa şişirili ve

sonrasında pompa geri indirilir. Komples ve maliyetli bir işlem gibi gözükse de doğal ereksiyon sağladığından dolayı hem hekimler hem hastalar daha fazla tercih etmektedirler.

Semirigid/malleable (bükülebilir) protezler: Penis protez implantasyonu daha kolay ve ameliyat süresi daha kısadır. Kullanım kolaylığı ve maliyet düşüklüğü avantajlar arasındadır. Penisin daima semirigid ereksiyonda durması en önemli dezavantajdır.

PPİ; İnfrapubik, penoskrotal ve subkoronal (kavernöz cisim fibrotikleşirse) cerrahi tekniklerle yapılabilmektedir (110). PPİ cerrahisi günümüzde çok yaygın yapılmakta ve çoğu merkezde operasyon sonrası başarılı sonuçlar elde edildiği bilinmektedir (111). Tedavi memnuniyeti açısından PPİ uygulanan hastanın ve partneri girişim öncesi penil protez hakkında detaylı bilgilendirilmeli, psikososyal açıdan değerlendirilmelidir.

PPİ cerrahisinin en önemli komplikasyonları protez enfeksiyonu, glans iskemisi hematom, gevşek glans, korporal fibroz, korporal perforasyon ve çapraz geçiş, üretral yaralanma, glandüler iskemi ve protezin mekanik arızasıdır. En fazla mekanik arıza 3 parçalı olan inflatable protez tiplerinde görülür. Son yıllarda protez teknolojisindeki yeniliklerle beraber bu komplikasyonlar %5'in de altına inmiştir (112). PPİ cerrahisi öncesi geniş spektrumlu (gram pozitif ve gram negatif etkenlere duyarlı) antibiyotik profilaksisi ve hijyen kurallarının sıkı uygulanması protez enfeksiyonunu %2'lere kadar indirmiştir (113). İmmünosupresif ilaç kullanımı, diyabet, spinal kord hasar ve korporal fibrozis geçmişi olan hastalar PPİ cerrahisi sonrası komplikasyon gelişimi bakımından riskleri yüksektir. Özellikle PPİ cerrahisi öncesi kan diyabeti olan hastaların kan şekerleri regüle edilmelidir. Enfeksiyon riski yüksek hastalar için; antibiyotikli ya da hidrofilik yüzeyli (Titan) protezlerin kullanımı enfeksiyon riskini %1-2'ye inmesini sağlamıştır. Kavernöz yapıların geniş spektrumlu antibiyotik ile temizlenmesi ve enfekte protezlerin yeni protezle değişimi enfeksiyon geçiren hastalarda %80 başarı sağladığı saptanmıştır (114). Spinal kordu olan protez uygulaması yapılan hastalarda, protezin distal kısmında erozyon gelişmesi nedeniyle üretradan dışarı çıkma oranı %1-6 oranında bildirilmiştir (112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Araştırmamız kesitsel tipte olup retrospektif olarak hasta dosyaları tarama yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

3.2 Araştırmanın Amacı

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde Nisan 2020 - Mart 2023 tarihleri arasında prostat kanseri nedeniyle bilateral sinir koruyucu laparoskopik radikal prostatektomi yapılan hastalarda diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, yaş, patolojik T evresi, Gleason skoru, vücut kitle indeksi (BMI), sigara/alkol kullanımı göz önünde bulundurularak IIEF-5 skoru ile erektil disfonksiyon predikte eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

3.3 Araştırmanın Yeri-Zamanı

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde Nisan 2020 – Mart 2023 tarihlerinde yapılmıştır.

3.4 Araştırmanın Örnek Seçimi

Nisan 2020-Mart 2023 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde bilateral sinir koruyucu laparoskopik radikal prostatektomi yapılan ve hastane data sisteminde verileri mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Operasyon öncesi erektil disfonksiyonu sorunu, patolojik T evresi ve Gleason skoru ileri olan ve verileri sisteme tam girilmemiş hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmamız için, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan 23.02.2023 tarihli ve 0037 karar no ile onay alınmıştır.

3.5 Veri Toplama Süreci

Hastanemiz hasta kayıt sisteminden Nisan 2020-Mart 2023 tarihleri arasında üroloji kliniğinde yatan hastalar incelenmiştir. Araştırmamıza kabul kriterini karşılayan bilateral sinir koruyucu laparoskopik radikal prostatektomi yapılan 79 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastalar 6.ayda ölçülen IIEF-5 skoruna göre erektil fonksiyonları değerlendirilmiştir. IIEF-5 skoru 12 (şiddetli ve orta ED) cut-off değer olarak belirlenmiş ve iki alt gruba ayrılmıştır. Her bir tanı grubu kendi içinde karşılaştırılmıştır. Operasyon öncesi (preop) IIEF-5 skoru, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, vücut kitle indeksi (BMI), yaş, patolojik T evresi, Gleason skoru, sigara ve alkol kullanımı parametrelerine göre operasyon sonrası (postop) IIEF-5 skoru karşılaştırılmış ve değerlendirilmiştir. Erektile fonksiyon IIEF skoru ile değerlendirilmiştir (115). Açlık kan şekeri 126 üstü veya HgbA1c düzeyi 6,5 üstü veya herhangi bir zamanda kan şekeri 200 ve üstü olan hastalar diyabetik gruba dahil edilmiştir (116). Tansiyon seviyesi poliklinik ölçümlerinde sistolik 140 diyastolik 90 ve üstü olan hastalar hipertansiyon grubuna dahil edilmiştir (117). Ldl seviyesi 130 üstü veya trigliserid düzeyi 150 üzeri olan hastalar hiperlipidemi grubuna alınmıştır (118). Çalışmamıza dahil edilen hastanın başvuru sebepleri, anamnezi, laboratuvar, görüntüleme, klinik takip ve konsültasyonları, yapılan operasyon, patoloji sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi (PROBEL) üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Radikal prostatektomi olup patoloji raporu prostat kanseri olarak raporlanan hastaların yapılan dosya incelemesinde; operasyon öncesi IIEF-5 skoru, yaş, vücut kitle indeksi (BMI), T evresi, Gleason skoru, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi varlığı, sigara ve alkol kullanımı araştırılmış ve saptanan veriler kaydedilmiştir. Prostat kanseri için geçerli olan kılavuzlar temel alınarak yapılan evreleme sistemleri ve histopatolojik sınıflandırma kullanılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı ve sayısal değişkenler tanımlayıcı tablolarda ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterildi, kategorik değişkenlerse yüzde ve sayı (kolon yüzdesi) olarak verildi. Çalışmada veriler, ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum, frekans ve yüzde olarak verildi. İki grubun verilerinin karşılaştırılmasında Independent samples T test, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi kullanıldı. Multivariate analiz Logistic Regresyon ile değerlendirildi. Sonuçlarda %95 güven aralığında, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Aşağıdaki Tabloda sırasıyla araştırma grubundaki sıklıklarına göre hangi grupta kaç kişinin bulunduğu listelenmiştir.

Tablo 12: Postop IIEF-5 Skoruna Göre Karşılaştırmalı İstatistik Grupları

	Postop IIEF-5 skoru 12 altında olan hasta grubu (ED+)	Postop IIEF-5 skoru 12 üzerinde olan hasta grubu (ED-)	TOPLAM
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)
Diyabet	29 (%96,7)	1 (%3,3)	30 (%38)
Hipertansiyon	26 (%66,7)	13 (%33,3)	39 (%49,4)
Koroner arter hastalığı	23 (%85)	4 (%14,8)	27 (%34,2)
Hiperlipidemi	16 (%40)	24 (%60)	40 (%50)
Sigara	30 (%71,4)	12 (%28,6)	42 (%53,2)
Alkol	27 (%64,3)	15 (%35,7)	42 (%53,2)
	T1> 1 (%50)	1 (%50)	2 (%2,5)

T Evresi	T2> 17 (%33)	34 (%66)	51 (%63,3)
	T3> 18 (%69,2)	8 (%30,8)	26 (%32,9)
	T4> 0 (%0)	1 (%100)	1 (%1,3)
Gleason skoru	3+3 >8 (%24,2)	25 (%75,8)	33 (%41,8)
	3+4>11 (%47,8)	12 (52,2)	23 (%29,1)
	4+3 ve üstü 18 (%78,3)	5 (%21,7)	23 (29,1)
BMI	32 (%50,8)	31 (%49,2)	63 (%79,7)

Yaş, preoperatif IIEF-5, postoperatif IIEF-5 ve BMI'lerinin erektil disfonksiyonu olan ve olmayan gruplarda ortalama±sd, ortalama minimum, maksimum ve p değerleri aşağıdaki tabloda listelenmiştir.

Tablo 13: Postop IIEF-5' göre Sayısal Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

	Radikal Prostatektomi sonrası ED- (Ortalama±sd)	Radikal Prostatektomi sonrası ED+ (Ortalama±sd)	Ortalama- Min.Max	p değeri
Yaş	60,6 ± 4,5	65,9 ± 3,9	63,2 (50-72)	<0.001
Pre-op IIEF-5	21,1 ± 1,9	19,8649 ± 1,91	18-25	0.005
Post-op IIEF-5	14,9 ± 2,5	9,13 ± 2,07	12,2 (5-21)	<0.001
BMI	26,6 ± 2,48	27,2 ± 2,66	28,85 (22-34)	0.279

4.1 Diyabet

Sinir koruyucu laparoskopik radikal prostatektomi yapılan ve çalışmaya dahil edilen 79 hastanın 30'unda diyabet hastalığı saptanmıştır. Diyabeti olmayan 49 hastanın %83,7 (41 olgu) ereksiyonu normal olarak değerlendirilirken diyabeti olan hasta grubunda %96,7(29 olgu) ED varlığı saptanmıştır. İstatiksel analiz olarak Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır. Bu fark çok değişkenli analizde de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Tablo 14: Diyabet Hastalığı ile ED İstatistikî Değerlendirmesi

P<0.001	Radikal Prostatektomi sonrası ED+	Radikal Prostatektomi sonrası ED-	Toplam
Diyabet (+)	29 (%66,7)	1 (%33,3)	30 (%38)
Diyabet (-)	8 (%27,5)	41 (%72,5)	49 (%62)
Toplam	37 (%46,8)	42 (%53,2)	

4.2 Hipertansiyon

Çalışmaya dahil edilen 79 hastanın 39’unda hipertansiyon tanısı mevcuttur. Hipertansiyon tanısı olup opere olan hastaların 26 (%66,7)’sında IIEF-5 skoruna göre erektil disfonksiyon saptanırken, 13 (%33,3)’ünde erektil kapasitesinin normal olduğu elde edilmiştir ($p<0.001$). İstatiksel analiz olarak Ki Kare testi kullanılmıştır.

Tablo 15: Hipertansiyon Hastalığı ile ED İstatistikî Değerlendirmesi

	Radikal Prostatektomi sonrası ED+	Radikal Prostatektomi sonrası ED-	Toplam
Hipertansiyon (+)	26 (%66,7)	13 (%33,3)	39 (%49,4)
Hipertansiyon (-)	11 (%27,5)	29 (%72,5)	40 (%50.6)
Toplam	37 (%46,8)	42 (53.2)	$p<0.001$

4.3 Yaş

Çalışmaya dahil edilen 79 hasta içerisinde ED'si olmayan hastaların yaş ortalaması $60,6 \pm 4,5$ hesaplanırken, operasyon sonrası ED gelişen hastaların yaş ortalaması $65,97 \pm 3,9$ olarak hesaplanmıştır. Ki Kare istatistik testinde p değeri hem univaryant hem de çok değişkenli analizde anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 16: Yaş ve ED İstatistiki Değerlendirme

p<0.001	Ortalama±Sd	Median	Min-Max
Yaş			
ED (+)	65.97 ± 3.9	60,5	57-72
ED (-)	60.6 ± 4.5	67	50-73

4.4 Vücut Kitle İndeksi (BMI)

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında operasyon sonrası ED'si olanların ortalama BMI değeri $27,2 \pm 2,6$ hesaplanırken, ED'si olmayan hastaların ise $26,6 \pm 2,48$ olarak Ki Kare istatistiksel test kullanılarak hesaplanmıştır. p değeri 0.285 olarak ölçülmüş istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmemiştir.

Tablo 17: BMI ile ED İstatistiki Değerlendirmesi

p 0.285	Ortalama±Sd	Median	Min-Max
BMI			
ED (+)	27.2 ± 2.6	27	22-32
ED (-)	26.6 ± 2.48	27	22-34

4.5 Preop IIEF-5

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında operasyon sonrası ED'si olanların preop IIEF-5 skorları ölçülmüş ortalama $19,8 \pm 1,91$ olarak hesaplanmıştır. Operasyon sonrası ED'si olmayan hastaların preop IIEF-5 $21,1 \pm 1,95$ olarak ölçülmüştür. İstatiksel analiz için ki kare testi kullanılmıştır. P değeri tek değişkenli analizde anlamlı kabul edilmiştir (p 0.005).

Tablo 18: Preop IIEF-5 ile ED İstatistiki Değerlendirmesi

p 0.005	Ortalama $\pm$ Sd	Median	Min-Max
ED (+)	$19,8 \pm 1,91$	20	17-23
ED (-)	$21,1 \pm 1,95$	21	18-25

4.6 Postop IIEF-5

Çalışmaya dahil edilen 79 hastanın operasyon sonrası 6.ayda IIEF-5 skorları hesaplanmıştır. ED'si olan hastaların ortalama postop IIEF-5 skoru $9,13 \pm 2,07$ ölçülürken, ED'si olmayan hastaların ortalama IIEF-5 skoru $14 \pm 2,5$ olarak belirlenmiştir. Cut-off değeri uluslararası anket formlarına ve kılavuzlara göre 12 olarak hesaplanmış, skoru 12 ve altında bir değer hesaplanan hastaların ED+ olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 19: Postop IIEF-5 İstatistiki Verileri

p 0.005	Ortalama $\pm$ Sd	Median	Min-Max
ED (+)	$9,13 \pm 2,07$	9	5-14
ED (-)	$14 \pm 2,5$	14	12-21

4.7 Koroner Arter Hastalığı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 27'sinde koroner arter hastalığı (KAH) tespit edilmiş olup post-operatif dönemde ED'si olan hastaların 23(%85.2)'ünde KAH mevcuttur. KAH olmayan hasta grubunda (14 kişi) ED oranı %37.8'dir. Fisher'ın kesin testi istatistiksel analiz olarak kullanıldı. Tek değişkenli analizde p değeri <0.001 olarak hesaplandı ve anlamlı kabul edildi.

Tablo 20: Koroner Arter Hastalığı ile ED İstatistiki Değerlendirmesi

	Radikal Prostatektomi sonrası ED+	Radikal Prostatektomi sonrası ED-	Toplam
KAH (+)	23 (%85,2)	4 (%14,8)	27 (%34,2)
KAH (-)	14 (%26,9)	38(%73,1)	52 (%65,8)
Toplam	37 (%46,8)	42 (53.2)	p<0.001

4.8 Hiperlipidemi

Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasında 40 (%50,6) hastanın hiperlipidemisinin olduğu tespit edildi. Bu hasta grubunun 16 (%40)'sında operasyon sonrası ED varlığı mevcuttu. Ki Kare testi kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. p değeri 0.218 olarak hesaplandı.

Tablo 21: Hiperlipidemi Hastalığı ile ED İstatistiksel Değerlendirmesi

	Radikal Prostatektomi sonrası ED+	Radikal Prostatektomi sonrası ED-	Toplam
Hiperlipidemi (+)	16 (%40)	24 (%60)	40 (%50,6)
Hiperlipidemi (-)	21 (%53,8)	18 (%46,2)	39 (%49,4)
Toplam	37 (%46,8)	42 (%53,2)	p 0.218

4.9 Sigara

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 42 (%53,2)'sinin radikal prostatektomi sonrası sigara içtiği tespit edilmiştir. Sigara içen gruptaki kişilerin 30 (%71,4)'unda ED varlığı mevcuttur. Sigara içmeyen 37 (%46,8) kişilik grubun 30 (%71,4)'unda ED saptanmamıştır. İstatistiksel analiz ki kare testine göre yapılmış olup p değeri tek değişkenli analizde anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.001$).

Tablo 22: Sigara Kullanımı ile ED İstatistiksel Değerlendirmesi

	Radikal Prostatektomi sonrası ED+	Radikal Prostatektomi sonrası ED-	Toplam
Sigara (+)	30 (%71,4)	12 (%28,6)	42 (%53,2)
Sigara (-)	7 (%18,9)	30 (%81,1)	39 (%49,4)
Toplam	37 (%46,8)	42 (%53,2)	$p<0.001$

4.10 Alkol

Çalışmaya dahil edilen hastaların 42 (%53,2)'sinin alkol aldığı, alkol alan hasta grubunda 15 (%35,7) kişide radikal prostatektomi sonrası ED varlığı tespit edildi. Ki kare testine göre istatistiksel analiz yapıldı. p değeri 0.035 olarak hesaplandı.

Tablo 23: Alkol kullanımı ile ED İstatistiki Değerlendirmesi

	Radikal Prostatektomi sonrası ED+	Radikal Prostatektomi sonrası ED-	Toplam
Alkol (+)	15 (%35,7)	27 (%64,3)	42 (%53,2)
Alkol (-)	22 (%59,5)	15 (%40,5)	39 (%49,4)
Toplam	37 (%46,8)	42 (%53,2)	p 0.035

4.11 Patolojik T Evresi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların T evre sıraları şu şekildedir. T1; 2 hasta (1ED), T2; 50 hasta (17-%34 ED), T3; 26 hasta (18-%69.2 ED), T4; 1 hasta (%100 ED) olarak belirlenmiştir. İstatistiksel olarak Ki kare testi uygulanmış olup p değeri 0.021 ölçüldü ve tek değişkenli analizde anlamlı kabul edildi.

Tablo 24: Patolojik T evre ile ED İstatistiki Değerlendirmesi

	Radikal Prostatektomi sonrası ED+	Radikal Prostatektomi sonrası ED-	Toplam
T1	1 (%50)	1 (%50)	2 (%2,5)
T2	17 (%34)	33 (%66)	51(%63,3)
T3	18 (%69)	8 (%31)	26 (%32,9)
T4	1	-	1 (%1,3)
Toplam	37 (%46,8)	42 (%53,2)	p 0.021

4.12 Gleason Skoru

Çalışmamıza dahil edilen ve RP spesmen patolojisi Gleason skoru 3+3 gelen 33 hasta, 3+4 gelen 23 hasta, 4+3 ve üzeri patoloji gelen 23 hasta mevcuttur. Gleason skoru 3+3 gelen 33 hastanın 8 (%24,2)'inde, Gleason skoru 3+4 gelen 23 hastanın 11 (%47,8)'inde, Gleason skoru 4+3 ve üzeri gelen 23 hastanın 18 (%78,3)'ünde ED saptanmıştır. İstatiksel olarak ki kare testi kullanıldı ve p değeri <0.001 olarak belirlendi. Çok değişkenli analizde de anlamlı kabul edildi.

Tablo 25: Gleason skoru ile ED İstatistiki Değerlendirmesi

Gleason skoru	Radikal Prostatektomi sonrası ED+	Radikal Prostatektomi sonrası ED-	Toplam
3+3	8 (%24,2)	25 (%75,8)	33 (%41,8)
3+4	11 (%47,8)	12 (%52,2)	23 (%2,1)
4+3 ve üzeri	18 (%78,3)	5 (%21,7)	23 (%29,1)
Toplam	37 (%46,8)	42 (%53,2)	p<0.001

Kategorik değişkenlerle yapılan çözümleyici analizlerde sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrasında ED'yi değerlendirmek için ayrılan hasta gruplarında, yaş, sigara, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve gleason skoru univaryant analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, multivaryant analizde yaş, diyabet ve gleason skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 26: Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon İstatistik Değerlendirmesi

	Tek Değişkenli	Çok Değişkenli Analiz			
	p Değeri	p Değeri	Odds Oranı	Odds Oranı için %95 Güvenilirlik Aralığı	
				Alt	Üst
Yaş	<0.001	0.039	1,294	1,014	1,653
Sigara	<0.001				
Alkol	0.035				
DM	<0.001	<0.001	523,579	20,629	13289,124
Hipertansiyon	<0.001				
BMI	0.279				
KAH	<0.001				
Hiperlipidemi	0.218				
Preop IIEF- 5	0.005				
pT evresi	0.005				
Gleason skoru	<0.001	0.015	6,295	1,422	27,871

5. TARTIŞMA

Penil ereksiyon, kesintisiz sertleşme için nöral ve vasküler yolların kullanıldığı nörovasküler bir olaydır. Penis, pelvik pleksustan çıkan kavernöz sinirler tarafından innerve edilir. Nitrik oksit sentaz enzimini ile korporal sinüzoidal boşlukların endotel hücreleri ve adrenerjik olmayan kolinerjik olmayan sinirler nitrik oksit üretir ve bu da korporal düz kas gevşemesine neden olur (119). Azalan hücre içi kalsiyum seviyeleri, korpus kavernozum düz kasının relaksasyonuna katkıda bulunur ve bu da postkapiller venüllerin sıkışma mekanizmalarını ve penil ereksiyonları tetikler (120). Erektile siniri içeren nörovasküler demet prostatın anterolateral tarafı boyunca seyreder. Nörovasküler demetler (NVD) ve prostatın anatomik özellikleri nedeniyle RP boyunca erektile sinirler hasar görebilir. Ameliyat sırasında kavernöz sinir hasarı, vasküler endotelial hücreler ve nöronlardaki nitrik oksit miktarını azaltır, bu da penisin flak halde kalmasına neden olur.

Prostat kanseri için radikal tedavi gören erkeklerde erektile fonksiyon, hastanın tedavi seçimini ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Radikal prostatektomi sonrası erektile disfonksiyonun tedavisinde önleyici stratejilerin geliştirilmesine yönelik hem klinik hem de bilimsel kanıt sağlamak için daha fazla araştırma ve bilimsel çalışma yapılması gerekmektedir.

5.1 Yaş ve Erektile Disfonksiyon

RP sonrası ED'yi predikte eden faktörler, ameliyat öncesi temel ereksiyon fonksiyonu, hastanın yaşı ve kavernöz sinir koruyucu bir prosedürün gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği (ve ne dereceye kadar) ile ilişkili gibi görünmektedir (121,122). 314 erkek üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, 60 yaşın altındaki erkeklerde (65 yaş üstü erkeklerle karşılaştırıldığında) RP'den 3 yıl sonra penil ereksiyon iyileşmesi sırasıyla %76'ya karşılık %47 olmuştur. Aynı çalışmada, ameliyat öncesi erektile fonksiyonları azalmış, tamamen ereksiyon bozukluğu olanlar ve ameliyat öncesi tam potensi olan hastalar karşılaştırıldığında sırasıyla %22, %37 ve %54'lük radikal prostatektomi sonrası potens iyileşme oranlarına sahip olduğu sonucuna varıldı. Bilateral, tek taraflı ve sinir koruyucu olmayan yaklaşımlar da erektile fonksiyonları

önemli ölçüde etkilediği aynı çalışmada ortaya konmuştur. Sırasıyla %55, %41 ve %21 başarı oranlarının yakalandığı belirlenmiştir. Erkekler arasında ED yaygın bir klinik durum olup prevalansı 20-30 yaş arası erkeklerde %8 arasında değişmektedir. 70-75 yaş arası erkeklerde bu oran %37'ye kadar artış gösterebilmektedir (123).

Akkuş ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada ED riskinde yaş ile bir artış gözlemlenildi. 70 yaşın üzerinde olmak (toplam örneklemin %6,6'sı), 40 ila 49 yaş arası yetişkinlere göre 171,09 kat daha fazla (%95 GA: 107,80-271,54) ED açısından risk teşkil ettiğini saptadılar (124).

Kontantinos ve Ark. Yapmış oldukları bir çalışmada genç hastaların radikal prostatektomi sonrası altıncı aydan sonra ameliyat sonrası IIEF skorlarında anlamlı derecede küçük düzelmeler bildirdiğinden (p 0.07), RP sonrası erektile fonksiyonun iyileşmesi için yaşın önemli bir faktör olduğunu saptadı. Üç aylık takiplerde erektile fonksiyonun hemen hemen tüm yaş gruplarında benzer şekilde azaldığı göz önüne alındığında, ameliyat sonrası en erken altıncı aydan sonra düzelmeye beklenebilmektedir (125).

Bizim çalışmamızda 79 hasta içerisinde ED'si olmayan hastaların yaş ortalaması $60,6 \pm 4,5$ hesaplanırken, operasyon sonrası ED gelişen hastaların yaş ortalaması $65,97 \pm 3,9$ olarak hesaplanmıştır. Bu fark IIEF-5 skoru ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. RP sonrası ereksiyon kalitesini belirleyen faktörlerden birinin yaş olduğu, iyileşme sürecinin genç olan hastalara göre daha yavaş seyrettiği kanısına varıldı.

5.2 Diyabet/Obezite ve Erektile Disfonksiyon

Tüm dünyada diyabetin ve obezitenin prevalansı hızla artmaktadır (126). Diyabet komplikasyonları, yatan hastaların tüm hastaneye başvurularının %18 ile %25'ini kapsamaktadır. Obezite, görülme sıklığındaki endişe verici artış nedeniyle daha da büyük bir hastalık yükü taşıyabileceği varsayılmaktadır (127).

Diyabet ve artan vücut kitle indeksi (BMI) bağımsız olarak ED riskini artırmaktadır. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 8 milyondan fazla ED vakası saptanmaktadır (128). Hiperglisemi ve yağlanma ile ilişkili patofizyolojik süreçlerin erken başlaması riski artıracağından ED prevalansında önemli ölçüde artış beklenmektedir. Diyabetli erkeklerde ED genel popülasyona göre daha erken yaşlarda tespit edilir ve diyabet varlığı hayat kalitesinin azalması ve oral farmakolojik tedavi ve penis implantları dahil bilinen tüm ED tedavilerinin başarısının azalmasıyla bağlantılıdır. Diyabetli erkeklerde glisemik kontrol ile ED arasında bir ilişki mevcuttur; kan şekeri kontrolü kötü olan hastalarda kontrolü iyi olanlara göre ED riski 2 ile 5 kat daha yüksek saptanmaktadır (129).

Bizim çalışmamızda diyabet ile ED arasında benzer bir fark bulunmuş olup bilateral sinir korucu radikal prostatektomi yapılan hastalarda bile diyabet varlığı durumunda ED prevalansının çok yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fark multivariyantal analizde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Gozen S. ve Akın Y, vücut kitle indeksinin uzun süreli takip ile laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) sonuçlarına etkisini araştırdılar. Grup 1 normal, BMI < 25 , $n = 425$), grup 2 (fazla kilolu, $25 \leq \text{BMI} < 30$, $n = 594$) ve grup 3 (obez, BMI ≥ 30 , $n = 205$) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Grup 3'te diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek patolojik evre, tümör hacmi, pozitif cerrahi sınır ve Gleason skorları saptandı (sırasıyla $p0.023$, $p0.018$, $p0.009$ ve $p0.028$). Gruplar arasında benzer idrar kaçırma oranları mevcuttu. LRP, uzun vadede normal kilolu hastalarla benzer ortalama genel sağkalım, kansere özgü sağkalım, komplikasyon oranları ve idrar kaçırma oranlarıyla obez hastalarda güvenli ve etkili olduğunu belirlediler (130).

Düşük fiziksel aktivite genellikle obezite ile ilişkilendirilirken, bunlar ED birer risk faktörü oluşturmaktadır. Ek olarak fiziksel olarak aktivite yapan erkekler hareketsiz erkeklere göre ED açısından %30 daha düşük risk oranı saptanmıştır. Ayrıca, fiziksel aktivitedeki artışlar daha düşük ED görülme oranı ile ilişkilendirilmiştir. Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS)'nda 8 yıl

boyunca takip edilen erkeklerde en düşük ED riski, başlangıçta hareketsiz olup daha sonra hayatına fiziksel aktiviteyi dahil eden (aktivite günü başına 200 kcal veya daha fazla) kişilerde görülürken, en yüksek risk, sedanter yaşayan ve hareketsiz kalan erkeklerde izlenmiştir (73) .

Bizim çalışmamızda ise radikal prostatektomi sonrası vücut kitle indeksi ile ED karşılaştırıldığında ED'si olanların ortalama BMI değeri $27,2 \pm 2,6$ hesaplanırken, ED'si olmayan hastaların ise $26,6 \pm 2,48$ olarak ki kare istatistiksel test kullanılarak hesaplanmıştır. P değeri 0.285 olarak ölçülmüş anlamlı kabul edilmemiştir.

5.3 Koroner Arter Hastalığı ve Erektile Disfonksiyon

ED'nin önemli risk faktörlerini kardiyovasküler hastalıklarla ortak patolojik yolları paylaştığı bilinmektedir. ED semptomları ortalama olarak KAH semptomlarından üç yıl önce ortaya çıkmaktadır. ED'li erkeklerde periferik damar hastalığı riski yüzde 75 oranında görülmektedir (131). Uzun dönemde yapılan bir prostat kanserini önleme çalışmasının sonuçları, ED'si olan erkeklerin anjina, miyokard enfarktüsü, inme, geçici iskemik atak, konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak aritmi geçirme olasılığının ED olmayan erkeklere kıyasla önemli ölçüde risk oranının daha yüksek olduğunu ilerleyen zamanda gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğunu gösterdi (132).

MMAS'tan elde edilen veriler, ED'nin BMI 25 kg/m^2 'nin altında olan erkeklerde metabolik sendrom riskini daha az olduğunu öngörmekte; bu grup, kardiyovasküler hastalık ve ED açısından düşük risk kabul edilmektedir (133). ED aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve artan kardiyovasküler mortaliteyi öngörmektedir ve bu da daha önce bahsedilen raporları doğrulamaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 27'sinde koroner arter hastalığı (KAH) tespit edilmiş olup post-operatif dönemde ED'si olan hastaların 23(%85,2)'ünde KAH mevcuttur. KAH olmayan hasta grubunda (14 kişi) ED oranı %37,8'dir.

5.4 Hipertansiyon ve Eretil Disfonksiyon

Sperling ve ark. Kan basıncı kontrol altında olan hipertansif hastalarda ED prevalansının daha düşük olduğunu saptadı. Öte yandan Doumas ve arkadaşları, tedavi edilmemiş hipertansif hastalarda ED prevalansının, tedavi edilen hipertansif hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir (134). Bu nedenle ED'li hastalar için uygun antihipertansifler kullanılması gerekir. Anjiyotensin II reseptör blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, alfa-adrenerjik blokerler ve vazodilatatör etkili beta blokerlerin ED üzerinde nötr ve hatta yararlı etkileri vardır; buna karşın tiyazid diüretikleri, vazodilatör olmayan beta blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin ED'yi şiddetlendirdiği bilinmektedir (135).

En az 6 ay boyunca beta-bloker tedavisi verilem 1007 hipertansif erkek arasında yapılan kesitsel ve gözlemsel bir çalışma, ED prevalansının %71 kadar yüksek olduğunu saptadı. Bu etki, propranolol gibi birinci nesil beta blokerlerde veya atenolol veya metoprolol gibi ikinci nesil beta blokerlerde, vazodilatör üçüncü nesil beta blokerlere göre daha yüksek oranda görüldü. Nebivolol, periferik vazodilatasyon üreten, alfa-adrenerjik reseptörleri bloke eden ve nitrik oksit salınımını indükleyen üçüncü nesil bir beta blokerdir. Birinci ve ikinci kuşak beta blokerlerle tedavi edilen hipertansif erkeklerin ilaçları nebivolole değiştirildiğinde hastaların %68'inde erektile fonksiyonda iyileşme görüldü (87).

5.5 Sigara ve Eretil Disfonksiyon

Bugüne kadar sigara ile ED bağlantısı için yapılan çalışmalar sigara kullanımı ile ED arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürdü. Bu çalışmalardaki kanıtların çoğu klinik ortamlardan elde edilen verilere dayanmaktadır (136). Çok az sayıda toplum temelli çalışma bu bağlantıyı araştırmıştır, bu nedenle sigara kullanımı ile ED arasındaki nedensel ilişkiyi destekleyen kanıtlar sınırlı kalmaktadır. Boston bölgesinde yaşayan 40-70 yaş arası erkekler üzerinde yapılan bir kohort çalışması olan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması, başlangıçta sigara kullanmanın, diğer risk

faktörleri kontrol edildikten sonra, takipte orta veya tam erektil disfonksiyon olasılığını neredeyse iki katına çıkardığını gösterdi (137).

Başka bir çalışmada ise Mannino ve ark. Yaşları 31-49 arasında değişen 4462 Vietnam savaş gazisi üzerinde yapılan bir araştırmada, sigara kullanımı olan erkeklerin sigara kullanmayanlara göre ED saptama olasılığının bir buçuk kat daha fazla olduğunu saptandı (138). Bizim çalışmamızda ise hastaların 42(53.2)'sinin radikal prostatektomi sonrası sigara içtiği tespit edilmiştir. Sigara içen gruptaki kişilerin 30 (%71,4)'unda ED mevcut olup var olan çalışmaları desteklemektedir. Sigara içmeyen 37 (%46,8) kişilik grubun 30 (%71.4)'unda ED saptanmamıştır.

5.6 Gleason Skoru ve Erektil Disfonksiyon

Kontantinos ve Ark. yapmış oldukları radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyona yaklaşım adlı çalışmada Gleason skoru (GS) alt grupları arasında ameliyat öncesi IIEF-5 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p 0.002); biyopsi GS skoru ne kadar yüksekse ameliyat öncesi IIEF-5 skorunun o kadar düşük olduğu izlendi. Ameliyat sonrası GS skoru alt grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı (139).

Jeong ve ark. ameliyat öncesi şiddetli ED'li (IIEF-5 <8) hastaların son patolojisinde daha büyük tümörlere ve daha yüksek GS'ye sahip olduklarını bildirdi (140). Yazarlar bu bulgunun değişen hormonal seviyelere (testosteron veya seks hormonu bağlayıcı globulin) atfedilebileceğini öne attılar. Erektil fonksiyonu olumsuz yönde etkileyen düşük testosteron seviyesi, daha yüksek tümör hacmi ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (141). Bu nedenle, azalmış erektil fonksiyon kapasitesi PCa agresifliğinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, bu bulgu eşliğinde eş zamanlı olarak erkekler yaşlandıkça daha düşük IIEF-5 skorları ve daha yüksek GS olasılığının artmasıyla ilişkilendirilebilir (142).

Gözen S. ve Akın Y.'nin yapmış olduğu çalışmada LRP klinik T3 prostat kanseri üzerine onkolojik güvenliğini ve etkinliğini cT1 ve cT2 prostat kanseri olan

hastalarla karşılaştırmayı amaçladılar. Grup 1 cT1 evre prostat kanseri olan hastalardan, grup 2 cT2 olanlardan ve grup 3 cT3 olanlardan oluşturuldu. Sinir koruyucu cerrahi teknik grup 1'de diğer gruplara göre daha fazla kullanıldı ($p<0.001$). Ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu, Gleason skoru, pozitif cerrahi sınır (PCS), adjuvan hormon ve radyoterapi oranı grup 3'te en yüksekti. Ancak idrar kontinansı tüm gruplarda benzerdi. Grup 1, cinsel ilişki için yeterli erektil fonksiyona sahip hastaların çoğunu kapsadı. Grup 1 kansere özgü hayatta kalma oranının en iyi olduğu gruptu. LRP, cT1 ve cT2 ile benzer onkolojik sonuç oranlarına sahipken cT3 prostat kanserli hastalar için etkili ve güvenli olarak uygulanabileceği belirtildi. cT3 prostat kanseri olan hastaların tedavisinde LRP düşünülebileceği sonucuna varıldı.

Benzer bulgular bizim çalışmamızda saptanmış olup yaş ve Gleason skorları arttıkça postoperatif dönemde IIEF-5 skorlarının daha düşük olduğunu ve yaşla uyumlu olarak Gleason skorunun daha yüksek saptandığını belirledik. ED için benzer korele sonuçlara varıldı.

5.7 Alkol ve Eretil Disfonksiyon

Mevcut bir meta-analizde, düzenli hafif ve orta alkol tüketiminin ED riskinin azalmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterilmiş, çok yüksek alkol tüketiminin ise ED riskini arttırdığını belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda alkol alan hasta grubunun %35'inde ED saptanmıştır. Alkol tüketim oranı çalışmamızda hesaplanmamış olup ED ve alkol ile ilgili çalışmalarda yeterli bir korelasyon bulunmamıştır.

5.8 Hiperlipidemi ve Eretil Disfonksiyon

Statin grubu ilaçlar hiperlipidemi tedavisinde tüm dünyada etkin olarak kullanılan Hmg-Koa redüktaz inhibitörleridir. Randomize kontrollü çalışmaların bazı meta-analizlerine göre, statinlerin, vasküler sistemde nitrik oksit üretimi arttırdığı ve bunu takiben endotel fonksiyonunda ve PDE5i'e yanıtta iyileşme olduğu saptanmıştır (143,144). Bu nedenle vasküler ED'li hastalarda EF'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (145).

Ek olarak statinlerin, antiinflamatuvar özelliği olduğu sinir hasarının iyileşmesini kolaylaştırabilir (146). Bu nedenle statinler postoperatif cinsel fonksiyonun rehabilitasyonunu hızlandırmada etkili olabilir. Şu ana kadar sadece iki çalışma statin tedavisinin postoperatif erektile fonksiyon üzerindeki etkisini tanımladı (145,147). Siltari ve ark., RP'den önce kısa süreli atorvastatin uygulamasının, iki taraflı kavernöz sinirlerin en azından kısmen sağlam olduğu koşullar altında plaseboya kıyasla ameliyattan 12 ay sonra ortalama IIEF-5 skorlarını iyileştirdiğini ortaya çıkardı. Ancak tam iki taraflı veya tek taraflı sinir korunmasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Siltari ve ark.'nın aksine, Hong ve ark. ameliyat sonrası 6. ayda isteğe bağlı sildenafil ile karşılaştırıldığında atorvastatin ve isteğe bağlı sildenafil lehine anlamlı derecede daha yüksek bir IIEF-5 skoru bulmuşlardır (13.5 ± 2.8 'e karşı 10.6 ± 3.1 , $p = 0.003$). Ek olarak, PDE5'ler olmadan vajinal penetrasyon yoluyla cinsel ilişkide başarı elde ettiğini bildiren erkek sayısı ve ameliyat sonrası 6. ayda potens oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Bizim çalışmamızda hiperlipidemisi olan ve olmayan hasta grupları postop IIEF-5 skoruna göre karşılaştırılmış ve iki grup arasında erektile fonksiyon açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

6. SONUÇ

Klinik çalışmamızda bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılan 79 hastanın 37 (%46,8)'sinde 6.ayda yapılan değerlendirmede IIEF-5 anketine göre şiddetli (<12) erektil disfonksiyon saptanmıştır. Erektil disfonksiyonu predikte eden risk faktörleri hastanemiz probel veri sisteminden elde veriler doğrultusunda değerlendirilip karşılaştırılmıştır. Yapılan tek değişkenli logistic regresyon analizinde yaş, sigara, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve Gleason skoru ($p<0.001$), pT evresi ve preop IIEF-5 skoru $p0.005$ olarak bulundu. Çok değişkenli logistic regresyon testine göre yaş, Gleason skoru ve diyabet varlığı postop ED açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu sonuçlar doğrultusunda bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi operasyonu geçiren hastalarda ED'yi predikte eden birden çok faktör olduğu göz ardı edilmemeli ve hastanın erektil fonksiyonlarının iyileşmesi açısından ED'yi etkileyen diğer faktörlerin de düzeltilmesi ve yakından takip edilmesi gerektiği sonucunu ortaya çıkarmıştır. Pro-erektil medikasyonların RP sonrası olabildiğince en yakın zamanda başlanması kılavuzlarda önerilmektedir.

Preop IIEF-5 skoru yüksek olan hastaların postop IIEF-5 skorlarının da ortalama olarak daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. RP öncesi hastalara IIEF-5 skoru ölçmenin postop dönemde erektil fonksiyon hakkında bilgi edinebileceğimiz sonucuna varıldı.

Tüm dünyada diyabetin ve obezitenin prevalansının hızla arttığı bilinmektedir. Diyabetli erkeklerde ED genel popülasyona göre daha erken yaşlarda tespit edilmekte ve diyabet varlığı hayat kalitesinin azaltmaktadır. Diyabetli erkeklerde glisemik kontrol ile ED arasında bir ilişki mevcuttur; kan şeker kontrolü kötü olan hastalarda kontrolü iyi olanlara göre ED riski 2 ile 5 kat daha yüksek saptanmaktadır. Diyabeti olup sinir koruyucu radikal prostatektomi operasyonu geçiren hastaların çalışmamıza göre IIEF-5 skoruna göre şiddetli ED oranı çok yüksektir. Bu sonuçlar doğrultusunda operasyon sonrası glisemik indeksi düşürmek için endokrinolog ya da diyetisyen kontrolünde düzenli diyet programları oluşturulup hastanın kan şeker düzeyleri takip edilmelidir.

Kan basıncı kontrol altında olan hipertansif hastaların ED prevalansının daha düşük olduğu kabul görmektedir. Öte yandan tedavi edilmemiş hipertansif hastalarda ED prevalansının, tedavi edilen hipertansif hastalara göre daha düşük olduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da yakın sonuçlara ulaşılmış olup tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. RP sonrası tansiyon hastalarının mutlaka düzenli tansiyon ölçümü yaptırmaları ereksiyon kalitesi açısından uygun antihipertansiflerin kullanılması gerekmektedir. Akdeniz diyeti ED ve hipertansiyonu olan hastalar için faydalıdır. Ölçülü alkol ve tuz tüketimi de tavsiye edilmelidir.

ED'nin önemli risk faktörlerini kardiyovasküler hastalıklarla ortak patolojik yolları paylaştığı bilinmektedir. ED semptomları ortalama olarak KAH semptomlarından üç yıl önce ortaya çıkmaktadır. ED'si olan erkeklerin anjina, miyokard enfarktüsü, inme, geçici iskemik atak, konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak aritmi geçirme olasılığının ED olmayan erkeklere kıyasla önemli ölçüde risk oranının daha yüksek olduğunu ilerleyen zamanda gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. ED'li erkeklerde periferik damar hastalığı riski yüzde 75 oranında görülmektedir. Çalışmamızda KAH'ı olup postoperatif IIEF-5 skoru düşük gelen ve şiddetli ED olarak değerlendirilen hasta grubu %85 olarak bulundu. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. KAH varlığı olan hastaların RP sonrası düzenli kardiyoloji kontrolü yaptırmaları, kalp koruma diyetini uygulamaları ve ED açısından uygun olan ilaç grubunu kullanmaları gerekmektedir.

Klinik ortamlardan elde edilen çalışmaların kanıtları doğrultusunda ED ile sigara kullanımı arasında ciddi bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. Çalışmamızda postoperatif dönemde sigara içen erkeklerin %70'inde ED saptanmıştır. İstatistiksel olarak tek değişkenli analizde anlamlı fark saptanmıştır. Bu açıdan hastaların sigarayı bırakması penil vaskülarizasyonu ve NO salınımı açısından önem arz etmektedir. Bu konuda toplumsal duyarlılık ve farkındalık oluşturulabilir ve her hastanın bilinçlendirilmesi için sigarayı bıraktırma çalışmaları planlanabilir.

Erkekler arasında ED yaygın bir klinik durum olup prevalansı 20-30 yaş arası erkeklerde %8 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalara göre 70-75 yaş arası erkeklerde bu oran %37'ye kadar artış gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda RP sonrası ED'si olmayan hastaların yaş ortalaması $60,6 \pm 4,5$ hesaplanırken, operasyon sonrası ED gelişen hastaların yaş ortalaması $65,97 \pm 3,9$ olarak hesaplanmıştır. Yaş ereksiyon fonksiyonu ve iyileşmesi açısından önem bir faktör olup genç yaşta yapılan RP ameliyatları sonrası ED riskinin daha düşük olduğu çalışmamızda saptanmıştır. Bu konuda hastalara gerekli bilgilendirme yapılması, operasyon sonrası erken penil rehabilitasyon programına alınması erektil fonksiyonun iyileşmesi açısından önem arz etmektedir.

Bazı klinik çalışmalarda RP sonrası erektil disfonksiyona yaklaşım açısından Gleason skoru anlamlı bulunmazken, gleason skoru yüksek olanların preop IIEF-5 skoru düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda gleason skoru yüksek olan hastaların postop IIEF-5 skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı düşüklük izlendi. Gleason skoruna göre ED açısından yakın takip ve erken dönemde penil rehabilitasyon planlanabilir. Bizim çalışmamızın vardığı bir başka sonuç ise preop ölçülen IIEF-5 skoru yüksek olan hastaların postop dönemde de aynı şekilde IIEF-5 skorlarının daha yüksek olduğu bulundu ve univaryant logistic regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu sebeple hastaların operasyon öncesi IIEF-5 skorlarının ölçülebileceği sonucuna varıldı.

Randomize klinik çalışmalar, yaşam tarzı değişikliğinin ED'yi iyileştirmek için klinik olarak fayda sağladığını saptamıştır (148). Vücut kitle indeksinin azaltılması, vücut formunun korunması, sigarayı bırakma, düzenli fiziksel egzersiz, alkol tüketiminin ölçülü olması ve diyet değişiklikleri, ED riskini azaltmak için önerilebilecek yaygın yaşam tarzı değişikliği önlemleridir.

Çalışmamızda ED'yi predikte eden risk faktörleri belirlenmiş ve değerlendirilmiştir. Tek başına sinir koruyucu radikal prostatektomi ameliyatının erektil fonksiyon için yeterli olmayacağı, komorbiditelerin ve hastaya ait faktörlerin de göz önünde bulundurularak postoperatif ED için bütüncül yaklaşılması gerektiği sonucuna varıldı. İlerleyen yıllarda bu komorbiditelerin etkileri daha net ortaya çıkacaktır. Neden-sonuç ilişkisinin daha doğru ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

SİNİR KORUYUCU RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA EREKTİL DİSFONKSİYONU PREDİKTE EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Hastanemizde Nisan 2020-Mart 2023 tarihleri arasında bilateral sinir koruyucu laparoskopik radikal prostatektomi vakalarının postop IIEF-5 skoruna göre diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, hastanın yaşı, sigara/alkol kullanımı, Gleason skoru, patolojik T evresi, operasyon öncesi IIEF-5 skoru ve vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılması ve erektil fonksiyon açısından önemli faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Hastanemiz hasta kayıt sisteminden Nisan 2020-Mart 2023 tarihleri arasında üroloji kliniğinde yatan hastalar incelenmiştir. Araştırmamıza kabul kriterini karşılayan bilateral sinir koruyucu laparoskopik radikal prostatektomi yapılan 79 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastalar 6.ayda ölçülen IIEF-5 skoruna göre erektil fonksiyonları değerlendirilmiştir. IIEF-5 skoru 12(şiddetli ve orta ED) cut-off değer olarak belirlenmiş ve iki alt gruba ayrılmıştır. Her bir tanı grubu kendi içinde karşılaştırılmıştır. Operasyon öncesi(preop) IIEF-5 skoru, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, vücut kitle indeksi (BMI), yaş, patolojik T evresi, gleason skoru, sigara ve alkol kullanımı parametrelerine göre operasyon sonrası (postop) IIEF-5 skoru karşılaştırılmış ve değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen ve kriterleri karşılayan hastaların anamnezi, laboratuvar sonuçları, klinik takip ve konsültasyonları, patoloji sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi (PROBEL) üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı ve sayısal değişkenler tanımlayıcı tablolarda ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterildi, kategorik değişkenlerse yüzde ve sayı (kolon yüzdesi) olarak verildi. Çalışmada veriler, ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum, frekans ve yüzde olarak

verildi. İki grubun verilerinin karşılaştırılmasında Independent samples T test, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi kullanıldı. Multivaryant analiz Logistic Regresyon ile değerlendirildi. Sonuçlarda %95 güven aralığında, $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Kategorik değişkenlerle yapılan çözümleyici analizlerde sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrasında ED'yi değerlendirmek için ayrılan hasta gruplarında, yaş, sigara, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve gleason skoru univaryant analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, multivaryant analizde yaş, diyabet ve gleason skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 79 hastanın 30'unda diyabet hastalığı saptanmıştır. Diyabeti olmayan 49 hastanın %83,7 (41 olgu) ereksiyonu normal olarak değerlendirilirken diyabeti olan hasta grubunda %96,7 (29 olgu) ED varlığı saptanmıştır. 39 hastanın hipertansiyon tanısı mevcut olup opere olan hastaların 26 (%66,7)'sında IIEF-5 skoruna göre erektil disfonksiyon saptanırken, 13 (%33,3)'ünde erektil kapasitesinin normal olduğu elde edilmiştir ($p<0.001$). Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak HT varlığı anlamlı kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen 79 hasta içerisinde ED'si olmayan hastaların yaş ortalaması $60,6\pm4,5$ hesaplanırken, operasyon sonrası ED gelişen hastaların yaş ortalaması $65,97\pm3,9$ olarak hesaplanmıştır. Çok değişkenli analizde yaş yüksekliği ile postoperatif IIEF-5 skoru düşüklüğü anlamlı bulundu. ED'si olanların ortalama BMI değeri $27,2\pm2,6$ hesaplanırken, ED'si olmayan hastaların ise $26,6\pm2,48$ olarak hesaplandı, anlamlı fark bulunamadı. Operasyon sonrası ED'si olanların preop IIEF-5 skorları ölçülmüş ortalama $19,8\pm1,91$ olarak hesaplanmıştır. Operasyon sonrası ED'si olmayan hastaların preop IIEF-5 $21,1\pm1,95$ olarak ölçülmüştür. Tek değişkenli istatistiksel analizde preoperatif IIEF-5 yüksekliği anlamlı bulundu. Postoperatif dönemde ED'si olan hastaların 23 (%85,2)'ünde KAH mevcuttur. KAH olmayan hasta grubunda (14 kişi) ED oranı %37,8'dir. Fisher'ın kesin testi istatistiksel analiz olarak kullanıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı kabul edildi ($p<0.01$). Hasta grupları arasında 40 (%50,6) hastanın hiperlipidemisinin olduğu tespit edildi. Bu hasta grubunun 16 (%40)'sında operasyon sonrası ED varlığı mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içen gruptaki kişilerin 30 (%71,4)'unda ED varlığı mevcuttur. Sigara içmeyen 37(%46,8) kişilik grubun 30 (%71,4)'unda ED saptanmamıştır. İstatistiksel analiz Ki Kare testine göre yapılmış olup p değeri tek

değişkenli analizde anlamlı kabul edilmiştir. Hastaların 42 (%53,2)'sinin alkol aldığı, alkol alan hasta grubunda 15 (%35,7) kişide radikal prostatektomi sonrası ED varlığı tespit edildi. Alkol ile ED arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların T evre sıraları şu şekildedir. T1; 2 hasta (1 ED+), T2;50 hasta (17-%34 ED), T3; 26 hasta (18-%69,2 ED), T4; 1 hasta (%100 ED) olarak belirlenmiştir. İstatistiksel olarak Ki Kare testi uygulanmış olup p değeri 0.021 ölçüldü ve tek değişkenli analizde anlamlı kabul edildi. RP spesmen patolojisi Gleason skoru 3+333 hasta, 3+4 23 hasta, 4+3 ve üzeri patoloji gelen 23 hasta mevcuttur. Gleason 3+333 hastanın 8 (%24,2)'inde, Gleason 3+4 23 hastanın 11 (%47,8)'inde, Gleason skoru 4+3 ve üzeri gelen 23 hastanın 18(%78,3)'ünde ED saptanmıştır. İstatistiksel olarak Ki Kare testi kullanıldı ve p değeri <0.001 olarak belirlendi. Çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

SONUÇ: RP sonrası erektil fonksiyonun etkilenme olasılığı vardır ancak bu etki yönetilebilir ve iyileştirilebilir. Çalışmamız sonuçlarına göre bilateral sinir koruyucu RP'nin tek başına erektil fonksiyonu koruyamacağı ve diyabet, HT, koroner arter hastalığı varlığının, patolojik T evresinin, sigara kullanımının, hastanın yaşının, preoperatif IIEF-5 ve Gleason skorunun ED'yi predikte edebileceği sonucuna varılmıştır. ED patofizyolojisi yolaklar doğrultusunda ereksiyon mekanizmasına ve tedaviye yönelik neden-sonuç ilişkisinin daha doğru ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı ve ileri incelemelere gerek vardır.

Anahtar Sözcükler: Prostat kanseri, radikal prostatektomi, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi sigara, vücut kitle indeksi, alkol, Gleason skoru, patolojik T evresi, erektil disfonksiyon, IIEF-5

8. ABSTRACT

EVALUATION OF FACTORS PREDICTING ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS UNDERGOING NERVE SPARING RADICAL PROSTATECTOMY

OBJECTIVE: The aim of this study was to compare diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia, patient age, smoking/alcohol use, Gleason score, pathological T stage, preoperative IIEF-5 score, and body mass index (BMI) values in cases of bilateral nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy performed at our hospital between April 2020 and March 2023, according to postoperative IIEF-5 scores. We aimed to evaluate important factors related to erectile function.

MATERIALS AND METHODS: Patients admitted to the urology clinic at our hospital between April 2020 and March 2023 were examined. A total of 79 patients who met the inclusion criteria for bilateral nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy were included in the study. Erectile function was evaluated based on the IIEF-5 score measured at the 6-month follow-up. An IIEF-5 score of 12 (indicating moderate to severe erectile dysfunction) was set as the cutoff value, dividing the patients into two subgroups. Each diagnostic group was compared within itself. Postoperative (postop) IIEF-5 scores were compared and evaluated according to preoperative (preop) IIEF-5 scores, diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia, BMI, age, pathological T stage, Gleason score, smoking, and alcohol use parameters.

RESULTS: In the univariate analysis of categorical variables to assess ED in patient groups allocated to evaluate postoperative ED after nerve-sparing radical prostatectomy, age, smoking, diabetes, hypertension, coronary artery disease, and Gleason score were statistically significant, while multivariate analysis revealed a significant relationship with age, diabetes, and Gleason score. Of the 79 patients included in the study, 30 had diabetes. Among the patients without diabetes, 83,7%

(41 cases) were considered to have normal erections, while in the diabetic patient group, 96,7% (29 cases) had ED. Hypertension was diagnosed in 39 patients, and among the operated patients, 66.7% had erectile dysfunction, while 33.3% had normal erectile function ($p < 0.001$). Univariate analysis considered the presence of hypertension as statistically significant. Among the patients without ED, the average age was 60.6 ± 4.5 , while among the patients who developed ED after the operation, the average age was 65.97 ± 3.9 . Multivariate analysis found a significant relationship with higher age and lower postoperative IIEF-5 score. The average BMI of patients with ED after the operation was 27.2 ± 2.6 , while patients without ED had an average BMI of 26.6 ± 2.48 , with no significant difference found. In the postoperative period, 85,2% of patients with ED had coronary artery disease, while in the group without coronary artery disease (14 people), the ED rate was 37,8% ($p < 0.01$). Among the patients, 50,6% had hyperlipidemia, and 40% of this group had ED after radical prostatectomy, with no statistically significant difference found. 71.4% of smokers had ED, while among the non-smoking group of 37 (46,8%), 71,4% did not have ED. Statistical analysis was performed using the chi-square test, and the p-value was considered significant in univariate analysis. Patients' pathological T stages were as follows: T1; 2 patients (1 ED+), T2; 50 patients (17-34% ED), T3; 26 patients (18–69,2% ED), T4; 1 patient (100% ED). The chi-square test was applied statistically, and the p-value was measured as 0.021, considered significant in univariate analysis. RP specimen pathology revealed Gleason scores of 3+3 in 33 patients, 3+4 in 23 patients, and 4+3 and higher in 23 patients. Among patients with Gleason 3+3, 24,2% had ED, while among those with Gleason 3+4, 47,8% had ED, and among those with Gleason score 4+3 and above, 78,3% had ED. The chi-square test was used statistically, and the p-value was determined to be < 0.001 , considered significant in multivariate analysis.

CONCLUSION: The likelihood of erectile function being affected after RP exists, but this effect is manageable and can be improved. According to the results of our study, bilateral nerve-sparing RP alone may not preserve erectile function. Diabetes, hypertension, coronary artery disease, pathological T stage, smoking, patient age, preoperative IIEF-5 score, and Gleason score were found to predict ED.

Comprehensive and advanced studies are needed to better understand the cause-and-effect relationship in the pathophysiology of ED through pathways and for the development of treatment.

KEYWORDS: Prostate cancer, radical prostatectomy, diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia, smoking, body mass index, alcohol, Gleason score, pathological T stage, erectile dysfunction, IIEF-5.



10. KAYNAKLAR

1. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, vd. A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *J Urol*;185(5):1650-5. Erişim adresi: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2010.12.032>
2. Wang X, Wu Y, Guo J, Chen H, Weng X, Liu X. Intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy improves patients' postoperative continence recovery and erectile function: A pooled analysis based on available literatures. *Medicine (Baltimore)*. Temmuz 2018;97(29): e11297.
3. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderång U, Thorsteinsdottir T, vd. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*;68(2):216-25.
4. Salonia A, Castagna G, Capogrosso P, Castiglione F, Briganti A, Montorsi F. Prevention and management of post prostatectomy erectile dysfunction. *Transl Androl Urol*. Ağustos 2015;4(4):421-37.
5. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol*. Aralık 1998;160(6 Pt 2):2418-24.
6. Grozescu T, Popa F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *J Med Life*. 2017;10(1):5-12.
7. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. Ocak 2020;77(1):38-52.
8. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. Haziran 2018;25(6):524-31.
9. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*;30(2):143-8.
10. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, vd. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. Nisan 2016;117(4):576-83.
11. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE, vd. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *The Prostate*;79(4):333-9.
12. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, vd. Germline *BRCA* Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. *J Clin Oncol*;31(14):1748-57.
13. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, vd. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis. *J Endocrinol Invest*;36(2):132-9.
14. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*;8(12): a030361.
15. Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J, vd. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*;69(4):693-

703.

16. Wang M, Jian Z, Yuan C, Jin X, Li H, Wang K. Coffee Consumption and Prostate Cancer Risk: Results from National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2010 and Mendelian Randomization Analyses. *Nutrients*. 05 Temmuz 2021;13(7):2317.
17. Key TJ. Nutrition, Hormones and Prostate Cancer Risk: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. İçinde: Cuzick J, Thorat MA, editörler. *Prostate Cancer Prevention*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; s. 39-46. (Recent Results in Cancer Research; c. 202).
18. Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, vd. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. Ağustos 2015;94(33): e1260.
19. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, vd. Plasma Vitamin D and Prostate Cancer Risk: Results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 01 Ağustos 2014;23(8):1494-504.
20. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, vd. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 07 Ocak 2009;301(1):39.
21. Gurel B, Lucia MS, Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Kristal AR, vd. Chronic Inflammation in Benign Prostate Tissue Is Associated with High-Grade Prostate Cancer in the Placebo Arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;23(5):847-56.
22. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KED. Intra-prostatic Urinary Reflux: an Aetiological Factor in Abacterial Prostatitis. *Br J Urol*;54(6):729-31.
23. Elkahwaji JE, Zhong W, Hopkins WJ, Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis;67(1):14-21.
24. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, vd. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer*;82(3):718-25.
25. Poletti F, Medici MC, Alinovi A, Menozzi MG, Sacchini P, Stagni G, vd. Isolation of Chlamydia Trachomatis from the Prostatic Cells in Patients Affected by Nonacute Abacterial Prostatitis. *J Urol*;134(4):691-2.
26. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, vd. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*;42(4):365-74.
27. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*;54(3):581-8.
28. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, vd. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol*;197(2S).
29. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, vd. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 18 Ağustos

- 1993;270(7):860-4.
30. Pezaro C, Woo HH, Davis ID. Prostate cancer: measuring PSA: Measuring PSA. *Intern Med J*;44(5):433-40.
 31. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology. Şubat* 2005;65(2):343-6.
 32. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, vd. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*;22(4):746-57.
 33. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, vd. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*;343(2):78-85.
 34. Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis*;25(2):256-63.
 35. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabjeesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep*;10(1):20015.
 36. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, Salciccia S, Gentilucci A, Di Pierro G, vd. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*;6(3):463-78.
 37. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, vd. Predicting High-Grade Cancer at Ten-Core Prostate Biopsy Using Four Kallikrein Markers Measured in Blood in the ProtecT Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*;107(7).
 38. Hessels D, Van Gils MPMQ, Van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, vd. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *The Prostate*;70(1):10-6.
 39. Auprich M, Bjartell A, Chun FKH, De La Taille A, Freedland SJ, Haese A, vd. Contemporary Role of Prostate Cancer Antigen 3 in the Management of Prostate Cancer. *Eur Urol*;60(5):1045-54.
 40. Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N, vd. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*;19(87):1-192.
 41. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, vd. Can Urinary PCA3 Supplement PSA in the Early Detection of Prostate Cancer? *J Clin Oncol*;32(36):4066-72.
 42. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, vd. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial: Empiric antibiotics for an elevated PSA level. *BJU Int*;n/a-n/a.
 43. Penzkofer T, Padhani AR, Turkbey B, Haider MA, Huisman H, Walz J, vd. ESUR/ESUI position paper: developing artificial intelligence for precision diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*;31(12):9567-78.
 44. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, vd. Detection

- of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*;62(5):883-7.
45. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*;19(12):1528-35.
 46. Bostwick DG. Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol*. Ekim 1994;102(4 Suppl 1): S38-56.
 47. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of Progression Following Radical Prostatectomy: A Multivariate Analysis of 721 Men with Long-term Follow-up. *Am J Surg Pathol*;20(3):286-92.
 48. Slawin KM, Ohori M, Dillioglulil O, Scardino PT. Screening for prostate cancer: an analysis of the early experience. *CA Cancer J Clin* ;45(3):134-47.
 49. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, vd. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Uro*;69(3):428-35.
 50. D'Amico AV. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*;280(11):969.
 51. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, vd. Observation Versus Initial Treatment for Men With Localized, Low-Risk Prostate Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*;158(12):853.
 52. Dusserre A, Garavaglia G, Giraud JY, Bolla M. Quality assurance of the EORTC radiotherapy trial 22863 for prostatic cancer: the dummy run. *Radiother Oncol*;36(3):229-34.
 53. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, vd. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*;367(3):203-13.
 54. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. Eylul 1982;128(3):492-7.
 55. Hinata N, Murakami G, Miyake H, Abe S ichi, Fujisawa M. Histological Study of the Cavernous Nerve Mesh Outside the Periprostatic Region: Anatomical Basis for Erectile Function after Nonnerve Sparing Radical Prostatectomy. *J Urol*;193(3):1052-9.
 56. Pedraza AM, Wagaskar V, Parekh S, Tewari A. Technical advances in nerve-sparing and continence preservation. *Curr Opin Urol*;32(2):204-10.
 57. Kaul S, Savera A, Badani K, Fumo M, Bhandari A, Menon M. Functional outcomes and oncological efficacy of Vattikuti Institute prostatectomy with Veil of Aphrodite nerve-sparing: an analysis of 154 consecutive patients. *BJU Int*;97(3):467-72.
 58. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Tannapfel A, Liatsikos EN. Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Urology*. Ocak 2006;67(1):17-21.
 59. McKenna KE, Chung SK, McVary KT. A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*;261(5): R1276-85.
 60. Giuliano F. Neurophysiology of Erection and Ejaculation. *J Sex Med*;8(Supplement_4):310-5.
 61. Hubscher CH, Reed WR, Kaddumi EG, Armstrong JE, Johnson RD. Select spinal lesions reveal multiple ascending pathways in the rat conveying input from the male

- genitalia: Spinal lesion effects on penile projections. *J Physiol*;588(7):1073-83.
62. Succu S, Sanna F, Argiolas A, Melis MR. Oxytocin injected into the hippocampal ventral subiculum induces penile erection in male rats by increasing glutamatergic neurotransmission in the ventral tegmental area. *Neuropharmacology*;61(1-2):181-8.
 63. Awad A, Alsaid B, Bessede T, Droupy S, Benoît G. Evolution in the concept of erection anatomy. *Surg Radiol Anat*;33(4):301-12.
 64. Courtois F, Carrier S, Charvier K, Guertin P, Journal N. The Control of Male Sexual Responses. *Curr Pharm Des*;19(24):4341-56. E6128&volume=19&issue=24&spage=4341
 65. Argiolas A, Melis MR. Neuropeptides and central control of sexual behaviour from the past to the present: A review. *Prog Neurobiol*; 108:80-107. E
 66. Andersson KE. Neurophysiology/pharmacology of erection. *Int J Impot Res*;13(S3): S8-17.
 67. Hull EM, Lorrain DS, Du J, Matuszewich L, Lumley LA, Putnam SK, vd. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res*;105(1):105-16.
 68. Dean RC, Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am*;32(4):379-95.
 69. Yaïci ED, Rampin O, Calas A, Jestin A, McKenna KE, Leclerc P, vd. α 2a and α 2c adrenoceptors on spinal neurons controlling penile erection. *Neuroscience* ;114(4):945-60.
 70. Sattar AA, Salpigidis G, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E. Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: relation and function. *J Urol. Kasım 1995*;154(5):1736-9.
 71. Lue TF, Takamura T, Schmidt RA, Palubinskas AJ, Tanagho EA. Hemodynamics of Erection in the Monkey. *J Urol*;130(6):1237-41. Erişim adresi: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2951768-1>
 72. Castro RP, Hernández PC, Casilda RR, García JR, Tapia MJR. [Epidemiology of erectile dysfunction. Risk factors]. *Arch Esp Urol. Ekim 2010*;63(8):637-9.
 73. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol. Şubat 2000*;163(2):460-3.
 74. MacDonald SM, Burnett AL. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am*;48(4):513-25.
 75. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, Hacket G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function- a systematic analysis: CV-DrugED. *Int J Clin Pract*;65(3):289-98.
 76. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, Marchand S, Coupal L, DeCarolis E, vd. The Prevalence of Erectile Dysfunction in the Primary Care Setting: Importance of Risk Factors for Diabetes and Vascular Disease. *Arch Intern Med*;166(2):213.
 77. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai Y tian, Kim NN, Paick JS, vd. Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *J Sex Med* ;7(1):445-75.
 78. Araujo AB. Relation between Psychosocial Risk Factors and Incident Erectile Dysfunction: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am J Epidemiol*;152(6):533-41.
 79. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J*

- Impot Res ;12(6):305-11.
80. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, Adams MA. Beneficial Impact of Exercise and Obesity Interventions on Erectile Function and Its Risk Factors. *J Sex Med*; 6:254-61.
 81. Ho CCK, Ho SE, Das S. Re: Giorgio Gandaglia, Alberto Briganti, Graham Jackson, et al. A Systematic Review of the Association Between Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Eur Urol* 2014; 65:968–78. *Eur Urol. Kasım* 2014;66(5): e87.
 82. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, Thompson T, Carnaghi M, Bertoldo A, vd. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med*;34(9):1185-92.
 83. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, Rossini G, Zamponi V, Olana S, vd. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev. Şubat* 2022;38(2):e3494.
 84. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, De Laet C. Blood Pressure in Adulthood and Life Expectancy With Cardiovascular Disease in Men and Women: Life Course Analysis. *Hypertension*;46(2):280-6.
 85. Ostfeld RJ, Allen KE, Aspry K, Brandt EJ, Spitz A, Liberman J, vd. Vasculogenic Erectile Dysfunction: The Impact of Diet and Lifestyle. *Am J Med*;134(3):310-6.
 86. Randrup E, Baum N, Feibus A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Postgrad Med*;127(2):166-72.
 87. Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vlachopoulos C. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol. Ocak* 2022;19(1):59-74.
 88. Buvat J, Büttner H, Hatzimouratidis K, Vendeira PAS, Moncada I, Boehmer M, vd. Adherence to Initial PDE5 Inhibitor Treatment: Randomized OpenLabel Study Comparing Tadalafil Once a Day, Tadalafil on Demand, and Sildenafil on Demand in Patients with Erectile Dysfunction. *J Sex Med*;10(6):1592-602.
 89. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO. Hormonal Causes of Male Sexual Dysfunctions and Their Management (Hyperprolactinemia, Thyroid Disorders, GH Disorders, and DHEA). *J Sex Med*;10(3):661-77. E
 90. Tostes RC, Carneiro FS, Lee AJ, Giachini FRC, Leite R, Osawa Y, vd. Cigarette Smoking and Erectile Dysfunction: Focus on NO Bioavailability and ROS Generation. *J Sex Med*;5(6):1284-95.
 91. Andersson KE. Erectile Physiological and Pathophysiological Pathways Involved in Erectile Dysfunction. *J Urol*;170(2S). Erişim adresi: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/01.ju.0000075362.08363.a4>
 92. Krause W, Müller HH. Relation of Sexual Dysfunction to Hormone Levels, Diseases and Drugs Used in Andrological Patients. *Urol Int*;64(3):143-8.
 93. Bjørnerem Å, Straume B, Midtby M, Fønnebø V, Sundsfjord J, Svartberg J, vd. Endogenous Sex Hormones in Relation to Age, Sex, Lifestyle Factors, and Chronic Diseases in a General Population: The Tromsø Study. *J Clin Endocrinol Metab*;89(12):6039-47.
 94. Shaarawy M, Mahmoud KZ. Endocrine profile and semen characteristics in male smokers. *Fertil Steril [Internet]. Ağustos 1982 [a.yer 12 Ağustos 2023]*;38(2):2557.
 95. Hautanen A, Mänttari M, Kupari M, Sarna S, Manninen V, Heikki Frick M, vd. Cigarette smoking is associated with elevated adrenal androgen response to adrenocorticotropin. *J Steroid Biochem Mol Biol*;46(2):245-51

96. Walz J, Graefen M, Huland H. Surgical anatomy of the prostate in the era of radical robotic prostatectomy. *Curr Opin Urol*;21(3):173-8.
97. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *The Prostate*;4(5):473-85.
98. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol*;54(4):1063-8.
99. Akin Y, Mar RL, Erturhan S, Kose O, Gorgel SN. Extraperitoneal Laparoscopic Radical Prostatectomy and Simultaneously Inguinal Hernia Repair with 3 Trocars. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2020;46(2):294-5.
100. Teloken P, Mesquita G, Montorsi F, Mulhall J. ORIGINAL RESEARCH—ED PHARMACOTHERAPY: Post-Radical Prostatectomy Pharmacological Penile Rehabilitation: Practice Patterns Among the International Society for Sexual Medicine Practitioners. *J Sex Med*;6(7):2032-8.
101. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*;14(4):226-44.
102. Wang Y, Bao Y, Liu J, Duan L, Cui Y. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis: Tadalafil for LUTS and ED. *LUTS Low Urin Tract Symptoms*;10(1):84-92.
103. Avanafil. İçinde: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases;
104. Lea AP, Bryson HM, Balfour JA. Intracavernous Alprostadil: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Potential in Erectile Dysfunction. *Drugs Aging*;8(1):56-74.
105. Moncada I, Martinez-Salamanca J, Ruiz-Castañe E, Romero J. Combination therapy for erectile dysfunction involving a PDE5 inhibitor and alprostadil. *Int J Impot Res*;30(5):203-8.
106. Sultana A, Grice P, Vukina J, Pearce I, Modgil V. Indications and characteristics of penile traction and vacuum erection devices. *Nat Rev Urol*;19(2):84-100.
107. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy Improve Erectile Function? A 6-Month Follow-up Pilot Study in Patients with Organic Erectile Dysfunction. *Eur Urol*;58(2):243-8.
108. Porst H. Review of the Current Status of Low Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (Li-ESWT) in Erectile Dysfunction (ED), Peyronie's Disease (PD), and Sexual Rehabilitation After Radical Prostatectomy With Special Focus on Technical Aspects of the Different Marketed ESWT Devices Including Personal Experiences in 350 Patients. *Sex Med Rev*;9(1):93-122.
109. Chevallier D, Faix A, Bettocchi C, Djinovic R, Ralph D. [Penile prosthesis in the treatment of erectile dysfunction: updates in 2020]. *Rev Med Suisse*. 18 Mart 2020;16(686):525-30.
110. Akhvlediani ND, Chernushenko AS, Pushkar DY, Bernikov AN, Reva IA. [Surgical approaches for implanting of three-piece penile prosthetics]. *Urol Mosc Russ* 1999;(6):166-9.
111. Weinberg AC, Siegelbaum MH, Lerner BD, Schwartz BC, Segal RL. Inflatable Penile Prosthesis in the Ambulatory Surgical Setting: Outcomes From a Large

- Urological Group Practice. *J Sex Med*;17(5):1025-32.
112. Scherzer ND, Dick B, Gabrielson AT, Alzweri LM, Hellstrom WJG. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. *Sex Med Rev*;7(2):349-59.
 113. Trost LW, Baum N, Hellstrom WJG. Managing the Difficult Penile Prosthesis Patient. *J Sex Med*;10(4):893-907.
 114. Mulcahy JJ. EDITORIAL: ERECTILE DYSFUNCTION— IS THE INCIDENCE INCREASING? *J Urol*;163(2):471-471.
 115. Feng D, Tang C, Liu S, Yang Y, Han P, Wei W. Current management strategy of treating patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*;34(1):18-36.
 116. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 15 Ocak 2016;93(2):103-9.
 117. Hengel FE, Sommer C, Wenzel U. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag. *DMW- Dtsch Med Wochenschr*;147(07):414-28.
 118. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, vd. 2018
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*;139(25).
 120. Blecher G, Almekaty K, Kalejaiye O, Minhas S. Does penile rehabilitation have a role in the treatment of erectile dysfunction following radical prostatectomy? *F1000Research*; 6:1923.
 121. Kumar A, Samavedi S, Bates AS, Cuevas CAG, Coelho RF, Rocco B, vd. Age stratified comparative analysis of perioperative, functional and oncologic outcomes in patients after robot assisted radical prostatectomy – A propensity score matched study. *Eur J Surg Oncol EJSO*;41(7):837-43.
 122. Rabbani F, Stapleton AMF, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. FACTORS PREDICTING RECOVERY OF ERECTIONS AFTER RADICAL PROSTATECTOMY. *J Urol*;164(6):1929-34.
 123. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin*;20(5):607-17.
 124. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, vd. Prevalence and Correlates of Erectile Dysfunction in Turkey: A Population-Based Study. *Eur Urol* ;41(3):298-304
 125. Pikramenos K, Zachou M, Papadopoulos D, Papatsoris A, Varkarakis I, Mitsogiannis I. Post Radical Prostatectomy Erectile Dysfunction. A Single Centre Experience.
 126. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care*;26(3):917-32.
 127. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*;295(13):1549.
 128. Saigal CS. Predictors and Prevalence of Erectile Dysfunction in a Racially Diverse Population. *Arch Intern Med*;166(2):207.

129. Fedele D, Coscelli C, Santeusanio F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, vd. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care*;21(11):1973-7.
130. Gözen AS, Akin Y, Özden E, Ates M, Hruza M, Rassweiler J. Impact of body mass index on outcomes of laparoscopic radical prostatectomy with long-term follow-up. *Scand J Urol*;49(1):70-6.
131. Karabay E, Duvar S. Plazma D-dimer düzeyi ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişkinin incelenmesi: Prospektif, olgu-kontrol çalışması. *Androloji Bül*;
132. Thompson IM. Erectile Dysfunction and Subsequent Cardiovascular Disease. *JAMA* ;294(23):2996.
133. Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Erectile Dysfunction as a Predictor of the Metabolic Syndrome in Aging Men: Results From the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*;176(1):222-6.
134. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens*;26(6):1049-57.
135. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*;34(28):2159-219.
136. Tengs TO, Osgood ND. The Link between Smoking and Impotence: Two Decades of Evidence. *Prev Med*;32(6):447-52.
137. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, vd. Erectile Dysfunction and Coronary Risk Factors: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prev Med*;30(4):328-38.
138. Mannino DM, Klevens RM, Flanders WD. Cigarette Smoking: An Independent Risk Factor for Impotence? *Am J Epidemiol* 140(11):1003-8.
139. Pikramenos K, Zachou M, Papadopoulos D, Papatsoris A, Varkarakis I, Mitsogiannis I. Post Radical Prostatectomy Erectile Dysfunction. A Single Centre Experience.
140. Jeong CW, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Preoperative erectile function and the pathologic features of prostate cancer. *Int Braz J Urol. Nisan* 2015;41(2):265-73.
141. García-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, Peri L, Izquierdo L, Musquera M, vd. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment: *LOW T IS RELATED TO HIGHER PROSTATE CANCER RISK*;110(11b): E541-6.
142. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *The Lancet*;381(9861):153-65.
143. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The Effect of Statins on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta- Analysis. *J Sex Med*;11(6):1367-75.
144. Kostis JB, Dobrzynski JM. The Effect of Statins on Erectile Dysfunction: A Meta- Analysis of Randomized Trials. *J Sex Med*;11(7):1626-35.
145. Siltari A, Riikonen J, Fode M, Murtola TJ. Effects of Preoperative Atorvastatin Treatment On Erectile Function After Radical Prostatectomy: Results From a Subgroup of ESTO1, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Sex Med*;16(10):1597-605.
146. Liao JK, Laufs U. PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*;45(1):89-118.
147. Hong SK, Han BK, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE. Effect of Statin Therapy on Early

- Return of Potency After Nerve Sparing Radical Retropubic Prostatectomy. J Urol ;178(2):613-6.
148. Wang T, Lee C, Chia Y, Tsoi K, Buranakitjaroen P, Chen C, vd. Hypertension and erectile dysfunction: The role of endovascular therapy in Asia. J Clin Hypertens. Mart 2021;23(3):481-8.

