

TC  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ÜMRANIYE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: PROF. DR. EYÜP GÜMÜŞ  
TEZ DANIŞMANI: OP. DR. EYÜP VELİ KÜÇÜK

PSİKOJENİK EREKTİL DİSFONKSİYONDA AKUPUNKTUR VE  
MEDİKAL TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: PROSPEKTİF,  
RANDOMİZE, PLASEBO KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

ÜROLOJİ UZMANLIK TEZİ  
DR. İSMAİL EVREN

## ÖNSÖZ

*İhtisas boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her konuda desteğini bizlerden hiç esirgemeyen, saygıdeğer klinik şefimiz sayın Prof.Dr. Eyüp GÜMÜŞ'e,*

*Tez çalışmamda olduğu gibi, her konuda destek ve katkılarını esirgemeyen ve bir hoca olarak daha fazla sayıda genç doktor arkadaşına faydalı olmasını canıgönülden dilediğim değerli ağabeyimiz Op.Dr. Eyüp Veli KÜÇÜK'e,*

*İhtisas süresi boyunca tüm tecrübelerini benimle paylaşan, üzerimizde karşılığı ödenmez emeği bulunan kliniğimiz uzmanlarından Doç.Dr.Fikret Fatih ÖNOL, Op.Dr.Uğur BOYLU, Op.Dr.Şafak Fırat KULALI, Op.Dr.Hüseyin AKYILDIZ, Op.Dr.Hakan MORALI, Op.Dr.Mete Oğuz EKİNCİ'ye*

*Berber çalışmaktan büyük zevk duyduğum asistan kardeşlerim Ferhat Yakup Suçeken, Ahmet TAHRA, Güven TURAN, Abdurrahman İNKAYA, Ümit YILDIRIM, Resul SOBAY, Berkan ŞİMŞEK,*

*Değerli hemşirelerimiz Ruhiman ÇOBANOĞLU, Sermin AKAN, Ayşegül POLAT, Emine AYDİNÇ, ameliyathane personelimiz Serkan BİLGE'ye*

*Bana canlarından can veren Annem, Babam, Ablam, Ağabeyim, Hüdayi ACAR, Memduha EVREN ve dünya tatlısı yeğenlerime,*

*Hayat arkadaşım ve sevgili eşim Doç.Dr.Müjgan ÇALIŞKAN EVREN'e*

*Yürekten teşekkürü bir borç bilirim*

*Dr. İsmail EVREN*

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ .....	viii
ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
ÖZET.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. EREKTİL DİSFONKSİYON	
2.1.1. Tarihe Bakış .....	6
2.1.2. Penisin fonksiyonel anatomisi	
2.1.2.1. Tunika Albuginea	
2.1.2.2. Korpus Kavernosumlar, Korpus Spongiosum ve Glans Penis	
2.1.2.3. Arteriyel Dolaşım	
2.1.2.4. Venöz Drenaj	
2.1.3. Ereksiyon ve Detümesansın Hemodinamisi ve Mekanizması.....	12
2.1.3.1. Korpus kavernosumlar	
2.1.3.2. Korpus Spongiosum ve Glans Penis	
2.1.3.3. Düz kas fizyolojisi	
2.1.4. Penil Ereksiyonun Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi.....	16
2.1.4.1. Periferik Yollar	
2.1.4.2. Otonomik Yollar	
2.1.4.3. Supraspinal Yollar	
2.1.4.4. Somatik Yollar	
2.1.4.5. Periferik Nörotransmitterler	
2.1.4.6. Düz Kas Kasılma ve Gevşemesindeki Moleküller Mekanizma	
2.1.4.6.1. İyon Kanalları	
2.1.4.6.2. Fosfodiesterazlar	
2.1.4.6.3. Hücrelerarası İletişim	

2.1.4.7.2. Serotonin	
2.1.4.7.3. Norepinefrin	
2.1.4.7.4. Opioidler	
2.1.4.7.5. Oksitosin	
2.1.4.7.6. Prolaktin	
2.1.5. Erektile Disfonksiyon Hastasında Tanıda Amaca Yönelik Yaklaşım.....	31
2.1.5.1. Sorgulama Formları	
2.1.5.2. Kompleks Hastanın değerlendirilmesi, Ek Testler,	
2.1.5.3. Nokturnal Penil Tümesans Testi	
2.1.6. İnsidans ve Epidemiyolojisi .....	39
2.1.7. Erektile Disfonksiyon Sınıflaması .....	41
2.7.1. Psikojenik	
2.7.2. Nörojenik	
2.7.3. Endokrinolojik	
2.7.4. Arteriyojenik	
2.7.5. Kavernözal	
2.7.6. Fibroelastik Bileşen	
2.7.7. Düz kas	
2.7.8. Endotel	
2.7.9. İlaça bağlı	
<b>2.7.10. Yaşlanma, Sistemik Hastalıklar ve Diğer Nedenlerle Birlikte</b>	
<b>2.2. AKUPUNKTUR .....</b>	<b>65</b>
<b>2.2.1. Tarihe Bakış</b>	
2.2.2. Akupunkturun Bilimsel Temelleri	
2.2.3. Akupunktur Noktaları ve Meridyen	
2.2.4. Akupunktur Teknikleri	
2.2.5. Akupunktur Endikasyonları	
2.2.6. Akupunktur Anestezisi	
2.2.7. Akupunktur Komplikasyonları	
2.2.8. Akupunktur ve Kanıta Dayalı Tıp	
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>81</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>83</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>86</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>78</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>92</b>

## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>AKAMÇG</b>	: Akupunktur için klinik araştırma metodolojisi çalışma grubu
<b>AUA</b>	: American Urological Association
<b>BE</b>	: Beta endorfin
<b>CAM</b>	: Tamamlayıcı alternatif tıp
<b>EA</b>	: Elektroakupunktur
<b>EAU</b>	: European Association of Urology
<b>ED</b>	: Erektile disfonksiyon
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>FDA</b>	: Amerika Sağlık Bakanlığı
<b>IIEF</b>	: Ereksiyon işlevi uluslararası değerlendirme formu
<b>KDT</b>	: Kanıta dayalı tıp
<b>MPOA</b>	: Medial preoptik alan
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit
<b>NANC</b>	: Non-adrenerjik non-kolinerjik
<b>NIH</b>	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentetaz
<b>eNOS</b>	: Endotelial nitrik oksit sentetaz

<b>OAM</b>	: Alternatif tıp bürosu
<b>OSS</b>	: Otonom sinir sistemi
<b>PDE</b>	: Fosfodiesteraz
<b>RKÇ</b>	: Randomize kontrollü çalışma
<b>SSRI</b>	: Selektif serotonin reuptake inhibitörü
<b>TENS</b>	: Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı
<b>VKC</b>	: Vakumlu konstriksiyon cihazı
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>5-HT</b>	: 5 Hidroksitriptamin

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

Tablo 1:	Penil ereksiyon sırasında penil yapıları fonksiyonları.....	5
Tablo 2:	Penisin dorsal sinirin uyarılması sonucu oluşan spinal refleksler.....	20
Tablo 3:	Seksüel fonksiyonlarda rol oynayan beyin merkezi.....	22
Tablo 4:	Psikojenik ve organik ED arasında ki farklar.....	36
Tablo 5:	Erkek erektil disfonksiyonun sınıflaması.....	42
Tablo 6:	AKAMÇG Akupunktur kılavuzu.....	76
Tablo 7:	AKAMÇG akupunktur endikasyonları.....	76
Tablo 8:	Akupunktur Endikasyonları.....	77
Tablo 9:	Akupunktur Kontrendikasyonları.....	78
Tablo 10:	Gruplar arası IIEF skor değişimleri.....	83

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 1:	Penis enlemesine kesiti.....	9
Şekil 2:	Penisin arteriyel ve venöz dolaşımı.....	12
Şekil 3:	Penil ereksiyon mekanizması.....	14
Şekil 4:	Penil ereksiyon ve detümesansın fazları.....	15
Şekil 5:	Penis nöroanatomişi.....	16
Şekil 6:	İnsan kadavra çizimleri kavernöz sinir anatomisi.....	18
Şekil 7:	Penil düz kas kasılmasının moleküler mekanizması.....	25
Şekil 8:	Penil düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması.....	26
Şekil 9:	ED' li erkeklerde amaca yönelik değerlendirme ve tedavi, CİS testi.....	33
Şekil 10:	RigiScan cihazı.....	37
Şekil 11:	RigiScan evde nokturnal monitörizasyonla penil rijidite ölçümü.....	38
Şekil 12:	İmpotansın fonksiyonel sınıflaması.....	41
Şekil 13:	Sinir hasarına uğramamış penil spesmenin mikroskopik fotoğrafı.....	47
Şekil 14:	İntraüretal alprostadil uygulaması.....	56
Şekil 15:	Vakum ereksiyon aleti.....	57
Şekil 16:	İntracavernosal ejeksiyon.....	57
Şekil 17:	Penil protez çeşitleri.....	60
Şekil 18:	Grup içi işlem öncesi ve sonrası IIEF skor değişimleri.....	84
Şekil 19:	Tedavi gruplarının plasebo grubuyla IIEF skor artışlarının karşılaştırılması.....	85

## ÖZET

**Amaç:** Erektile disfonksiyon (ED) tatminkar cinsel performans için yeterli bir ereksiyonu başlatma ve sürdürmede kalıcı bozukluk halidir. ED erkeklerde görünen en sık seksüel problemdir. ED görülme sıklığı yaşla beraber artmakla birlikte, yaşamları boyunca her 3 erkekte birinde görülmektedir. ED organik, psikolojik bozukluklara veya her ikisine birden bağlı olabilir. ED şiddetine göre medikal ve cerrahi birçok tedavi yöntemi mevcuttur. Bu çalışmada, üroloji polikliniğimize başvuran psikojenik ED'lu hastalarda akupunktur tedavisinin etkinliğinin medikal tedavi ile prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile karşılaştırılması ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada, Ocak 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine başvuran ED'ü şikayeti olan hastalar değerlendirildi. ED nedeniyle başvuran, komorbiditesi olmayan, hormonları normal seviyelerde olan, yaşları 20 ile 55 arasında değişen, psikojenik ED tanısı alan toplam 60 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 4 gruba randomize edildi. Grup 1'deki hastalara haftada iki seans elektroakupunktur yapıldı. Grup 2'deki hastalara haftada iki seans elektroakupunktur ve sildenafil 25 mg kombinasyonu yapıldı. Grup 3'deki hastalar ise plasebo grubunu teşkil etmekte idi ve bunlara haftada iki seans sham akupunktur

uygulandı. Tüm gruplar başvuru anında ve tedaviden 1 ay sonra Uluslararası erektil fonksiyon değerlendirme indeksi skoru ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 60 psikojenik ED'lu hasta prospektif olarak değerlendirmeye alındı. Hastaların ortalama yaşları  $39.62 \pm 8,5$  idi (24-53). Gruplar arasındaki dağılım, yaş ve tedavi öncesi IIEF skorları homojen idi ( $p=0.717$ ;  $p=0.04$ ). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama IIEF skorları Grup 1 için  $13,33 / 20.17$  ( $p=0.003$ ), Grup 2 için  $15.43 / 22.29$  ( $p=0.018$ ), Grup 3 için  $15.33 / 17.50$  ( $p=0.06$ ) ve Grup 4 için  $15.13 / 22.38$  ( $p=0.012$ ) olarak saptandı. Tüm gruplarda anlamlı IIEF artışı gözlemlendi. Ancak diğer gruplarda Grup 3'e nazaran daha yüksek artış izlendi (Grup 1-3:  $p=0.005$ ; Grup 2-3:  $p=0.009$ ; Grup 4-3:  $p=0.002$ ). Grup 1, 2 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.971$ ).

**Sonuç:** Son yıllarda, psikojenik ED hastalarında akupunktur etkin tedavi yöntemleri arasına girmeyi başarmış hatta medikal tedaviye alternatif olarak düşünülebilir duruma gelmiştir. Akupunkturun optimum dozu, uygulanma süresi, seans aralıkları konusunda henüz bir konsensus oluşmamıştır. Bu konuda akupunktur tedavisinin uzun dönem etkinliği için geniş kapsamlı serili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eretil disfonksiyon (ED) tatminkâr cinsel performans için yeterli bir ereksiyonu başlatma ve sürdürmede kalıcı bozukluk halidir. ED erkeklerde görünen en sık seksüel problemdir. ED görülme sıklığı yaşla beraber artmakla birlikte, yaşamları boyunca her 3 erkekte birinde görülmektedir (1). 2005 yılında yapılan bir taramada ED prevalansı ortalama 322 milyon olarak bulunmuştur (2). Aile bütünlüğünü dahi etkileyebilecek bir problem olan ED bu özelliği nedeni ile büyük bir halk sağlığı sorunudur. Cinsellik, fiziksel ve ruhsal iyilik halinin önemli bir göstergesi olup organik bir nedene bağlı bozukluk durumunda tedavisi bu durumun sağaltılmasıdır fakat organik olmayan bir sebebe bağlı olan durumlarda tedavi hala tartışmalıdır. Bu yüzden büyük bir hasta kitlesi tedavi için farklı kliniklere başvurmaktadır. ED organik, psikolojik bozukluklara veya her ikisine birden bağlı olabilir. Hastalara tanı konması için anamnez ve fizik muayene yeterlidir. ED'nin değerlendirilmesinde The American Urological Association (AUA) guideline'ı medikal, seksüel ve psikososyal öykünün alınmasını önermektedir (3). Penil duplex ultrasonografi ED için tanısal test olmayıp nedenin araştırılmasında ileri bir laboratuvar incelemesidir (4). Önemli bir konu, ED' lu hastalarda hangi tedavi metodunun kullanılacağıdır. Farmakoterapi, intrakavernozal enjeksiyon, davranış tedavisi, akupunktur, hipnoz, vakum pompası veya cerrahi girişimler gibi geniş bir tedavi yelpazesi mevcut olup tek başına ve/veya birlikte kullanılabilir. Psikojen ED'da akupunktur'un faydalı olduğunu dair birçok yayın mevcuttur (5, 6). Akupunktur akut veya kronik ağrı, anestezi gibi alanlarda kullanılsa da üroloji alanında kullanımı için birçok çalışma yapılmaktadır. Bunların arasında artmış mesane duyarlılığı, acil idrar isteği-sık idrara çıkma-dizüri sendromu, noktural enürezis ve renal kolik sayılabilir (3, 7-12). Akupunktur ve elektroakupunktur farklı seksüel bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Prematüre ejakülasyon, impotans, artmış veya azalmış libido bunlardan bazılarıdır (5, 6). Vücudun daha önceden belirlenmiş spesifik noktalarına standart iğneler batırıp belirli dozlarda

Bu çalışmada, üroloji polikliniğimize başvuran psikojenik ED'lu hastalarda akupunktur tedavisinin etkinliğinin medikal tedavi ile prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile karşılaştırılması ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EREKTİL DİSFONKSİYON

*Penis, onu büyütme ya da küçültme isteyen sahibinin emrine uymaz. Hâlbuki sahibi uyurken özgürce sertleşir. Hayal gücünü biraz zorlamayla, penisin kendi aklı olduğu söylenebilir.*

*Leonardo Da Vinci*

#### 2.1.1. Tarihe Bakış

ED'un ilk tanımı, İsa'dan önce 2000 yıllarına kadar gider ve Mısır Papirüslerinde yazılıdır. İki tipi tanımlanmıştır; doğal impotans (cinsel ilişkiyi gerçekleştirme kapasitesinden yoksunluk) ve doğüstü impotans (şeytani sihir ve büyülerin etkisi). Daha sonraları Hipokrat Sycthia'da yerleşik zenginler arasında birçok impotans olguları tanımlanmış ve at sırtında çok gezmenin buna neden olabileceği sonucuna varmıştır (Fakirler yayan dolaştıkları için etkilenmiyorlardı). Arsito, penil ereksiyon sırasında 3 sinir dalının penise ruh ve enerji taşıdığını ve ereksiyonun hava girişi ile sağlandığını belirtmiştir. Bu teori Leonardo Da Vinci'nin asılan adamların erekte penislerinde çok miktarda kan olduğunu bildirmesi ve hava ile dolan penis fikrinde şüphe yaratmasına kadar geniş ölçüde kabul görmüştür. Ancak yazıları 20.ci yüzyılın başlarına kadar gizli tutulmuştur. Bununla birlikte 1585'te Ambroise Pare Cerrahi üzerine On Kitap ve Üretim Kitabı'nda penil anatomi ve ereksiyon konusu hakkında doğru bir tanımlama yapmıştır. Penisin sinirler, venler ve arterlerden oluşan konsentrik tabakalar ve iki ligament (korpus kavernosumlar), bir üriner sistem ve dört adaleden meydana geldiğini bildirmiştir. "Erkek arzu ile yanıp tutuştuğunda, kan penise dolarak ereksiyona sebep olur". Peniste kan toplanmasının önemi, bunu penisin proksimal ucunda adalelerin venleri

O zamandan beri ereksiyon ve detümesans sırasında oluşan hemodinamik olayları açıklamak için birçok teoriler iler sürülmüştür. 19. yüzyılda, ereksiyonun başarılması ve devamında venöz oklüzyonun temel faktör olduğu düşünölmüştür. Fakat sonraki araştırmacılar artan kan akımının önemini vurgulamışlar, gönüllülerde ve insan kadvralarında venöz konstriksiyon olmadan tek taraflı olarak başına izotonik solüsyon infüzyonu ile ereksiyonun oluşabildiğini göstermişlerdir (13). Bununla birlikte, görsel – işitsel uyarıya maruz kalan gönüllü insanlarda radyoaktif xenon'dan arınma “xenon washout” ve kavernoziyografi çalışmaları çelişkili sonuçlara yol açmıştır: Shiari ve ark. venöz akım artmasına karşın, arteriyel akımın aşırı artarak ona üstünlük sağladığı sonucuna varmışlar. Wagner de arteriyel akımın arttığını göstermiş ancak venöz akımın azaldığı sonucuna varmıştır.

Ereksiyonun hemodinamisinden daha da tartışmalı konu, onun anatomik mekanizmasıdır. Erektile süreci açıklamak için çeşitli teoriler öne sürölmüştür; arteriyel yastıkçıklar arteriyel ve venöz yastıkçıklar, kanal teorisi, arteriovenöz şant ve kavernozi düz kasların kontraksiyonu bunlardan bazılarıdır.

Erektile fizyoloji hakkındaki güncel bilgilerin çoğu 1980'ler ve 1990'lar da elde edilmiştir. Arteriyel ve venöz kan akımını regüle eden düz kasların rolüne ek olarak, tunika albugineanın üç boyutlu yapısı ve onun venöz oklüzyondaki önemli bir aşama da nitrik oksidin (NO) ereksiyon için başlıca nörotransmitter olduğunun ve fosfodiesterazların (PDEs) penisini flask duruma döndürdüğüünün belirlenmesidir. Düz kas tonusunun ayarlanmasında endotelin rolü ve hücreler arasındaki iştirak noktaları “gap junctions” yoluyla oluşan ilişkiler de ortaya konmuştur. Düz kas, endotel ve fibroelastik çatıda diabet, ateroskleroz ve yaşlanma ile oluşan değişikliklerin patofizyolojisi de belirlenmiştir.

Yirminci yüzyıla baktığımızda impotansın değerlendirilmesi ve tedavisini farklı dönemlerde inceleyebiliriz. Doğal ilaçlara göz attığımızda bunlar, erkek seksüel disfonksiyonu ve fertilitasını eşzamanlı olarak tüm yönleriyle tedavi ettiği

yer almaktadır. Ne yazık ki bu ilaçlardan hiç biri kontrollü klinik bir çalışmaların konusu olmamış ya da FDA kayıtlarında yer almamıştır. Bazı doğal ilaçlar, bitki ya da bitki ekstreleri olup güçlü hormonal içerikleri vardır. Bazıları ise, hayvan genital organlarından elde edilmektedir. İkinci grubun popülaritesi, bazı türlerin varlığını tehlikeye sokmaktadır.

Daha sonra gelen dönem ise "mental hastalıklar dönemi" olup, hekimlerin erkek seksüel disfonksiyonunda psikolojik komponenti (arzulama, uyanma, tatmin) kabul ettiği zamanlara rastlar. Ancak bu dönemde, "performans anksiyetesinde" performansın rolü ihmal edilmiştir. ED etyolojisinde en yaygın kabul gören faktör psikolojik faktörler olarak kabul görmüştür. 1970' ler ED tedavisinde güvenli ve etkili cerrahinin tanımlanmaya başladığı yıllar olmuştur. Penil implantlar spesifik cerrahi çözüm olarak kabul edilmiş, istenildiğinde, sürekli ve sert ereksiyon sağladığı vurgulanmıştır. Seksüel disfonksiyon araştırılması ve tedavisi psikiyatlardan ürolog ofislerine kaymaya başlamış, çare olarak cerrahi önerilmiştir.

1980'lerin erken dönemlerinde şans eseri, enjekte edilebilen bir vazodilatatörün seksüel stimülasyon yokluğunda bile normal ereksiyonu sağlayabildiğinin bulunması, ED tedavisinde farmakolojik devrin başlangıcının habercisi olmuştur. Daha sonraki on yıl klinik araştırmalara ve temellere sadık kalınmış ve nihayet ilk "Ulusal Sağlık Enstitüsü" (NIH) "İmpotans Konsensüs Konferansı" ile zirveye ulaşmıştır. Bu konferansda, multidisipliner bir grup, erkek seksüel disfonksiyonunu çeşitli yönlerden inceleyerek, ilk adım olarak toplumun ve hekimlerin konuya ilgisini çekebilmek için yeni bir terminolojinin oluşturulması gerektiği öne sürülmüştür. Konferansda ED şu şekilde tanımlanmıştır: "Tatmin edici seksüel performans için, yeterli rijit ereksiyona ulaşamama ve/veya sürdürmemeye durumu." Katılımcılar birçok strateji ile ED' yi aydınlatmaya çalışıp istatistiksel olarak anlamlı olan 3 faktörün üzerinde durmuşlardır; yaşlanma, yandaş hastalıkların varlığı (diyabet, aterosklerotik periferik ve koroner hastalık, hipertansiyon, kronik renal yetersizlik) ve sigara.

Klinik uygulamada ise 'amaca yönelik yaklaşım' tasarlandı. Bu sayede, hem

sınırlandırılmaya ve ağırlıklı olarak ürologlar tarafından uygulanmaya başlandığı dönemde tasarlandı. O dönemde sadece bir tane nedene yönelik tedavi alternatifi bulunmaktaydı; vazoaktif penil enjeksiyon (FDA alprostadili onaylamadan önce bir dekat kadar klinik kullanımı olmuştur).

Araştırmalar, seksüel öykü ve risk faktörlerinin değerlendirilmesine dayandırılmıştır. Hasta ve partneri ED hakkında bilgilendirilmiş ve tedavi seçenekleri hastanın tercihinine göre belirlenmeye başlanmıştır. 1998'de ED değerlendirmesi ve tedavisi için yeni bir yöntemin (The Process of Care Model) geliştirilmesi ile sildenafilin piyasaya çıkması aynı döneme rastlamaktadır. Yöntemin amacı; ED' nin tanı ve tedavisindeki yaklaşımların yer aldığı bir kılavuzun geliştirilmesidir. Bu model, birinci basamak hekimleri hedef almaktadır. Bir algoritmden çok, basamaklı bir yaklaşım modelidir. Temel amacı potansiyel ED risk faktörlerinin tanınması ve modifikasyonudur. Model, tedavi yöntemlerini üç basamağa ayırmaktadır. Birinci basamak tedavi yöntemlerini (oral ajanlar, vakum Ereksiyon cihazları, eşlerin seks terapisi) birinci basamak hekimler tarafından uygulanan tedavi yöntemleri; ikinci ve üçüncü basamak tedavi yöntemlerini (intrauretral alprostadil ve intrakavernozal enjeksiyon, protezler) ise uzman hekimler tarafından uygulanan tedavi yöntemleri olarak tarif etmektedir. Hastayı uzman hekimlere yönlendirmenin temeli birinci basamak tedavinin başaşrı ve/veya tanısıl testlerin gerekliliğine dayanmaktadır. Uzman hekime yönlendirme için öngörülen kriterler Temmuz 1999'da Paris'te yapılan "Birinci Uluslararası Erektıl Disfonksiyon Konsültasyon Toplantısı' nda belirlenmiştir. Bu kriterler; tedavi başarısızlığı, penis eğriliği, hastanın genç olması, pelvik/perineal travma, er ya da geç nörocerrahi girişimin gerekli olabileceği olgular, komplike endokrinopati, komplike psikiyatrik ya da psikoseksüel hastalığı olanlar ve hastanın isteği şeklindedir. Bu toplantının sponsorluğunu Dünya Sağlık Örgütü, "International Consultation on Urological Diseases" ve "Société Internationale d'Urologie" üstlenmiştir. 2000 yılında yayınlanan öneriler bu konuya odaklanmış 18 komitenin sonuçlarıdır.

Bu toplantıda ED, "Seksüel performans için yeterli penil ereksiyonu sürekli ve/veya tekrarlayan şekilde sağlayamama hali" olarak yeniden tanımlanmıştır.

ağrılı ereksiyon, prematür ejakülasyon, anorgazmi, istek kaybı gibi durumların tarifi için kullanılmamalıdır.

### **2.1.2. Penisin fonksiyonel anatomisi**

Penis gevşek bir cilt altı dokusu ve cilt tarafından çevrilmiş üç silindirik cisimden yapıldır, bir çift korpus kavernosum ve üretrayı barındıran korpus spongiosum. Flask halde penisin uzunluğu erektil düzeyinde kasların kontraksiyon derecesine bağlıdır ve emosyonel duruma ve dış sıcaklığa bağlı olarak önemli ölçüde değişkendir. Bir çalışmada penis flask pubopenil bileşkedeki meaya kadar 8.8 cm, gerilmiş olarak 12.4 cm, ereksiyonda 12.9 cm bulunmuştur, ne erkeğin yaşı ne de flask haldeki penis boyutu ereksiyondaki uzunluğu önceden tahmine yardımcı değildir (14). Başka bir çalışmada, erkeklerin %15'inde ereksiyon sırasında aşağıya doğru bir eğrilik olduğu, erkeklerin dörtte birinde ereksiyon açısının yatayın altında olduğu ve erkeklerin %40'ında 11.4-14.6 cm arasında değişen daha kısa ereksiyon uzunlukları olduğu bildirilmiştir (15). Penil morfoloji ve ereksiyon göz önünde tutulunca, penil katlanma direnci sadece kavernöz cisimler içindeki basınca bağlı değil, aynı zamanda penil geometri ve erektil doku özelliklerine bağlıdır. Bundan dolayı, penil hemodinamisi normal olan ancak penil rijiditesi yeterli olmayan hastalarda diğer yapısal nedenler araştırılmalıdır. Penisini oluşturan yapıların fonksiyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Penil ereksiyon sırasında penil yapıların fonksiyonları

<b>Yapı</b>	<b>Fonksiyon</b>
Korpus kavernosumlar	Korpus spongiosum ve glansı destekler
Tunika albuginea	Eretil dokuyu sarar ve korur Kavernöz cisimlerin sertliğini sağlar Venookluziv mekanizmaya katılır
Düz kas	Sinüzoidlere kan giriş ve çıkışını düzenler
İskiokavernöz kaslar	Ereksiyonu hızlandırmak için kanı distale pompalar Rijid ereksiyon fazında ek penil sertlik sağlar
Bulbo-kavernöz kaslar	Semenin atılmasına yardımcı olarak bulböz üretrayı sıkıştırır
Korpus spongiosum	Semenin üretradan atılmasına izin veren basınçta, dar bir boşluk sağlar
Glans	Penisin kadın organlarındaki etkisini azaltan bir yastık görevi görür. Ereksiyonu kolaylaştıran duygusal uyarılar sağlar ve zevki artırır Konik biçimi vajene girişi kolaylaştırır

### **2.1.2.1. Tunika Albuginea**

Tunika penise büyük fleksibilite, sertlik ve güç sağlar. Korpus kavernosumların tunikal örtüsü çok sayıda alt tabakadan oluşan iki tabakalı bir yapıdır. Şekil 1’de penisin enlemesine kesiti kavernöz cisimler içindeki erektil dokuyu destekleyen bantları ve tunike albugineanın içte sirküler, dışta ise longitudinal tabakalarını göstermektedir. Korpus kavernosum ve spongiosum arasında longitudinal tabaka yoktur (16).



Şekil 1 Penisin enlemesine kesiti

İç tabakanın demetleri kavernoöz dokuyu sarar ve destekler, sirküler düzenlenmiştir. İç tabakadan septuma uzanan intrakavernozal bantlar erektil dokuya asıl desteği sağlayan septumu güçlendirir. Dış tabakanın demetleri longitudinal seyrederek, glans penisten proksimal kruraya doğru uzanır, inferior ramus pubise yapışırlar, ancak saat 5 ve 7 hizasında yokturlar. Korpus spongiosum ise dış tabaka ya da septalardan yoksundur, böylece ereksiyon sırasında düşük basınçlı bir yapı oluşturur.

Tunika kollajen liflerin tutunduğu, düzensiz kafese benzer bir yapı oluşturan elastik liflerden oluşur. Tunikanın detaylı histolojik yapısı onun anatomik yeri ve fonksiyonuna bağlı olarak değişir. Emitter venler iç ve dış tabakalar arasında kısa bir mesafe seyrederek, sıklıkla dış tabaka liflerini oblik olarak delerler. Bununla birlikte korpus kavernosuma ilave kan akımı sağlayan kavernoöz arter ve dorsal arterin dalları daha direkt bir yol izler ve periarteriyel yumuşak doku kılıfı ile çevrilidirler. Bu kılıf ereksiyon sırasında arterlerin tunika albuginea tarafından sıkıştırılmasını önler.

Dış tunikal tabaka ereksiyon sırasında emitter venlerin sıkıştırılmasında ilave bir rol oynar gibi gözükmektedir. Büyük oranda tunika kalınlığının değişkenliğini ve gücünü belirleyen de bu tabakadır. Saat 7 hizasında tunika kalınlığı  $0.80 \pm 0.1$  mm; saat 9 hizasında  $1.2 \pm 0.2$  mm; saat 11 hizasında  $2.2 \pm 0.4$  mm'dir. Saat 3, 5 ve 1 hizalarında ölçümler ayna görüntüsü gibi benzerdir (belirli noktadaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur). Penetrasyondan önce tunikadaki stres saat 7 hizasında  $1.6 \pm 0.5 \times 10$  N/m, saat 9 hizasında  $3-0.3 \times 10$  N/m, 11 hizasında  $4.5 \pm 0.5 \times 10$  N/m ölçülmüştür. Tunikanın gücü ve kalınlığı bulunduğu yere göre istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı gösterir. Longitudinal dış tabaka

arasında); protezlerin çoğu buradan dışarı çıkma eğilimindedir.

### **2.1.2.2. Korpus Kavernosumlar, Korpus Spongiosum ve Glans Penis**

Korpus kavernosumlar tunika albugineadan oluşan kalın kılıf ile sarılı bir çift süngersi silindirden oluşmuştur. Proksimal uçları, kruralar, iskiyon-pubis kollarının alt yüzeyinden köken alan iki ayrı yapı halindedir, ancak pubik arkusun altında birleşerek glansa kadar yapışık devam ederler. Korpus kavernosumlar arasındaki septum insanda tam teşekkül etmemiştir, ancak köpek bazı türlerde tamdır.

Korpus kavernosumlar tunika albuginea, septum, intrakavernöz septalar, intrakavernöz fibroz çatı, periarteriyel ve perinöral fibroz kılıflar tarafından desteklenir (17). Bitch ve ark. intrakavernöz çatı teşekkülünün tunika albugineayı anlamlı olarak güçlendirdiğine inanmaktadır. Tunikanın içinde elastik fibriller, kollajen ve gevşek bağ dokusu ile çevrili düz kas trabekülaları ile ayrılmış birbiri ile iştirakli sinusoidler vardır. Terminal kavernöz sinirler ve helisin arterler düzeyinde kasla yakın ilişkilidir. Her korpus kavernosum merkezde geniş, periferde daha küçük olan sinüsoidlerden oluşmuştur. Flask durumunda, kan yavaşça merkezden periferel sinüsoidlere geçer ve kan gazları seviyeleri venöz kanla aynıdır. Ereksiyon sırasında, arteriyel kanın hem merkezi hem periferel sinüsoidlere hızla girişi intrakavernöz kan gazları seviyelerini arteriyel kan seviyesine değiştirir.

Korpus spongiosum ve glansın yapısı korpus kavernosumlara benzer, ancak sinüsoidler daha geniştir. Spongiosumda tunika daha incedir (sadece bir sirküler tabaka) ve glansta bu da yoktur.

### **2.1.2.3. Arteriyel Dolaşım**

Penise başlıca kan akımı genellikle internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arter yolu ile dir. Bununla birlikte, birçok olguda, eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler gelebilir, nadiren de korpus

cerrahi sonrası vasküler ED ye sebep olabilir (19). Perineye bir dal verdikten sonra internal pudendal arter, ana penil arter olur. Penil arterin üç dalı dorsal, bulboüretal ve kavernöz arterlerdir. Kavernöz arterler korpus kavanozumun tümesansından ve dorsal arterler ise ereksiyonda glans penisin şişmesinden sorumludur. Bulboüretal arter bulbus ve korpus spongiosumu besler. Kavernöz arterler korpus kavernosumlara iki kruranın birleştiği penis hilumundan girer. Distalde, glans yakınında bu üç dal birleşerek vasküler bir halka oluşturur. Seyri boyunca kavernöz arterler trabeküler erektil doku ve sinüsoidleri besleyen birçok helisin arterler verir. Flask halde helisin arterler kontrakte ve kıvrımlıdır ereksiyonda ise düzleşir ve dilate olurlar.

#### **2.1.2.4. Venöz Drenaj**

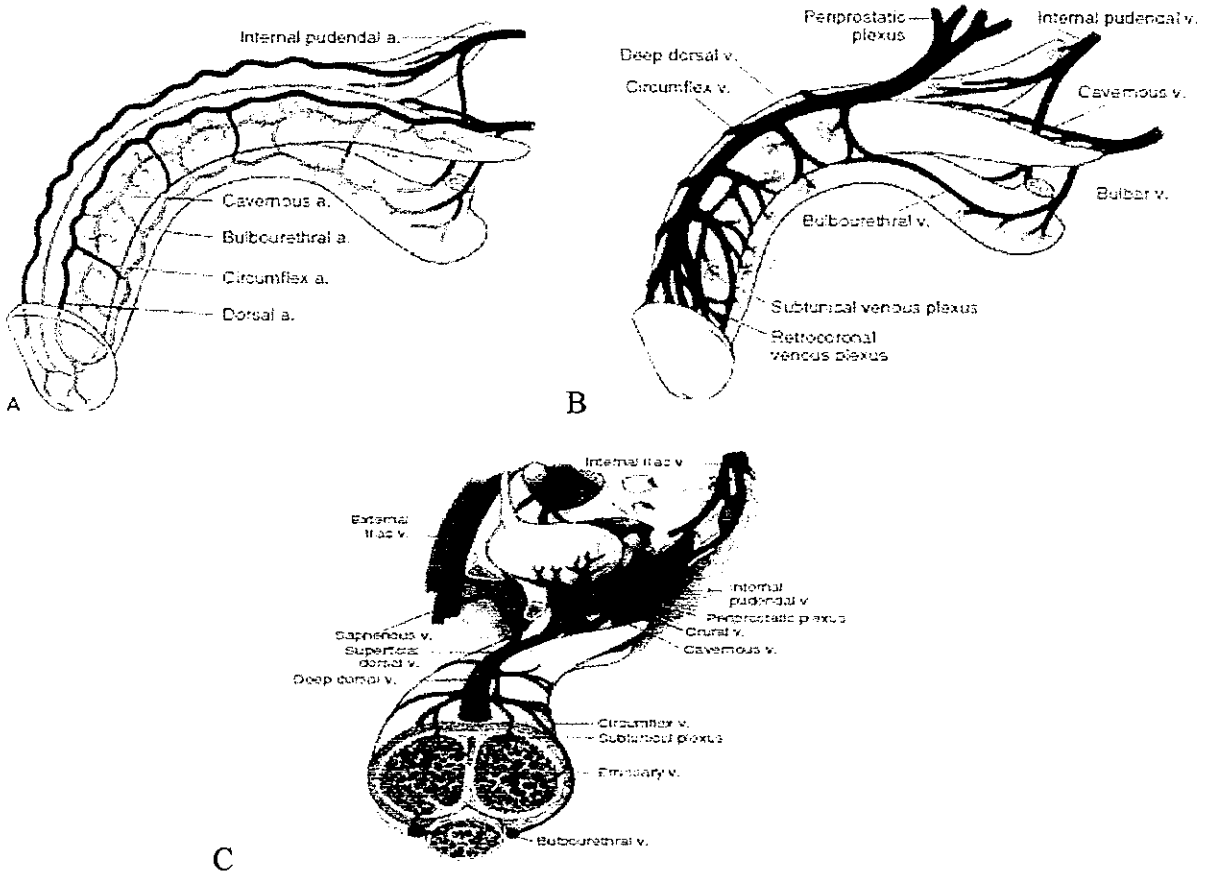
Üç korpusun venöz drenajı hemen tunika albuginea altındaki periferik sinusoidlerden kaynaklanan ince venüllerden başlar (Şekil 2). Bu venüller tunika ve periferik sinusoidlerin arasındaki trabekülalar içinde seyrederek ve emisser venler olarak çıkmadan önce subtunikal venüler pleksusu yaparlar. Tunika albuginea dışında venöz drenaj aşağıdaki gibidir:

1. Cilt ve cilt altı dokusu. Multipl yüzeysel venler cilt altında seyrederek penis köküne yaklaşıncaya birleşerek tek taraflı olarak (veya çift) yüzeysel dorsal veni yapar, daha sonra safen venlere dökülür. Nadiren yüzeysel dorsal ven korpus kavernosumların bir bölümünü de drene edebilir.

2. Pendülöz penis. Korpus kavernosumun ve spongiosumun emisser venleri dorsalde derin dorsal, lateralde sirkumfleks ve ventralde ise periüretal venlere dökülür. Koronal sulkustan başlayarak, derin dorsal ven glans penisin, korpus spongiosumun ve korpus kavernosumların distal üçte ikisinin başlıca venöz drenajını sağlar. Genellikle tek bazen ise birden fazla derin dorsal ven, periprostatik venöz pleksusa dökülmek üzere simfisis pubis arkasından yukarı doğru seyrederek.

3. İnfrapubik penis. Proksimal korpus kavernosumları drene eden emisser

Üç sistemin venleri birbiriyle değişen oranda iştiraklidir. Venöz sistemlerin sayı, dağılım ve sonlanmadaki değişkenliği sıktır.



Şekil 2: A-Penis Arteriyel Dolaşımı B-Venöz Dolaşım  
C-Venöz Dönüşün Longitudinal ve Transvers Görüntüleri

### 2.1.3. Ereksiyon ve Detümesansın Hemodinamisi ve Mekanizması

#### 2.1.3.1. Korpus kavernosumlar

Denil erektil dolu özellikle kavernöz düz kaslarla arterial ve arter

kaslar kontraktedir, beslenme amacı ile sadece az miktarda arteriyel akıma izin verir. Flask penis orta derecede kontrakte durumdadır, soğuk havada ya da fenilefrin enjeksiyonundan sonra daha da küçülebilir.

Seksüel uyarı kavernöz sinir terminallerinden nörotransmitterlerin salınımını uyarır. Bu düz kasların gevşemesine ve aşağıdaki olaylara sebep olur:

1. Hem diastolik, hem de sistolik fazlarda artmış kan akımıyla arteriyol ve arterlerde genişleme

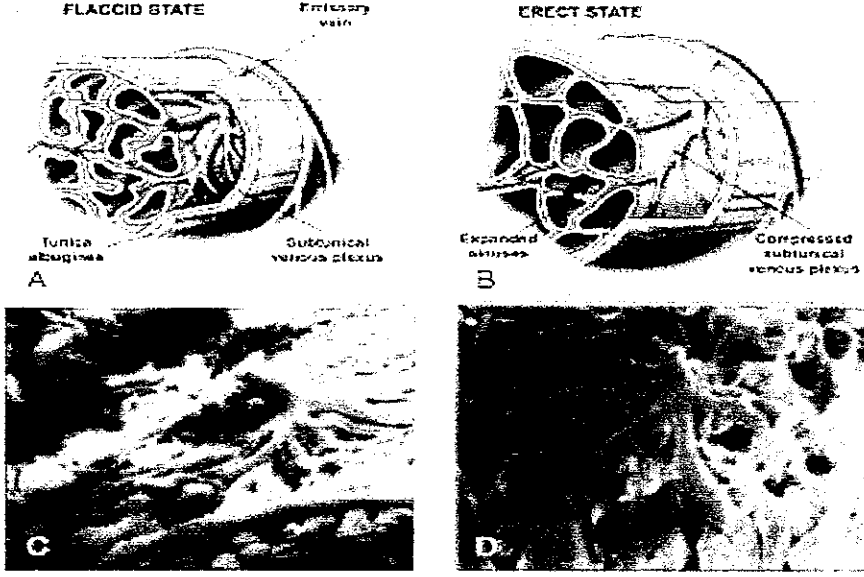
2. Gelen kanın genişleyen sinüsoidler hapsedilmesi

3. Subtunikal venuler pleksusların tunika albuginea ve periferik sinüsoidler arasına sıkışması, venöz dönüşte azalma

4. Tunikanın kapasitesine kadar genişlemesi, böylece iç sirküler ve dış longitudinal tabakalar arasındaki emisser venlerde dolaşımın daha da azalarak venöz dönüşün minimuma inmesi

5. İntrakavernöz basınçta yükselme (100 mm Hg civarında devam ettirilir) sonucu penisin erektil duruma geçmesi (ful ereksiyon fazı).

Şekil 3'te flask durumda arterler, arterioller ve sinüsoidler kontraktedir. Sinüsoidler arası ve subtunikal venuler pleksuslar tam açıktır, emisser venlere serbest akım vardır. Ereksiyon durumunda sinüsoid duvarları ve arteriel kasları gevşeyerek, kompliman sinüzoidal boşluklara maksimum akıma izin verir. Venüllerin çoğu genişleyen sinüsoidlerin arasında sıkışır. Daha geniş venüller dahi genişleyen sinüsoidler ve genişleyemeyen tunika tarafından sıkıştırılır. Bu venöz kapasiteki etkili bir şekilde minimuma düşürür (20).

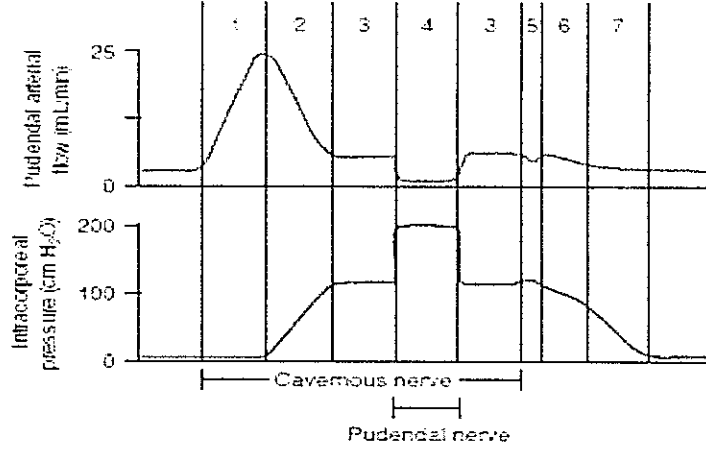


**Şekil 3.** A-C, Flask durumunda arterler.  
B-D, Ereksiyon durumunda sinüsoid duvarları  
ve arteriel kasları gevşemesi

Erekte penisin açısı onun büyüklüğü, iskiopubis kollarına (kruslar) ve pubis kemiğinin ön yüzüne (suspansuar ve fundiform ligamentler) yapışıklığına bağlıdır. Uzun, ağır bir penisi ya da gevşek bir suspansuar ligamenti olanlarda, açı tam sertleşmede dahi genellikle 90 derecenin üzerinde değildir.

Bir hayvan çalışmasında detümesenasın üç fazı bildirilmiştir (21). İlk fazda kapalı venöz sisteme karşın düz kas kontraksiyonunun başladığına işaret eden geçici bir kavernöz basınç artışı olur. İkinci fazda, bazal arteriyel akımın yeniden oluşması ve venöz kanalların yavaşça yeniden açılmasına işaret eden yavaş bir basınç azalması görülür. Üçüncü faz venöz dönüş kapasitesinin tamamen normal düzeye gelmesi ile hızlı bir basınç düşüşü gösterir.

Ereksiyon böylece sinüsoidal gevşeme, arteriyel genişleme ve venöz sıkışmayı içerir. Ereksiyon ve detümesanstaki hemodinamik olayları özetlemek gerekirse, hayvan deneylerinde yedi faz ayırt edilebilir. Penil arteriyel akım ve intrakavernöz basınçtaki değişiklikler ve aralarındaki ilişkiler şekil 4'te



**Şekil 4:** Penil ereksiyon ve detümesansın yedi fazı sırasında kan akımı ve intrakavernöz basınç değişiklikleri: 0, flask; 1, latent; 2, tümesans; 3, full ereksiyon; 4, rijid Ereksiyon; 5, başlangıçtaki detümesans; 6, yavaş detümesans; 7, hızlı detümesans

### 2.1.3.2. Korpus Spongiosum ve Glans Penis

Korpus spongiosum ve glans penisteki hemodinamik olaylar korpus kavernosumlarda meydana gelenlerden biraz farklıdır. Ereksiyonda, arteriyel akım aynı şekilde artar; bununla birlikte, korpus spongiosum ve glanstaki basınç tunikanın özelliğinden dolayı (korpus spongiosum üzerinde ince ve glansta hiç yok) venöz tıkanmanın minimal olması nedeniyle korpus kavernosumdakinin sadece üçte biri ile yarısı arasındadır. Ful ereksiyon fazında, her ne kadar spongiosum ve glans bu fazda aslında geniş bir arteriyovenöz şant gibi rol oynasa da, derin dorsal ve sirkumfleks venlerin Buck fasyası ile şişen korpus kavernosumlar arasında parsiyel sıkışması glansta tümesansa yardımcı olur. Rijid ereksiyon fazında, iskiyokavernöz ve bulbokavernöz kaslar spongiöz ve penil venleri güçlü bir şekilde sıkıştırır ve böylece glans ve spongiöz cisimde daha fazla basınç artışı ve şişme meydana gelir.

### 2.1.3.3. Düz kas fizyolojisi

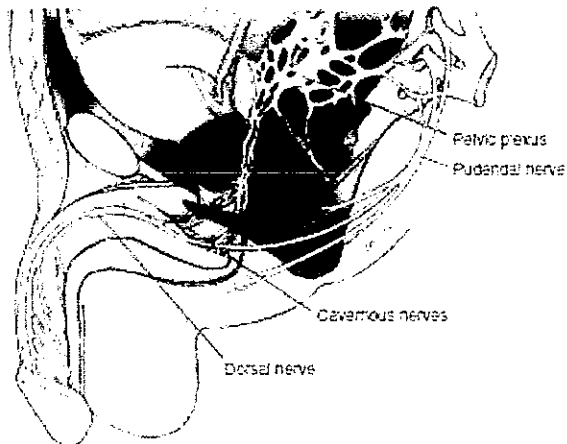
Kavernöz düz kasların spontan kontraktıl aktiviteleri in vitro ve in vivo olarak

spontan mekanik aktivite göstermiştir (22). Dokunun tetraetil amonyum klorid ve norepinefrinle uyarılması elektriksel aktivitenin nisbi azalması ile birlikte güçlü tonik kontraksiyonlar oluşturmuştur. Bir insan çalışmasında, Yarnitsky ve ark, korpus kavernosumlardan kaydedilen iki tip elektriksel aktivite buldular: spontan ve aktiviteyle uyarılan (23). Alan uyarılması “field stimulation” düşük frekanslarla basınca ve hücre içi kalsiyumda bir düşme ve yüksek frekanslarda basınçta ve hücre içi kalsiyumda artışla sonuçlanır. Genelde, farmakolojik ajanlara yan hücre içi kalsiyumdaki değişiklik ile ilişkilidir: örneğin fenilefrin adale kontraksiyonu ve hücre içi kalsiyumda artış yaparken, nitroprusside tersini yapar.

#### 2.1.4. Penil Ereksiyonun Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

##### 2.1.4.1. Periferik Yollar

Penisin innervasyonu hem otonomik (sempatik ve parasempatik) hem de somatiktir (duysal ve motor) (şekil 5). Medulla spinalis ve periferik ganglionlardaki nöronlardan sempatik ve parasempatik sinirler, ereksiyon ve detümans sırasındaki nörovasküler olaylara etki etmek üzere korpus kavernozumla ve korpus spongiosuma giren kavernöz sinirleri oluşturacak şekilde birleşir. Somatik sinirler başlıca duyu ile bulbokavernöz ve iskiokavernöz adalelerin kasılmasından sorumludur.



#### 2.1.4.2. Otonomik Yollar

Sempatik yollar torasik 11'den lumbal 2'ye kadar olan spinal segmentten köken alırlar ve beyaz cevherden geçerek sempatik zincir ganglionlarına ulaşırlar. Bazı lifler lumbal splanknik sinirler yoluyla inferior mesenterik ve superior hipogastrik pleksusa ulaşırlar, buradan ayrılan lifler hipogastrik sinirler içerisinde seyrederek pelvik pleksusa gelirler. İnsanlarda T10-T12 segmentleri sempatik liflerin en sık köken aldığı yerdir ve penise giden sempatik zincir ganglionlarda yerleşiktirler (24).

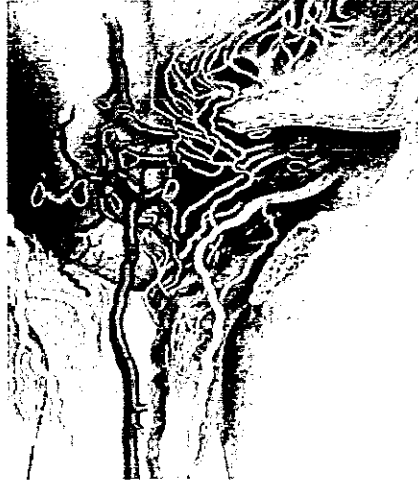
Parasempatik yollar ikinci, üçüncü ve dördüncü sakral spinal kord segmentlerinin intermediolateral hücre kolonlarının içindeki nöronlardan çıkarlar. Preganglionik lifler pelvik sinirlerin içinden geçerek pelvik pleksusa ulaşır ve burada superior hipogastrik pleksustan gelen sempatik sinirlerle birleşirler.

Kavernöz sinirler pelvik pleksusun penisi innerve eden dallarıdır. Pelvik pleksusun diğer dalları rektum, mesane, prostat ve sfinkterleri innerve ederler. Kavernöz sinirler rektum, mesane ve prostatın radikal eksizyonu sırasında kolayca zarar görürler. İatrojenik ED' den korunmak için bu sinirlerin seyirlerinin açık bir şekilde anlaşılması gereklidir. İnsan kadavra diseksiyonları kavernöz sinirlerin medial ve lateral dallarını ortaya çıkarmıştır. Medial dallar üretraya eşlik etmekte ve lateral dallar ürogenital diaframı sfinkterin 4-7 mm, lateralinden delmektedir. Ayrıca kavernöz ve dorsal sinirler arasında çok sayıda iştirakler vardır (25).

Pelvik pleksusun ve kavernöz sinirlerin uyarılması ereksiyonu başlatırken, sempatik trunkusun uyarılması detümesansa neden olur. Bu, sakral parasempatik uyarının tümesansdan sorumlu olduğunu ve torakolomber sempatik yolun detümesansdan sorumlu olduğunu açıkça göstermektedir. Kedi ve ratlarda yapılan deneylerde, L4 ya da L5 altındaki spinal kordun çıkarılmasıyla refleks erektil cevabın kaybolduğu, fakat kızışmış bir dişi ile aynı yere koyma ya da medial

parasempatik merkezlerde hasarı olan olgularda torakolumbar sempatik yolun uyarılması yoluyla başlatılabileceğini bildirmişlerdir (27). Sakral spinal kord hasarlı birçok hastada refleks ereksiyonlar ortadan kalksa bile, psikojenik ereksiyon kabiliyeti korunmaktadır. Bu serebral başlatılan ereksiyonlar T12 altında motor nöron lezyonu olan hastalarda daha sık görülür (28). T9 üzerinde lezyonu olan hastalarda psikojenik ereksiyon görülmez bundan dolayı efferent sempatik çıkışın T11 ve T12 seviyesinde olduğu öne sürülmüştür (29). Bu otörler ayrıca psikojenik ereksiyonu olan hastalarda, peniste uzama ve şişme olduğunu, fakat rijitidenin yetersiz olduğunu bildirmişlerdir.

Normal sertlikte bir ereksiyonun oluşması için serebral uyarıların somatik (asetilkolin salınması), parasempatik (NO ve asetilkolin salınması) ve sempatik (norepinefrin salınımı inhibisyonu) yollardan geçtiği düşünülebilir. Torakolomber sinirler ile postganglionik parasempatik ve somatik nöronlar arasındaki sinapsların sayısı, sakral sinirlerle olanlardan daha az olduğu için, oluşan ereksiyon o derece güçlü olmayacaktır. Şekil 6'da prostatın distalindeki medial ve lateral kavernöz sinir bantlarını göstermektedir (25).



**Şekil 6.** Prostatın distalindeki medial (düz ok ) ve lateral (eğimli ok) kavernöz sinir bantlar

#### 2.1.4.2. Somatik Yollar

Somato-sensöryel yollar penis derisi, glans üretra ve korpus kavernozumlar içindeki duysal reseptörlerden kaynaklanır. İnsan glans penisinde çok sayıda afferent sonlanmalar vardır: serbest sinir uçları ile korpusküler reseptörler arasındaki oran 10:1' dir. Serbest sinir uçları ince myelinli asimetrik ve miyelinsiz C liflerinden oluşur ve vücudun diğer deri bölgelerinden farklıdır (30). Reseptörlerden çıkan sinir lifleri penisin dorsal sinirinin demetlerini oluşturmak üzere birleşirler ve o da diğer sinirlerle birleşerek pudendal siniri oluşturur. Pudendal sinir, S2-S4 köklerinden spinal korda girerek lumbosakral segmentin santral gri cevherindeki spinal nöron ve internöronlarda sonlanır. Bu duysal nöronların aktivasyonu ağrı, sıcaklık, dokunma mesajlarını spinotalamik ve sipinoretiküler yollarla talamusa ve duysal algılama için duysal kortekse gönderir. Bu bulgular dorsal sinirin hem somatik hem de otonomik bileşenleri olan mikst bir sinir olduğunu ve böylece hem erektil hem de ejakulatuvar fonksiyonları düzenleme yeteneğinde olduğunu açıkça göstermektedir.

İki ila dördüncü sakral spinal segmentlerdeki Onuf Nukleusu somatomotor penil innervasyonun merkezidir. Bu sinirler, sakral sinirler içinde seyrederek iskiokavernöz ve bulbokavernöz kasları innerve eden pudendal sinire ulaşırlar. İskiokavernöz kasların kontraksiyonu rijid ereksiyon fazının oluşmasına neden olur. Bulbokavernöz kasın ritmik kontraksiyonları ejakulasyon için gereklidir. Pudendal motonöronların bu adrenerjik innervasyonu ejakülasyon sırasında perineal kasların ritmik kontraksiyonlarında rol oynayabilir.

Genital uyarının yoğunluğu ve cinsine bağlı olarak birkaç çeşit spinal refleks elde edilebilir (Tablo 2). En iyi bilinen refleks genital nörolojik muayenenin ve elektrofizyolojik latens testinin temeli olan bulbokavernöz refleksdir. Bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasların hasarlanması penil ereksiyona zarar verebilir ise de, seksüel disfonksiyonun genel değerlendirilmesinde bulbokavernöz refleksin anlamı tartışmalıdır.

**Tablo 2:** Penisin dorsal sinirin uyarılması sonucu oluşan spinal refleksler

Uyarı	Spinal Merkez	Efferent	Etki
Zararlı ani uyarı	Sakral motor nöronlar	Pudental sinir(motor)	Bulbokavernöz refleks
Düşük yoğunlukta sürekli (vibratuar, manuel)	Sakral parasempatik nöron ve internöronlar	Pelvik sinirler	Mesane inhibisyonu, mesane sinir kapanması
Yüksek yoğunlukta devamlı	Sakral motor ve parasempatik Torakolomber sempatik nöronlar	Pudental, pelvik kavernöz sinirler	Penil Ereksiyon, ejakülasyon

### 2.1.4.3. Supraspinal Yollar

Hayvan deneyleri seksüel fonksiyon ve penil ereksiyonda medial preoptik alan (MPOA), hipotalamusun paraventriküler nükleusu ve hipokampusun önemli merkezler olduğunu göstermiştir (Tablo 3). Bu alanın elektro uyarısı ereksiyonu başlatırken, bu bölgedeki lezyonlar ise zorlaştırır. Ratların korpus kavernozumlarına yalancı kuduz virusu enjekte ettiler ve işaretlenen nöronları majör pelvik ganglionlardan spinal kord, beyin sapı ve hipotalamusa kadar izlediler (31).

Hipotalamusta dopamin, nor-epinefrin, serotonin (5- hidroksitriptamin 5-HT) gibi çeşitli nörotransmitterler belirlenmiştir. Dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlerin seksüel fonksiyonu uyardığı, 5-HT resöptörlerinin inhibe ettiği öne sürülmüştür (32).

Önceki çalışmaların birçoğu, hayvanlar üzerinde anatomik ya da elektrofizyolojik çalışmalara ya da insanlarda cerrahi sırasında intraoperatif uyarılarla elde edilen verilere dayanmaktadır. Görsel seksüel uyarı kullanılarak son zamanlarda yapılan bir PET tarama çalışması, seksüel uyarılda rol alan bazı

Özetle bu yapılar ereksiyonun iç tipinden sorumludurlar: Psikojenik, refleksojenik, ve noktural. Psikojenik ereksiyon görsel-işitsel uyarı ya da fantezilerin bir sonucudur. Beyinden gelen impulslar spinal ereksiyon merkezlerini (T11-L2 ve S2-S4) etkileyerek erektil süreci başlatırlar (Tablo 3). Refleksojenik ereksiyon genital organların dokunularak uyarılması ile oluşur. Uyarılar spinal ereksiyon merkezlerine ulaşır, daha sonra bazıları çıkan traktusu izler ve duysal algılamayı sağlar, diğerleri ise ereksiyonu başlatmak üzere kavernöz sinirler yolu ile penise uyarılar gönderen otonom çekirdekleri aktivite ederler. Bu tip ereksiyon üst spinal kord hasarı olan hastalarda korunur. Noktural ereksiyon başlıca uykunun hızlı göz hareketleri (REM) fazı sırasında oluşur. REM uykusundaki insanların PET taramaları pons bölgesinde, amigdala da, anterior singulat girusta aktivite artışı, prefrontal ve parietal kortekste aktivite azalması göstermiştir. REM uykusunu tetikleyen mekanizma ponsun retiküler formasyonunda yer alır. REM uykusu sırasında lateral pons tegmentumunda bulunan adrenerjik nöronlar ve orta beyin rafesinde bulunan adrenerjik nöronlar ve orta beyin rafesinde bulunan serotonerjik nöronlar inaktiftir. Bu inaktivasyon REM uykusu sırasında oluşan noktural ereksiyonda sorumlu olabilir.

**Tablo 3:** Seksüel fonksiyonda rol oynayan beyin merkezleri

<b>Seviye</b>	<b>Bölge</b>	<b>Fonksiyon</b>
Önbeyin	Medial amigdala Stria terminalis Piriform korteks Hipokampus Sağ insula ve inferior frontal korteks	Seksüel motivasyonu kontrol eder Seksüel isteği önler (haraplanırsa hiperseksüalite) Penil ereksiyonda rol oynar Görsel seksüel uyarı aktivitesinde artma (cinsel uyarılma)
Hipotalamus	Medial preoptik alan Paraventriküler nukleus	Seksüel partneri tanıyabilme, hormonal ve duysal integrasyon Penil ereksiyona yardım eder
Beyin sapı	Nukleus paragigantosellularis A5 katekolamin hücre grubu, lokus cereleus	Penil ereksiyonu inhiba eder (serotonin nöronları ile lumbosakral spinal nöron ve internöronlara) Perineal çizgili kaslara giden anterior boynuz motonöronlarının noradrenerjik innervasyonu
Orta beyin	Periaquaduktal gri madde	Seksle ilgili uyarıların aktarım merkezi

#### 2.1.4.5. Periferal Nörotransmitterler

Gevşeklik ve detümesans. Kavernoöz trabekülalarda ve kavernoöz arterlerin çevresinde  $\alpha$ - adrenerjik sinir lifleri ve reseptörleri gösterilmiştir ve penil gevşeme ve detümesansın kontrolünü sağlayan başlıca nörotransmitterin noepinefrin olduğu genel olarak kabul edilmiştir (34).

Reseptör bağlama çalışmaları alfa – adreseptörlerin sayısının beta-adreseptörlerin sayısından 10 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (35). Günümüzde sempatik kontraksiyonun postsinaptik alfa1 a, alfa1b, alfa1c adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla olduğu ve presinaptik alfa2 adrenerjik reseptörlerce yönlendirildiği öne sürülmüştür (36).

Endotelin endotelial hücrelerde üretilen güçlü bir vazokonstriktör olup, aynı zamanda detümesansdan sorumlu bir nörotransmitter olduğu da öne sürülmüştür (37).

Günümüzde araştırmacıların çoğu NO'nun nonadrenerjik/nonkolinerjik (NANC) nörotransmisyonundan ve endotelden salındığı ve penil ereksiyonu uyaran temel nörotransmitter olduğunu kabul etmektedirler. NO cGMP yapımını artırır ve bu da kavernoöz düz kasların gevşemesine neden olur (38).

NO ilk olarak 1979 da cGMP yoluyla periferik damar düz kaslarını gevşeten güçlü bir madde olarak tanımlanmıştır (39). Daha sonra endotelden köken alan gevşeme faktörünün NO olduğu ya da kimyasal olarak kararsız nitrozo preskürsörü olduğu belirlendi (40). NO endojen L-argininden NOS vasıtasıyla sentez edilir, bu sentez N-metil-L-arginin, N-nitro-L-arginin ve N-amino-L-arginin gibi L-argininin N eklenmiş analoglarıyla inhibe edilebilir. NO hemoglobin tarafından inaktive edilir.

NOS un üç ayrı formu bulunur: Nöronal (n NOS ya da NOS-1) makrofaj ve diğer immun hücreler (i NOS ya da NOS-2), ve endotelial (e NOS ya da NOS-3). NOS-1 ve NOS-3 hücreiçi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunu arttıran vazodilatatör asetilkolin

adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), ve tetrahidrobiopterin bağlanma bölgeleri gibi çok sayıda regülatör bölgeye sahiptir. NOS un üç formunun amino asid dizilişi %50 oranda benzerlik gösterir. Peniste, sinir uçlarından ya da endotelial hücrelerden salınan NO düz kas hücrelerine diffüze olur ve guanil siklazı aktivasyonu ile cGMP üretilir. Hücre içindeki cGMP'nin düz kas gevşetici etkisinin mekanizması henüz tam anlaşılammıştır. En olası mekanizma cGMP – spesifik protein kinazın aktivasyonu ile fosforilasyon sağlaması ve myozin hafif zincir kinazın inaktivasyonu, bu suretle myozin ve aktinin ayrışması sonucu düz kasta gevşeme meydana gelmesidir (41). cGMP ve cGMP-spesifik protein kinaz potasyum kanallarını da aktive edebilirler, bunun sonucunda hiperpolarizasyon ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarının kapanması ve intraselüler kalsiyumda bir düşme meydana gelir. Önemli sayıda çalışmalar, cGMP'nin cAMP'den düz kas gevşemesinde daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Nörotransmitter salınımına cevaben yüksek cGMP seviyelerinin oluşumu, hücredeki solubl ya da partiküler guanil siklaz formlarının aktivasyonlarının sonucudur. Solubl guanil siklaz bir heterodimerdir ve subünitlerinin molekül ağırlığı yaklaşık 77,5 k D (a) ve 70,5k D (b) dur. cGMP'ye bağımlı protein kinaz I in penil ereksiyon için temel fizyolojik işaretleme yolu olduğu ve bunun olmaması durumunda cAMP yolunun bu yolun yerini tutamayacağı açıkça gösterilmiştir (42).

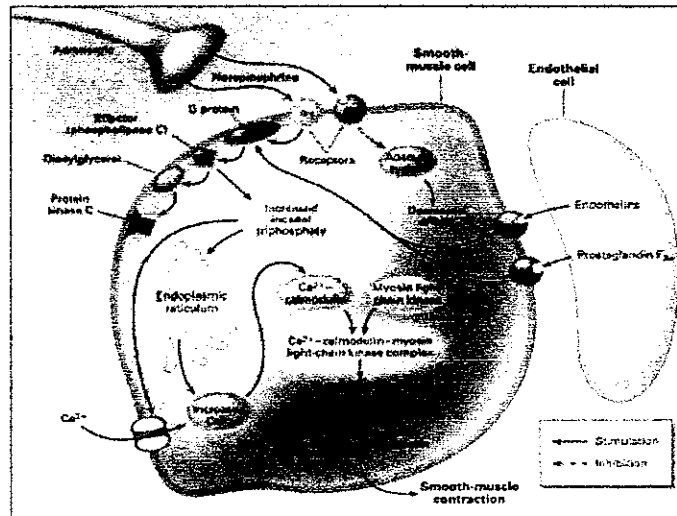
Diğer araştırmacılar vazoaaktif intestinal polipeptidin (VIP) ereksiyondan sorumlu nörotransmitterlerden birisi olabileceğine inanmaktadırlar. VIP'in yol açtığı gevşemenin NO sentez blokeri olan N-(1)-nitro-L-arginin tarafından inhibe edildiğinin bildirilmesi'nin VIP uyarısı ile oluşan düz kas gevşemesinde NO salınımının rol oynadığını öne sürmelerine yol açmıştır. Asetilkolin, VIP ve nNOS'un parasempatik nöronlarda beraberce buldukları bildirilmiştir.

Korpus Kavemosumdaki Kolinerjik, Adrenerjik ve NANC nörotransmisyon Etkileşimi: Asetilkolinin adrenerjik nöronlardaki presinaptik reseptörleri etkileyerek, norepinefrin salınımını düzenlediği gösterilmiştir (43). Norepinefrin salınımı prostaglandin E<sub>1</sub> tarafından da inhibe edilebilir. Buna karşılık adrenerjik nöronlar “prejunctional” alfa<sub>2</sub> reseptörler yoluyla NO salınımını da regüle edebilirler. Birçok

diabetes mellitusla birliktelik gösterir. NOS'un çeşitli tipleri arasında etkileşimler de görülebilir. Örneğin penis içine transforming growth faktör beta-1 enjekte edildikten sonra iNOS seviyeleri arttığında, nNOS aktivitesi azalır ve nNOS olmayan farelerde (nNOS knockout) eNOS anlamlı olarak daha yüksektir (44).

#### 2.1.4.6. Düz Kas Kasılma Ve Gevşemesindeki Moleküller Mekanizma

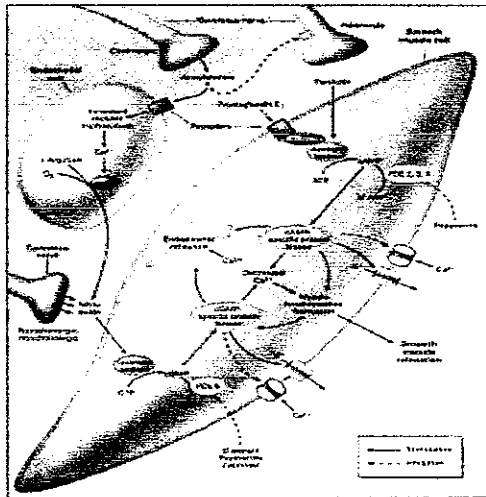
Düz kas kasılma ve gevşemesi sitozolik (sarkoplazmik) serbest  $Ca^{2+}$  tarafından düzenlenir. Yüksek düzeylerde,  $Ca^{2+}$  kalmoduline bağlanarak onu myozin hafif zincir kinazla etkileşeceği bölgelerini açığa çıkaracak değişikliklere uğratar. Sonuçtaki aktivasyon myozin hafif zincirlerinin fosforilasyonunu katalize eder ve aktin filamentleri boyunca myozin çapraz bağlarının devinimini ve güç oluşumunu tetikler. Buna ek olarak, hafif zincirin fosforilasyonu, ATP yi hidrolize ederek, kas kasılması için enerji sağlayan myozin ATPaz'ı aktive eder. Şekil 7'de sempatik sinir uçlarından norepinefrin ve endotelinler, endotelyumdan prstaglandin F2 alfa salınarak, düz kas hücrelerindeki reseptörleri aktive ederler ve sonuçta hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükseltecek ve düz kasların kasılmasına yol açacak bir diafiz reaksiyonları başlatırlar. Protein kinaz C, kalsiyuma bağımlı olmayan, agonistle başlatılan kontraktıl cevapların devamlı fazının regülatör bileşenidir (45).



Şekil 7: Penis düz kas kasılmasının moleküler mekanizması

Düz kas kasılmasında myozin fosforilasyonunun önemli rolüne ek olarak, diğer mekanizmalarda kasılmayı etkileyebilir ya da ayarlayabilirler. Örneğin caldesmon kasılma gücünün, düşük seviyede myozin fosforilasyonu ve enerji tüketimi ile sürdürüldüğü durağan durumlarda rol oynayabilir.

Kasın gevşemesi sarkoplazma içindeki serbest kalsiyumun azalmasını takip eder. Daha sonra kalmodulin myozin kinazdan ayrılır ve onu inaktive eder. Myozin, myozin hafif zincir fosfataz ile defosforile olur, aktin filamentten ayrılır ve kas gevşer. Şekil 8'de düz kas gevşemesini düzenleyen hücre içi ikincil mesajcılar, cAMP ve cGMP, kendi spesifik protein kinazlarını aktive ederler, bunlar da belirli proteinleri fosforile ederek potasyum kanallarının açılmasına, kalsiyum kanallarının kapanmasına, endoplazmik retikulum tarafından hücre içi kalsiyumun hapsedilmesine neden olurlar. Sonuçta hücre içi kalsiyumunda düşme düz kas gevşemesine yol açar. Sildenafil fosfodiesteraz (PDE) tip 5 etkisini inhibe ederek cGMP nin hücre içi konsantrasyonunu artırır. Papaverin nonspesifik bir fosfodiesteraz inhibitörüdür (45).



**Şekil 8:** Penil düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması.

cAMP ve cGMP düz kas gevşemesinde yer alan ikincil mesajcılardır. Bunlar cAMP ve cGMP' ye bağlı protein kinazları aktive ederler, bu protein kinazlar belli proteinleri ve iyon kanallarını fosforile ederler ve sonuçta; (1) potasyum kanallarının

kalsiyumun hapsedilmesi; voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ve böylece kalsiyum girişinin engellenmesi gerçekleşir (3). Sonuç olarak sitozolik serbest kalsiyumda bir düşme ve düz kasta gevşeme olur.

#### **2.1.4.6.1. İyon Kanalları**

Genel olarak 4 ana tip iyon kanalı vardır: 1. Dışa bağımlı açılan; hücre dışı spesifik bir moleküle açılan (örneğin: asetilkolin) 2. İçe bağımlı açılan; hücre içi bir moleküle cevap olarak ya da kapanan (örneğin: ATP) 3. Voltaja bağımlı açılan; membran potansiyelindeki değişime cevap olarak açılan (örneğin; sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalları) 4. Mekanik açılan; mekanik basınca bağlı olarak açılan.

Düz kaslar ne bir T tüp sistemi ne de iyi gelişmiş bir sarkoplazmik retikuluma sahiptir. Dolayısıyla ekstrasellüler kalsiyum önemli bir rol oynar ve kalsiyum aksiyon potansiyeli sırasında plazma membranı yoluyla sitoplazmaya girmelidir. Üç transmembran proteininin kalsiyum içeri girişini ve çıkışını kontrol ettiği bilinir; kalsiyum kanalları başlıca içeri girişi düzenlerken, kalsiyum-sodyum değiştiricileri ve kalsiyum- ATPaz kas hücrelerinden kalsiyum çıkışını düzenlerler. İzole kavernöz düz kas ve kültür ortamındaki kas hücrelerinde voltaja bağımlı L-tip kalsiyum kanallarının (uzun süreli akım, yavaş kalsiyum kanalı) varlığı gösterilmiştir. Chirst ve ark. kalsiyum kanallarından kalsiyum girişinin ve hücre içindeki kalsiyumun mobilizasyonunun fenilefrin ve endotelinin sebep olduğu kontraksiyonlarda birlikte rol oynadıklarını, ancak potasyum kloridin oluşturduğu kasılmada ise sadece kalsiyum kanalında geçişin rol oynadığını bildirmişlerdir (46).

Çalışmalar kavernöz düz kasta en az 4 tip potasyum kanalı tipi göstermiştir: 1- Kalsiyuma duyarlı potasyum kanalı (örneğin. Maxi-K) 2- Metabolik olarak kontrol edilen potasyum kanalları (K ATP); 3- Geç tasfiye edilen kanal ve 4- Hızlı, kısa süreli A akımı (I A) kanalı. Kalsiyuma duyarlı potasyum kanalları c AMP-bağımlı düz kas gevşemesinde rol oynayabilir. Asetilkolin ve sodyum nitroprussid verilmiş korpuz kavernozum düz kaslarında sitozol içi potasyumda azalma ve potasyum iletisinde bozulma gösterilmiştir.

#### 2.1.4.6.2. Fosfodiesterazlar

Flask hale dönüş sırasında, cGMP, yüksek oranda cGMP'ye spesifik PDE tip 5 (PDE5) ile GMP'ye hidrolize edilir. PDE soyağacında en az 11 protein ailesi bulunur (47). Her bir PDE yaklaşık 275 aminoasit uzunluğunda ve proteinin C-terminal kısmında bulunan korunmuş bir katalizör bölge içerir. N- terminal kısmı, PDE'leri birbirinde ayıran kalsiyum/kalmodulin bağlayan bölgeler, cGMP bağlayan bölgeler, membran lokalizasyon bölgeleri, fosforilasyon bölgeleri gibi farklı regülatör alanlara sahiptir.

PDE 2,-3 ve -4 korpus kavernozumda bulunmalarına rağmen, PDE5 ile karşılaştırıldığında bunlar fizyolojik ereksiyonda anlamlı bir rol oynar gözükmemektedirler (48).

Bununla birlikte penisteki PDE'lerin anlamı ve aralarındaki olası ilişkiler belirlenmeyi beklemektedir. PDE5'in üç izformunun bulunduğu korpus kavernozumda ek olarak trombositler, akciğerler, beyincik, spinal kord, iskelet kası, kalp, plasenta, pankreas, barsak, aorta ve sürrenal bezi de içeren diğer bir çok dokuda PDE 5'in bulunduğu bildirilmiştir (49). PDE 5 inhibitörü sildenafilin yan etkileri olabileceği tahmin edilebilir ise de klinik çalışmalarda bu yan etkilerin retina (PDE 6 inhibisyonu), kardiovasküler ve gastrointestinal sisteme sınırlı olduğu gösterilmiştir (örneğin; görmede bulanıklık, baş ağrısı, yüzde kızarma, hazımsızlık) (17).

#### 2.1.4.6.3. Hücreler arası iletişim

Ereksiyon ve detümesans sırasında gevşeme ve kasılmayı senkronize etmek için kavernoöz düz kaslar arasında iştirak olmalıdır. Normal ereksiyon fonksiyonlu hastaların kavernoöz dokularında elektromiyografik aktivite senkronize olmasına rağmen, bu durumu kavernoöz düz kasların nispeten seyrek nöral innervasyonu açıklayamamaktadır (50). Bazı çalışmalar komşu kas hücrelerinin membranlarında iştirak noktalarının (gap junction) varlığını göstermiştir. Bu hücreler arası kanallar kalsiyum gibi iyonlarla, ikincil mesajcı moleküllerin yer değişimine olanak verirler.

proteindir. Hücreler arası iştirak noktaları yolu ile etkileşim erektil cevabın senkronize oluşunu açıklar, ancak iştirak noktalarının patofizyolojik önemleri henüz tam olarak açıklanamamıştır.

#### **2.1.4.7. Santral nörotransmitterler ve nöral hormonlar**

Seksüel fonksiyonun düzenlenmesinde çeşitli nörotransmitterler (dopamin, nöropinefrin, 5HT ve oksitosin) ve nöral hormonlar'ın (oksitosin, prolaktin) etkisi olduğu bildirilmiştir. Dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlerin seksüel fonksiyonu uyardığı ve 5HT reseptörlerinin de inhibe ettiği öne sürölmektedir (32).

##### **2.1.4.7.1. Dopamin**

Beyinde çok kısa, orta ve uzun aksonlu birçok dopaminerjik sistem bulunmaktadır. Hücre gövdeleri ventral tegmentumda, substantia nigra ve hipotalamusda bulunurlar. Onlardan biri olan tuberoinfundibuler sistem prolaktin sekresyonunu inhibe etmek üzere hipofizer portal sistem içine dopamin salgılar. Beş farklı dopamin reseptörü klonlanmıştır (D1'den D5'e kadar) ve bunlardan birkaç tanesi birçok formda bulunur. Erkeklerde seksüel uyarıya bağlı olmayan penil ereksiyonu D1 ve D2 reseptörlerini uyaran apomorfin oluşturur. Apomorfinin paraventriküler bölgeye injeksiyonun oluşturduğu erektil cevap hem dopamin reseptör blokörleriyle hemde oksitosin reseptör blokerleriyle engellenebilir (51).

Paraventriküler alana oksitosin enjeksiyonu da ereksiyonu başlatır, fakat bu dopamin reseptör blokerleri ile engellenemez. Bu bulgular dopaminerjik nöronların paraventriküler alandaki oksitosinerjik nöronları aktive ettiği ve oksitosin salınımının ereksiyon oluşturduğunu düşöndürmektedir (52).

Dopamin agonistleri (apomorfin ve pergolid) ve dopamin uptake inhibitörlerinin (nomifensin ve bupropion) hastalarda seksüel dürtüler arttırdığı bildirilmiştir (53). Hayvan çalışmalarında, apomorfin ve quinelorane gibi agonistlerin sistemik yolla verilmesi suretiyle D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörlerin selektif

#### **2.1.4.7.2. Serotonin**

5-HT içeren nöronların horizontal gövdeleri beyin sapının orta rafe çekirdeğindedir ve hipotalamusun bir kısmına, limbik sisteme, neokortekse ve spinal korda uzantılar gönderir. Bugüne kadar klonlanmış ve tanımlanmış 1 den-7 ye kadar 5-HT -1 grubunda, 5-HT-1 A, B, D, E ve F subtipleri bulunur. 5-HT-2 grubunda 5 HT-2 A, B, C subtipleri bulunur. İki adet 5-HT-5 alttipi vardır, A ve B. 5-HT reseptör alt tipine, reseptör lokalizasyonuna, araştırılan türe bağlı olarak seksüel fonksiyonlarda hem kolaylaştırıcı hem de inhibitör etki gösterebilir (24). Andersson ve Wagner elektif agonist ve antagonistler vererek elde ettikleri sonuçları aşağıdaki gibi özetlemişlerdir: 5-HT-1A reseptör agonistleri erektil aktiviteyi inhibe eder, fakat ejakülasyonu kolaylaştırır (54). 5-HT-2C reseptörlerinin uyanımı ereksiyona neden olur. 5-HT-2 agonistleri ereksiyonu inhibe eder, fakat seminal emisyon ve ejakülasyonu kolaylaştırır.

Seksüel dürtülerin kontrolünde 5-HT' nin inhibitör bir nörotransmitter olduğuna inanmaktadır (32). Bir 5-HT salgılatıcı ajan olan fenfluramin verilen hastalarda libidonun baskılandığı ve bir 5-HT nöron supresörü olan buspiron verilen hastalarda libidonun arttığı bildirilmiştir. Klinik olarak trazodonun noktürnal penis ereksiyonları arttırdığı ve erkeklerde priapizme neden olduğu bildirilmiştir (32). Bununla beraber, güçlü sedatif etkisi klinik kullanımını sınırlar.

#### **2.1.4.7.3. Nörepinefrin**

Nörepinefrin içeren nöronların hücre gövdeleri lokus cereleus, pons ve medulladaki A5 katekolaminerjik hücre grubunda bulunurlar. Bu noradrenerjik nöronların aksonları yukarı çıkarak hipotalamusun paraventricüler, supraoptik, periventricüler çekirdekleri, talamus ve neokorteksi innerve ederler. Aynı zamanda aşağıya da inerek spinal kord ve serebelluma giderler. Nörepinefrin santral olarak seksüel fonksiyonlara pozitif etki yapar görünmektedir. Seksüel disfonksiyonda

#### **2.1.4.7.4. Opioidler**

Endojen opioidlerin seksüel fonksiyonu etkilediği bilinir, fakat etki mekanizması bilinmekten uzaktır. MPOA içerisine az miktarda morfin enjekte edilmesi ratlarda seksüel davranışları kolaylaştırmaktadır. Yüksek dozlar, oksitosin ya da apormorfinle uyarılan ereksiyon ve esnemeyi inhibe eder.

#### **2.1.4.7.5. Oksitosin**

Oksitosin nöronlar tarafından dolaşıma salınan bir nöral hormondur. Posterior hipofiz yanında, oksitosin salgılayan nöronlar paraventricüler nükleustan beyin sapı ve spinal korda uzanan nöronlarda da bulunur ve böylece oksitosin bir nörotransmitter olarak da fonksiyon yapabilir. İnsan ve hayvanlarda seksüel aktivite sırasında oksitosin kan seviyesi artar. Ratlarda paraventricüler alana enjekte edildiğinde penil ereksiyon ve esnemeye neden olur.

#### **2.1.4.7.6. Prolaktin**

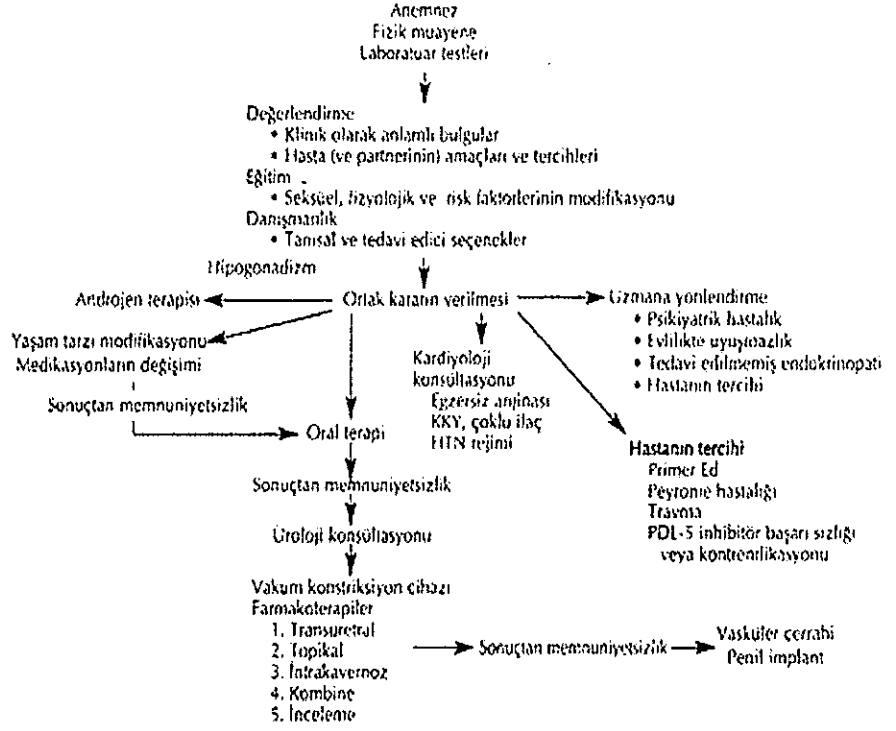
Prolaktin düzeyinde artma insanlarda deney hayvanlarda seksüel fonksiyonları baskılar. Ratlarda yüksek prolaktin düzeyleri genital refleksi azaltır ve çiftleşme davranışını bozar. Prolaktin etki mekanizmasının MPOA daki dopaminerjik aktivitenin inhibisyonu ve testosteron seviyesinin azalması yoluyla olduğu ileri sürülmüştür.

#### **2.1.5. Tanıda Amaca Yönelik Yaklaşım**

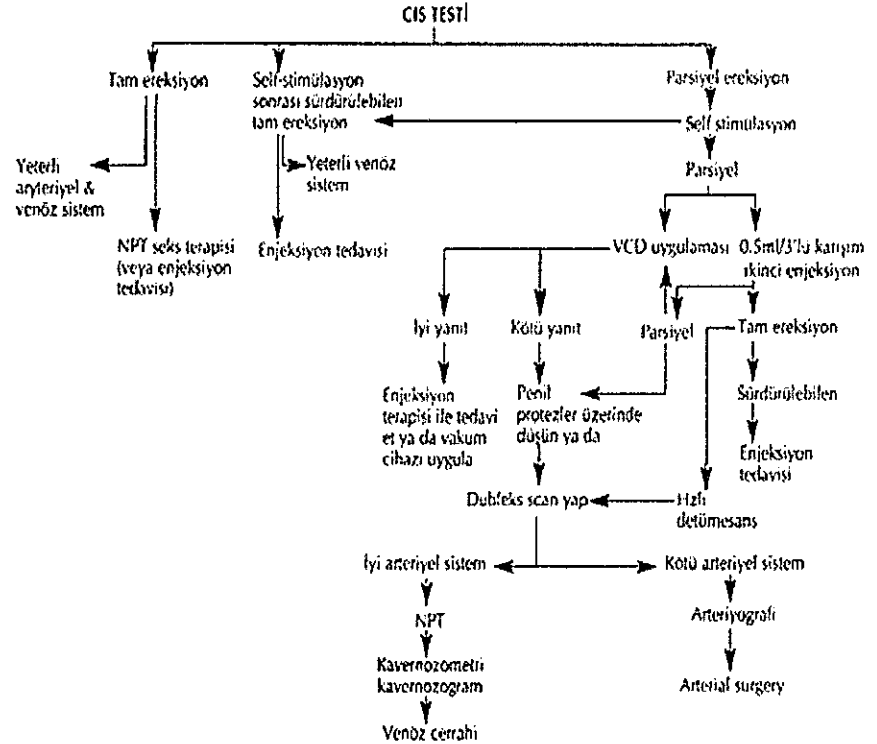
Hasta ve partnerinin istekleri ve hastanın yaşı ile genel sağlık durumunu göz önünde bulunduran, iki basamaklı tanısal yaklaşımı önermekteyiz. Birinci basamak, ayrıntılı medikal ve psikoseksüel öykü, fizik muayene, hormonal ve temel laboratuvar testleri içermektedir. Bunu, daha fazla tanısal teste gerek kalmadan uygulanabilecek

intrakavernosal enjeksiyon) şansı verilmesi ya da ikinci basamağa geçilmesi konusu tartışılmalıdır. İkinci basamak/ disfonksiyonun nedenini saptamak amacıyla düzenlenmiş olup, şu testleri içerir; psikolojik konsültasyon, nokturnal penil tūmesans (NPT) testi, nörolojik testler, fonksiyonel arteriyel ve venöz çalışmalar (şekil 9).

Tanısal araştırmanın amaçları; 1. ED' nin medikal ve psikoseksüel nedenlerini ayırmak, 2. ED' nin şiddetini ve geri dönebilirliğini saptamak; 3. ED' nin spesifik nedenine yönelik, hasta ve partnerinin istekleri ile örtüşen tedavi stratejisini belirlemektir. Bununla birlikte, risk faktörlerinin belirlenmesi ve hafifletilmesi de bu testlerin amaçları dâhilindedir.



A



B

Şekil 9: A. ED' li erkeklerde amaca yönelik değerlendirme ve tedavi;

B. Kombine intrakavernöz enjeksiyon ve stimülasyon testi

### 2.1.5.1. Sorgulama Formları ve Seksüel Fonksiyon Semptom Skoru

Pek çok seksüel fonksiyon profili ve ED sorgulama formu geliştirilmiştir (55). Eskiden bu detaylı sorgulama formlarının amacı psikojen kaynaklı ED' yi psikojenik olmayan ED'den ayırmaktı. Şimdilerde ise, erkek seksüel fonksiyon ve disfonksiyonunun düzeyini değerlendirmek amacıyla değişik şekillerde sorgulama formları (self-administered questionnaires [SAQs]) geliştirilmiştir. Bu formlar en büyük kullanım alanını klinik çalışmalarda buldu. Bu sayede yeni ilaç uygulamalarında ölçülebilir sonuçlar elde edildi. Seksüel ilgi, performans ve doyum değerlendirilmeye çalışıldı. En sık kullanılanlar ise Rosen ve arkadaşları tarafından hazırlanan International Index of Erectile Function (IIEF) ve O'Leary ve arkadaşları tarafından hazırlanan Brief Male Sexual Function Inventory (BMSFI) olarak belirtilmektedir (56, 57).

BMSFI şunları kapsamaktadır: seksüel dürtü (2 soru), ereksiyon (3 soru), ejakülasyon (2 soru), sorunları algılama (3 soru) ve genel tatmin (1 soru). SAQs'e son eklenen parça; 1999'da Althof ve ark.'ları tarafından hazırlanan, geçerliliği doğrulanmış Erectile Dysfunction Inventory for Treatment Satisfaction (EDITS) olmuştur. Tıpkı IIEF ve BMSFI' de olduğu gibi; EDITS sorgulama formu da ilaç çalışmalarında çok faydalı olmuştur (58). Sağladığı sonuçlarla tedavi öncesi ve tedavi sonrası yanıtların skorlanarak karşılaştırılabilmesine olanak tanımış, PDA için değerlendirilebilir veriler sağlamıştır.

IIEF en yaygın kullanılan sorgulama formu olup yedi dile çevrilmiştir. Sildenafil sitrat çalışmalarında sonuçların değerlendirilmesinde primer olarak kullanılmıştır (17). IIEF 15 sorudan oluşmaktadır. Beş ana başlık bulunmaktadır: erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, seksüel arzu, cinsel ilişki tatmini ve genel tatmin (56). Sildenafil için yapılan klinik çalışmalarda tedavi etkinliği özellikle iki soru ile değerlendirilmiştir (ereksiyonu sağlayabilme ve sürdürebilme). IIEF klinik ilaç çalışmaları için de maliyeti oldukça düşük bir yöntemdir.

Hekimlerin ofiste kolaylıkla kullanabilmelerini sağlamak amacıyla IIEF-15'in

tatminini yansıtmaktadır. Cinsel ilişki tatmini, 1992 "NIH Consensus Panel"de ED tanımında temel konu olarak seçilmiştir. Cinsel ilişki, erektil fonksiyonu doyuma bağlayan kısımdır. IIEF-15 ve IIEF-5 arasında belki de en önemli fark; IIEF-5' te hastaya ED ve tatmini değerlendirmesi için son 6 aylık sürecin sorulmasıdır. Bu süre, klinik olarak 4 haftaya göre çok daha isabetli bir süre dilimidir. IIEF-5'e göre ED; şiddetine göre 5 kategoriye ayrılmaktadır: şiddetli (5-7), orta (8-11), hafif-orta (12-16), hafif (17-21), ED olmaması (22-25).

Kompleks ED olgularını inceleyen ve bunları tedavi etmeye çalışan ürologlar; IIEF ve BMSFI gibi ED şiddetini hastanın kendisinin derecelendirmesine olanak tanıyan sorgulama formlarından memnuniyet duymaktadırlar. Sorgulama formlarının ED' nin değişik nedenlerinin (arteriyel, venöz, mikst vasküler) ayırt edilmesinde yeterli olmadığını, bu nedenle kompleks ED olgularını incelerken kanıta dayalı değerlendirmenin (tanısal testler) halen gerekli olduğunu gösterilmiştir. IIEF yanıtları ED' nin organik, psikojenik ya da mikst nedenlerini birbirinden ayıramamaktadır.

Bu sorgulama formları, özellikle ürolog olmayan klinisyenlerin, hastalarının seksüel öykülerini yapılandırmada belki de en iyi yoldur. Sorgulama formlarının erektil fonksiyondaki rolü ile ilgili birkaç önemli nokta aydınlatılmayı beklemektedir. 1. Gerçekten psikojenik ve organik kökenli ED' yi birbirinden ayırabiliyorlar mı? 2. ED' nin algılanan şiddeti fizyolojik şiddeti ile eşdeğer mi? 3. Bu sorgulama formları değişik farmakolojik tedavilere yanıtları değerlendirmede faydalı olabilecek mi? (Tablo 4).

**Tablo 4:** Psikojenik ve organik ED arasında ki farklar

Karakteristik	Organik	Psikojenik
Başlangıç Durum Seyir Non-koital ereksiyon Psikoseksüel problem Partner problemi Anksiyete ve korku	Yavaş Global Değişmez Kötü İkincil İkincil İkincil	Akut Duruma göre Değişken Rijid Uzun öykü Başlangıçta Primer

#### **2.1.5.2. Kompleks Hastanın Değerlendirilmesi, Ek Testler Ve Yönlendirme Zamanlaması**

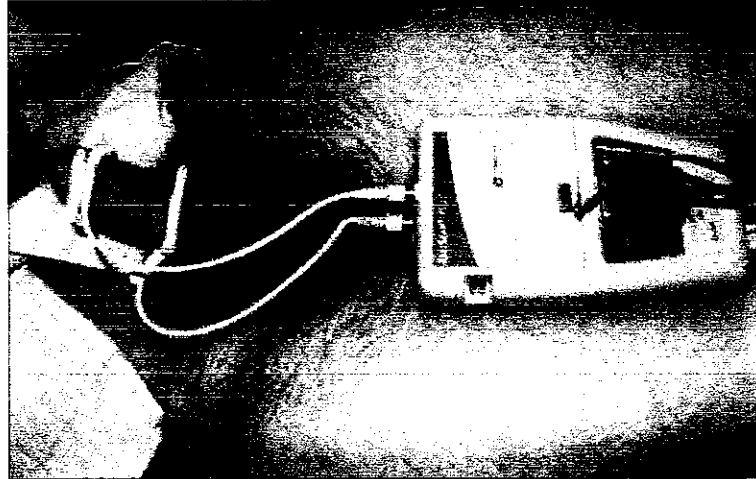
Ereksiyon fiziolojisinin anlaşılması ve teknolojiye ilerlemeler, araştırma ve tedavi seçimi konusundaki yeteneğimizi artırmıştır. Birçok noninvaziv ve invaziv teknik sayesinde impotansın tipini tanımlayabilir olduk (nörojenik, psikojenik ve vaskülojenik). Her çalışmanın sınırlarını ve teknik özelliklerini bilmek oldukça önemlidir. Genellikle tüm laboratuvar araştırmaları yapay (non-seksüel) bir ortamda, küçük bir gizlilikle yapılabilmektedir. Bu, bazen anksiyete artışına ve artmış sempatik yanıtı neden olabilmekte ve dolayısıyla test sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Sonuçta, tekniklerdeki değişkenlikler ve normal birey gruplarının eksikliği, çalışmalarda normal değerlerin öngörülebilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle, araştırılan hastalarda doğru tanının konulabilmesi için, birden fazla çalışma yapılması gerekebilmektedir

#### **2.1.5.3. Nokturnal Penil Tümesans Testi**

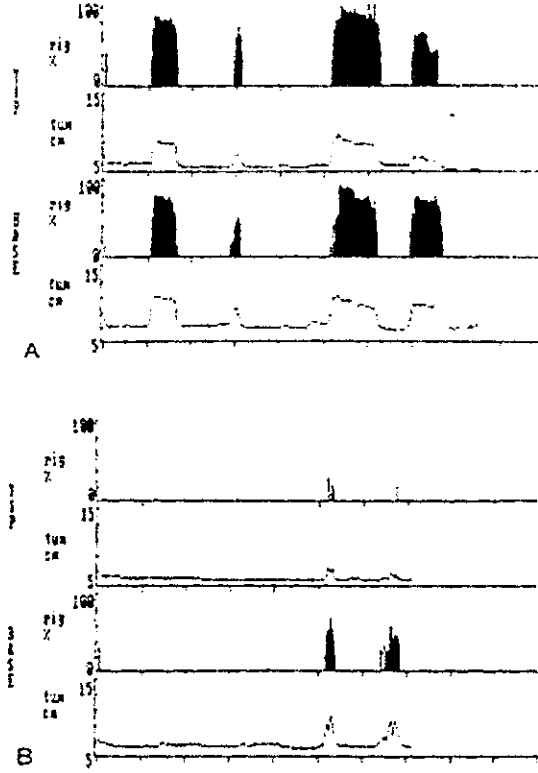
NPT ilk kez infantlarda nokturnal ereksiyonu belgeleyen 1940 yılında Halverson tarafından tanımlanmıştır. 1944 yılında Ohl-Meyer ise, nokturnal ereksiyonların sağlıklı tüm erkeklerde, tüm yaş gruplarında olduğunu belgelemiştir. Daha sonraki dönemlerde, Aserinsky ve ark.'lar tarafından yapılan çalışmalar ise, NPT ve uykunun evreleri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. NPT, uykunun

araştırmacılar olmuştur (61). Normal bir erkekte, her gece 3 ile 5 NPT epizodu olmakta ve her epizotta 30-60 dakika süren ereksiyon süreçleri gerçekleşmektedir. NPT, yaşa özgü değişimler de göstermektedir. Uyku sırasındaki toplam tümesans zamanı pubertede zirveye çıkmakta, tüm uyku sresinin neredeyse %20' si ereksiyon ile geçmektedir, ikinci dekatta noktural ereksiyonların ortalama süresi 38 dakikadır. Yetişkin erkeklerde ise ortalama süre 27 dakikadır (62). Başlangıçta, NPT alışmaları psikologlar tarafından, uyku ve rüyaları değerlendirmek amacıyla yapılmaktaydı. Bundan yaklaşık bir dekat sonra, NPT impotans araştırmalarında kullanılmaya başlanmıştır.

NPT değişik yöntemlerle değerlendirilmiştir: stamp (pul) testi, snap gauges, strain gauges, noktural penil tümesans ve rijidite (NPTR; RigiScan [şekil 10,11], originally Dacomed Corporation and currently Timm Medical Systems, Inc, Mineapoiis, Minn), uyku laboratuvarı NPTR ve en günceli NPT electrobioimpedance (NEVA, Timm Medical Technologies, Inc).



**şekil 10:** RigiScan cihazı



**Şekil 11:** RigiScan evde noktural monitörizasyonla penis rijidite ölçümü

**A:** en az 2 kez başarı ile sürdürülen, komplet rijit noktural ereksiyon epizodu

**B:** 2 kez zayıfça sürdürülen, rijiditesi kötü noktural ereksiyon epizodu

Aslında noktural ereksiyonların olup olmadığını değerlendirmenin en basit yolu, hastaya ya da partnerine sormaktır, ancak bu yöntem oldukça görecelidir. NPT olup olmadığını nesnel olarak belgeleme çalışmaları "stamp test" ile başlamıştır. Penis köküne halka şeklinde yerleştirilmiş posta pulunun yırtılması, o gece en az bir kez NPT olduğunun göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bu yöntem, pratik ve teknik nedenlerden dolayı güvenilir sayılmamakta, penis çapının artışı sırasındaki tek bir olayı belgelemekte ve ışınal güçler pul halkasını yırtmaktadır (63).

Snap Gauges, ışınal gücü değerlendirmek için yapılmış bir girişimdir. İlk Snap Gauge bantları piyasaya 1982'de sürülmüştür (Urohealth Systems Corporation, Costa Mesa, Calif, eskiden Dacomed Corporation) (64). Cihaz, üç adet birbirinden bağımsız ve farklı renklerden oluşan bantlardan oluşmaktadır. Bunlar, penis köküne

parçalanacak biçimde tasarlanmıştır. Pullarda olduğu gibi, Snap gauges da yanlış-pozitif sonuca yol açabilir. Yırtılmalar, NPT'den çok uyku sırasındaki hareketlerden de kaynaklanabilmektedir. Üstelik hasta tarafından da kopartabilirler. Stamp test ve Snap gauges, nokturnal ereksiyonların sayısı ve süresi hakkında hiçbir bilgi vermemektedir.

Klasik formlarda NPT, erektil epizod sayısını, tümesansı (çevreyi), maksimal penil rijiditeyi ve nokturnal ereksiyonların süresini ölçen cihazlardan oluşmaktadır. Geleneksel olarak NPT, elektro-ensefalografi, elektro-okülografi, elektro-miyografi ile birlikte, burundaki hava akımı eşliğinde, REM döneminin ve hipoksi olup olmadığının (uyku apnesi) belgelenmesi için oksijen saturasyonun da ölçümü ile yapılır. Laboratuvarlar ayrıca, uyku akım paternini de monitörize ederler, çünkü periyodik ekstremite hareketlerinin görüldüğü hastalıklar normal olmayan NPT ile ilişkili olabilmektedir.

#### **21.5.4. İnsidans ve Epidemiyoloji**

İmpotans insidansının yaşla arttığı Kinsey ve ark tarafından 1948 de saptanmıştır 40 yaşında 50 erkekten sadece birinde, 65 yaşında 4 erkenden birinde görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bir çalışmada 60 ya da daha yaşlı evli erkeklerin %35' inin erektil impotansdan yakındıklarını bildirilmiştir (65).

Amerika'da ED'nun prevalansını saptamaya yönelik, modern örnekleme tekniklerini kullanan iki araştırma vardır. "The Massachusetts Male Aging Study" (MMAS) ve "National Health and Social Life Survery" (NHSLs). MMAS serbest yaşayan ve yaşları 40 ile 70 arasında, Boston çevresinde ikamet eden 1709 hastayı içermektedir. Bu hastalar önce 1987-1989 arasında, daha sonra 1995-1997 arasında araştırılmıştır (66). Geniş fizyolojik ölçümler, demografik bilgiler elde edilmiş ve ED durumunu ortaya koyan (potens ile ilgili 9 sorudan oluşur) anket yapılmıştır. MMAS, Amerika' da ilk kez toplum içerisinde random örnekleme ile yapılan multidisiplinler bir ED ve onunla ilgili fizyolojik ve psikososyal yönlerin kesitsel araştırmasıdır.

den %34 e kadar yükseldiği, hafif disfonksiyonun %17 civarında sabit kaldığı görülmüştür.

NHLS, 1992 de Amerika' da ev halkı arasından, 18-59 yaşları arasındaki kadın ve erkeklerin alındığı ulusal bir olasılık anketidir; bu yaş ve grubu için Amerikan nüfusunun yaklaşık %97 sini temsil eder. Bu çalışma başlıca, bu yaş grubundaki erişkinlerin seksüel alışkanlıklar ve inançlar yönünden geniş çaplı araştırılmasına yöneliktir. Bu çalışmada genel anlamda seksüel fonksiyon hakkındaki sınırlı bir bilgi elde edilmiştir; çalışmada 1410 erkek yer almıştır. NHLS' nin bildirdiği ED prevalans oranları şöyledir (ereksiyonu elde etmek ve sürdürme konusundaki soruların cevapları ): 18-29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11 ve 50-59 yaş için %18.

ED için Avrupa çalışmaları da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Danimarka'da bir çalışmada 411 erkeğe anket yapılmış ve içlerinden 100 tanesine daha sonra bir profesyonel tarafından mülakat yapılmış, bu erkeklerin %40 kadarı değişik derecelerde ED tanımlanmıştır (67). Bir İsveç çalışmasında; artan yaşla birlikte doğru orantılı olarak cinsel aktivitede azalma saptanmıştır. 45 yaşında olanların %76.1'i cinsel aktif bulunmuştur (68).

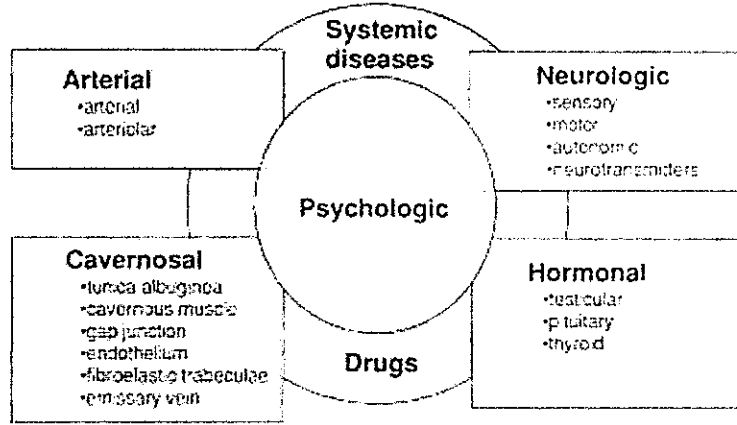
Neredeyse erkeklerin %40'ı bir çeşit cinsel disfonksiyonu olduğuna inansa da, sadece %7' si bunun kendi yaşında anormal bir problem olduğunu, sadece %5' i bir terapistle bir görüşmeyi planladığını ve sadece %2' si cinsel probleminin bir hastalık sürecinin bir parçası olduğunu düşündüğünü bildirmiştir. Başka bir İsveç çalışmasında eğitilmiş profesyonel görüşmeciler tarafından yürütölen iyi yapılandırılmış, onay listeli yüzyüze görüşme ve anketler kullanılmıştır. Araştırmacılar, %5 erektil yetmezliği olan erkeğin %69' unun bunu kendileri için bir problem olduğuna inandığını ve bu düşüncede olanların, %75' inin cinsel açıdan mutsuz olduklarını bildirdiler.

Bir Avusturalya çalışmasında; 1240 hastanın %39.4' ünde ED mevcut olup; bunların %9.6' sı nadiren, %8.9' u sıklıkla, %18.6' sı her zaman (komplet

sadece %11.6' sı tedavi almıştır (69).

### 2.1.5.5. ED Sınıflaması

ED için birçok sınıflamalar önerilmiştir. Bazıları nedeni temel alır (diabetik, iatrojenik, travmatik), bazıları erektil süreçteki nörovaküler mekanizmalara göre (başlatma yetersizliği (nörojenik), dolum yetersizliği (arteriyel), depolama yetersizliği (venöz) (Şekil: 12). Uluslararası İmpotans Araştırma Derneği tarafından önerilen sınıflama Tablo 5' te gösterilmiştir.



Şekil 12: İmpotansın fonksiyonel sınıflaması

Bancroft ve Janssen in teorisine göre; erkeklerde seksüel cevap, MSS içindeki uyarıcı ve engelleyici uyarılar arasındaki dengeye bağlıdır. Bu otörler, hastanın psikoterapi ya da farmakolojik tedavilerin hangisinden yararlanabileceğini belirlemede yardımcı olabilecek seksüel baskılayıcı ve seksüel uyarıcı anketler yapmaktadırlar (70).

**Tablo 5. Erkek erektil disfonksiyonun sınıflaması**

---

**Organik**

- I. Vaskülojenik
  - A. Arteriyel
  - B. Kavernozal
  - C. Mixt
- II. Nörojenik
- III. Anatomik
- IV. Endokrinolojik

---

**Psikojenik**

- I. Jeneralize tip
    - A. Jeneralize cevapsızlık
      - 1. Seksüel uyarılmanın primer yokluğu
      - 2. Seksüel uyarılmada yaşanmaya bağlı düşme
  - II. Durumsal tip
    - A. Partnerle ilişkili
      - 1. İlişkiye özel uyarılma yokluğu
      - 2. Seksüel obje tercihine bağlı uyarılma yokluğu
      - 3. Partner anlaşmazlığına ya da tehdidine bağlı yüksek santral inhibasyon
    - B. Performansla ilişkili
      - 1. Diğer seksüel disfonksiyonlarla birliktelik (örn; hızlı ejakülasyon)
      - 2. Durumsal performans anksiyetesi (yetersizlik korkusu)
    - C. Psikolojik stres ya da denge ile ilişkili
      - 1. Negatif mood durumu ile birlikte (depresyon gibi) ya da majör yaşam stresi (partnerin ölümü gibi)
-

### 2.7.1. Psikojenik ED

Geleneksel psikoanalitik teoriler, seksüel yetersizliğin altta yatan nörotik bir çatışmanın semptomatik göstergesi olduğunu savunur. Olguların büyük çoğunluğu çözülmemiş Oedipal problemlerle ilişkilidir. Kaplan, psikojen impotansın belirleyicilerinin, yüzeysel ve hafif sorunların yaşamın erken dönemlerinde kök salmış sorunlarla ilgili olduğu görüşünü popülarize etti. Ona göre, 'anksiyete ve başarısızlık korkusu tüm psikojen disfonksiyonların yardımcı bir parçasıydı. Psikojen ED'nin çağdaş tanımı şu şekilde yapılmıştır: başarılı seksüel performansı sağlayacak ereksiyonun tekrarlayıcı olarak sağlanamaması ya da devam ettirilememesi ve bu durumun baskın olarak psikolojik ya da kişisel faktörlerden kaynaklanması halidir. Eğer medikal ve seksüel öykü organik ve psikojenik risk faktörlerinin kombinasyonunu düşündürüyorsa, bu hastalarda karışık organik/psikojenik ED tanısı düşünülmeli ve tedavi tüm komponentlere yönelik olarak düzenlenmelidir.

Çağdaş toplum çalışmaları, tıpkı Massachusetts Male Aging Study (MMAS) ve National Health and Social Life Survey'de olduğu gibi, ED' nin anksiyete, depresyon, kendine olan saygının kaybı, yaşama olumsuz bakış, emosyonel stres ve seksüel baskı, zorlama öyküsü ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Cerrahlara göre, şiddetli depresyonu ya da zorlanarak oluşturulmuş bir ilişkisi olan ya da gerçekçi olmayan beklentileri olan hastalarda, mükemmel fonksiyon yapan penil protezlerle bile doyurucu sonuçlar elde edilemeyecektir. Ürologlara yönlendirilen kompleks ED hastaları, mikst ED' si olan hastalar olabilirler. Tıpkı yalnız sorunun bir bölümü aydınlatılmış ve bu nedenden dolayı farmakolojik tedaviden yanıt alamamış hastalar gibi. Bunun nedeni; anksiyete, istekte azalma, ilişkideki sorunlar, seksüel apati ve seksten kaçınma gibi psikolojik faktörlerin dikkate alınmaması ya da yanlış yorumlanmasıdır.

Tanıya yönelik ayrıntılı bir görüşme, psikolojik araştırmanın başlıca dayanağıdır. Tanıya yönelik görüşme daha çok, en yakın zamanda yaşanmış seksüel sorunlara, olabilecek nedenine ve kişinin genel kişilik özelliklerine odaklanmalıdır, Hartmann'a göre görüşme şu konuları kapsamalıdır: 1. şu andaki seksüel sorun ve

sorunun yakın zamanlı nedenlerine yönelik araştırma yaparken özellikle şunlara dikkat etmelidir; başarısızlık korkusu, performans anksiyetesi, yetersiz seksüel uyarı, partnere ilginin kaybı ve ilişkideki anlaşmazlıklar. Psikojenik ED' nin geçmişe yönelik nedenlerini araştırırken sorular özellikle şu konular içermelidir; aile sevgisinden mahrumiyet, seksüel kimlik, seksüel travma ve kültürel ya da dini tabular (72).

Yakın geçmişteki seksüel öyküyü sorgularken, hekim psikojenik ED' nin alt tiplerini de aklında bulundurmalı, genel yerine durumsal ve ömür boyu yerine sonradan edinilmiş nedenleri sorgulamalıdır. Bilgiler, seksüel temas sırasında ve performans anksiyetesinin ortaya çıkışı ve zamanlaması sırasındaki kişinin duygu ve düşüncelerini de içermelidir. Araştırmacı, aynı zamanda koital olmayan ereksiyonlar (mastürbasyon, gece ya da sabah) hakkında da bilgi edinmelidir. Eğer hasta uyarılmada azalmadan yakınıyorsa, bunun ED gelişiminden önce mi yoksa sonra mı ortaya çıktığı sorgulanmalıdır.

Hekim, hastanın genital fonksiyon ve penil rijiditeyi anlayabilecek bilişsel düzeyde olup olmadığını tahmin etmeye çalışmalıdır. Disfonksiyonel seksüel inanç ve performans beklentisi sadece genç ve deneyimsiz erkeklerde bulunmaz, yaşlanmış, ancak yaşlanmayla ilişkili seksüel fonksiyondaki azalmayı kabul edemeyen erkeklerde de görülebilir. Bunlarda, artmış taktıl uyarı gereksinimi ve psikolojik uyarıya azalmış yanıt bulunmaktadır. İlişkideki anlaşmazlıklar psikojenik ED' nin kaynağı olabilir ya da organik ED' yi şiddetlendirebilir. Çiftlerle ilgili sorunlar şunlar olabilir; samimiyet ve güven, statü ve baskınlık, seksüel ilginin kaybı, çiftin seksüel doyuma ereksiyon olmadan da ulaşabilme yeteneği, iletişim sorunları. Partner ile ilgili sorun varlığında çiftle birlikte ve ayrı ayrı görüşülmelidir.

Seksüel disfonksiyonun geçmişe dayanan intrapsişik nedenlerinin aydınlatılması, tanıya yönelik görüşmelerin önemli yönlerinden biridir. Ancak bu, hekimin yeteneğine, ortamın rahatlığına ve hasta için ayırabileceği zamana bağlıdır. Görüşmenin bu bölümü travmatik deneyim, aşılansmış kültürel ve dini düşünceler, nörotik durumlar gibi öyküleri de içermelidir. Hekim; depresif semptomlar, anksiyete

seksüel disfonksiyonun nedeni olabileceği ya da buna ardıl gelişebileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır. Birçok psikiyatrik hastalık seksüel sorunlarla ilişkili olabilir ancak, ciddi psikiyatrik hastalığı olanlarda normal erektil yanıtın bulunması da en az bu düşünce kadar doğrudur. Psikiyatrik hastalıklar erektil fonksiyondan çok seksüel isteği, arzuyu etkilemektedir ve ne yazık ki birçok ilaç hem isteği hem de ereksiyonu etkilemektedir (71).

Hernekadar psikolojik konsültasyon tüm hastalar için gerekli olmasa da, psikolojik sorunları derinlere dayalı hastaların araştırılması ve tedavisinde oldukça yararlıdır. Birçok olguda değişik derecede bir psikojenik bileşen vardır, sistematik hastalık ve farmakolojik etkiler eşlik edebilir ya da nedenler arasındadır (73).

### **2.7.2. Nörojenik ED**

Ereksiyon nörovasküler bir olay olduğundan beyini, spinal kordu, kavernöz ve pudental sinirleri, terminal arteriollerdeki ve kavernöz düz kaslardaki reseptörleri etkileyen herhangi bir hastalık ya da fonksiyon bozukluğu ED'a yol açabilir.

MPOA, paraventriküler nukleus ve hipokampus penil ereksiyon ve seksüel dürtü için önemli integrasyon merkezleri olarak görülür. Bu bölgeleri etkileyen Parkinson hastalığı, inme, ensefalit ya da temporal lob epilepsisi gibi patolojik durumlar sıklıkla erektil disfonksiyon ile birlikte görülür. Parkinson hastalığında oluşan etkiler dopaminerjik yollardaki dengesizlik sonucu meydana gelebilir. Tümör, demans, Alzheimer hastalığı, Shy-Drager sendromu ve travma erektil disfonksiyonun eşlik ettiği diğer önemli beyin lezyonlarıdır.

Spinal kord travmalı hastalarda erektil fonksiyonun derecesi büyük ölçüde spinal lezyonun niteliği, yeri ve yaygınlığına bağlıdır. Spinal kordun üst motor nöron komplet lezyonlarında refleks ereksiyon %95 oranında korunurken alt motor nöron komplet lezyonlarında ise sadece %25 oranında ereksiyon sağlanabilir (74). Refleks ereksiyonun korunmasında sakral parasempatik nöronların önemi olduğu ortadadır.

bifida, disk hernisi, siringomyeli, tümör, transvers myelit ve multipl skleroz gibi) afferent ya da efferent sinir yollarını benzer şekilde etkileyebilir.

Pelvik organlarla kavernöz sinirler arasındaki yakın ilişki nedeniyle bu organlara yönelik cerrahi girişim impotansın sık bir nedenidir. Çeşitli cerrahi girişimlerden sonra gelişen iatrojenik impotans insidansları şöyledir; radikal prostatektomi: %43-100 (75); selim hastalıkta perineal prostatektomi: %29 (76); abdominal perineal rezeksiyon: %15-100 (77).

Kavernöz ve pelvik sinirlerin nöroanatomisinin daha iyi anlaşılmasıyla rektum, mesane ve prostat kanserinde uygulanan cerrahi prosedürler sonrası iatrojenik impotans insidansı azalmıştır (75). Örneğin radikal prostatektomide sinir koruyucu cerrahinin uygulanması ile birlikte impotans insidansı %100'den %30-50'lere düşmüştür (78). Pelvik fraktür olgularında kavernöz sinir hasarı, vasküler yetersizlik ya da her ikisi birden erektil disfonksiyona yol açabilir. Yetişkin ratlarda yapılan bir hayvan deneyinde alkolizm, vitamin eksikliği ya da diabetin kavernöz sinirlerin uçlarını etkileyebileceği ve nörotransmitter yetersizliği ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir. Diabetiklerde nörojenik ve endotel bağımlı gevşeme mekanizmasının hasarı yetersiz NO salınımı ile sonuçlanır (43). Penisin otonomik innervasyonunu ortaya koyacak direkt bir test olmadığından, klinisyen nörojenik erektil disfonksiyon teşhisini koyarken dikkatli olmalıdır. Penil biyopsi örneklerinde NANC sinir liflerinin NADPH diaphorase ile boyanması nörojenik durumun bir göstergesi olarak önerilmiştir (Şekil: 13).



**Şekil 13:** Sinir hasarına uğramamış penil spesmenin mikroskopik fotoğrafı NADPH diaphorase için pozitif boyanmış demetler (oklar) izlenmektedir

Klinik olarak belirgin nörolojik rahatsızlığı olmayan impotanslı hastalarda, somatosensöriyel uyanılmış potansiyeller ile sakral refleks zamanına bakmışlar, hastaların %47' sinde en az bir anormal nörofizyolojik ölçüm saptamışlardır ve bu anormal bulgular yaşlı hastalarda daha sıktır. Yaş ile birlikte penil taktil duyuda azalma olduğunu bildirmiştir (79). Genital organlardan gelen duysal uyarılar refleksojenik ereksiyonun oluşmasında ve devamında esastır, yaşlılar yavaş yavaş psikojenik ereksiyon yeteneğini yitirdikçe bu uyarılar daha da önemli hale gelir. Bu nedenle nörolojik hastalığı olsun olmasın duysal değerlendirme, tüm erektil disfonksiyonlu hastalarda yapılmalıdır.

### **2.7.3. Endokrinolojik ED**

İmpotansı olanlarda hipogonadizm nadir rastlanan bir durum değildir. Erkek üreme sistemi ve ikincil seks karakterleri androjenlerin etkisi ile gelişir ve büyür; onların libido ve seksüel davranışa etkileri iyi bilinmektedir. 1975'ten 1992'ye kadar yayınlanmış makaleleri gözden geçiren Mulligan ve Ark.'ları şu sonuçlara varmıştır: 1. Testesteron seksüel iligiyi artırır; 2. Testesteron seksüel aktivite sıklığını artırır; 3. Testesteron nokturnal ereksiyon sıklığını artırır, fakat hayal gücü ile ya da görsel olarak gelişen ereksiyon etkisi çok az ya da yoktur (80).

bildirilmiştir. Düşük testesteron seviyelerine sahip erkekler sıklıkla, normal testesteron seviyesi olanlarda görülmeyen anormal nokturnal ereksiyon parametlerine sahiptirler. Bununla birlikte sınırdaki düşük testesteronu olan impotan erkeklerde dışarıdan testesteron vermek potense çok az etkilidir (81).

Androjenlerin etki mekanizması birkaç araştırmacı tarafından incelenmiştir. Erkeklerde testesteron ve dehidrotestesteronun, kadında ise östrojen ve testesteronun koitus esnasında pelvik değişikliklerden sorumlu olduğunu belirtilmiştir. Ratlarda kastrasyonun arteriyel akımı azalttığı venöz kaçak oluşturduğu ve kavernoöz sinir uyarısına erektil yanıtı yaklaşık yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir (82). Kastrasyonla birlikte flutamid, östradiol ya da gonadotropin salgılatan hormon antagonisti verildiğinde erektil yanıt daha da baskılanmıştır. Bu hayvanlarda penil NOS aktivitesi azalmışsa da nNOS ve eNOS tedavisiyle anlamlı düzeyde azalmamıştır. Kastrasyon penis düz kaslarında alfa adrenerjik yanıtı artırır, tavşanlarda trabeküler düz kas içeriğini azaltır (83). Klinik olarak, uzun süreli androjen ablasyon tedavisi alan prostat kanserli erkeklerde azalmış libido ve erektil disfonksiyon tanımlanmıştır.

Hipotalamo-hipofizer aksındaki herhangi bir bozukluk hipogonadizmle sonuçlanabilir. Hipogonadotropik hipogonadizmle konjenital olabileceği gibi tümör ya da travmaya bağlı da oluşabilir, hipergonadotropik hipogonadizm ise tümör, travma, cerrahi ya da kabakulak orşiti gibi olayların sonucunda gelişebilir.

İster hipofiz adenomu, isterse ilaçlara bağlı olarak gelişen hiperprolaktinemi hem üremede ve hem de seksüel disfonksiyona yol açar. Libido azalması, erektil disfonksiyon, galaktore, jinekomasti ve infertilite gibi semptomlar oluşabilir. Hiperprolaktinemide serum testesteron seviyelerinin düşük oluşu, yüksek prolaktin seviyelerinin gonadotropin salgılatıcı hormon sekresyonunu baskılamasına bağlı gözükmektedir.

Ereksiyon disfonksiyon hem hipertiroidi hem de hipotiroidi ile birlikte olabilir. Hipertiroidi sıklıkla dolaşımda ki östrojen seviyesi artışına bağlı olarak libido azlığı ile daha nadir olarak ta ED ile birlikte görülür. Hipotroidide düşük testesteron

Diabetes mellitus, hernekadar en yaygın endokrinolojik hastalık ise de, hormon eksikliğinden ziyade, daha çok vasküler endotelyal, nörolojik ve psikolojik komplikasyonları nedeniyle ED'a yol açar. Detaylı açıklama bu bölümde daha sonra "Eretil disfonksiyonun yaş, sistematik hastalıklar ve diğer nedenlerle birlikteliği" kısmında yapılmıştır.

#### **2.7.4. Arteriyojenik ED**

Hipogastrik-kavernöz-helisin arter dallanmasında aterosklerotik ya da travmatik tıkanıklık yapan arteriyel hastalıklar, sinusoidal boşluklara perfüzyon basıncını ve arteriyel kan akımını azaltarak, maksimum ereksiyona kadar geçen zamanı uzatır ve erekte penisin rijiditesini azaltır. Arteriyojenik eretil disfonksiyonlu hastaların birçoğunda, penil perfüzyonun azalması, yaygın aterosklerotik sürecin bir parçasıdır. Koroner arter hastalığı ve ED' nin başlangıç yaşı ve insidansı arasında paralellik olduğunu belirtilmiştir (84). Arteriyel yetmezlikle birlikte görülebilen yaygın risk faktörleri hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi, diabetes mellitus, perineal ya da pelvik künt travma, pelvik radyasyondur. ED için risk faktörleri arttığında, anormal penil vasküler bulguların anlamlı olarak arttığını gösterilmiştir (85). Ateroskerozu olan empotanslı hastaların arteriyografisinde internal pudendal, penil ve kavernöz arterlerde bilateral diffuz tutulum izlenmiştir. Penil ya da perineal künt travmaya maruz kalmış genç hastalarda izlenir (35). Uzun mesafeli bisiklete binme nörojenik ve vasküler eretil disfonksiyon için bir risk faktörüdür (86).

Diabetik ve yaşlı erkeklerin kavernöz arterlerinde intimal proliferasyon, kalsifikasyon ve lümen stenozu ile birlikte fibrotik lezyon insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir (84). Nikotin sadece penisin kan akımını azaltarak değil, aynı zamanda korporal düz kas gevşemesini ve böylece normal venöz oklüzyonu engelleyerek eretil fonksiyonu olumsuz etkileyebilir.

#### **2.7.5. Kavernözal (Venojenik) ED**

patofizyolojik süreçleri takiben oluşabilir:

1. Korpus kavernosumları drene eden geniş venöz kanalların varlığı ya da gelişimi.

2. Tunika albuginea da dejeneratif değişiklikler (Peyronie hastalığı, ileri yaş, diabetes mellitus) ya da travmatik hasar (penil fraktür) nedeniyle subtunikal ve emisser venlerde yetersiz kompresyon. Peyronie hastalığında elastikiyetini kaybetmiş tunika albuginea, emisser venlerin kapanmasına engel olabilir. Tunika albuginea elastik liflerin azalmasının ve mikroyapısının değişmesinin bazı erkeklerde impotansa katkıda bulunabileceğini belirtilmiştir (88). Peyroni hastalığı için cerrahi uygulanan hastalarda da nadiren görülebildiği gibi, subtunikal areolar tabakadaki değişiklikler veno- okluziv mekanizmayı bozabilir.

3. Trabekül, kavernöz düz kas ve endotelyumun fibroelastik içeriğindeki yapısal değişiklikler venöz kaçağa yol açabilir.

4. Yetersiz nörotransmitter salınımının olduğu ya da aşırı adrenerjik tonusa sahip endişeli şahıslarda, yetersiz düz kas gevşemesi ve buna bağlı sinusoidlerin yeterli genişleyememesi ve subtunikal venüllerin yetersiz kompresyonu olabilir. Alfa adrenerjik reseptörlerdeki değişiklik ya da NO salınımındaki bir azalmanın düz kas tonusunu arttırabileceği ve endojen kas gevşeticilerine bağlı oluşan gevşemeyi azaltabileceği gösterilmiştir (46).

5. Edinsel venöz şantlar: Priapizmin operatif düzeltilmesi, glans/ kavernöz cisim, ya da kavernöz cisim/spongiöz cisim arasında kalıcı şantlar meydana getirebilir.

#### **2.7.6. Fibroelastik Bileşen**

Diabet, hiperkolesterolemi, vasküler hastalıklar, penil travma, ileri yaşla

anlamli farkliliklar bildirilmislerdir; normal erkeklerde %9, venöz kaçağı olan hastalarda %5.1 ve arteriyel hastalığı olanlarda %4.3 (90). Vaskülojenik ED hayvan modelinde kavernoözal genişleyebilirliğin düz kas miktarı ile doğru orantılı olduğunu ve trabeküler histolojiyi öngörmeye kullanılabileceğini belirtilmiştir. Moreland ve ark.'ları, Prostaglandin E1'in insan kavernoöz kaslarında "transforming growth factor beta 1" yoluyla kollajen sentezini baskıladığını gösterilmiştir; bu prostaglandin E1'in intrakavernoöz enjeksiyonun intrakavernoözal fibrozisi engellemede faydalı olabileceğini düşündürmektedir (91).

### 2.7.7. Düz kas

Ereksiyona neden olan vasküler olayı korporal düz kas kontrol ettiği için, düz kas içeriği ve yapısındaki değişikliklerin erektil yanıtı etkilemesi beklenir. Bir çalışmada, antidesmin ve antiaktinle boyanan kavernoöz düz kasların ortalama yüzdeleri arasında anlamlı farkliliklar göstermişlerdir; normal potent erkekte antidesmin ile %38.5, antiaktin ile %45.2; venöz grupta antidesmin ile %27.4, antiaktinle %34.2; arteriyojenik grupta ise antidesminle %23.7, antiaktinle %28.9 boyanma yüzdesi saptamışlardır (90). İnvitro biyokimyasal bir çalışma, empotan diabetik erkeklerde penis düz kasının nörojenik ve endotel kaynaklı gevşemesinin bozulduğunu gösterilmiştir (43).

Kas fonksiyonunun biyokimyasal yönleri iyon kanallarıyla yakın ilişkilidir ve iyon kanallarındaki değişiklikler kas fonksiyonunu belirgin şekilde etkileyebilir. İmpotanslı hastaların hücrelerinde potasyum kanallarında değişiklikler olduğunu bildirmişler ve potasyum kanallarının regülasyonunda ya da fonksiyonunda bozukluğun, hiperpolarizasyon yeteneğinin azalması, kalsiyum dengesinin değişmesi ve düz kas relaksasyonunun bozulmasına katkıda bulunabileceğini öne sürülmüştür (92). Junemann ve ark, 3 ay süreyle yüksek kolesterolü diyetle beslenen tavşanlarda yaptıkları hayvan çalışmalarında, hücreden-hücreye ilişki kaybıyla birlikte anlamlı düz kas dejenerasyonu saptanmıştır (93). Bir çalışmada vaskülojenik impotanslı olan tavşan modelinde, veno-oklüziv disfonksiyonun kavernoözal iskemi tarafından oluşturulabileceğini gösterilmiştir (94). Sinir kesisi yapılan köpeklerde gösterildiği

### 2.7.8. Endotel

Korpus kavemosumun endoteli vazoaktif ajanlar salgılama yoluyla komşu düz kasların tonusunu değiştirebilir, ereksiyonun gelişimi ya da inhibisyonunu etkileyebilir. Endotelial hücrelerde NO, prostaglandin ve polipeptid endotelinler saptanmıştır (95). Asetilkolin ve endotelial hücrelerdeki kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu ya da artmış kan akımı sonucu endotelial hücrelerdeki gerilme, NO salınımı yoluyla düz kas gevşemesini sağlayabilir (96). Diabet ve hiperkolesteroleminin kavernoöz kasların endotel yoluyla gevşeme fonksiyonunda değişiklikler yaptıkları ve ereksiyonu bozdukları gösterilmiştir (97).

### 2.7.9. İlaça Bağlı ED

Çeşitli sınıflardaki terapötik ilaçlar istenmeyen bir yan etki olarak ED' ye yol açabilirler. İlaçların çoğunun etki mekanizması bilinmemektedir, belirli bir ilacın seksüel etkileri hakkında az sayıda iyi kontrollü çalışma vardır. Genel olarak, penis düz kasın santral nöroendokrin ya da lokal nörovasküler kontrolü ile etkileşen ilaçlar ED' ye yol açma potansiyeline sahiptir. Seksüel fonksiyonda rol alan, 5-hidroksitriptaminerjik, nöradrenerjik ve dopaminerjik yolları içeren merkezi nörotransmitter yollar, antipsikotik, antidepresif ve bazı santral etkili antihipertansif ilaçlardan etkilenebilir.

Metildopa, klonidin (alfa-2 reseptör uyarımı ile hipotalamik merkez inhibisyonu) ve reserpin (katekolaminlerin ve 5-HT' nin depolarını veziküler monoamin taşıyıcısı I ve II'yi bloke ederek azaltır) gibi santral etkili sempatotiklerin seksüel disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Fenoksibenzamin ve fentolamin gibi alfa bloker ajanlar, ejakülasyon olmaması ya da retrograd ejakülasyona yol açabilir. Beta adrenerjik blokerlerin de muhtemelen sedasyon, uyku bozukluğu ve depresyon gibi santral yan etkileri nedeniyle seksüel bozukluğa yol açabileceği düşünülür. Tiazid diüretiklerin potens üzerinde oldukça farklı etkilerinin olduğuna inanılmaktadır, spironolakton alan hastaların %4-30'unda erektil yetmezlik oluştuğu ve libido kaybı, jinekomasti ve mastodininin eşlik ettiği

sedasyon, antikolinergik etki, merkezi antidopaminerjik etki, alfa adrenerjik antagonist etki ve prolaktin salınımı olabilir. Trazodon ve bupropion dışında dört başlıca grup antidepresan ilaçların hemen hepsinin (trisiklik, heterosiklik, selektif serotonin reuptake inhibitörleri ve monoaminoksidaz inhibitörleri) erektil disfonksiyon ve ejakulasyon bozukluğuna yol açtığı bildirilmiştir. Postsinaptik nöronlarda 5-HT ve adrenerjik reseptör duyarlılığındaki artışın neden olabileceğinden şüphelenilmektedir. Minör trankilizan alan hastalarda seksüel yan etkiler, büyük olasılıkla bu ajanların santral sedatif etkileri nedeniyle meydana gelebilir.

Sigara içimi vasokonstrüksiyona ve kavernöz düz kasları kasıcı etkisi nedeni ile penil venöz kaçağına neden olabilir (94). Bir çalışmada sigara içen hastalarda noktural penil tümesansı araştırmışlar, günlük içilen sigara sayısı ile noktural ereksiyon (hem sertlik ve hem süre) arasında ters orantı olduğunu bildirmişlerdir (98). Günde 40 adetten daha fazla sigara içen erkeklerde en zayıf ve en kısa süreli noktural ereksiyon saptamıştır.

Alkol, az miktarda alındığında vasodilatör etkisi ve anksiyeteyi baskılamasından dolayı, ereksiyonu ve seksüel isteğı olumlu yönde etkiler, ancak fazlaca alındığında ise santral sedasyon, libido kaybı ve geçici erektil disfonksiyona neden olabilir. Kronik alkolizm karaciğer disfonksiyonu, libido kaybı, testesteron azalması, östrojen seviyesinin artmasına ve penil sinirleri etkileyebilecek alkolik polinöropatiye neden olabilir.

Simetidin'in (bir H<sub>2</sub> reseptör antagonisti) libidoyu baskıladığı ve erektil yetmezliğe neden olduğu bildirilmiştir. Antiandrojen etki gösterdiği ve prolaktin seviyesini yükselttiğı sanılmaktadır. ED yaptığı bilinen diğer ilaçlar ise östrojenler ve ketokonazol, siproteron asetat gibi antiandrojen etkili ilaçlardır. Antikanser ilaçların çoğı ilerleyici libido kaybı, periferel nöropati, azospermi ve erektil yetmezlikle birlikte olabilir.

## 2.7.10. Yaşlanma, Sistemik Hastalıklar ve Diğer Nedenlerle Birlikte Erektile Disfonksiyon

Yapılan çalışmalarda "sağlıklı" erkeklerde yaşla birlikte seksüel fonksiyonda ilerleyici bir azalma gösterilmiştir. Yaşlı erkeklerde ereksiyona kadar geçen zamanda uzama, daha zayıf ereksiyon, güçlü ejakulasyonun kaybı, ejakulat volümünde azalma ve dinlenme periodunda uzama gibi bir dizi değişiklikler saptanmıştır. Düzenli ilişki kuran bir grup erkekte yaşlanma ile birlikte noktürnal ereksiyon sıklık ve süresinde azalma olduğu bildirilmiştir (99). Yaşlı erkeklerde kavernoöz kas tonusunun artması, erektil cevabın azalmasına katkıda bulunabilir. Bir çalışmada, yaşlı impotent erkeklerde nisbeten normal gonadotropin seviyelerine karşın hipotalamo-hipofizer fonksiyon bozukluğu düşündürülen testosteron azalması olduğu gösterilmiştir (100). Hayvan çalışmalarında, yaşlı farelerin penis dokusunda NOS aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir (101). Yaşlı tavşanların penil dokusunda yaptıkları in vitro bir çalışmada, nöropinefrine kontrakil yanıtın, adenosin ve ATP' ye gevşeme yanıtının arttığını, asetilkolinin gevşetici etkisinin ise azaldığını bildirmişler ve yaşlanmanın kolinerjik uyarı yoluyla endotelden NO salınımını selektif olarak etkilediği sonucuna varmışlardır.

Diabetes Mellitusu olan hastaların %35-75'inde, diabeti olmayanlara göre daha erken yaşta başlayan, erektil disfonksiyon olduğu tahmin edilmektedir. Diabetiklerin %12' sinde seksüel fonksiyon bozukluğu ilk semptom olarak görülür. Diabetli hastalarda ED insidansı yaşa bağımlı bulunmuştur; 30 yaşta %15, 34-60 yaş arası %55. Diabet santral ve periferik sinir fonksiyonunu, androjen üretimini, psikolojik faktörleri, vasküler bütünlüğü, endotelyal ve düz kas fonksiyonunu etkilemek suretiyle erektil disfonksiyona neden olabilir. İntrakavernoöz enjeksiyon sonrasında yapılan dublex ultrasonografide, ED' si olan diabetik erkekler arasında penil arteriyel yetmezliğin yüksek oranda olduğu (%75) ortaya çıkmıştır (102). Erektile disfonksiyonlu diabetik erkeklerin penil spesmenleri incelendiğinde; kavernoöz arterlerde patolojik değişiklikler, kavernoöz düz kaslarda ultrastrüktürel değişiklikler ve korporal düz kasların endotel bağımlı gevşemesinde bozulmalar saptanmıştır (103). Polisomnografik bir çalışmada, diabeti olan impotanslı erkeklerde, benzer yaşta diabeti olmayanlara göre daha az sayıda uyku ile ilişkili

(98). Bu çalışma onların, nörolojik ve vasküler faktörlerin rol oynadığı ve diabetin yaşa bağlı bazı patofizyolojik süreçleri hızlandırabileceği sonucuna varmalarına yol açmıştır.

Streptozosin ve alloxan ile diabet oluşturulmuş hayvanlarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Diabetik hayvanlarda öne sürülen ED mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir: 1. NO sentezinde bozukluk; 2. Endotelin B reseptör bağlayıcı sitelerde artış ve ultrastrüktürel değişiklikler; 3. Serbest oksijen radikallerinin artması ve oksidatif strese bağlı hasar; 4. NO bağımlı selektif sinir dejenerasyonu; 5. Glikolizasyon son ürün seviyelerinde artış (104).

Hiperlipidemi ve ateroskleroz ED'a katkısı olan başlıca faktörlerdir. Hiperlipidemi ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Vasküler lezyonlarda lipid birikimini artırır, ateroskleroz geliştirir ve neticede oklüzyona yol açar. Aterosklerotik lezyonlar internal pudendal arter ve kavernöz arterlere kadar uzanarak akımı azaltırlar. Ayrıca, hiperlipidemi kavernöz düz kas ve endotelyumun fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Aterosklerozlu ve hiperlipidemili bir tavşan modelinde, NOS aktivitesinin azalması, kontraksiyona neden olan tromboksan ve prostaglandin üretiminin artmasının, elektriksel uyarıya yanıt olarak gelişen düz kas gevşemesinin bozulmasına neden olduğu düşünülmüştür (97).

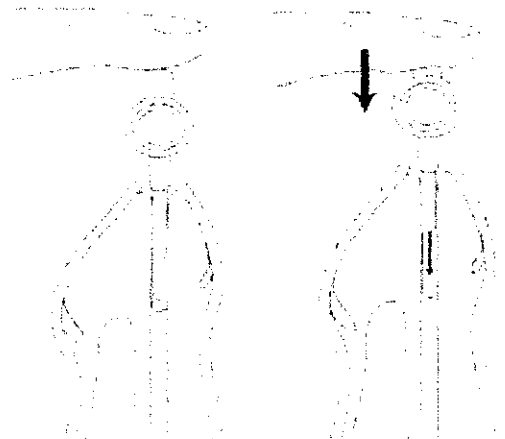
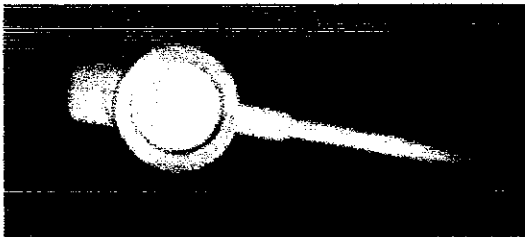
Hipertansiyon ateroskleroz için iyi bilinen başka bir risk faktörü olup, impotansı olan erkeklerde yapılan bir çalışmada yaklaşık %45 oranında saptanmıştır (105). Bununla birlikte, hipertansiyonda kan basıncı artışının erektil fonksiyonu bozmasından ziyade, ona eşlik eden arteriyel stenotik lezyonların buna neden oldukları düşünülmektedir. Bir çalışmada; siklooksijenazdan türemiş vazokonstriktör maddelerin yapımı ve endotelin B reseptör yoluyla NO aktivasyonun azalmasının, NO kullanılabilirliğini azalttığı gösterilmiştir (106). Periferik vasküler direncin artışına ek olarak, duvar-lümen oranının artışı ve genişleme kapasitesinin azalması ile sonuçlanan damar yapısı değişiklikleri de hipertansif hastalarda impotansa katkıda bulunabilir.

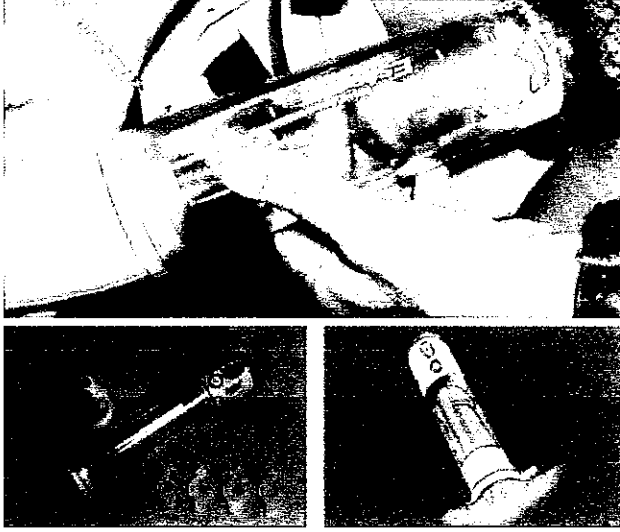
düzeyinde yükselme, diabetes mellitus, vasküler yetmezlik, çeşitli ilaçlar, otonomik ve somatik nöropati ve psikolojik stres rol oynayabilir (107). Başarılı renal transplantasyon sonrasında hastaların %50-80'i hastalık öncesi potensine döner.

Ciddi pulmoner hastalığı olan hastalar, seksüel ilişki esnasında dispnelerinin şiddetleneceğinden endişe ederler. Anjinası, kalp yetmezliği ya da myokard enfarktüsülü hastalar anksiyete, depresyon ya da arteriyel yetmezlik nedeni ile impotan olabilirler. Karaciğer sirozu, skleroderma, kronik düşkünlük ve kaşeksi gibi diğer sistemik hastalıklarında erektil disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir.

## **EREKTİL DİSFONKSİYONUN CERRAHİ DIŞI TEDAVİSİ**

Penil protez uygulaması tüm ED tipleri için en etkili tedavi seçeneklerinden biri olmasına rağmen, 1990' lardan bu yana cerrahi dışı tedavi yöntemleri, cerrahiye tercih edilmeye başlamıştır. Hem özgül hem de özgül olmayan tedavi seçenekleri bulunmaktadır. İlk grubu, psikoterapi, akupunktur, suçlanan ilaçların değiştirilmesi ve hormonal tedavi oluştururken (Şekil 14); ikinci grupta vakum cihazı ve intrakavernozal enjeksiyon yer almaktadır (Şekil 15,16). Özgül olmayan tedaviler daha etkili gibi görünmesine rağmen, bizce hasta mutlaka özgül tedaviler hakkında da bilgilendirilmeli ve onayı alınmalıdır.





**Şekil 15:** Vakum ereksiyon aleti



**Şekil 16:** İntrakavernosal ejeksiyon

## **Yaşam Tarzı Değişiklikleri**

Hastanın yaşam tarzını değiştirmesi ile (düzenli egzersiz, sigara ve alkolü

rağmen, hasta bu yönde mutlaka cesaretlendirilmelidir. Tavşan deneylerinde yüksek kolesterol içeren diyetin kavernoöz düz kas hücresinde oluşturduğu yıkıcı etkilerin, diyetin normale dönmesiyle gerilediği gösterilmiştir. Bu konuyu hasta ile konuşmanın en uygun olduğu zaman vasküler değerlendirme aşamasıdır. Eğer hastaya penil vasküler hastalığın diğer organlardaki damarlardaki hastalıklar ile eş zamanlı olabileceği bilgisi verilirse, hastanın uyumunu arttırmak daha kolay olabilir. ED patofizyolojisi aterosklerotik koroner ve periferik vasküler hastalıklar ile örtüşmektedir. ED riski sigara içenler ve içmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmamasına rağmen, (içenlerde % 11, içmeyenlerde % 9.3), sigara içenlerde ED ile ilişkili hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Uzun mesafe bisiklet biniciliği de tartışılması gereken diğer bir risk faktörüdür. Genital anestezi ve ED'den oluşan bu sendrom, uzun mesafe bisiklet binicilerinde tanımlanmıştır. Cologne Alman Spor Kulübü' ne üye yüzücü ve bisikletçileri incelemişler ve ED oranları yüzücülerde %2 iken, bisikletçilerde bu oran %4 olarak saptanmıştır (yaş ortalaması 43, sınır 18-75 yaş). Genital uyuşukluk ve ED haftalık sele üzerinde kalma süresi ile korele bulunmuştur. Sele üzerinde 60 dakika duran erkeklerde genital uyuşma %83 oranında saptanmıştır. Bir çalışmada, farklı sele tipleri ofis ortamında karşılaştırılmıştır. Hastalara farmakotest ve renkli duplex-Doppler USG ile penil kan akım ölçümleri, otururken ve ayakta yapılmıştır (108). Hastalar otururken penil kan akımı anlamlı derecede azalmış, ancak tam obstrüksiyon oluşmamıştır (derin dorsal ven %53, kavernoöz arter %36 ve dorsal arter %29). Kavernoöz arterdeki akımda izlenen azalma, geniş tabanlı bir sele kullanılarak en aza indirilebilmiştir (%17). Perineal kompresyon ile oluşabilecek zararlı etkilerin azaltılması için, geniş tabanlı bir sele kullanmak ve uygun egzersiz yararlı olacaktır. (109). Glanstan farklı durumlarda transkutanöz olarak ölçtükleri parsiyel oksijen basıçlarını yayınlamışlardır; ayakta 61 mm Hg, 3 dakika seledede oturunca 18 mm Hg, 1 dakika oturmadan ayakta bisiklet sürdükten sonra 68 mm Hg olarak ölçmüşlerdir. Eğer penil vasküler kompresyon bir hastada saptanmış ise farklı sele tipleri ya da sürüş tekniği uygulamak yararlı olabilir.

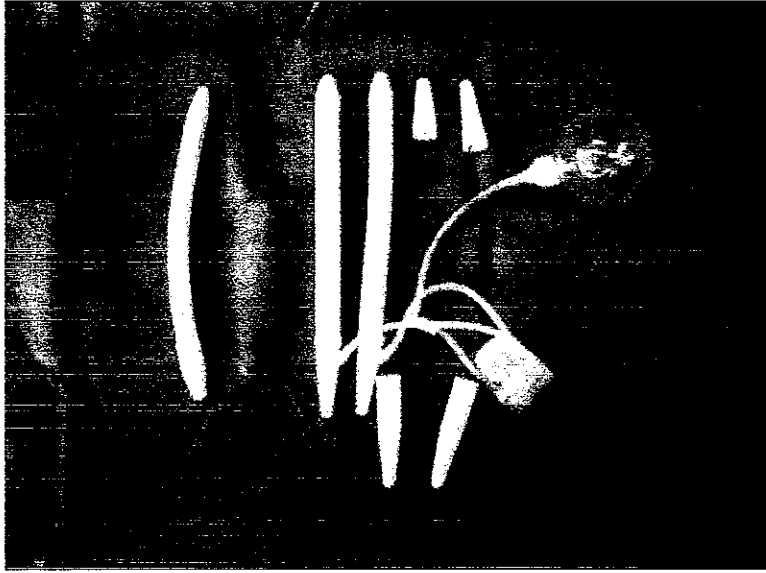
## Medikasyonları Değiştirmek

Eğer bir hasta, herhangi bir ilacı aldıktan sonra, seksüel bir disfonksiyon tanımlıyorsa, bunun istek kaybı mı, ED mi, yoksa erken/geç boşalma mı olduğunu belirlemek gereklidir. Pek çok durumda ilacı değiştirmek en uygulanabilir tedavidir. Antihipertansif ajanlar kan basıncını düşürürler ve ereksiyon üzerine olan etkilerinin buna bağlı olduğu düşünölmektedir. Pek çok inandırıcı başka nörofarmakolojik teorilerin de olduğu açıktır. Non-spesifik beta-blokörlerin, klinik olarak ereksiyon üzerinde ciddi etkileri mevcuttur. Metil dopa ve rezepin gibi eskiden kullanılan antihipertansifler santral baskılayıcı etkileri nedeniyle yüksek oranda seksüel disfonksiyona yol açmaktadır. Tiyazid diüretikleri kullananlarda, ED şikâyeti sık gözlenirken, spironolakton ise testosteron sentezinde bozulmaya yol açmaktadır. Çoğu hastada, kalsiyum kanal blokörleri ya da ACE inhibitörleri gibi yeni nesil ajanlara geçilmek suretiyle ED şikâyetleri azalabilmektedir. Çalışmalar, alfa 1 adrenoreseptör antagonistlerinin kullanımı ile bazal erektil aktivitenin korunabildiğini öne sürmektedir (110). Klasik bilgi olarak, antidepresan kullanımına bağlı seksüel disfonksiyon yakınmaları olan hastalarda, nokturnal ereksiyonları desteklediği bilinen trazadon tedavisinin denenebileceğidir. Major depresyonu olan hastaların %30-90' ında seksüel disfonksiyon izlenmektedir (111). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), depresyonun primer tedavisinde daha etkin oldukları ve yan etki sıklıklarının azlığı nedeniyle, trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitorlerine tercih edilmektedirler. SSRI kullanımına bağlı seksüel istek bozuklukları %70 oranında rapor edilmektedir (112). Rosen ve ark, fluoksetine bağlı ED insidansını % 1.7, sertralin ile % 2.5 ve paroksetin ile % 6.4 olarak bildirmişlerdir (113). SSRI bağımlı ED'nin olası mekanizmaları, hem santral hem de periferik etkileri nedeniyle, Pek çok deneysel modelde, serotonin 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri seksüel fonksiyonu baskıarken 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin seksüel fonksiyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Serotonin aynı zamanda, alfa ve beta adrenerjik, dopaminerjik gibi diğer reseptör alt tipleri ile de etkileşir (114). SSRI ile oluşan ED' nin tedavi seçenekleri içerisinde; serotonin antagonistleri, kolinerjik agonistler, dopaminerjik agonistler, yohimbin, amfetamin, ginko biloba, L-arjinin, ilacın kısa süreli kesilmesi, SSRI dozunun azaltılması, izlem ve sildenafil sitrat yer

## Cerrahi tedavi

Penil protez cerrahisi ED' de medikasyon seçeneklerinin tükendiği durumlarda uygulanan yüksek hasta ve partner memnuniyetine sahip bir yöntemdir. ED tedavisinde devrim yaratan bu yöntem erektil fonksiyonu hızlı bir şekilde yeniden stabilize etmekte, mükemmel sertlikte ereksiyon sağlamaktadır. İmplant komplikasyonları penis duyarlılığında azalma, ağrı, penis boyutunda azalma hissi ve ejakülasyon sırasında azalmış duyarlılıktır.

Şişirilebilir ve bükülebilir olmak üzere iki tipi vardır (Şekil 17). Şişirilebilir olan doğala daha yakın ereksiyon göstermesi nedeniyle daha çok tercih edilmektedir.



**Şekil 17:** Penil protez çeşitleri

Protez cerrahisinde en çok korkulan durum enfeksiyondür. Kaynak sıklıkla ameliyathane kaynaklı bakteriyel kontaminasyondür. Bu komplikasyonu ortadan kaldırmak için hijyene maksimum hassasiyet gösterilmekte ve antibiyotik emdirilmiş protezler kullanılmaktadır.

değişim göstermekle birlikte bugünlerde daha popüler olan insizyon transvers penoskrotal insizyondur.

## **EAU Tedavi Algoritması**

### **Birinci basamak tedavi:**

#### **Oral farmakoterapi**

Ed tedavisi için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından üç güçlü selektif PDE-5 inhibitörüne ruhsat verilmiştir. Bunlar ereksiyonu başlatmaz ve ereksiyonun ortaya çıkması için cinsel uyarı gerekir. Etkinlik vajinal penetrasyon için yeterli sertlik olarak tanımlanmıştır.

#### **Sildenafil (Viagra™)**

1998' de lansmanı yapılan sildenafil piyasaya çıkarılan ilk PDE-5 inhibitörüdür. Uygulandıktan 30-60 dakika sonra etkilidir. Ağır bir yağlı öğün emilimini azaltabilir veya emilim süresini uzatabilir. 25, 50 ve 100 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 50 mg' dır ve hastanın yanıtı ve yan etkilerine göre uyarlanır. Etkinlik 12 saate kadar sürebilir.

Pazarlama öncesi çalışmalarda, bir doz-yanıt çalışmasında 24 haftalık tedaviden sonra, plasebo alan erkeklerde %25 olan ereksiyon iyileşme oranı 25, 50 ve 100 mg sildenafil alan erkeklerde sırasıyla %56, %77 ve %84 bulunmuştur. Her türlü ED hasta alt grubunun neredeyse tümünde sildenafilin etkin olduğu kanıtlanmıştır.

#### **Tadalafil (Cialis™)**

Tadalafil ED için 2003' de ruhsat almıştır. Uygulandıktan 30 dakika sonra

uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg' dır ve hastanın yanıtına ve yan etkilere göre uyarlanır.

Pazarlama öncesinde, doz-yanıt çalışmalarında, 12 haftalık tedaviden sonra, plasebo alanlarda %35 olan Ereksiyon iyileşme oranı 10 mg ve 20 mg tadalafil alan erkeklerde sırasıyla %67 ve %81 olmuştur. Bulgular pazarlama sonrası yapılan çalışmalarda da doğrulanmıştır. Tadalafil ayrıca tedavisi güç alt gruplarda da ereksiyonu iyileştirmiştir.

### **Vardenafil (Levitra™)**

Vardenafil ED için 2003' de ruhsat almıştır. Uygulandıktan 30 dakika sonra etkindir. Yağlı öğün etkisini azaltır. 5, 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg' dır ve hastanın yanıtına ve yan etkilere göre uyarlanır. İn vitro sildenafilen 10 kat daha güçlüdür. Ancak bu mutlaka daha fazla klinik etkinliği olacağı anlamına gelmez.

Pazarlama öncesi çalışmalarda, bir doz-yanıt çalışmasında 24 haftalık tedaviden sonra, plasebo alan erkeklerde %30 olan ereksiyon iyileşme oranı 5, 10 ve 20 mg vardenafil alan erkeklerde sırasıyla %66, %76 ve %80 bulunmuştur. Etkinlik pazarlama sonrası yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Vardenafil ayrıca tedavisi güç alt gruplarda da ereksiyonu iyileştirmiştir.

### **Yan etkiler**

Sık görülen advers olaylar arasında baş ağrısı, yüzde kızarma, baş dönmesi, dispepsi ve nazal konjesyon yer almaktadır. Sildenafil ve vardenafil ile hastaların %2' den azında görme bozuklukları saptanmışken, tadalafil ile hastaların %6' sında sırt ağrısı/kas ağrısı saptanmıştır. Ancak, yan etkiler genellikle hafif seyretmektedir. Sürekli kullanım durumunda bir süre sonra kaybolmaktadır ve yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranı plasebo ile benzerdir.

## **Kardiyovasküler güvenlik**

Tüm PDE-5 inhibitörlerinin klinik çalışma ve pazarlama sonrası verilerinde miyokard infarktüsü oranlarında artış gösterilememiştir. Hiçbir PDE-5 inhibitörü stabil anginası bulunan erkeklerde efor testi sırasında toplam efor zamanını veya iskemiye kadar geçen zamanı olumsuz etkilememiştir. Gerçekte efor testlerini iyileştirme olasılıkları vardır.

Nitratların önceden kestirilemeyen hipotansiyon olasılığı nedeniyle tüm PDE-5 inhibitörleriyle birlikte kullanımı tamamen kontrendikedir. Organik nitratlar ve PDE-5 inhibitörleri arasındaki etkileşim süresi PDE-5 inhibitörü ve nitrata göre değişmektedir. Bir hastada PDE-5 inhibitörü kullanırken angına gelişirse nitroglicerinin yerine diğer anti anjinal ilaçlar kullanılabilir.

## **Vakumlu konstriksiyon cihazı**

Bir vakumlu konstriksiyon cihazı (VKC) venöz kanı penise çekmek için penise negatif basınç uygular ve daha sonra penis kaidesine görülebilir bir sıkıştırma bandıuygulaması yoluyla gelen venöz kan peniste kalır. Bu yöntem yaşlı hastalar için daha kabul edilebilir. Cinsel ilişki için tatmin edici Ereksiyon olarak tanımlanan etkinlik %90 gibi yüksek bir orandadır. Tatmin oranları %27-94 arasında değişmektedir. 2 yıldan sonra uzun dönemli VKC kullanımı %50-64' e düşer. VKC kullanımını terke eden erkeklerin çoğu bunu ilk 3 ay içinde yapar. Vakum tedavi ile ilişkili yan etkiler penis ağrısı, uyuşma ve ejakülasyon gecikmesidir ve hastaların %30' dan azında ortaya çıkar.

## **İkinci basamak tedavi**

Oral ilaçlara yanıt vermeyen hastalara intrakavernöz ebjeksiyon uygulanabilir. Alprostadil (Caverject®, Edex/Viridal®) ED' nin intrakavernöz tedavisi için ruhsat alan tek ilaçtır. 5-40µgr dozlarda intrakavernöz tedavi için en etkin monoterapidir. Ereksiyon 5-15 dakika sonra görülür ve enjekte edilen doza

Etkinlik oranı %70 dir ve enjeksiyonların %94' ünden sonra cinsel ilişki bildirilmiştir. Tatmin oranları hastalarda %87-93.5, parterlerde %86-90.3 olarak bildirilmiştir. Tedaviyi bırakma oranı %41-68 arasında bildirilmiştir ve bırakmaların çoğu ilk 2-3 ay içinde gelişmektedir. Komplikasyonları arasında peniste ağrı (%11), uzun süreli Ereksiyon (%5), priapizm (%1) ve fibrozis (%2) yer almaktadır. İlaç kombinasyonlarıyla (alprostadil, papaverin, fentolamin) etkinlik %90' a çıkar. Papaverin kullanımı sonucu fibrozisin daha sık görüldüğü bildirilmiş (%5-10). 4 saatlik ereksiyondan sonra kalıcı impotansla seyredebilecek olan intrakavernöz kas hasarından sakınmak amacıyla hastaların doktorlarına tekrar başvurmaları önerilmektedir. Kanı aspire etmek ve intrakavernöz basıncı azaltmak için 19 gauge iğne kullanılır. Bu genellikle yeterlidir. Ancak yeniden Ereksiyon gelişirse intrakavernöz kasa fenilefrin enjekte etmek gerekir. Bu ilaca her 5 dakikada bir 200 µgr ile başlanır ve gerekire 500 µgr' a kadar çıkılır. Bir sonraki intrakavernöz enjeksiyon dozu azaltılır.

Prostoglandin E1 yarı-katı pellet oalarak intraüretal yoldan uygulanabilir (125-1000 µgr). Penis kaidesine yerleştirilen bantlar sertliği daha da arttırabilir. Klinik başarı oranı enjeksiyondan düşüktür. Fakat hastaların %70' i tedaviden emnundur. Yan etkiler arasında lokal ağrı (%29-41), baş dönmesi (%1.9-14) ve üretal kanama yer almaktadır.

### **Üçüncü basamak tedavi (penil protezler)**

Farmakoterapinin başarısız olduğu ve kalıcı çözüm isteyen hastalarda penil protez implantasyonu yapılabilir. Protezler bükülebilir ya da şişirilebilirdir (2-3 parçalı). Hastaların çoğu üç parçalı şişirilebiliri tercih etmektedir. Çünkü Ereksiyon daha doğaldır. Fakat bu implantlar daha pahalıdır. Uygun danışmanlık ile hasta memnuniyeti %70-87 seviyesindedir. Penis protezi implantasyonunun iki temel komplikasyonu mekanik yetersizlik (güncel 3 parçalı protezler ile 5 yılda %5' den az) ve enfeksiyondur. Antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon oranı %2-3' dür ve antibiyotik emdirilmiş veya hidrofilik kaplı implant kullanılarak daha da azaltılabilir.

ulaşlmıştır. Kurtarma tedavisi implantın çıkarılması, corporanın çoklu antibiyotiklerle irrige edilmesi ve hemen yeniden implantasyon uygulanmasıdır. Diyabet enfeksiyon için temel risk faktörü olarak kabul edilmesine karşılık güncel veriler bunu desteklememektedir.

## **2.2. AKUPUNKTUR**

### **2.2.1. Tarihe Bakış**

Akupunktur Latince bir kelime olup iğne ile delmek anlamına gelir. Çin kaynaklarında 'Zhen Jiu' olarak geçer. Birçok farklı materyal kullanılabilmele birlikte genellikle çelik, gümüş ve altından yapılmış iğnelerin önceden belirlenmiş noktalarına batırılması ile uygulanmakta ve çok eskiden beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Geleneksel Çin Akupunkturunun 3000 yıllık tarihi bulunmaktadır (115). Eski kaynaklarda taşların sivriltilerek derinin belirli yerlerine batırılmasının birtakım hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmekte. Bu uygulamaya "Bian" adı verilmişti. Daha sonra bu taşların yerini kemik ve ağaçlardan yapılan ince çubukların aldığı belirlenmiştir. Shang hanedanı (M.Ö 1000) dönemine ait kazılarda hem akupunktur iğneleri hem de tıbbi problemlerin tartışıldığı yazıtlar bulunmuştur (116). Han hanedanı zamanında (M.Ö 206-M.S 220) Çin tıbbının temeli olan Ying ve Yang, beş element, kanal teorileri ve çeşitli iğneleme yöntemleri açıklanmıştır (116). 1900'lü yıllarda yasaklanan akupunkturun 1949 yılında Çin Halk Cumhuriyeti'nin kurulmasından sonra da uygulanmasına tekrar izin verilmiştir. Bugün, sadece Çin'de akupunktur uygulayan yaklaşık 600 bin doktor mevcut olup akupunktur ve batı tıbbi ile işbirliği içinde çalışmaktadır. Doktor Willem Ten Rhyne, 1683 yılında Japonya'da iki yıl kaldıktan sonra ülkesine dönmüş ve Avrupa'yı bu tedavi metodu ile tanıştırmıştır. Akupunkturun Amerika Birleşik Devletleri'ne taşınması ve yaygınlaşması ise ilginç bir olay ile başlamıştır. 1972 yılında Başkan Nixon'un Çin ziyareti sırasında heyette bulunan danışmanlarından biri aniden rahatsızlanmış ve götürüldüğü hastanede akupunkturla tedavi edilmiştir. Bu olaydan sonra ABD ve diğer batı ülkelerinde akupunkturun etkinliği daha ciddi araştırılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1979 yılında akupunktur, bilimsel bir yöntem

olarak anıldığı bilinmektedir. Şerafettin Sabuncuoğlu 1465 yılında yazdığı bir tıp kitabında bazı akupunktur noktalarından bahsetmiştir. Cumhuriyet döneminde çeşitli hekimlerce uygulanan akupunktur ile ilgili resmi kurs 1990 yılında düzenlenmiş olup 29.5.1991 tarihinde Resmi Gazete’de akupunktur ile ilgili yönetmelik yayınlanmış ve 2002 yılında da ilgili yönetmelik güncellenmiştir (118). Bu yönetmelikle akupunktur tedavisi uygulama yetkisi, akupunktur klinikleri, akupunktur uygulanabilecek ve uygulanamayacak durumlar ve akupunktur uzmanlarıyla ilgili prensipler belirlenmiştir. Ayrıca Sağlık Bakanlığı bünyesinde ‘Akupunktur Üst Komisyonu’ oluşturulmuştur. Bu komisyon Türkiye’de akupunktur ile tedavi eğitimi vermek ve ilgili denetimleri yapmakla görevlendirilmiştir. Çeşitli mekanizmalarca etkisi açıklanmaya çalışılan akupunkturun geleneksel Çin tıbbına göre asıl etkisi, holistik (bütüncül) anlayışla vücudun kendi kendini iyileştirmesidir. Buna göre her canlı doğar, büyür ve ölür. Bu doğal devinim sırasında araya giren faktörlerle hastalıklar ortaya çıkabilir. Hastalık faktörleri araya girmediği sürece canlılar Yin ve Yang adlı birbirine zıt iki kuvvetin etkisi altında dengeli ve sağlıklı olma durumunu sürdürebilir. Yin ve Yang kuvvetlerinin bir araya gelmesinden ‘Tao’ kuvveti oluşur. Yin ve Yang arasında bir dengesizlik olması halinde sağlık durumu bozulur ve hastalıklar ortaya çıkar. Yin ve Yang arasındaki etkileşim Qi (chi)’ yi üretir. Qi bipolar enerji akışını sağlar ve bu enerji bütün evrene yayılır. Akupunktur iğneleri ile Qi’ ye ulaşılır. Qi’ nin çoğaltılması ya da tüketilmesi mümkündür. Bu ikisinin dengeli olması durumunda kişinin sağlıklı hali devam eder (119-121). Hastalığın ve kişinin özelliğine göre iğnenin türü seçilir. İğne ile akupunktur tedavisinde etkili olan en önemli unsur iğnenin kendisi değil yeri ve özelliği belli olan, 3 boyutlu (eni, boyu ve derinliği olan), vücut yüzeyindeki giriş yerleri olan akupunktur noktalarıdır. Bu noktalar doğru bir şekilde uyarılamaz ise istenen etki oluşturulamaz. Akupunkturdaki amaç lazer ile (lazer akupunktur), parmaklar (akupressür ve masaj) ile ve elektrik (elektro akupunktur) ile önce noktayı uyarmaktır (122). Deri üzerine batırılan iğneler ile bu bozulmuş olan enerji akım düzensizliği veya yetersizliğinin iyileştirmesi yani “Yin Yang” dengesinin sağlanması amaçlanır. Yin ve Yang göreceli kavramlardır. Evrende her şeyin birlikte olması esasına dayanır. Örneğin; erkek, gündüz, güneş, hava, vücudun arka tarafı sıcaklık ve motorik enerji türüne sahip Yang iken; aktiviteyi durduran enerjiye sahip, kadın, gece, ay, toprak, vücudun ön tarafı ve iç

## **2.2.2. Akupunkturun Bilimsel Temelleri**

Akupunkturun bilimsel temelinin olup olmadığının araştırılmasında iki bakış açısı bulunmaktadır. Birincisi genel olarak akupunktur tedavisinin etkili olup olmadığının, ikincisi ise akupunkturun temel prensiplerinin irdelenmesidir. Bununla ilgili olarak meridyenlerin varlığı, varlar ise ne gibi bir fonksiyona sahip oldukları ortaya konulmalıdır (124).

### **Akupunkturun muhtemel etkileri**

1. Analjezik etki
2. Homeostatik etki
3. İmmüniteyi güçlendirici etki
4. Sedatif etki
5. Psikolojik etki
6. Motor iyileştirici etki

### **1. Analjezik Etki**

Uluslararası Ağrı Araştırma Kurumu ağrıyı, “gerçek ya da olası doku hasarına ilişkin, hoş olmayan duyuşal veya duygusal bir deneyim” olarak tanımlayıp soyut ve somut altyapısından bahsetmiştir (125). Akupunkturun ağrıyı gidermesiyle ilgili görüşler başlıca şu 3 teori ile açıklanmaktadır:

- A. Kapı kontrol teorisi
- B. İnhibitör kuşatma teorisi
- C. Endorfin teorisi

#### **A. Kapı Kontrol Teorisi**

1965'te Melzack ve Wal tarafından ortaya konan bu teoriye göre; sinir impulslarını geçiren kapılar vardır. Bu kapılar ağrı impulslarının geçmesini

önlüyor olabilir. Bu teoriye göre ağrı, talamokortikal sisteme impuls ulaştığı zaman ortaya çıkar. Ancak ağrının hissedilebilmesi için impulsun belirli bir düzeyin üzerine çıkması gerekir. İmpulsun sinir sistemindeki akışı yine sinir sistemi içindeki kapılarla düzenlenir. Bu kapılar substansiya jelatinoza'dadır. Küçük nöronların bir kısmı spinal kordun arka boynuzunun gri maddesini kaplar. Arka kök lifler bu nöronlarla sinaptik kontak kurarlar. Buradan talamus ve kortekse aktivite iletilir. Posterior kökün ince miyelinli A delta lifleri ağrı lifleridir. Bunlar kapıyı açarak ağrının geçişini sağlarlar. Kalın, miyelinsiz C lifleri ise ağrının geçişini kapıyı kapatarak önlerler. Bu kalın lifler, dokunma ve basınç reseptörlerine bağlıdır. Bu reseptörler uyarıldığında ağrının geçişi önlenmiş olur. Yani akupunktur ile miyelinsiz ve kalın ağrı lifleri olan C lifleri uyarılırlar. Bu sayede ağrı impulsu iletimine izin veren kapılar kapanarak ağrı önlenmiş olur (124,125).

## **B. İnhibitör Kuşatma Teorisi**

İlgisi olmayan bir bölgede akupunktur noktasının kullanılmasıyla başka bir bölgede oluşturulan akupunktur analjezisini açıklamak için ortaya konan bir teoridir. Periferal bir uyarıya afferent yollar aracılık ederken bu periferal uyarı serebral kortekse yansıtılmaktadır. Ağrı oluşturan bir bölgenin kortikal yansıma alanı, uyarılan akupunktur noktasının kortikal yansıma alanına komşu ise, bu alan çevresinde inhibitör bir kuşatma oluşarak ağrı azalabilir ya da yok olabilir (124,125).

## **C. Endorfin Teorisi**

Bugün akupunkturun etkisini açıklayan en bilinen teorilerden biri Pomeranz'ın 'Endorfin Salınım Teorisidir'. Teoriye göre akupunktur analjezisi, Endorfin adı verilen opioid benzeri bir grup madde ile açıklanabilir. Pomeranz'a göre endorfinler, akupunkturun ağrılı sendromlarında ve ilaç bağımlılıklarındaki kesilme semptomları ile mücadeledeki etkilerini açıklayabilir. Ağrı kontrol sistemi aktive olduğunda mezensefalondan, periaquaduktal gri cevher ve periventriküler bölgeden çıkan nöronlar uyarılarını rafe magnus çekirdeğine ve nükleus retikularis

Analjezi sistemi içinde beta endorfin (BE), enkefalin ve serotonin gibi nörotransmitterler rol oynar. Periakuaduktal gri madde ve periventriküler nükleuslardan köken alan ve rafe magnus nükleusunda sonlanan liflerin çoğundan enkefalin salgılanır. Enkefalinler, opioid reseptörlerden  $\mu 1$  ve delta reseptörlerine yüksek afinite gösterirler (126) ve ağrılı uyaran ile salınan enkefalinler  $\mu 1$  reseptörlerine bağlanarak supraspinal analjezi ve delta reseptörlerine bağlanarak spinal düzeyde analjezi oluştururlar. Ağrılı uyaran, Rafe nükleuslarından köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzunda sonlanan sinir liflerinden serotonin ve lokal spinal kord nöronlarından enkefalin salgılanmasına yol açar. Açığa çıkan enkefalinlerin ise C ve A delta tipi sinir liflerinin dorsal boynuzda sinaps yaptığı yerlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyona yol açtığına inanılmaktadır (127). Akupunktur uygulamasının analjezik etkisinin BE'in hipofizden salgılanması (128) ile plazmada ve merkezi sinir sisteminde konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (129,130). Akupunktur uygulaması ile hipofizin ön lobundan BE ile ACTH'ın salgılanmasında artış ve plazma düzeylerinde yükselme gözlenmiştir (131,132). Plazma ve merkezi sinir sisteminde konsantrasyonu yükselen endojen opioidlerin, merkezi sinir sisteminde ve nosiseptör yüzey membranında bulunan opioid reseptörlerine bağlanarak analjezik etki yaptığı belirlenmiştir. Elektroakupunkturun neden olduğu analjezinin naloksan uygulaması ve hipofizektomi ile bloke edildiği gözlenmiştir (128,133). Çinli araştırmacılar, akupunktur analjezisinde endorfinlerin büyük rolü olduğunu düşünmekle beraber serotonin, noradrenalin dopamin ve asetilkolin gibi diğer nörotransmitterlerin de rolü olduğunu düşünmektedirler (134).

## **2. Homeostatik Etki**

Otonom sinir sistemi (OSS) bilinç dışı olarak iç organların çalışmasını, vücut sıvıları içindeki su, elektrolit, asit-baz ve besin düzeylerini de kontrol altında tutarak homeostazis dediğimiz iç dengeyi sağlar. Bir iç organın çalışmasında ki değişiklik diğer bütün organları da etkiler. Akupunktur ile bu sistemin hem sempatik, hem de parasempatik kısmına müdahale edip kalp atım hızını, kan basıncını, üriner ekskresyonu, solunumu, vücut ısısını düzenleyebiliriz. Vücut yüzeyinde önceden

bölgeye giderler. Bir sinir lifi uyarıldığında beraberindeki sinir grubu da uyarılıp etki magnifiye olur. Bu gruptan bir sinirin uyarılması ile vücudun o parçası etkilenmiş olur. Bu etki bazen aktivite artışı bazense azalışı şeklinde görülür. Sonuçta akupunktur, otonom sinir sistemi üzerinden homeostazis sağlar. Dolaşım sistemini düzene sokarak hipotansiyonu veya hipertansiyonu normotansiyona çevirir, kan şekerini ve nabızı düzenler, terleme ve vücut sıcaklığını ayarlar, idrar ve gaita atılımını düzene sokar (124).

### **3. İmmüniteyi Güçlendirici Etki**

Akupunkturun endojen opioidlerden beta endorfin, lösin enkefalin ve metionin enkefalin seviyelerini etkileyerek immün sistemi düzenlediği düşünülmektedir. Lökositlerin proopiomelanokortin mRNA'sına sahip oldukları ve bu yüzden bu ön moleküllerden ACTH ve BE sentezleyebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca B lenfositlerde, T lenfositlerde, naturel killer (NK) hücrelerinde, granülositlerde, monositlerde, trombositlerde ve komplemanın terminal kompleksi üzerinde endojen opioid reseptörleri bulunmuştur. Nöroendokrin sistem opioid reseptörleri ile immün sistemin opioid reseptörleri arasında biyokimyasal ve fiziksel açıdan benzerlik bulunduğu bildirilmiştir (135). Alfa, beta ve gamma endorfinlerin değişik immün fonksiyonlara sahip olduğu belirlenmiştir. Metionin enkefalin ve LE gibi alfa endorfinler antikör yapımında etkili oldukları halde, gama endorfinlerde böyle bir etkinin olmadığı gösterilmiştir (136). Metionin enkefalinin yaşlı ratlarda immün sistemi onarıcı etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Metionin enkefalin serebral kavite içine 5 mg/kg enjekte edildiğinde T helper lenfositlerde azalma, aynı yere 0.001 mg/kg olarak enjekte edildiğinde T helper lenfositlerde artma olduğu tesbit edilmiştir (136). Yu ve arkadaşları sıçanlar üzerindeki bir çalışmalarında, St 36 akupunktur noktasına 3 gün, günde 60 dakika süreyle EA uygulaması yapmışlardır. Elektroakupunktur uygulaması 1-5 mV, 1 ms süre ve 1 Hz'lik frekansta elektriksel uyarı olarak tatbik edilmiştir. Bu uygulama ile dalak NK hücre aktivitesinde, interferon gamma ve interlökin-2 düzeyinde yükselme olduğu belirlenmiştir (137). Endorfin ve enkefalinlerin NK hücre aktivitesi, sitotoksik T lenfosit generasyonu, monosit kemotaksi, interferon gama, interlökin-1, interlökin-2, interlökin-4 ve

uygulamasının immünomodulator etki yapması, bu uygulama ile plazmada seviyesi yükselen endojen opioidlere bağlanmaktadır (136,138).

#### **4. Sedatif ve Hipnotik Etki**

Akupunktur tedavisi esnasında beyin aktivitesinde ve uyanıklık seviyesinde değişiklikler gözlenir. Elektroensefalogramlarda delta ve teta beyin dalgaları azalır. Akupunkturdan sonra beyin dokusundaki dopamin miktarında artış tespit edilmiştir. Uykusuzluk, anksiyete bozukluğu, epilepsi, madde bağımlılığı, dopamin eksikliği ile karakterize bazı hastalıklar ve parkinsonun tedavisinde akupunkturun etkisi bu şekilde açıklanabilir (139). Akupunkturun etkisi hipnozdan farklıdır. Hipnozda EEG’de alfa dalgalarında artma vardır. Akupunkturla salgılanan endorfinin etkisi naloksan ile ortadan kaldırılabılırken hipnoz etkisi nalokсандan etkilenmez.

#### **5. Psikolojik ve Plasebo Etkisi**

Akupunkturun sakinleştirici etkileri beyindeki dopamin gibi bazı kimyasalların değişmesi sonucudur. Ayrıca endorfin salgılatarak sempatoadrenal sistemin tonusu akupunktur ile inhibe edilir (124). Akupunkturun güçlü plasebo etkisi pek çok araştırmacı ve klinisyen tarafından kabul edilen bir gerçek olup tedavi etkinliğini irdelerken dikkate alınması gerekmektedir (140).

#### **6. Motor İyileştirici Etki**

Akupunktur ile kaslarda meydana gelen motor yetmezlikler, parezi, paralizisi, tremor, rijidite, kontraktür, atrofi vb. ortadan kaldırılabılır (124).

### **2.2.3. Akupunktur Noktaları ve Meridyen**

Deri birçok reseptörler ve duyu sinirleri aracılığıyla merkezi sinir sistemi ile

dokusu etkilenir. Akupunktur noktası ya da “aku” noktası, düşük bir elektriksel deri cevabına sahip, bir meridyen boyunca yüksek lokal iletken ve artan yoğunlukta kapiller, arteriol ve ven içeren, dış uyarılara duyarlı lenfatiklerdir. Akupunktur noktaları birbirleri ile kanallar aracılığı ile birleşirler, bu kanallara “meridyen” adı verilir. Vücuttaki hayat enerjisinin bu meridyenler üzerinde dolaştığı düşünülmektedir. Vücutta, 14 klasik meridyen bulunmaktadır. Bunlardan 12’si spesifik organ sistemleri ile birleşmektedir; ikisi ise vücudun median hattında bulunmaktadır. Meridyenlerle ilişkili olan organlar; akciğer (LU), kalın barsak (LI), mide (ST), kalp (HT), dalak (SP), ince barsak (SI), idrar kesesi (BL), böbrek (KI), perikard (PC), üçlü ısıtıcı (TH), safra kesesi (GB) ve karaciğer (L) şeklindedir. Alan damar meridyeni median hattın ventralinde, yöneten damar meridyeni ise median hattın dorsalinde yer almaktadır (123). Akupunktur noktalarının % 70-80 kadarı tetik noktaları ile aynıdır (141). Akupunktur noktalarının birçoğunun kasların motor noktaları ile aynı olduğu belirtilmiştir (142). Bazı akupunktur noktaları bilateral superficial sinir kavşaklarında bir kısmı ise superficial sinirlerin ya da pleksusların yoğun olduğu bölgelerde yer alır. Ayrıca birçok akupunktur noktası kastendon kavşaklarında bulunmaktadır. Akupunktur noktaları damar ağı bakımından zengindir ve özel bir kapiller ağına sahiptir. Bu noktalar lenfatik sistemle yakın ilişkili olmakla birlikte, nörovasküler sistemde özel değişiklik bulunmamaktadır (143,144). Akupunktur noktaları ile akupunktur noktası olmayan yerler arasındaki histolojik farklılık akupunktur noktalarının bulunduğu bölgede dermal papillaların bulunuşudur. Ayrıca kapiller yoğunluğun artışı, sempatik sinir uçları ve iyon-su lokalizasyon farklılığı da bulunmaktadır. Akupunktur noktalarının farklı konsantrasyonda maddeler içermesi, değişik elektriksel yüklere sahip olmasını sağlar.

Akupunktur noktasına iğne batırıldığında, bu noktada kalsiyum konsantrasyonunda artış belirlenmiştir (143,144). Akupunktur noktalarında nosiseptör, meissner cisimcikleri, krause soğanı ve golgi-tendon reseptörlerinde yoğunluk belirlenmiştir (145). Akupunktur noktalarının sahip olduğu düşük elektriksel direnç (146) ve yüksek elektriksel potansiyel (147) özelliğinden faydalanılarak bir takım cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazların iki elektrodundan biri,

geldiğinde özel bir ses veya ışık sinyali vermektedir (148). Akupunktur noktalarından kalkan uyanlar, sinir lifleri aracılığıyla beyne ulaşır ve orada değerlendirildikten sonra gerek refleks yoldan, gerek nörokimyasal yoldan, çeşitli mekanizmaları harekete geçirirler. Beyin, yaptığı değerlendirmeye göre gerekli yerlere emirler gönderir ve istenen etki ortaya çıkar (123).

## **2.2.4. Akupunktur Teknikleri**

### **1. Akupressür**

İğnesiz akupunktur olarak bilinir, Japonca “Shiatsu (parmak basıncı)” kelimesinden türetilmiştir. Anlamı, vücudun belirlenmiş noktalarına parmak basıncının uygulanmasıdır. Geleneksel Çin Tıbbı’nda 8 farklı transdermal basınç tekniği tanımlanmıştır. Bunlar; itmek, kavramak, basınç, ovma, yuvarlama, çimdikleme, palmiye çubukları arasında ovma ve hafifçe vurmaktır. Günümüzde birçok farklı teknik tanımlanmış olup diyare, indigesyon, kontüzyon ve paraliz gibi durumlarda ağrıyı ve kas spazmını azaltmak amacıyla tercih edilir (149-151).

### **2. Kap-Vakum Tedavisi**

Kap tedavisi, bizim kültürümüzde de olan eski bir sağaltım yöntemi olup ısı ile vakumun birlikte uygulamasıdır. Uygulama bölgesini ısıtarak ve negatif basınç sağlayarak lokal kan dolaşımını sağlamaktır (149).

### **3. Moksibisyon**

Moksibisyon, akupunktur noktasını ya da her hangi bir bozukluğun olduğu alanı ısıtma yoluyla uyarmaya verilen addır. “Artemisia vulgaris (pelinotu, miskotu)” adı verilen bitkinin yaprakları kurutulup ezilerek Moksia hazırlanmaktadır. Keskin bir kokuya sahip olan Moksia, kaslara kadar inebilen orta dereceli bir ısınma yaratır. Ancak yüzeysel yanık oluşturma riski bulunmaktadır (149-151).

#### **4. Aquapunktur**

Çeşitli solüsyonların akupunktur noktalarına enjeksiyonuna aquapunktur denir. Aquapunktur uygulaması sadece subkutan olarak iki üç günde bir her akupunktur noktasına 0.25-2 ml uygulanır (149-151).

#### **5. İmplantasyon**

Akupunktur noktasının uzun süreli uyarılması amacıyla çeşitli materyallerin akupunktur noktasına yerleştirilmesi esasına dayanır. Bu amaçla kullanılan materyaller; kat- güt, altın, paslanmaz çelik teldir. Öncelikle uygulama yapılacak alanın antisepsisi sağlanır. 1-2 cm uzunluğundaki katgüt seçilen akupunktur noktasına yeterli derinlikte girilir ve biraz uzağından çıkılarak düğümlenir. Bu dikişin içinde kalan akupunktur noktası sürekli uyarılmış olur (149-151).

#### **6. Sonopunktur**

Sonopunktur, akupunktur noktalarının ultrasonik ses ile 10-30 sn uyarılmasıdır. Ön hazırlığa duyulmaması ve kısa uygulama süresi nedenleri ile tercih edilmektedir (152).

#### **7. Klasik Akupunktur**

Akupunktur iğneleri yardımı ile akupunktur noktalarının uyarılması esasına dayanır. Pek çok değişik akupunktur iğnesi kullanılmaktadır; yuvarlak-keskin iğne, kıl iğne, üç kenarlı iğne, geniş iğne, ateş iğne, kaş iğne (151).

#### **8. Elektroakupunktur**

Günümüzde iğne batırmadan, deri üzerinden elektriksel uyarı veren TENS (Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülatörü) adlı cihazlar ile elektroakupunktur

ile operatif analjezide de kullanılabilmesi ve daha fazla sayıda hastaya akupunktur yapma olanağı sağlaması gibi avantajlara sahiptir (153).

## **9. Kulak Akupunkturu (Aurikuloterapi)**

Kulak akupunkturu akupunktur tedavi yöntemlerinin en önemlilerindedir. Kulağın uterus içinde düşey konumda duran bir fötüse benzediği ve vücuttaki her organın kulak üzerinde bulunan bir noktayla haberleşme halinde olduğu kabul edilir. Kulak akupunkturu tek başına ya da vücuttaki diğer akupunktur noktalarıyla beraber kullanılmaktadır. Bu yöntemden teşhis, tedavi ve operatif analjezide yararlanılmaktadır (154).

### **2.2.5. Akupunktur Endikasyonları**

ABD' de akupunktura ilginin artması ile birlikte Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bünyesinde bu konu ele alınmış ve akupunkturun bilimsel temellerini araştırmak üzere 1989 yılında bir çalışma grubu oluşturulmuştur. 'Akupunktur için klinik araştırma metodolojisi çalışma grubu (AKAMÇG)' adı verilen bu grup beş yıl süren incelemeler sonucunda Tablo 6'te 1994'te Japonya'da bir akupunktur kılavuzu hazırlamış ve önemli kararlar almıştır (155). 1992 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) bünyesinde Alternatif Tıp Bürosunun (OAM) oluşturulmasından sonra akupunktur 'tamamlayıcı alternatif tıp' (CAM) bağlamında değerlendirmeye başlanmış ve daha sonra NIH ile FDA bu konuda işbirliği yapmaya karar vermiştir. 1996'da OAM ve FDA'nın birlikte düzenlediği bir çalıştaydan sonra akupunktur resmen bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 6.** AKAMÇG Akupunktur kılavuzu

---

1. Akupunkturla ilgili bu güne kadar yapılan klinik çalışmalar önemli olmakla birlikte, randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır
  2. Akupunkturun klinik uygulamalarında ve klinik araştırmalarda terminoloji birliği sağlanmalıdır
  3. Tüm uygulama ve araştırmalarda etik konulara özen gösterilmelidir
  4. Akupunktur her ülkenin sağlık servisleri tarafından kabul edilmeli, ancak bununla ilgili düzenlemeler o ülkenin özel koşullarına göre belirlenmelidir
  5. NIH ve Geleneksel Çin Tıbbı Akademisi, WHO'nun desteği ile geniş katılımlı bir data bankası oluşturmaya çalışmalıdır
  6. Tıp eğitimi sırasında akupunkturun esasları, endikasyonları ve yanlış kullanımları konularında bilgi verilmelidir
- 

1996 yılında AKAMÇG tarafından Akupunkturun endikasyonları 7 ana başlık halinde Tablo 7'de özetlenmiştir (155).

**Tablo 7.** AKAMÇG akupunktur endikasyonları

---

1. Respiratuar hastalıklar
  2. Bronkopulmoner hastalıklar
  3. Göz hastalıkları
  4. Ağız boşluğu problemleri
  5. Ortopedik hastalıklar
  6. Gastrointestinal bozukluklar
  7. Nörolojik bozukluklar
-

2000 yılında, WHO tarafından yayınlanan bir akupunktur klavuzunda, akupunkturun endikasyonlarını sıralamak yerine yalnızca kontrendikasyonları belirtilmiştir:

1. Gebelik
2. Acil cerrahi gerektiren durumlar
3. Maligniteler
4. Kanamalar ve pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar ve bu tip hastalıklar

2006 yılında kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada akupunktur endikasyonları ve kontrendikasyonları tekrar gözden geçirilmiş ve tablo 8 ve 9'de gösterilen esaslar belirlenmiştir (155,156).

**Tablo 8.** Akupunktur Endikasyonları

- 
1. İlaçlarla geçmeyen ağrılı durumlar
  2. İlaçların çok yan etki yaptığı durumlar
  3. İlaçlarını azaltmak isteyen hastalar
  4. Operasyon ve kemoterapi sonrası aşırı bulantı-kusma
  5. Tedaviye yanıt vermeyen vazomotor semptomlar
  6. Radyasyon koliti
  7. Aşırı yorgunluk hissi
  8. Uyku bozuklukları
-

**Tablo 9.** Akupunktur Kontrendikasyonları

---

1.Klasik akupunktur

- Aşırı iğne fobisi olanlar
- Pıhtılaşma bozuklukları
- Lenfödemli ekstremiteler
- Tümör ve açık yaralar
- Spinal instabilite

2.Kalıcı iğne akupunkturu

- Kalp kapak hastaları
- Nötropenik hastalar

3.Elektroakupunktur

- İntrakardiyak defibrilatör olan hastalar

4.Göreceli sakınca

- Gebelik
  - Epilepsi
  - Konfüzyonlu hastalar
  - Kalp pili olan hastalar
- 

**2.2.6. Akupunktur Anestezisi**

Akupunkturun uyku uyanıklık düzeyini etkilediği klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Analjezik etkisinin yanı sıra anestezi etkisinin de olduğunu ileri süren klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında akupunktur etkisiz bulunurken, bazılarında elektroakupunkturun anestezi etkisinin olduğu; en azından anestezi maddeye olan ihtiyacı azalttığı ve böylece yan etkilerinin daha az görüldüğü bildirilmiştir (157,158). Akupunkturun anestezide kullanımıyla ilgili olarak yapılan en ciddi ve geniş kapsamlı çalışmalardan biri Louisville Üniversitesi Nörobilimler Enstitüsü'nde randomize, plasebo kontrollü, çift kör gerçekleştirilen

akupunktur noktalarının elektrostimülasyonu ile ciddi bir fayda sağlanamadığı kanısına varılırken, yalnızca Kotani ve ark. yaptığı çalışmada akupunkturun etkili olduğu ve anesteziik madde ihtiyacını azalttığı belirtilmiştir (159).

### **2.2.7. Akupunktur Komplikasyonları**

Akupunktur uygulamaları genelde iyi tolere edilir fakat bazı durumlarda komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Bunlar arasında; baş dönmesi, terleme, bulantı, kusma, görme bulanıklığı, hipotansiyon gibi vazovagal refleks ile meydana gelebilecek vejetatif reaksiyonlar, hematom, iğnenin kırılması, iğnenin sıkışması, enfeksiyon ve yabancı cisim granülomu sayılabilir.

### **2.2.8. Akupunktur ve Kanıta Dayalı Tıp**

Kanıta Dayalı Tıp (KDT) kavramının gelişmesiyle birlikte, her tedavi yönteminde olduğu gibi akupunkturun etkinliği konusunda da, belirli koşullara uyan bilimsel çalışmalar derlenmiş ve bir sonuca varılmaya çalışılmıştır. Ancak, akupunkturla randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) yapılmasında büyük zorluklar vardır. Özellikle plasebo grubunun oluşturulmasında ciddi engellerle karşılaşmaktadır. Gerek hasta gerekse doktor açısından plasebo uygulayabilmek çok zordur. Bu amaçla çeşitli yöntemler geliştirilmiş ve iğne uyarımının yerini alabilecek yalancı (sham) akupunktur uygulamaları denenmiştir. Sham akupunktur araçlarından biri sivri uçlu kürdanlardır. Diğeri ise teleskopik antenler gibi iç içe geçen iğnelerdir. Bunların deriye temasıyla iğne batmasına benzer bir his oluşur ve plasebo yerine geçer. Ancak uygulamayı yapan hekim bu durumun farkında olduğu için RKÇ kurallarına tam uyan çift-kör bir çalışmadan bahsetmek mümkün değildir. Bunun yerine çalışmaların sonucunu yorumlayanların veya gözlemcilerin kime plasebo uygulandığını bilmeden 'kör' rolünü üstlenmesiyle eksiklik kısmen giderilmeye çalışılmıştır (160,161). Akupunktur araştırmalarında en çok ele alınan hususlardan biri de; belirlenmiş akupunktur noktalarının spesifik etkilerinin olup olmadığıdır. Hastalık veya semptomlara göre hangi noktalara iğne batırılması gerektiğini gösteren çeşitli tedavi tabloları mevcut olmasına rağmen, bu noktaların

akupunkturla gerçekten çift-kör, randomize, kontrollü çalışmalar yapılmasını engellemektedir. Ancak her şeye rağmen son yıllarda oldukça iyi düzenlenmiş çalışmalarla akupunkturun etkinliği araştırılmış ve sonuçlar bir taraftan oryantal tıp uygulamalarına ağırlık veren dergilerde, diğer taraftan modern tıp dergilerinde yayınlanmaya başlamıştır. Bu araştırmaların sonuçlarından yapılan derlemeler çeşitli KDT kurumları tarafından yayınlanarak akupunkturun klinik etkinliği konusunda bir sonuca ulaşılmaya çalışılmaktadır. Sonuç olarak akupunktur tedavisi planlanan her hastada unutulmaması gereken en önemli koşul, çağdaş tıp gereklerinin mutlaka yerine getirilmesi ve kesin tanının konulmasıdır. Böylece, uygun olgularda akupunktur tedavisini de protokole ekleyerek tedavinin süresini ve maliyetini azaltmak mümkün olabilmektedir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada, Ocak 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliğine başvuran ED şikâyeti olan hastalar değerlendirildi. ED nedeniyle başvuran, komorbiditesi olmayan, hormonları normal seviyelerde olan, yaşları 20 ile 55 arasında değişen, psikojenik ED tanısı alan toplam 60 erkek hasta çalışmaya dâhil edildi.

Gönüllü hastalar tarafından çalışma öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez IIEF-5 formları dolduruldu. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onamları alındı. Alınan bilgiler mahremiyet teşkil edecek özellikler gösterdiği için katılanların isimleri ankette belirtilmedi.

IIEF-15' in kısaltılmış formu olan bu ankette toplam 5 soru yer alıyordu. Beş sorudan dördü IIEF-15'in ED başlığından alındı. Sonuncu soru ise cinsel ilişki tatminini yansıtmakta idi.

Çalışmaya uygun 60 hasta 4 gruba randomize edildi. Grup 1'deki hastalara haftada iki seans elektroakupunktur yapıldı. Grup 2'deki hastalara haftada iki seans elektroakupunktur ve sildenafil 25 mg kombinasyonu yapıldı. Grup 3'deki hastalar ise plasebo grubunu teşkil etmekte idi ve bunlara haftada iki seans sham akupunktur yapıldı. Grup 4'deki hastalara ise haftada iki kez Sildenafil 50 mg 1 ay süre ile uygulandı. Akupunktur grubundaki hastalara aynı hekim tarafından nabız teşhisine göre ilgili noktalara elektroakupunktur haftada 2 kez olmak üzere toplam 8 seans uygulandı. Gruplara dahil edilen herbir hasta, başvuru sırasında ve tedaviden 1 ay sonra IIEF-5 skoru ile değerlendirildi.

Hastalardan alınan bilgiler oluşturulan forma tek tek kayıt edilerek bilgiler bilgisayar ortamında excel programına girildi. Çalışmada elde edilen bulguların

analiz programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## IEEF-5 Anket Formu

	Nerdeyse hiçbir zaman	Yarıyından azında	Yarıyında	Yarıyından fazlasında	Hemen her zaman	
Seksüel aktivite sırasında ne sıklıkla ereksiyonu sağlayabiliyorsunuz?	1	2	3	4	5	
Seksüel stimülasyonla ereksiyonu sağladığınızda, ereksiyonlarınızın sertliği ne sıklıkla penetrasyon için yeterli oluyor?	1	2	3	4	5	
Cinsel ilişki için girişimde bulunduğunuzda ne sıklıkla penetrasyonu gerçekleştirebiliyorsunuz?	1	2	3	4	5	
Seksüel ilişki sırasında, penetrasyon olduktan sonra ereksiyonlarınızı devam ettirebiliyor musunuz?	1	2	3	4	5	
	Neredeyse imkânsız	Çok zor	Zor	Biraz zor	Zor değil	
Cinsel ilişki sırasında ilişkiyi tamamlayabilmek için ereksiyonu devam ettirmekte ne kadar zorlanıyorsunuz?	1	2	3	4	5	
					ED şiddetlilik skoru:	

## 4. BULGULAR

Ocak 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine başvuran 60 psikojenik ED'lu hasta prospektif olarak değerlendirilmeye alındı. Hastaların ortalama yaşları  $39.62 \pm 8,5$  idi (24-53).

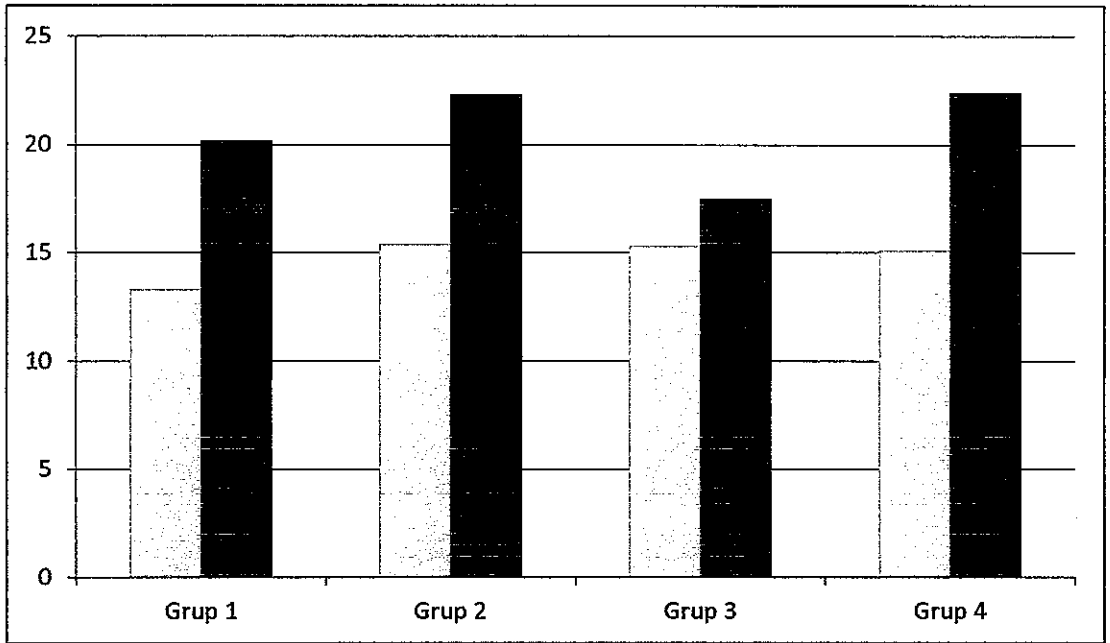
Gruplar arasındaki dağılım, yaş ve tedavi öncesi IIEF skorları homojen idi ( $p=0.717$ ;  $p=0.04$ ). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama IIEF skorları Grup 1 için 13,33 / 20.17 ( $p=0.003$ ), Grup 2 için 15.43 / 22.29 ( $p=0.018$ ), Grup 3 için 15.33 / 17.50 ( $p=0.06$ ) ve Grup 4 için 15.13 / 22.38 ( $p=0.012$ ) olarak saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10:** Gruplar arası IIEF skor değişimleri

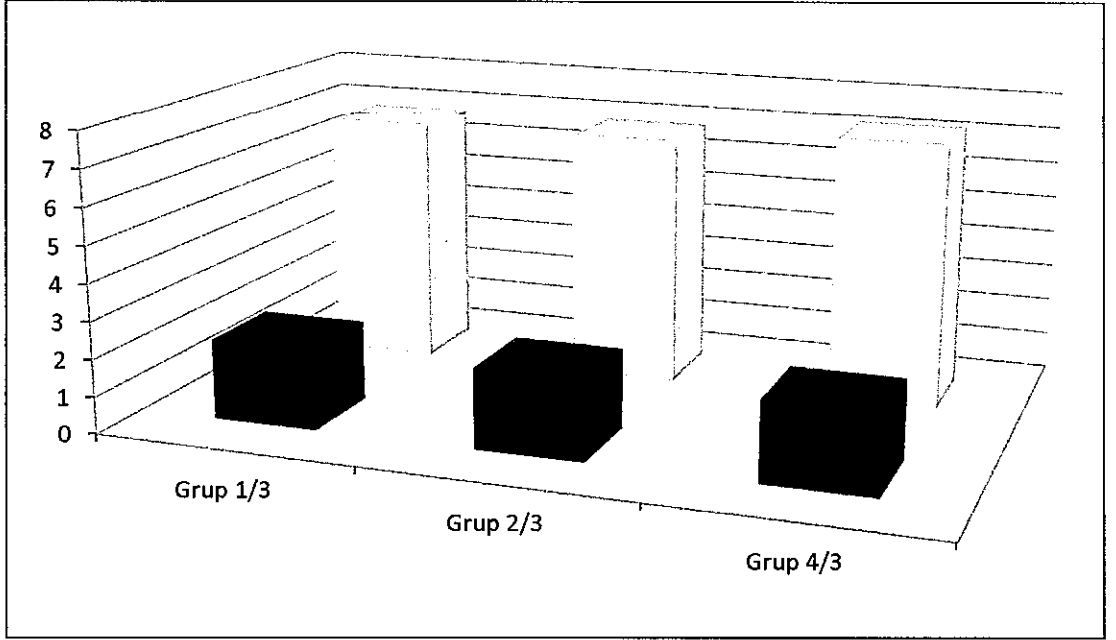
	İşlem öncesi IIEF skoru	İşlem sonrası IIEF skoru	P değeri
Grup 1	13.33	20.17	0.003
Grup 2	15.43	22.29	0.0018
Grup 3	15.33	17.50	0.06
Grup 4	15.13	22.38	0.012

Tüm gruplarda anlamlı IIEF artışı gözlemlendi. Ancak diğer gruplarda Grup 3'e nazaran daha yüksek artış izlendi (Şekil 18,19). (Grup 1-3:  $p=0.005$ ; Grup 2-3:  $p=0.009$ ; Grup 4-3:  $p=0.002$ ). Grup 1, 2 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.971$ ).

Elde edilen bulgular frekans ve yüzde cinsinden belirtildi ve tablolar halinde sunulurken yorumlandı. İstatistiksel çözümlenmeler; oransal yaklaşımlar ve istatistiksel analizler olmak üzere iki ana başlık altında detaylandırıldı.



**Şekil 18:** Grup içi işlem öncesi ve sonrası IIEF skor değişimleri



**Şekil 19:** Tedavi gruplarının plasebo grubuyla İİEF skor artışlarının karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

ED tatminkar cinsel performans için yeterli bir ereksiyonu başlatma ve sürdürmede kalıcı bozukluk halidir. ED erkeklerde görünen en sık seksüel problemdir. ED görülme sıklığı yaşla beraber artmakla birlikte, yaşamları boyunca her 3 erkekte birinde görülmektedir (1). 2005 yılında yapılan bir taramada ED prevalansı ortalama 322 milyon olarak bulunmuştur (10). Aile bütünlüğünü dahi etkileyebilecek bir problem olan ED bu özelliği nedeni ile büyük bir halk sağlığı sorunudur.

İlerleyen yaşla birlikte organik etkenlerin daha da ağırlık kazanması ile ED prevalansı artmaktadır. Saf psikojenik ED tanısı koyma bu yaşlarda mümkün değildir. Damarsal, sinirsel ve psikolojik faktörler birarada miks ED oluştururlar. Bu çalışmada, bunuda göz önünde bulundurarak 55 yaş üstü hastalar değerlendirme dışı bırakıldı; dâhil edilen 60 hastanın yaş ortalaması 39.62 idi.

ED etyolojisinde psikojenik köken sık görülmektedir. Yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bu hastalık özellikle tip 2 diabeti olan hastalarda 3 kat daha fazla görülmektedir (4). Androloji polikliniğimize başvuran hastaların büyük çoğunluğunda DM görülmekteydi. Depresyon hastalarında net olmamakla birlikte riskte artış söz konusudur (5). Bu çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan anket formlarında bu hastaların neredeyse tamamına yakınında ev veya iş hayatında stres, mutsuzluk olduğu tespit edildi. Literatürde ED'nin büyük oranda anksiyete, duygudurumu bozuklukları ve sosyal stres gibi klinik depresyon ile beraber olduğu görülmektedir. Depresyonun nasıl ED'ye yol açtığını gösteren iki model öne sürülmüştür. Davranış bazlı modelde, depresyonu olan erkekler de libido ve seksüel zevk azalmıştır, dolayısıyla azalmış uyarımla beraber ED'de gelişmektedir. Biyolojik modelde ise stres ve depresyon hipotalamo-hipofizer aksı etkileyip katekolamin yapımını bozmakta, daha zayıf kavernozal kas gevşemesine neden olup ED'ye yol açmaktadır (7). Baska bir çalışmada, geçmişte ED sadece erken seksüel denevim.

araştırmalar bu duruma 5HT-1A reseptöründe hipersensitivite, 5HT-2c reseptöründe hiposensitivite gibi nörobiolojik açıklamalar getirmişlerdir (8).

ED hastalarına tanı aşamasında hasta ve partnerinin istekleri ve hastanın yaşı ile genel sağlık durumunu göz önünde bulunduran, iki basamaklı tanısai yaklaşımı önerilmektedir. Birinci basamak, ayrıntılı medikal ve psikoseksüel öykü, fizik muayene, hormonal ve temel laboratuvar testleri içermektedir. Bunu, daha fazla tanısai teste gerek kalmadan uygulanabilecek tedavi yöntemi tartışan alan izlemektedir. Bu tüm hastalara uygulanmalıdır. Daha sonra hastaya terapötik yaklaşım (oral medikasyon, vakum konstriksiyon cihazı ya da intrakavernosal enjeksiyon) şansı verilmesi ya da ikinci basamağa geçilmesi konusu tartışılmalıdır. İkinci basamak disfonksiyonun nedenini saptamak amacıyla düzenlenmiş olup, şu testleri içerir; psikolojik konsültasyon, nokturnal penil tümesans (NPT) testi, nörolojik testler, fonksiyonel arteriyel ve venöz çalışmalar. Bu çalışmada sadece birinci basamak tanısai yaklaşımla hastalardan ayrıntılı öykü alındı, fizik muayene yapıldı, komorbidite değerlendirildi ve hormonlarına bakıldı.

ED tanısı için önerilen ilk seçenek olabilecek bir test yoktur ve rutin tarama önerilmez. Anamnez komorbid durumların (kardiyovasküler hastalıklar, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, obezite vs.) veya ED'ye neden olabilecek ilaç kullanımının (antihistaminikler, benzidiazepin, SSRI, vs) ortaya çıkmasını sağlayabilir (9). Bu çalışmaya komorbiditesi olmayan, hormonal olarak normoaktif ve psikojen ED tanısı almış hastalar dâhil edildi.

ED tedavisinde EAU'nun Tedavi Algoritmasında üç basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamakta oral farmakoterapi yer almaktadır; EMEA tarafından üç güçlü selektif PDE-5 inhibitörüne ruhsat verilmiştir. Bunlar ereksiyonu başlatmaz ve ereksiyonun ortaya çıkması için cinsel uyarı gerekir. Etkinlik vajinal penetrasyon için yeterli sertlik olarak tanımlanmıştır. Sildenafil (Viagra™) piyasaya çıkarılan ilk PDE-5 inhibitörüdür. Pazarlama öncesi çalışmalarda, bir doz-yanıt çalışmasında 24 haftalık tedaviden sonra, plasebo alan erkeklerde %25 olan ereksiyon iyileşme oranı 25, 50 ve 100 mg sildenafil alan erkeklerde sırasıyla %56,

doz-yanıt çalışmalarında, 12 haftalık tedaviden sonra, plasebo alanlarda %35 olan ereksiyon iyileşme oranı 10 mg ve 20 mg tadalafil alan erkeklerde sırasıyla %67 ve %81 olmuştur. Bulgular pazarlama sonrası yapılan çalışmalarda da doğrulanmıştır. Üçüncü PDE-5 inhibitörü olan Vardenafil (Levitra™) pazarlama öncesi çalışmalarda, bir doz-yanıt çalışmasında 24 haftalık tedaviden sonra, plasebo alan erkeklerde %30 olan ereksiyon iyileşme oranı 5, 10 ve 20 mg vardenafil alan erkeklerde sırasıyla %66, %76 ve %80 bulunmuştur. Etkinlik pazarlama sonrası yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Oral farmakoterapide baş ağrısı, yüzde kızarma, baş dönmesi, dispepsi ve nazal konjesyon gibi hafif seyreden yan etkiler bildirilmiştir. Sürekli kullanım durumunda bir süre sonra kaybolmaktadır ve yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranı plasebo ile benzerdir. Tüm PDE-5 inhibitörlerinin klinik çalışma ve pazarlama sonrası verilerinde miyokard infarktüsü oranlarında artış gösterilememiştir. Hiçbir PDE-5 inhibitörü stabil anginası bulunan erkeklerde efor testi sırasında toplam efor zamanını veya iskemiye kadar geçen zamanı olumsuz etkilememiştir. Nitratların önceden kestirilemeyen hipotansiyon olasılığı nedeniyle tüm PDE-5 inhibitörleriyle birlikte kullanımı tamamen kontrendikedir. Organik nitratlar ve PDE-5 inhibitörleri arasındaki etkileşim süresi PDE-5 inhibitörü ve nitrata göre değişmektedir. Bir hastada PDE-5 inhibitörü kullanırken angına gelişirse nitrogliserin yerine diğer anti anjinal ilaçlar kullanılabilir.

Birinci basamağın diğer komponenti ise VKC'dır; bu cihaz venöz kanı penise çekmek için penise negatif basınç uygulayarak ve daha sonra penis kaidesine görülebilir bir sıkıştırma bandı uygulaması yoluyla gelen venöz kanı peniste kalır. Bu yöntem yaşlı hastalar için daha kabul edilebilir. Cinsel ilişki için tatmin edici ereksiyon olarak tanımlanan etkinlik %90 gibi yüksek bir orandadır. Tatmin oranları %27-94 arasında değişmektedir. 2 yıldan sonra uzun dönemli VKC kullanımını %50-64'e düşürür. VKC kullanımını terk eden erkeklerin çoğu bunu ilk 3 ay içinde yapar. Vakum tedavi ile ilişkili yan etkiler penis ağrısı, uyuşma ve ejakülasyon gecikmesidir ve hastaların %30'dan azında ortaya çıkar.

Oral ilaçlara yanıt vermeyen hastalara ikinci basamak tedavide yer alan

sonra görülür ve enjekte edilen doza göre sürer. Doğru enjeksiyon sürecini öğrenmek için hasta muayenehanedeki bir eğitim programına alınmalıdır. Etkinlik oranı %70' dir ve enjeksiyonların %94'ünden sonra cinsel ilişki bildirilmiştir. Tatmin oranları hastalarda %87-93,5, parterlerde %86-90,3 olarak bildirilmiştir. Tedaviyi bırakma oranı %41-68 arasında bildirilmiştir ve bırakmaların çoğu ilk 2-3 ay içinde gelişmektedir. Komplikasyonları arasında peniste ağrı (%11), uzun süreli ereksiyon (%5), priapizm (%1) ve fibrozis (%2) yer almaktadır. İlaç kombinasyonlarıyla (alprostadil, papaverin, fentolamin) etkinlik %90'a çıkar. Papaverin kullanımı sonucu fibrozisin daha sık görüldüğü bildirilmiş (%5-10). Penis kaidesine yerleştirilen bantlar sertliği daha da arttırabilir. Klinik başarı oranı enjeksiyondan düşüktür. Fakat hastaların %70' i tedaviden memnundur. Yan etkiler arasında lokal ağrı (%29-41), baş dönmesi (%1.9-14) ve üretral kanama yer almaktadır.

Farmakoterapinin başarısız olduğu ve kalıcı çözüm isteyen hastalarda penil protez implantasyonu yapılabilir. Protezler bükülebilir ya da şişirilebilirdir. Uygun danışmanlık ile hasta memnuniyeti %70-87 seviyesindedir. Penis protezi implantasyonunun iki temel komplikasyonu mekanik yetersizlik ve enfeksiyondur. Antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon oranı %2-3'dür ve antibiyotik emdirilmiş veya hidrofilik kaplı implant kullanılarak daha da azaltılabilir. Enfeksiyon protezin çıkarılması, antibiyotiğin uygulanması ve 6-12 ay sonra yeniden implantasyon gerektirir. Ancak kurtarma tedavisi uygulanarak %82 başarı oranına ulaşılmıştır. Kurtarma tedavisi implantın çıkarılması, corporanın çoklu antibiyotiklerle irrigé edilmesi ve hemen yeniden implantasyon uygulanmasıdır. Diyabet enfeksiyon için temel risk faktörü olarak kabul edilmesine karşılık güncel veriler bunu desteklememektedir.

Penil protez uygulaması tüm ED tipleri için en etkili tedavi seçeneklerinden biri olmasına rağmen, 1990'lardan bu yana cerrahi dışı tedavi yöntemleri, cerrahiye tercih edilmeye başlamıştır. Akupunktur bu bağlamda ortaya atılmış ve son zamanlarda popülaritesi artmakla birlikte çok eskiden beri etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Deri birçok reseptörler ve duyu sinirleri aracılığıyla merkezi sinir sistemi ile ilişki halinde büyük bir organdır. Akupunkturda uygulama deriye ve deri

yoğunlukta kapiller, arteriol ve ven içeren, dış uyarılara duyarlı lenfatiklerdir. Akupunktur noktaları birbirleri ile kanallar aracılığı ile birleşirler, bu kanallara “meridyen” adı verilir. Vücuttaki hayat enerjisinin bu meridyenler üzerinde dolaştığı düşünülmektedir. Bu meridyenler damar ağı bakımından zengindir ve özel bir kapiller ağına sahiptir. Bu noktalar lenfatik sistem ile yakın ilişkili olmakla birlikte, nörovasküler sistemde özel değişiklik bulunmamaktadır (143,144). Akupunktur noktasına iğne batırıldığında, bu noktada kalsiyum konsantrasyonunda artış belirlenmiştir (143,144). Akupunktur noktalarında nosiseptör, meissner cisimcikleri, krause soğanı ve golgi-tendon reseptörlerinde yoğunluk belirlenmiştir (145).

ABD’ de akupunktura ilginin artması ile birlikte Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bünyesinde bu konu ele alınmış ve akupunkturun bilimsel temellerini araştırmak üzere 1989 yılında bir çalışma grubu oluşturulmuştur; AKAMÇG beş yıl süren incelemeler sonucunda 1994’te Japonya’da bir akupunktur kılavuzu hazırlamış ve önemli kararlar almıştır (155). 1996’da OAM ve FDA’nın birlikte düzenlediği bir çalıştaydan sonra akupunktur resmen bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir.

Akupunktur akut-kronik ağrı, anestezi gibi alanlarda kullanılsa da üroloji alanında kullanımı için birçok çalışma yapılmaktadır. Bunların arasında artmış mesane duyarlılığı (3,7-9), acil idrar isteği-sık idrara çıkma-disüri sendromu, nokturnal enürezis (9-11) ve renal kolik (12) sayılabilir. Akupunktur ve elektroakupunktur farklı seksüel bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Prematüre ejakülasyon, impotans, artmış veya azalmış libido bunlardan bazılarıdır (5,6).

Empotans açısından değerlendirildiğinde akupunkturun etkisini kan NO seviyesini arttırarak gösterdiği düşünülmektedir (2). Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir 29 hastalık bir çalışmada akupunktur, hipnoz, oral plasebo ve plasebo akupunkturla karşılaştırılmış. Akupunktur %60, hipnoz %70 başarılı bulunurken plasebo gruplarında %43 ve %47 başarı saptanmış (162). Bu çalışmada tüm gruplarda anlamlı IIEF artışı gözlemlendi. Ancak diğer gruplarda plasebo grubuna nazaran daha yüksek artış izlendi. Bununla beraber akupunkturun optimum dozu,

çalışmada hastaların %68.4' ünde küratif etki, % 21.05' inde ereksiyonun iyileştiği bildirilmiş ve %10.5' inde ise etki gözlenmemiştir (45). Bu çalışmada plasebo grubunda daha az olmakla birlikte dört grupta da istatistiksel olarak anlamlı ölçüde tedaviye yanıt izlendi.

Akupunktur uygulamaları genelde iyi tolere edilir fakat bazı durumlarda komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Bunlar arasında; baş dönmesi, terleme, bulantı, kusma, görme bulanıklığı, hipotansiyon gibi vazovagal refleks ile meydana gelebilecek vejetatif reaksiyonlar, hematoma, iğnenin kırılması, iğnenin sıkışması, enfeksiyon ve yabancı cisim granülomu sayılabilir. Bu çalışmada hastaların hiçbirinde belirtilen yan etkilerden biri görülmedi.

Psikojen ED'nun tabiatını uygun olduğunu düşündüğümüz bu sonuca vardığımızda harcanan para ve iyilik halinin kalıcılığını da hesaba katarak kullanılacak tedavi metodunu hastayla beraber görüşerek yapmamız gerektiği düşünüyoruz.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak, erektil disfonksiyonlu hastalarında akupunktur tedavisi medikal tedaviye alternatif olarak düşünülebilir. Ancak daha geniş vaka serili ve uzun dönem takipli çalışmalar gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Engelhardt PF, Daha LK, Zils T, et al. Acupuncture in the treatment of psychogenic erectile dysfunction: first results of a prospective randomized placebo-controlled study *International Journal of Impotence Research* 2003; 15: 343-6
2. McVary KT, Clinical practice. Erectile dysfunction. *N Eng J Med* 2007; 357: 2472-81
3. Lin SN, Lue TF, Chang YP, Schmidt RA, Tanagho EA. Acupuncture and uretral function: experimental study. *J Urol* 1984; 131: 382
4. Crimmel AS, Conner CS, Monga M. Withered Yang: a review of traditional Chinese medical treathment of male infertility and erectile dysfunction. *J Androl* 2001; 22: 173-82
5. Agrawal AL, Scarma GN. *Clinical practice of acupuncture* 2nd ed. Delhi: CBC Publisher, 1985
6. Bischko J. *An Introduction to acupuncture*. Heidelberg: Haug Verlag, 1978
7. Melzack R. Acupuncture and related forms of folk medicine. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone, 1984: 691-700
8. Mc Gurire EJ, Shi-Chun Z, Horwinski ER. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol* 1983; 129: 78-81
9. Minni B, Capozza N, Creti G. Bladder instability and enuresis treated by acupuncture and electrothrapeutics: early urodynamic observations. *Acupunct Electrother Res* 1990; 15: 10-25

10. Bartocci C, Lucentini M. Acupuncture and micromassage in the treatment of idiopathic night enuresis. *Minerva Med* 1981; 72: 2237-42
11. Meiquan Z. Percussopunctator treatment of enuresis on the basis of differential typing of the symptoms. *J Trad Chin. Med.* 1986; 6: 171-6
12. Lee YH, Lee WC, Chen MT, et al. Acupunctue in the treatment of renal colic. *J Urol* 1992; 147: 16-9
13. Andersson PO, Bloom SR and Mellander S; Haemodynamics of pelvic nerve induced penile erection in the dog: possible mediation by vasoactive intestinal polypeptide; *J Physiol* 1984; 350: 209-24
14. Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation, *J Urol.* 1996 Sep;156(3):995-7. Retrieved 2007
15. Sparling J. Penile erections: shape, angle, and length. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:195–207
16. Lue TF, Akkus E, Kour NW. Physiology of erectile function and dysfunction. *Campbell'servikal Urology* 1994; 1-10
17. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397–404
18. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR et al. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol* 1989; 141: 437-43
19. Aboseif SR, Shinohara K, Breza J, et al. Role of penile vascular injury in erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994; 73: 75-82
20. Lue TF, Akkuş E, Kour NW: Erektıl fonksiyon ve disfonksiyonun fizyolojisi. *Campbell's Urology Update* 1994;1-10
21. Stief CG, Bosch R, Diederichs W, et al. Cavernous smooth muscle changes during penile erection and sympathetic stimulation. *Official Journal of the*

22. Mandrek K. Electrophysiological methods in smooth-muscle physiology. Corpus cavernosum in vitro. *World J Urol*. 1994; 12:262-5
23. Yarnitsky D, Sprecher E, Barilan Y, Vardi Y. Corpus cavernosum electromyogram: spontaneous and evoked electrical activities. *J. Urol* 1995, 153: 653-4
24. de Groat WC and Booth AM Synaptic transmission in pelvic ganglia, in *Nervous Control of the Urogenital System* (Maggi CA ed) pp 291–348, Harwood Academic Publishers, London (1993b)
25. Paick JS, Donatucci CF, Lue TF. Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: microdissection study in adult male cadavers. *Urology* 1993; 42: 145-49
26. Courtois FJ, Macdougall JC, Sachs BD: Erectile mechanism in paraplegia. *Physiol Behav* 1993; 53:721-6
27. Paick JS, Lee SW. The neural mechanism of apomorphine-induced erection: experimental study by comparison with electrostimulation-induced erection in rat model. *J Urol* 1994;152:2125-8
28. Bors E, Comarr, AE. *Urological Survey*, 1960;10:191
29. Chappelle PA, Durand J, Lacert P. Penile erection following complete spinal cord injury in man. *Br J Urol* 1980; 52:216-219
30. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res*. 1986; 23;371:205-30
31. Marson L, Platt KB, McKenna KE. Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. *Neuroscience* 1993; 55: 263-80
32. Foreman MM, Wernicke JF. Approaches for the development of oral drug therapies for erectile dysfunction. *Semin Urol* 1990; 8: 107-112

33. Stoléru S, Grégoire MC, Gérard D et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav.* 1999; 28:1-21
34. Diederichs W, Stief CG, Lue TF et al. Norepinephrine involvement in penile detumescence. *J Urol.* 1990; 143: 1264-6
35. Levin RM, Wein AJ. Adrenergic alpha receptors out number beta receptors in human penile corpus cavernosum. *Invest Urol* 1980; 18: 225–6
36. Traish A, Gupta S, Toselli P, et al. Identification of  $\alpha 1$  -adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernous tissue and in cultured trabecular smooth muscle cells. *Receptor* (1996); 5: 145–157
37. Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A, et al. Endothelin: localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am. J. Physiol* 1991; 261: 1078-85
38. Trigo-Rocha F, Aronson WJ, Hohenfellner M, et al. Nitric oxide and cGMP: mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. *Am J Physiol* 1993; 264: 419-422
39. Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB et al. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and carcinogenic nitrosamine. *J Cyclic Nucleotid Res* 1979; 5: 211-24
40. Palmer RM, Ferrige AG and Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6
41. Draznin MB, Rapoport RM, Murad F. Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. *European Journal of Biochemistry* 1986; 18: 917–28
42. Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, et al. Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 2349-

43. Saenz de Tejada, I, Kim N, Lagan I et al. Regulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum. *J Urol* 142: 1117-1121
44. Bivalacqua TJ et al 2000 *Trends Pharmacol Sci* 21:484
45. Lue TF. Erectile dysfunction, *N Eng J Med* 2000; 342: 1802-1813
46. Christ GJ, Brink PR, Melman A, et al. The role of gap junctions and ion channels in the modulation of electrical and chemical signals in human corpus cavernosum smooth muscle. *Int J Impot Res* 1993; 5: 77-96
47. Fawcett SB, Francisco VT, Paine-Andrews A, et al. A model memorandum of collaboration: a proposal. *Public Health Rep.* 2000; 115:174-9
48. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, et al. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J. Urol* 1998; 159:2164-71
49. Yanaka N, Kotera J, Ohtsuka A et al. Expression, structure and chromosomal localization of the human cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase. *Eur J Biochem* 1998; 255:391-9
50. Stief CG, Holmquist F, Allhoff EP, et al. Preliminary report on the effect of the nitric oxide donor SIN-1 on human cavernous tissue in vivo. *World J Urol* 2006; 237-9
51. Melis MR, Argiolas A and Gessa GL. Evidence that apomorphine induces penile erection and yawning by releasing oxytocin in the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 1989; 164:565-72
52. Melis MR, Succu S and Argiolas A. Dopamine agonists increase nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus; Correlation with penile erection and yawning. *Eur J. Neurosci* 1996; 8, 2056-63
53. Jeanty P, Van den Kerchove M, Lowenthal A, et al. Pergolide therapy in Parkinson's disease. *J Neural* 1984; 231:148 -52

54. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191–236
55. Fineman KR, Rettinger HI. Development of the male function profile/impotence questionnaire *Psychol Rep.* 1991; 68:1151-75
56. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49:822-30
57. O’leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995; 46: 697-706
58. Althof SE, Corty EW, Levine SB, et al. EDITS: development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. *Urology* 1999; 53:793-9
59. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319-26
60. Fischer C, Gorss J, Zuch J. Cycle of penile erection synchronous with dreaming (REM) sleep. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 29-45
61. Karacan I, Goodenough DR, Shapiro A. Erection cycle during sleep in relation to dream anxiety. *Arch. Gen. Psychiatry* 1966; 15: 183–9
62. Karacan I, Hirsch CJ, Williams RL, et al. Some characteristics of nocturnal penile tumescence in young adults. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972; 26: 351–6
63. Marshall P, Morales A, Surridge D. Diagnostic significance of penile erections during sleep. *Urology* 1982; 20: 1-6
64. Diedrich GK, Stock W, & LoPiccolo J et al. A study on the mechanical reliability of the Dacomed Snap Gauge: implications for the differentiation

65. Diokno AC, Brown MB and Herzog R. Sexual function in the elderly. *Arch Intern Med* 1990; 150:197–200
66. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates results from the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Urology* 1994;151:54-61
67. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav.* 1993;22:51-8
68. Malmsten UG, Milsom I, Molander U et al. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: an epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997; 158: 1733-7
69. Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, et al. Erectile dysfunction in general medical practice: prevalence and clinical correlates. *Int J Impot Res* 2000; 12: 1-5
70. Janssen E; John Bancroft In Janssen. *The Dual Control Model: The Role of sexual inhibition & excitation in sexual arousal and behavior. The Psychophysiology of Sex.* Bloomington, IN: Indiana University press (2007)
71. Hartmann U, Heiser K, Ruffer-Hesse C, et al. Female sexual desire disorders: Subtypes, classification, personality factors and new directions for treatment. *World Journal of Urology* 2002; 20: 79–88
72. Laumann EO, Paik A, & Rosen RC. Sexual dysfunctions in the United States: Prevalence and predictors. *Journal of the American Medical Association* 1999; 281:537–44
73. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF: Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology* 1993; 42: 468-81
74. Eardley I, Kirby R: Neurogenic impotence. In: Kirby RS, Carson CC, Webster GD, ed. *Impotence: Diagnosis and Management of Male Erectile Dysfunction*, Oxford: Butterworth-Heinemann; 1991:227-231

75. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492-7
76. Finkle AL, Taylor SP. Sexual potency after radical prostatectomy. *J Urol* 1981;125:350-2
77. Yeager ES, Van Heerden JA. Sexual dysfunction following proctocolectomy and abdominoperineal resection. *Ann Surg.* 1980;191:169-70
78. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol.* 1990;143:538-43
79. Rowland DL, Greenleaf WJ, Dorfman LJ and Davidson JM. Aging and sexual function in men. *Arch Sex Behav* ;22:545-57
80. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J. Int. Med.* 1993; 8: 517-21
81. Graham CW, Regan JB. Blinded clinical trial of testosterone enanthate in impotent men with low or low-normal serum testosterone levels. *Int. J. Impotence Res.* 1992; 4: 144
82. Mills TM, Lewis RW. The role of androgens in the erectile response: A 1999 perspective. *Mol Urol* 1999; 3: 75-86
83. Reilly CM, Stopper VS, Mills T. Androgens modulate the  $\alpha$ -adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. *J Androl* 1997;18: 26-31
84. Ruzbarsky V, Michal V. Morphologic changes in the arterial bed of penis with aging: relationship to the pathogenesis of impotence. *Invest Urol* 1977; 15: 194-9
85. Shabsigh R, Fishman IJ, Schum C, and Dunn JK Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology* 1991; 38: 227-31
86. Andersen KV, Bovim G. Impotence and nerve entrapment in long distance

87. Rajfer J. The Aging Penis: What is it trying to tell us? *Transl Androl Urol* 2012; 1: 58-60
88. Lacono B, Barra S, De Rosa G, et al. Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by Peyronie's disease with or without erection dysfunction. *J Urol* 1993; 150: 1806-9
89. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Glucose and aging. *Sci Am.* 1987; 256: 90
90. Sattar AA, Salpigidis G, Vanderhaeghen JJ, et al. Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: relation and function. *J Urol.* 1995;154:1736
91. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, et al. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol.* 1995;153:826
92. Fan SF, Brink PR, Melman A, et al. An analysis of the Maxi-K<sup>+</sup> (KCa) channel in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol.* 1995;153:818
93. Junemann KP et al. The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. *Urological Research* 2003; 19: 271-5
94. Azadzoï KM, Goldstein I, Siroky MB, et al. Mechanisms of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 160: 2216-22
95. Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, et al. Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. Studies on a rabbit model. *Am J Physiol* 1991;260:1590
96. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoï K, et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989;320:1025
97. Azadzoï KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol*

98. Hirshkowitz M, Karacan I, Rando KC, et al. Diabetes, erectile dysfunction and sleep-related erections. *Sleep* 1990; 13:53
99. Schiavi RC, Schreiner-Engel P. Nocturnal penile tumescence in healthy aging men. *Journal of Gerontology* 1988; 43, M 146-50
100. Kaiser FE, Viosca SP, Morley JE, et al. Impotence and aging: clinical and hormonal factors. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 511-9
101. Garban H, Marquez D, Cai L, et al. Restoration of normal adult penile erectile response in aged rats by long-term treatment with androgens. *Biol Reprod* 1995; 53: 1365-72
102. Wang R, Higuera TR, Sikka SC, et al. Penile erections induced by vasoactive intestinal peptide and sodium nitroprusside. *Urol Res* 1993;21: 75-8
103. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoi K, et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989; 320:1025
104. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999; 43: 658
105. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 1991;145:759
106. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 2222
107. Nogués MA, Starkstein S, Dávalos M, et al. Cardiovascular reflexes and pudendal evoked responses in chronic haemodialysis patients. *Funct Neurol.* 1991; 6: 359-65

108. Broderick, JP, Adams W, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 905-15
109. Nayal W, Schwarzer U, Klotz T. Penile oxygen pressure during cycling. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1999; 31, S107
110. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertensive Study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29:8-14
111. Nelson JC, Charney DS. The symptoms of major depressive illness. *Am J Psychiatry*. 1981;138:1-13
112. Montejo-González AL, Liorca G, Izquierdo JA, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *Journal of Sex and Marital Therapy* 1997; 23:176-94
113. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on Sexual Function: A Critical Review. *Journal of clinical psychopharmacology* 1999; 19: 67-85
114. Nurnberg HG, Hensley PL, Lauriello J, et al. Sildenafil for women patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychiatr Serv* 1999;50: 1076-107
115. Ullet GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: Mechanism and clinical application. *Biol Psychiatry* 1998;44:129-38
116. Bensky D. Introduction to Chinese Medicine. In: O'Connor J and Bensky D, editors. *Acupuncture*. Washington: Easland; 1988. p.1-30
117. T.C. Sağlık Bakanlığı. Akupunktur Tedavi Yönetmeliği. *Resmi Gazete* 17.9.2002; 24879

118. Erengül A. Akupunktur Tedavisinin Ana Hatları, Akupunktur Uygulaması. Akupunktur Dergisi. 1992; 14: 4-7
119. Evans D. Acupuncture. In: Prithvi Raj P, Editor. Practical management of pain. St Louis: mosby; 2000, p. 815-23
120. Kalyon TA, Akupunktur ve Ağrı. Türkiye Klinikleri, Fiziksel Tıp ve rehabilitasyonda Ağrı ve Tedavisi Özel Sayısı 2005;1:53-9
121. Çevik C. Akupunkturun bilimsel temelleri. In: Medikal Akupunktur. Ankara: 2001;25-39
122. Cheng Xinnong. Chinese Acupuncture and Moxibustion. 1st edition. Beijing: Foreign Language Pres, 1987, p. 1-108
123. Tracey KJ. The inflammatory reflex. Nature 2002; 420: 853–9
124. Çevik, C. Medikal Akupunktur, Promat A.Ş., Ankara. 2001 S: 19-135
125. Gaynor, J.S. Acupuncture for management of pain. Vet Clin North Am Small Anm Pract 2000; 30: 875- 84
126. Chen Z, Hendner J, Hedner T. Substance P induced respiratory excitation is blunted by delta-receptor specific opioids in the rat medulla oblongata. Acta Physiol Scand 1996;157:165-73
127. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 552-63
128. Takeshige C, Nakamura A, Asamoto S, Arai T. Positive feed- back action of pituitary beta endorphin on acupuncture analgesia afferent pathway. Brain Res Bull 1992;27:37-44
129. Jin HO, Zhou L, Lee KY, et al. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta endorfin and somatostatin. Am J Physiol 1996; 271:6524-30

131. Pan B, Castro-Lopes JM, Coimbra A. Activation of anterior lobe corticotrophs by electroacupuncture or noxious stimulations in the anaesthetized rat, as shown by colocalization of fos protein with ACTH and  $\beta$ -endorphin and increased hormone release. *Brain Res Bull* 1996;40:175-82
132. Malizia E, Andreucci G, Paolucci D, et al. Electroacupuncture and peripheral beta endorphin and ACTH levels. *Lancet* 1979;2:535-6
133. Pomeranz B, Cheng R, Law P. Acupuncture reduces electrophysiological and behavioral responses to noxious stimuli: Pituitary is implicated. *Exp Neurol* 1977;54:172-8
134. Sezen K. Akupunktur Teorik ve Pratik 2002 s:39
135. Khansori DN, Murgu AJ, Golt PW. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today* 1990;11:170-5
136. Jankovic B. Neuroimmunomodulation from phenomenology to molecular evidence. In: Fabris N, Markovic B, Spector N, Jankovic B, editors. *Neuroimmunomodulation: The state of the art*. New York: The New York Academy of Sciences; 1994. p.1-38
137. Yu Y, Kasahara T, Sato T, et al. Enhancement of splenic interferon-gama, interleukin-2, NK cytotoxicity by S36 acupoint acupuncture in F344 rats. *Jpn J Physiol* 1997;47:173-8
138. Millar DB, Hough CJ, Mazorow DL, et al. Beta endorphin's modulation of lymphocyte is done, donor and time dependent. *Brain Behav Immun* 1990;4:232-42
139. Agrawal AL, Marda SP. *Introduction to acupuncture*, London, 1984; p:20-21
140. WHO-Guidelines for clinical research on acupuncture 2000 Washington
141. Melzack R, Stillwell DM, Fox EJ. Trigger points and acupuncture points for pain correlation and implication. *Pain* 1977;3:3-23

142. Liao SJ. Acupuncture points: coincidence with motor points of skeletal muscles. Arch Phys Med Rehabil 1975;56:550
143. Frenkel M, Frenkel J. Oculomotor nerve palsy treated with acupuncture. Altern Ther Health Med 2002;8:118-20
144. Li WD, Du Z, Fang ZQ. On safe needling manipulation and the anatomic structure of Fengfu point. J Acup 1997;8:505-6
145. Kho H, Robertson EN. The mechanisms of acupuncture analgesia: review and update. Amer J Acupuncture 1997;25: 261-81
146. Shang C. Singular point organizing center and acupuncture point. American J Chinese Med 1989;17:119-27
147. Leonhardt H. Fundamentals of electroacupuncture according to voll. 1th ed. Uelzen: Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH;1980
148. Tekeoğlu İ. Akupunktur noktalarının elektrofizyolojik ve histolojik özellikleri. İçinde: Tekeoğlu İ, editör. Temel Akupunktur İstanbul 1987. p.45-52
149. Ambronn G, Petermann U, Werner L. Ohrakupunktur in der Tiermedizin, Sonntag, Stuttgart- Germany. 2000; S: 2-77
150. Gülanber, E.G. Veteriner Hekimlikte Akupunktur ve Akupunktur Uygulamaları: Doktora Tezi, İstanbul. 1994;S: 2-80
151. Haltrecht, H. Veterinary Acupuncture. Can Vet J 1999;40: 401-403
152. Altman, S. An Introduction to Acupuncture for Animals. Chan's Corporation, USA. 1081;S: 1307-1312
153. Bossut DFB, Stromberg MW, Malven PV. Electroacupuncture induced analgesia in dog. Am J Vet Resc 1986; 47: 669-76
154. Yizhen J, Aurikular Acupuncture, It's Mechanism and Application, Brith. J.Acup. 1992;15:2-9

156. Eskinazi D, Hoffman FA. Progress in complementary and alternative medicine; Contribution of the National Institutes of Health and Food and Drug Administration. *J Altern Complement Med* 1998;4:459-67
157. Chu DW, LeeDT, Chan TT, et al. Acupuncture anesthesia in inguinal hernia repair *Anz J Surg* 2003;73:125-7
158. Taquchi A, Sharma N, Alie SZ, et al. The effect of auricular acupuncture an anesthesia with disflurane. *Anaesthesiol* 2002;57:1159-63
159. Akca O, Sessler DL. Acupuncture A useful complement of anesthesia? *Minerva Anesthesiol* 2002;68:147-51
160. MacPherson H, White A, Cummings M, et al. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture; The STRICTA recommendations. *Complement Ther Med* 2001;9:246-9
161. White AR, Flishie J, Cummings M. Clinical trials of acupuncture; Consensus recommendations optimal treatment, sham controls and blinding. *Complement Ther Med* 2001;9:237-45
162. Aydın S, Ercan M, Caşkurlu T, et al. Acupuncture and hypnotic suggestions in the treatment of non-organic male sexual dysfunction. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 271-4