

**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

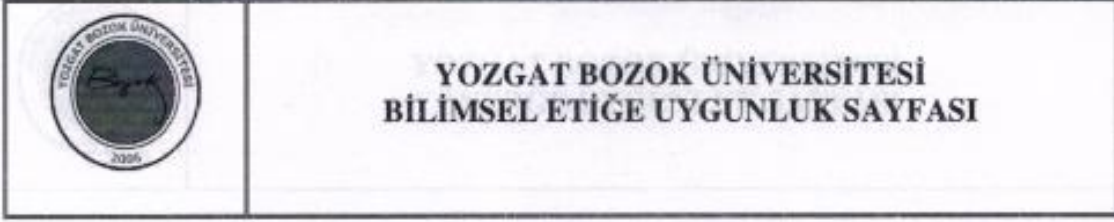
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hami ERTAŞ

EREKTİL DİSFONKSİYON VE HOMOSİSTEİN İLİŞKİSİ

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN**

YOZGAT 2019



**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

HAMİ ERTAŞ





YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
YÖNERGE UYGUNLUK SAYFASI**

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
T.C.

**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

“EREKTİL DİSFONKSİYON VE HOMOSİSTEİN İLİSKİSİ” adlı Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı yüksek lisans tezi, Yozgat Bozok Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi 'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Hami ERTAŞ

İmza

Danışman

Doç. Dr. Ayşe Yeşim Göçmen

İmza

.....
Ana Bilim Dalı Başkanı

İmza

Prof. Dr. Yalçın ARAL
Enstitü Müdürü

Prof. Dr.
Müdür



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TEZ ONAY FORMU

EREKTİL DİSFONKSİYON VE HOMOSİSTEİN İLİŞKİSİ

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 90110516004 numaralı öğrencisi Hami ERTAŞ 'ın hazırladığı "**EREKTİL DİSFONKSİYON VE HOMOSİSTEİN İLİŞKİSİ**" başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 10/09/2019 Salı günü saat 11.30'da yapılmış, tezin onayma oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Başkan

: **Doç. Dr. Ayşe Güler**

Jüri Üyesi
(Danışman)

: **Ayşe ÇANKIRIOĞLU**

Jüri Üyesi

: **Ceylan HEPOKAR**

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun **14/09/2019** tarih ve **043/b** sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yalçın ARAL
Enstitü Müdürü

Prof. Dr.
Müdür

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

EREKTİL DİSFONKSİYON VE HOMOSİSTEİN İLİŞKİSİ

Hami ERTAŞ

Amaç: Homosistein seviyesinin erektil disfonksiyon (ED) hastalığında önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda ED tanısı konmuş hastalardan alınan serum örneklerinde glukoz, folik asit, vitamin B12, kolesterol, estradiol, prolaktin, total testosteron ve homosistein düzeylerinin ölçülmesi ve ED ile ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Metot: Çalışmaya 25-65 yaş arası gönüllü 80 erkek katılması planlanmıştır. Gönüllü prospektif olarak; ED'si olmayan Kontrol (Grup-1), ED tanısı konmuş (Grup-2), olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılmıştır. Grupların ED sınıflaması Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi (International Index of Erectile Function –IIEF) sorgulama formu ile yapılmıştır. ED ile ilgili komorbiditesi olan ya da ED nedeni olabilecek cerrahi girişim öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm gönüllülerde serum glukoz, folik asit, vitamin B12, kolesterol, estradiol, prolaktin, total testosteron, homosistein ve ED ile ilişkili olabilecek diğer parametrelerin ölçümü yapılmıştır. Sonuçlar SPSS 23,0 programı ile karşılaştırırken iki grup arasında ölçülen parametreler düzeyleri arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunup bulunmadığına bakılmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar SPSS 23,0 programı ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda grup-1 ve grup-2 arasındaki glukoz, folik asit, vitamin B12, kolesterol, estradiol, prolaktin, total testosteron ve homosistein düzeyleri karşılaştırılmıştır. ED grubunda vitamin B12, folik asit, estradiol, prolaktin, total testosteron ve homosistein düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç: Homosistein ve erektil disfonksiyon arasında önemli bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz. Fakat yapılan bu çalışma daha geniş bir grup ile daha kapsamlı olarak tekrarlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Erektile Disfonksiyon, Homosistein, Folik asit, Vitamin B12, Estradiol.

ABSTRACT

Master's Thesis

THE RELATIONSHIP BETWEEN ERECTILE DYSFUNCTION AND HOMOCYSTEINE

Hami ERTAŞ

Objective: Homocysteine levels are thought to play an important role in erectile dysfunction (ED) disease. The aim of this study was to measure glucose, folic acid, vitamin B12, cholesterol, estradiol, prolactin, total testosterone and homocysteine levels and to determine the relationship between erectile dysfunction

Methods: 80 volunteer men between 25-65 years of age were planned to participate in the study. Patients prospectively; were divided into two groups: patients without ED, Group 1 (Control group) and those with ED, Group 2. The ED classification of the groups were done by using the International Index of Erectile Function (IIEF) inquiry form. Patients with any comorbidity related to ED or patients who underwent surgical intervention related to postoperative ED development were exclude from the study. Serum glucose, folic acid, vitamin B12, cholesterol, estradiol, prolactin, total testosterone and homocysteine and all other parameters associated with ED were measured in all patients. The data obtained from the study was compared in the statistical program SPSS 23,0 and the difference between the two groups was evaluated.

Results: In our study, glucose, folic acid, vitamin B12, cholesterol, estradiol, prolactin, total testosterone and homocysteine levels were compared between group-1 and group-2. Vitamin B12, folic acid, estradiol, prolactin, total testosterone and homocysteine levels of ED patients were increased significantly.

Conclusion: We can say that there is a significant relationship between homocysteine and erectile dysfunction. However, this study should be repeated more extensively with a larger group.

Keywords: Erectile Dysfunction, Homocysteine, Folic acid, Vitamin B12, Estradiol.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

YÖNERGE UYGUNLUK SAYFASI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
TEZ ONAY FORMU	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ÖNSÖZ	xiii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erektıl Disfonksiyon	3
2.2. Erektıl Disfonksiyon Sınıflandırması	3
2.2.1. Organik ED	3
2.2.2. Psikojenik ED.....	3
2.2.3. Karma (Organik ve Psikojenik) ED	4
2.3. Erektıl Disfonksiyon Prevalansı	4
2.4. Ereksiyon Fizyolojisi	7
2.5. Ereksiyon Fazları.....	9
2.5.1.Dolum evresi.....	9
2.5.2.Tümesans evresi.....	10
2.5.3. Tam ereksiyon.....	10
2.5.4. Rijid ereksiyon	10
2.5.5. Ejakülasyon ve detümans	10
2.6. Ereksiyon Nörofizyolojisi.....	10
2.7. Erektıl Disfonksiyonun Derecelendirilmesi	11
2.8. Erektıl Disfonksiyonun Risk Faktörleri	12
2.8.1. Yaşam tarzı faktörleri ve diyabet	12
2.8.2.Kalp damar hastalığı.....	13
2.8.3. Psikojenik faktörler	14

2.8.4. İlişki faktörleri	14
2.8.5. Sigara kullanımı.....	15
2.8.6. Hipertansiyon.....	16
2.8.7. Ortaya çıkan risk faktörleri	16
2.9. Erektıl Disfonksiyonda Tanı ve Teşhis	17
2.10. Erektıl Disfonksiyonda Tedavi.....	18
2.11. Penisin Anatomisi	19
2.12. Penisin Arterleri	21
2.12.1. Arteriyel dolaşım	21
2.12.2. Venöz drenaj	22
2.12.3. İnnervasyon.....	23
2.13. Homosistein	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Evren ve Örneklemi	28
3.2. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri.....	28
3.3. Araştırma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	28
3.4. Kullanılan Kitler ve Malzemeler.....	28
3.5. Kullanılan Cihazlar	29
3.6. Kanların Toplanması	29
3.7. Biyokimyasal Analizör ve Mikro Elisa Sistemi.....	30
3.8. Homosistein Elisa Kiti Analizi ve Kit İçeriği	32
3.9. Test Prensipleri.....	33
3.10. Örnek Hazırlama	33
3.11. İstatistiksel Analiz	35
3.12. Tipik Veri	35
4. BULGULAR	36
4.1. Homosistein ELISA Analizi.....	41
4.2. ED ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon İlişkisi.....	42
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8.EKLER	56

EK 1. Etik Kurul Raporu	56
9.ÖZGEÇMİŞ	58



TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Çalışılan cihazlar ve çalışılan test parametreleri	29
Tablo 2. Uluslararası erektil işlev formu	31
Tablo 3. Homosistein Elisa Kiti İçeriği	32
Tablo 4. Standart çözeltilerin Seyreltilmesi.....	34
Tablo 5. Araştırma gruplarının ortalama yaşı ve BKİ değeri	36
Tablo 6. IIEF (Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi) Skorları	37
Tablo 7. ED Grubu ile Kontrol Grubunun Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 8. ED ve Biyokimyasal Parametreler arasındaki korelasyon tablosu.....	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Yaşla birlikte erektil disfonksiyon prevalansının artması (results from the European Male Ageing Study (EMAS) J Sex Med.2010;7:1362–1380).....	5
Şekil 2. Penis düz kas kasılması- sarkık durum (Dean ve Lue 2005).	8
Şekil 3. Penis düz kas gevşemesi- dik durum (Dean ve Lue 2005)	9
Şekil 4. Penisin anatomik yapısı. (From Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;13:10-23.).....	20
Şekil 5. Penisin arteriyel beslenmesi (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology).....	22
Şekil 6. Penisin nöral inervasyonu ve vasküler yapısı (From Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy).....	23
Şekil 7. Homosisteinin yapısı.....	24
Şekil 8. Homosistein Kimyasal metabolizması.....	25
Şekil 9. Dilüsyon gradyeni standart referansları	34
Şekil 10. Homosistein elisa kiti standart eğrisi	35
Şekil 11. Kontrol ve ED grubu hastalar arasındaki yaşa göre dağılım grafiği.....	37
Şekil 12. Kontrol ve ED hasta grupları arasında Glukoz düzeyleri	38
Şekil 13. Kontrol ve ED hasta grupları arasında Prolaktin düzeyleri	39
Şekil 14. Kontrol ve ED hasta grupları arasında total testosteron düzeyleri.....	39
Şekil 15. Kontrol ve ED hasta grupları arasında estradiol düzeyleri	40
Şekil 16. Kontrol ve ED hasta grupları arasında folik asit düzeyleri.....	40
Şekil 17. Kontrol ve ED hasta grupları arasında vitamin B12 düzeyleri	41
Şekil-18 Hasta grubu ile kontrol grubunun homosistein değerlerinin karşılaştırılması. 41	41

KISALTMALAR DİZİNİ

ED	: Erektıl Disfonksiyon
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
MMAS	: Massachusetts Male Aging Study
HHcy	: Hiperhomosisteinemi
HCYS	: Homosistein
NIH	: The National Institutes of Health
VIP	: Vazoaktif İntestinal Poliipeptid
GMP	: Guanozin Monofosfat
CGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
cATP	: Siklik Adenozin Trifosfat
IIEF	: International Index of Erectile Function
CBS	: Cystathionine Beta Synthase
BHMT	: Betain-Homosistein Metil Transferaz
MS	: Metiyonin Sentaz
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
5-metil THF	: 5-Metil Tetrahidrofolat
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
DDAH	: Dimetilaminohidrolaz
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
IL-8	: İnterlökin-8
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
SAM	: S-Adenozil Metiyonin

SAH : S-Adenozil Homosistein

EFS : Electrical Field Stimulation



ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda destek gördüğüm önemli bilgileri ve tecrübeleriyle bana yol gösterip, her zaman yanımda olan saygı değer danışman hocam sayın Doç. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN'e, araştırmamız boyunca bizden her türlü yardımını esirgemeyen saygı değer hocam Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Ayşen CANIKLIOĞLU, Üroloji Kliniğinden Dr. Öğr. Üyesi Ünal ÖZTEKİN ve Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalından Ceylan HEPOKUR'a teşekkür eder, onları saygıyla selamlarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca tüm sabrı ve sevgisiyle hayatımı kolaylaştıran ve umutsuzluğa düştüğüm her an beni yalnız bırakmayan canım eşim Gamze Ertaş'a ve bu günlere gelmem için elinden geleni yapan, her kararımdayanımda olan ve dualarını eksik etmeyen annem Gülcan Ataman'a ve destekleriyle her daim yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Sema Mısır hocama ve Dr. Necati ÖZPINAR abime sonsuz teşekkür ederim.

Hami ERTAŞ

Yozgat-2019

1.GİRİŞ

Eretil disfonksiyon (ED), tatmin edici cinsel aktiviteye izin vermek için ereksiyon sağlama ve sürdürmede yetersizliktir. ED dünyada 150 milyondan fazla insanı etkileyen büyük bir sağlık problemidir. ED, yaş artışına bağlı olarak artmakta hem hastanın kendisinde hem de partnerinde yaşam kalitesini etkileyen psikolojik ve sosyolojik derin etkiler bırakmaktadır.

1980'lere kadar ED etiyolojisinin öncelikle psikojenik olduğu düşünölmekteydi. Bununla birlikte, araştırma teknikleri geliştikçe, etiyolojiye organik katkılar, ED'li erkeklerin % 80'inde belgelenmiştir. ED'nin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin ilk endikasyonları çeşitli çalışmalarda yapılmıştır. 1948'de Kinsey ve ark. erkek cinsel davranışına ilişkin en geniş popölasyon tabanlı normatif veri kaynağını oluşturdu (Kinsey,Pomeroy ve Martin,1948). 15871 erkek ankete katılmış olup bunların yaşla birlikte cinsel aktivite ve eretil fonksiyonlarda azalma olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada, çıkarılan bulguların uygulanabilirliği sosyal ve tıbbi açıdan büyük ölçüde mevcut durumdan farklıydı.

Eretil disfonksiyon,nörolojik, psikojenik, vasküler, ürogenital ve hormonal anormallikler sonucu gelişmektedir. ED erkek popölasyonunda en sık görölen hastalıklardan biridir. Massachusetts Male Aging Study (MMAS) verilerine göre kırk ile yetmiş yaş arasındaki sıklığı %52 olarak saptanmıştır (Akkus ve diğlerleri, 2002). Ülkemizde aynı yaş grubundaki ED prevelansı %69 olarak saptanmıştır (Gratzke ve diğlerleri, 2010).

Nöral ve vasküler fonksiyonların koordineli hareketi penis ereksiyonu için gereklidir. Yetersiz fiziksel aktivite ve obezite, sigara, aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, depresyon ve antidepressif ilaçlar ED'da rol oynayabilir (Rosen, ve diğlerleri, 2009).

Penil ereksiyon, sağlam bir endotel gerektiren vasküler bir olaydır. Bu nedenle hem endotelyal disfonksiyon hem de ED'nin patogenezi, endotelyal nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunun ve aktivasyonunun azalmasıyla yakından ilgilidir (Inman, Sauver ve Jacobson, 2009). NOS'un önemli bir regölatörü olan hiperhomosisteinemi (HHcy), endotele bağımlı Nitrik oksit (NO) oluşumu üzerinde belirgin bir inhibitör

etkiye sahiptir (Thompson ve diğeri, 2005) ve ED için yeni bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir

İlginç bir şekilde folik asit,NO ve homosistein (Hcys) metabolizmasında önemli bir rol oynar. Bu durum folik asit'in ED mekanizması ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Clark, Fox ve Grandy,2007). Bununla birlikte, ED hastalarında serum glukoz, folik asit, vitamin B12, kolesterol, estradiol, prolaktin, total testosteron ve homosistein seviyeleri ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle çalışmamızda ED tanısı konmuş ve ED olmayan hastalardan alınan serum örneklerinde glukoz, folik asit, vitamin B12, kolesterol, estradiol, prolaktin, total testosteron ve homosistein düzeylerinin ölçülmesi ve ED ile ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erektıl Disfonksiyon

ED bir erkeğin penetrasyonla cinsel aktiviteye izin veren bir ereksiyonu elde edememesi veya muhafaza edememesidir. ED, tatmin edici cinsel aktiviteye izin verecek bir ereksiyonu sağlama ve sürdürmede yetersizlik olarak tanımlanabilir. Psikolojik, nörolojik, hormonal, arteriyel veya kavernozaal bozukluklardan veya bu faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir. Hastaların ve eşlerinin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilmektedir.

ED, hastaların kaliteli bir yaşam sürdürmesini olumsuz yönde etkilemekte, psikolojik ve sosyal yönden derin etkiler bırakabilmektedir.

2.2. Erektıl Disfonksiyon Sınıflandırması

En yalın biçimiyle ED, 3 grupta sınıflandırılmaktadır (Banet ve Melman, 1995).

- a) Organik ED
- b) Psikojenik ED
- c) Karma (Organik ve psikojenik) ED

2.2.1. Organik ED

Organik ED vücudun damar yapısı, sinirsel yapılar, hormonal veya kavernozaal bozukluklar ya da lezyonlarla ilişkilidir. ED hastalı mevcut erkeklerin ortalama %78'inde psikolojik etkenlerle birlikte veya tek başına organik etkenler mevcuttur (Anderson ve Wagner, 1995). Organik ED olan hastalarda eğer travma öyküsü mevcut değil ise, genellikle yaşın artışına bağlı olarak ve diğer farklı hastalıklarla birlikte damar yolu fonksiyonlarının bozulması ile ilişkilidir (Lue, 2007).

2.2.2. Psikojenik ED

Eski tarihlerde ED şikayetleri ile başvuru yapan hastaların büyük bir çoğunluğuna psikojenik etkenlerin neden olduğu düşünölmekteydi. Zaman içerisinde gelişen tanı yöntemlerinin uygulanmasıyla birlikte hastaların %10-30'unun nedeninin

psikojenik oldukları gözlenmiştir (JAMA, 1993). Psikojenik ED hastalarının daha fazla genç hastalarda olduğu izlenmiştir. Buna bağlı olarak etkilenen hastaların %10'u kadari elli yaş ve üzerindedir. Eşler arasında cinselliğin kaybı, partnerler arası soğukluk, eşler arasındaki iletişimin azalması, yetersiz cinsel bilgi ve ilişki sırasındaki performans Psikojenik ED nedenleri olarak sayılmaktadır. (Lue, 2007).

2.2.3. Karma (Organik ve Psikojenik) ED

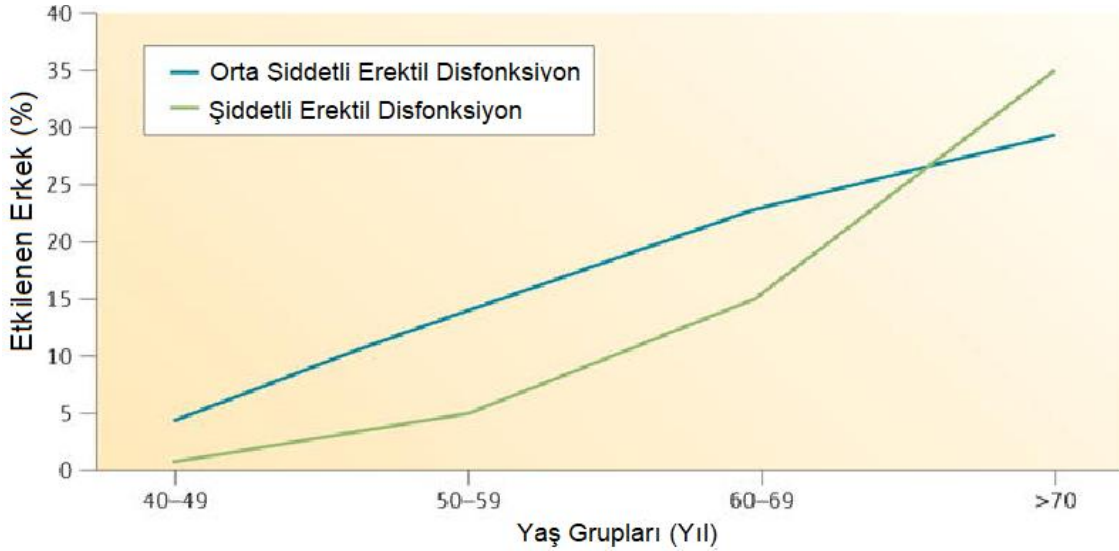
Hem organik hem de psikojenik ED bazı hastalarda birlikte görülmektedir. Bunlara etken olarak kronik hastalığı bulunan kişilerde organik ED'ye neden olurken diğer taraftan ED'nin hastaya getirmiş olduğu kaygı ve ruhsal çöküntü psikojenik neden oluşturmaktadır. (Anderson ve Wagner, 1995)

2.3. Erektile Disfonksiyon Prevalansı

Yapılan literatür taramalarında insidans çalışmalarının yeterli olmadığı görülmüştür. Bunun yanı sıra hastalıkla ilgili oldukça fazla prevalans çalışması mevcuttur. Bu prevalans çalışmaları incelendiğinde bir çoğunun hastalığın öyküsünü içeren anket uygulamaları ile ED'nin sınıflandırıldığı görülmüştür. Bununla birlikte ED şikayeti olan hastaların doktora başvuru oranları düşünüldüğünde bu verilerin çok güvenilir olmadığı düşünülmektedir. Danimarka'da yaşayan 51 yaş ve üzerindeki 431 erkeğe yapılmış olan bir çalışmada %40'ında farklı seksüel sorunlar olmasına rağmen yalnızca %5'inin bu sebeple hekime başvurduğu belirlenmiştir (Montague, Barada ve Belker, 1996).

Farklı ülkelerde yapılmış epidemiyolojik çalışmalar ED prevalansına yönelik verileri elde etmeye yaramıştır. Tarih boyunca ilk geniş çaplı ED çalışması Massachusetts Male Aging Study Boston'da yapılmıştır. ED prevalansı %52 olarak saptanmıştır.

Kapsamlı olarak ilk epidemiyolojik araştırma 1948 yılında Kinsey ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, 40 yaşında olan 50 erkekte sadece birinde, 65 yaşında olan 4 erkekte birinde ED görüldüğü tespit edilmiş ve ED'nin yaş ile arttığı görülmüştür. (Şekil-1)



Şekil 1. Yaşla birlikte erektil disfonksiyon prevalansının artması (results from the European Male Ageing Study (EMAS) J Sex Med.2010;7:1362–1380).

Avrupa Erkek Yaşlanma Çalışması verileri, erektil disfonksiyonun yaşla arttığını göstermektedir. Önemli olarak, şiddetli erektil disfonksiyon prevalansı (1-7 uluslararası erektil fonksiyon skoru indeksi olarak tanımlanır), 60 yaşın üzerindeki erkeklerde orta dereceli erektil disfonksiyondan (8-11 skor) daha dik bir oranda artar.

McCulloch ve ark. anketlerin kullanıldığı prospektif bir çalışmada, erkek diyabetik popülasyondaki ED insidansını değerlendirdi; 541 diyabetik erkeğin 190'ında (% 35) ED vardı. ED ile en önemli beş ilişki yaş, retinopati, semptomatik periferik nöropati, insülin veya oral hipoglisemik ajanlarla tedavi ve semptomatik otonomik nöropati idi. Diyabetin süresi, iskemik kalp hastalığının varlığı, nefropati ve zayıf diyabetik kontrolün de diyabetik ED ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (McCulloch, Campbell, Wu, Prescott ve Clarke,1980).

Virag ve ark. retrospektif bir çalışmada, ED'li 440 erkeği değerlendirdiler ve diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içmenin arteriyel iktidarsızlık için bağımsız risk faktörleri olduğunu saptamışlardır (Virag, Bouilly ve Frydman, 1985).

Shabsigh ve ark. ED'li 132 erkeğin prospektif bir çalışmasında, sigara, DM ve hipertansiyon gibi üç vasküler risk faktörünü ve vaskülojenik iktidarsızlığa etkilerini incelemiştir. Vasküler fonksiyonu papaverin enjeksiyonu ve penil dupleks ultrasonografi kullanılarak değerlendirmişlerdir. Bunlar, vasküler risk faktörlerinin sayısı arttıkça, penil vasküler bozulmada önemli bir artış göstermiştir (Shabsigh, Fishman ve Schum, 1991)

Wei ve ark. prospektif bir çalışmada 4 yıla kadar takip edilen ED'si olmayan 3250 erkeği değerlendirmişlerdir. ED'si gelişenlerde, yüksek total kolesterol (total kolesteroldeki her 1 mmol / L artış, 1.32 kat daha fazla ED riski ile ilişkili) ve düşük konsantrasyonda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL konsantrasyonu) (HDL'deki her 1 mmol / L düşüş, 2.6 kat daha fazla ED riski) ile ilişkilendirilmiştir. HDL, ED için önemli risk faktörleri olarak bildirildi (Wei ve diğerleri, 1994).

Massachusetts Male Aging Study 1987-1989 ve 1995-1997 yıllarında yapmış olduğu çalışmalarında 1290 erkek arasındaki prevalans datalarına göre ED prevalansı 40-70 yaş erkeklerde sırasıyla ağır ED için %5.1'den %15'e, orta ED için %17'den %34'e artmış olarak, hafif ED içinse %17 oranında değişmemiş olarak bulunmuştur (Gupta, N, Herati ve Gilbert, 2015).

National Health and Social Life Survey'in yapmış olduğu geniş çaplı bir çalışmada 18-59 yaş aralığında bulunan 1410 erkeğin hem inançları yönünden hem de cinsel alışkanlıklarını değerlendirmişlerdir. National Health and Social Life Survey'in yapmış olduğu 1410 erkek üzerindeki çalışmasında ED prevalans oranları, 18-29 yaş için % 7, 30-39 yaş için % 9, 40-49 yaş için % 11, 50-59 yaş için % 18 olarak bildirilmiştir (Gandaglia ve diğerleri, 2014).

1993 yılında ABD 'deki yaklaşık 10-20 milyon erkeğin katıldığı ED prevalansının The National Institutes of Health (NIH)'in yayınlamış olduğu datalarında erkeklerin çoğunun özellikle şiddetli erektil disfonksiyonlu hastalar olduğu bildirilmiştir. Eğer az şiddetli erektil disfonksiyonlu bireyler de dâhil edilirse, bu

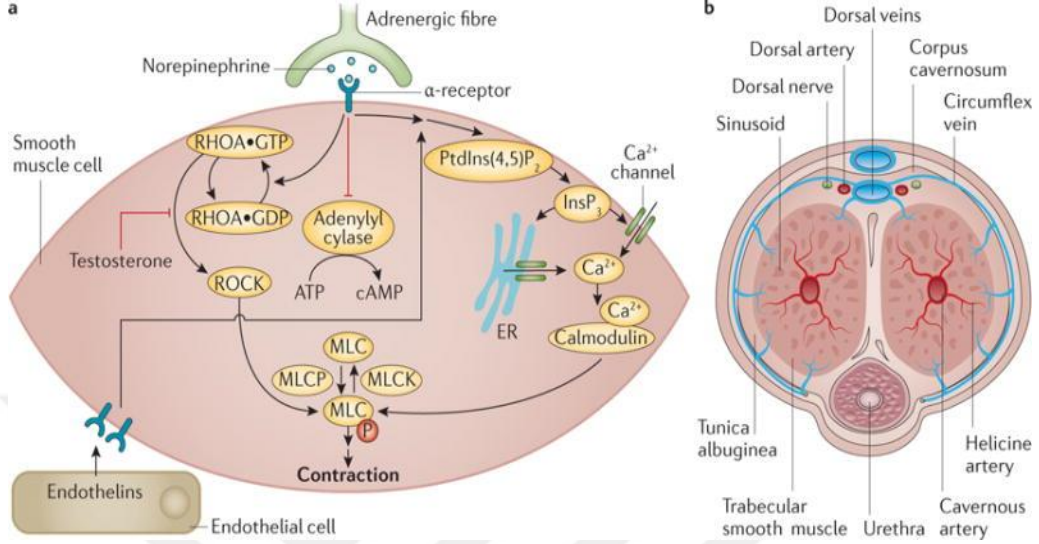
yaklaşık 30 milyona ulaşması beklenilmektedir (JAMA, 1993). Türkiye’ de yapılan çalışmalarda ED prevalansı toplum esaslı bir araştırma olup, bu çalışmada 1982 erkek çalışmaya alınmış ve uzmanlar tarafından yüz yüze yapılmış görüşmelerle anketler oluşturulmuştur. Bu çalışmada, ED’nin tüm derecelerinin prevalansı %69.2 olarak bulunmuştur (Akkus ve diğerleri, 2002). Son yıllarda ED üzerinde yapılan çalışmalarda dünya üzerindeki 152 milyondan fazla erkeğin hafif, orta şiddetli ve şiddetli derecede ED şikayeti olduğu gözlenmiştir ve bu sayı 2025 senesine gelindiğinde 320 milyondan fazla erkeği etkileyeceği tahmin edilmektedir (Ayta, McKinlay ve Krane, 1995) Bildirilen geri dönüşlere göre görülme sıklığı hem yöntem farklılıkları hem de çalışılan grupların yaş ve sosyoekonomik durumlarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

2.4. Ereksiyon Fizyolojisi

Eski dönemlerde erkek cinsel fonksiyon bozuklukları, ED hastalığı yaşa ve herhangi bir faktöre bakılmaksızın psikologların ve psikiyatristlerin ilgi alanlarında kalmıştır. Bunun en büyük sebeplerinden bir tanesi ise tanı, teşhis ve tedavinin çok fazla sayıda olmamasıdır. Son senelerde yapılan çalışmalarda ise ereksiyonun fizyolojisi hakkında bilgilerin artması ve tanıya ait yöntemlerin gelişmesi sonucunda 40 yaş ve üzeri erkeklerde ED nedenlerinin %85 oranında organik olduğunu belirtmişler ve buna bağlı olarak tedavi seçeneklerinin artması, ürologların konuyla ilgilenmesini sağlamıştır.

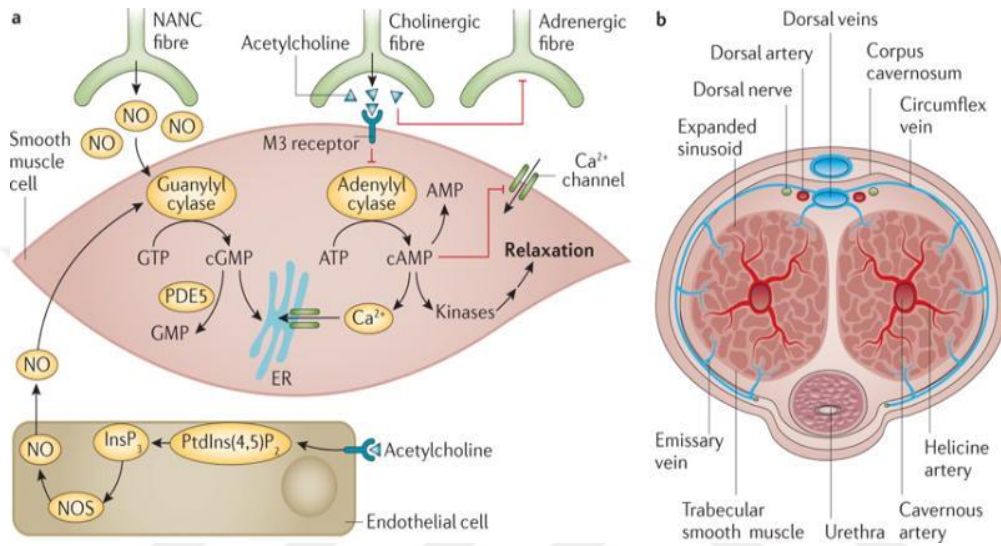
Penil ereksiyon, spinal, periferik ve santral sinir sistemiyle düz kaslar, endotel gibi lokal faktörlerin arasında ki etkileşimler sonucu gelişen hemodiamik bir olaydır. Penil Ereksiyonda kavernoza ve arteriyel düz kaslarla kollajen çatı arasındaki oran anahtar rol oynar.

Düz kas kasılması, adrenerjik (noradrenalin) kontrol, içsel myojenik kontrol ve endotel kaynaklı kasılma faktörlerinin (prostaglandin ve endotelinler) kombinasyonu ile düzenlenir. (Şekil-2)



Şekil 2. Penis düz kas kasılması- sarkık durum (Dean ve Lue 2005).

Cinsel uyarılma üzerine, adrenerjik ve kolinerjik olmayan sinir liflerinden NO ve parasempatik kolinerjik sinir liflerinden asetilkolin salındıktan sonra ereksiyon meydana gelir (**Şekil-3**). Takip eden sinyal yollarının sonucu artmış cGMP konsantrasyonları, hücre içi Ca^{2+} seviyelerinin azalması ve düz kas hücresi gevşemektedir.



Şekil 3. Penis düz kas gevşemesi- dik durum (Dean ve Lue 2005)

Düz kasların gevşemesi sonucu kan, corpora cavernosa'daki lacunar boşlukları doldurur. Bu durum subtunik venüllerin sıkışmasına neden olarak venöz çıkışı tıkar ve ereksiyon gerçekleşir. cGMP, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) ile hidrolize edildiğinde işlem tersine çevrilir. Bu işlemlerden herhangi biri kesintiye uğradığında erektil disfonksiyon oluşabilir.

2.5. Ereksiyon Fazları

2.5.1. Dolu evresi

Arter ve arteriyollerde genişlemeyle birlikte hem sistol hemde diastolde kan akımı artar, ancak penisin boyu uzadığı için intrakarvernozal basınç artmamıştır. Bu faz otuz saniyeyle bir dakika arasında sürer (Lue, 1992).

2.5.2. Tümesans evresi

Hızla gelen kan genişleyen sinüsoidlere dolarken subtunikal venler tunika albugineaya doğru itilerek ve genişleyen sinüsoidler arasında sıkışarak kapanmaya başlar. Tunika albugineayı delen perforan venler tunika içinde sıkıştır penis dorsumunda seyreden sirkumfleks venler de tunika albugineayı ve buck fasyası arasında sıkıştır. Basınç artığından dolayı bu evrede penise sadece sistolde kan girer (Lue, 1998).

2.5.3. Tam ereksiyon

İntrakavernozal basınç sistolik basıncın %85'ine ulaştığından dolayı penis koit içinde yeterli sertliğe ulaşır (Lue, 1998).

2.5.4. Rijid ereksiyon

İskiokavernoz kasların kasılmasıyla intrakavernozal basınç sistolik basıncın üzerine çıkar ve kaverno arter içerisinde kan akışı durur. Bu fazda penise kan girişi çıkışı olmaz (Lue, 1998).

2.5.5. Ejakülasyon ve detümans

Yapılan uyarıların kaybolması ile birlikte hemodinamik olaylar tam tersine döner.

2.6. Ereksiyon Nörofizyolojisi

Penil ereksiyon genital bölgeden gelen uyarılara karşı refleks, supraspinal merkezinden gelen uyarılara karşı psikojen veya REM uykusu sırasında oluşur. Refleks ereksiyon genital bölgeden temas ile oluşan uyarıların somatosensoriyel yolla S2-4 ereksiyon merkezine ulaşır otomatik motor yollarla düz kasa gelen uyarılarla refleks arkin tamamlanmasıyla olur (Slag, Moreley ve Elson, 1983). Psikojen ereksiyonlar oluşturma görevleri ise supraspinal merkezler sayesinde gerçekleşir. REM uykusu sırasında oluşan ereksiyonlar ponsun retiküler formasyonundan kaynaklanır. Nokturnal ereksiyonlar penisin erektil kapasitesini korumaya yönelik bir mekanizmadır.

Seksüel kontrol merkezi diensefalonda mevcut medial preoptik, anterior ve dorsal hipotalamik bölgedir. Bu bölgeler seksüel isteklendirme, davranış ve performans

ile ilgilidir (Anafarta, Baykara ve Baydinç, 1998). Bu bölgeden çıkan uyarı medulla spinalisteki parasempatik merkeze gelir. Daha sonra pudental sinir vasıtasıyla genital bölgeye ulaşır (Anafarta, Baykara ve Baydinç, 1972).

Asetilkolin, nikotinik reseptörler aracılığıyla Ganglionik ileti ve muskarinik reseptörler vasıtasıyla vasküler düz kas gevşemesi için gereklidir. Kolinerjik reseptörlerin varlığı insan kavernoöz düz kasında ve penil arter çevresinde gösterilmiştir (Bush, Aronson, Buga ve Rajfer, 1992). Asetilkolin ereksiyon sırasında endotelial hücrelerden NO salınımını yapar ve buna bağlı olarak ta düz kasların gevşemesine yol açmaktadır.

NO, vasküler endotelial hücrede NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (Knispel, Goessl ve Beckman, 1992). Nonadrenerjik- nonkolinerjik sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve vazodilatör intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin monofosfatı (GMP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür. Oluşan cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır (Rajfer, Aronson, Bush ve Dorey, 1992). Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E1 de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek, adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturur. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A'yı aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşer (Ignarro, Bush, Buga ve Wood, 1990). Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernoözal düz kaslar ve intrakavernoözal damarlar gevşer. Buna bağlı olarak kavernoözal düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernoözal sinüzoidlere kan dolmaya başlar ve ereksiyon oluşur. Buna karşın detümesans fazında adrenerjik aktivite ve endotelin-1 (ET-1) düz kas tonusunu artırır. Sinüzoidal düz kas kontraksiyonu ile birlikte sinüzoidler boşalır.

2.7. Erektile Disfonksiyonun Derecelendirilmesi

Seksüel ilgi, performans ve doyumun değerlendirilebilmesi için birçok sorgulama formu geliştirilmiştir. En çok kullanılan Rosen ve arkadaşları tarafından 1997 senesinde hazırlanan International Index of Erectile Function (IIEF) ve O'Leary ve arkadaşlarının 1995 yılında yapmış oldukları Brief Male Sexual Function Inventory olarak belirtilmiştir

IIEF anketi toplam 15 sorudan ve beş ana başlıktan oluşmaktadır. Bu başlıklar ED, orgazm fonksiyonu, seks arzusu, cinsel birleşme tatmini ve genel tatmindir. IIEF anketi klinik çalışmalar için maliyeti oldukça düşük olan bir yöntemdir. Rosen ve arkadaşları tarafından hekimlerin ofiste kolayca uygulayabilmeleri için IIEF-15'in 5 sorudan oluşan pratik hali geliştirilmiştir. IIEF-5'in ilk dört sorusu IIEF-15 ile aynıdır. Son soru ise cinsel ilişki tatminini yansıtmaktadır. Her soruya 1 ila 5 arasında bir puan verilerek toplam skora ulaşılmaktadır. Toplam skora göre ED 5-7 puan şiddetli, 8-11 puan orta, 12-16 puan hafif-orta, 17-21 puan hafif ve 22-25 puan normal olarak derecelendirilmektedir [40].

Ülkemizde 2007 yılında Turunç ve arkadaşları tarafından IIEF-5 Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerlilik çalışması yapılmıştır. IIEF ve diğer sorgulama yöntemlerinin zayıf yönü organik ve psikojenik ED arasında ayırım yapamamasıdır.

2.8. Erektile Disfonksiyonun Risk Faktörleri

ED da rol oynayan patogenetik faktörlerin tanımlanması, doğru tanı ve başarılı tedavinin temel taşıdır.

2.8.1. Yaşam tarzı faktörleri ve diyabet

Alkol ve sigara içme alışkanlıklarının sürekli olarak erektil işlevi etkilediği gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar miktar ve sigara içim süresi ve erektil disfonksiyon riski arasında pozitif bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu ve benzer sonuçlar alkol kullanımı için de olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, tam tahıllı gıdalar, baklagiller, sebze ve meyveden düşük ve kırmızı etten yüksek diyetler, tam yağlı süt ürünleri, şekerli gıdalar ve içecekler tüm ereksiyon bozukluğu riskinde artış ile ilişkilidir (Wang, Dai, Wang ve Morrison, 2013). Son olarak, mevcut kanıtlar meta-analiz, orta ve daha sık fiziksel aktivite erektil disfonksiyon düşük riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Cheng, Ng, Ko ve Chen, 2007). Bu duruma göre, her iki çapraz kesit ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar, obezite ve metabolik sendrom, erektil disfonksiyon riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Corona, 2016). Obeziteye bağlı hipogonadizm ve artmış kardiyovasküler riskin, fazla kilolu ve obez erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansının yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte, son klinik ve deneysel çalışmalar, erektil disfonksiyon

ve obezite ile ilişkili komorbiditeler ve hipogonadizmden bağımsız olduğunu göstermektedir (Corona, 2016). Sistemik inflamasyona katılan bir sitokin olan Tümör nekroz faktörün (TNF) artmış seviyeleri bu koşulların bir aracı olabilir. Hipogonadizm, ateroskleroz, periferik nöropati, diyabet, büyük kan damarlarının ve küçük arterlerin endotelial fonksiyon bozukluğu cinsel işlev bozukluğuna ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

2.8.2.Kalp damar hastalığı

Bu, vaskülojenik ED'nin en sık nedenidir (Azadzo, Siroky ve Goldstein, 1996]. Erkeklerde aterosklerotik lezyonlarla arteriyel girişin korporal organlara tıkanmasının ED ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Michal,1982). Arteriyografik olarak, iç pudendal lümeninin yarısından fazlası, ortak penis ve kavernal arterlerin daralması durumunda ED oluşur (Azadzo ve Saenz, 1992). Aterosklerozun mekanizmalarının çok fazla olduğu ve morfolojik olarak endotel hasarı, hücresel göç ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu içerdiği düşünülmektedir. Bu değişiklikleri etkileyen faktörler sitokinler, kan bileşenleri, aterom, tromboz, metabolik değişiklikler, büyüme faktörleri, antioksidanlar, heparan sülfat ve gen mutasyonları, lipoprotein lipaz ve apolipoprotein A'dır.

Artan yaşın, ateroskleroz gelişimi için güçlü bir risk faktörü olan sıçan penisinde değiştirilmiş NO sentezi ve erektil cevaplarla korele olduğu gösterilmiştir (Garban ve diğerleri, 1995). Haas ve ark. korporal düz kas hücrelerinde endotel NO sentazının (eNOS) ve endotelin aracılık ettiği kavernal gevşeme ile birlikte yaşanan tavşanların endotelinin yükselişini göstermiştir. Bu, yaşlanma ile ilişkili endotel disfonksiyonuna karşı bir telafi edici mekanizma olarak kabul edilir (Haas ve diğerleri, 1995). Daha yeni çalışmalar, bir rekombinant adenoviral eNOS geninin yaşlı sıçanlara transfeksiyonunun, kavernal sinir stimülasyonu / asetilkolin ve zaprinasta cevaben eNOS ekspresyonunu, cGMP seviyelerini ve intrakavernal basınçları arttırabileceğini göstermiştir (Champion ve diğerleri, 1999). Bunun önemli terapötik etkileri olabilir. Ayrıca kavernal 1A- , 1B- ve 1D - adrenoreseptör alt tiplerinin yaşla ve vaskülojenik ED'li hastalarda da duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir (Christ, Maayani, Valcic ve Melman, 1990)

Arteriyojenik erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalık ortak bir altta yatan vasküler bozukluğun farklı tezahürleri olarak kabul edilir. Üç bağımsız meta-analiz, erektil disfonksiyonun, koroner kalp hastalığının habercisi olduğu ve gelecekteki sessiz kalp olaylarının bir tahmincisi olarak görülmesi gerektiğini belgelemiştir (Guo, 2010). Bu ilişki, erken tanı ve erektil disfonksiyona bağlı morbiditelerin doğru yönetiminin önemini vurgulayarak genç erkekler (<55 yaş) ve erektil fonksiyon bozukluğu olanlar ve diğer comorbidites özellikle önemlidir (Vlachopoulos, Terentes-Printzios, Ioakeimidis, Aznaouridis ve Stefanadis, 2013). Buna göre, erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalık yönetimi için ereksiyon bozukluğu, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi veya sigara gibi geleneksel risk faktörleri daha kardiyovasküler hastalık için benzer bir veya daha büyük, öngörü değeri olduğunu göstermiştir (Nehra, 2012).

2.8.3. Psikojenik faktörler

Organik faktörlerin yanı sıra, erektil disfonksiyon semptomları olan erkeklerde psikojenik ve ilişki alanları değerlendirilmelidir. Tüm cinsel işlev bozuklukları, hatta en fazla belgelenen organik türler (diyabet ile ilişkili erektil işlev bozukluğu gibi) streslidir ve psikolojik rahatsızlıklara neden olabilir. Performans kaygısı, cinsel işlev bozukluğu olan erkeklerde sık görülen bir konudur, sıklıkla cinsel ilişkiden kaçınma, özgüven kaybı ve depresyona yol açar. Eretil disfonksiyon olan hastalarda psikiyatrik semptomlar sıklıkla eşlik eder. Ayrıca, birçok psikiyatrik ilaçlar erektil ve diğer cinsel problemlere neden olabilir (Jannini, McCabe, Salonia, Montorsi ve Sachs, 2010).

2.8.4. İlişki faktörleri

Daha az sık görülmesine rağmen, bir ilişkinin kalitesi başarılı cinsel aktivitenin temel bir belirleyicisidir. Aslında, çiftin bir üyesindeki herhangi bir cinsel işlev bozukluğu, çiftin bir bütünü etkileyecek, sıkıntıya, eş sorunlarına ve cinsel sorunun daha da kötüleşmesine neden olacaktır (Corona, 2009). İlginç bir şekilde, bir hastanın azalan eş ilgisi algısı, olayın kardiyovasküler olaylarının bağımsız bir belirleyicisidir (Corona, 2009). Bu nedenle eşler arasındaki fiziksel ilişki sadece eğlenceli değil, aynı zamanda genel sağlık ve yaşam beklentisini iyileştirmek için bir strateji olarak değerlendirilmelidir.

2.8.5.Sigara kullanımı

Epidemiyolojik kanıtlar, kronik sigara vaskülojenik ED gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Johannes ve diğerleri, 2000). Ayrıca, sigara içtikten sonra kan nikotin seviyeleri yükselir ve bu da nikotinle indüklenen düz kas kasılması yoluyla penisin sempatik tonusunu artırabilir (Jacobs, Lenders, Kapma, Smits ve Thien, 1993). İstatistiksel araştırmalar sigara içen genç erkeklerde internal pudendal arterde ateroskleroz kanıtı bulunduğunu göstermektedir (Rosen, Greenfield ve Walker, 1990). Sigaranın penil erektil fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sigara içmeyenlere göre sigara içen erkeklerde penil erektil fonksiyonların daha kötü olduğu ve ED'nin 1.5 kat daha fazla saptandığı bildirilmiştir. Sigara içilen her 10 paket yıl boyunca internal pudendal arter aterosklerozu gelişme riski 1.31 idi. Sigara içiminin ateroskleroz gelişimi üzerine ilerleyici katkı etkisini destekleyen koroner vasküler bulgular bildirilmiştir. Sigara içenlerin %86'sında anormal vasküler penis değerlendirmesi (Shabsigh, Fishman ve Schum, 1991) ve ED'li erkeklerin kronik sigara içicisi olan dokularda ultrastrüktürel hasar tespit edilmiştir (Mersdorf, Goldsmith ve Diederichs, 1991). Bir sıçan modelinde yapılan son çalışmalar sigara dumanına uzun süre maruz kalmanın kan basıncı ve penis NOS üzerindeki etkilerini incelemiştir. Kronik sigara içimi, - bağımsız orta dereceli hipertansiyona ve penil NOS aktivitesinde ve nöronal NOS (nNOS) içeriğinde belirgin bir azalmaya neden olmuştur (Xie, Garban, Ng, Rajfer ve Gonzalez- Cadavid, 1997). Bu değişiklikler, elektriksel alan stimülasyonuna (EFS) verilen erektil tepkinin azalmasına ya da eNOS penilindeki bir azalmaya eşlik etmemiştir. Diyabetik fare modelinde sigara dumanından penile PGI inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu aynı zamanda insandaki durumu yansıtır.

Sigara içildikten sonra erkeklerde akut penil arter vazospazmı tanımlanmıştır (Levine ve Gerber, 1990). Hayvan modelinde yapılan çalışmalar ayrıca sigara dumanının EFS'ye verdiği yanıtı ciddi şekilde etkileyebileceğini göstermektedir [62]. Sonuçlar, nikotin dışındaki dumandaki faktörlerin, görülen erektil tepkilerin bozulmasında rol oynadığını ve doğrudan düz kas ve nörojenik etkilerin aracılık ettiğini göstermiştir. Akut sigara dumanına maruz kalmanın etkilerinin uzun vadeli bulgular ile ilgili olup olmadığı açıklığa kavuşmayı beklemektedir.

2.8.6. Hipertansiyon

Epidemiyolojik çalışmalar, hipertansiyon varlığının ED insidansı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (Feldman, Goldstein, Hatzichristou, Krane ve McKinlay, 1994). Onaylanmış Uluslararası Ereksiyon Fonksiyonu İndeksi anketini kullanan yeni bir çalışma, hipertansif erkekler arasında, genel popülasyondan daha yüksek şiddetli ED insidansı olduğunu bildirmiştir (Burchardt, Burchardt T. ve Baer, 2000). Meşe ve Moyer tedavi edilmemiş tüm hipertansif hastaların % 8-10'unun hipertansiyon tanısında ED olduğunu bildirmiştir (Oaks ve Moyer, 1972). Bununla birlikte, ED ile hipertansiyon arasındaki ilişki sıklıkla antihipertansif ilaçlara, özellikle de merkezi etkili ajanlara bağlanır. ED ve hipertansiyon arasındaki kesin ilişki net değildir. Risk faktörü çalışmaları, hipertansif erkeklerde vasküler ED için arteriyel risk faktörlerinin daha fazla olmasına rağmen, hipertansiyonun varlığının ED prevalansını etkilemediğini göstermiştir. Erektile fonksiyonun klasik belirleyicileri, örneğin hormonal profiller, penil arteriyel akış, arteriyel hastalık için risk faktörleri ve nörolojik ve psikolojik anormalliklerin varlığı değerlendirilmiştir. ED'li genç hipertansif erkeklerde düşük serum testosteron düzeyleri (hipogonadal olmasa da) bulunmuştur (Jaffe ve diğerleri, 1996). Testosteronun kavernoza NO üretimini uyardığı gösterilmiştir (Heaton ve Varrin, 1994). Dolaşımdaki testosteronun normal aralıkta düşürülmesi, hipertansiyonda NO üretiminde ince değişikliklere neden olabilir ve kavernal gevşeme ve ED ile sonuçlanabilir.

2.8.7. Ortaya çıkan risk faktörleri

Kardiyovasküler hastalıkların etiolojisinin anlaşılması geliştikçe, yeni risk faktörlerinin tanınması kaçınılmaz olarak izlenecektir. Pıhtılaşma ve fibrinolizin kardiyovasküler hastalığındaki rolü son zamanlarda büyük ilgi görmüştür. Faktör VII, endojen doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatörü inhibitörü 1, D-Dimer ve lipoprotein A gibi çok sayıda faktör, önemli kardiyovasküler risk faktörleri olup olmadıklarını belirlemek için değerlendirilmektedir. Fibrinojen iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık için yeni bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Ernst ve Resch, 1993). Ön çalışmalar, ED'li erkeklerin daha yüksek fibrinojen seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir (Sullivan, Miller ve Bell, 1996).

Bunun gerçek bir risk faktörünü temsil edip etmediği daha fazla çalışmayı gerektirmektedir.

2.9. Erektile Disfonksiyonda Tanı ve Teşhis

Erektile disfonksiyon çalışmaları, doğru bir tıbbi ve cinsel öykü, dikkatli bir genel ve androlojik fizik muayene, hormonal değerlendirme (total testosteron ve cinsiyet hormonu bağlayan globulin, prolaktin ve tiroid hormon değerlendirmesi) ve rutin biyokimyasal muayeneler (total ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, trigliseritler, açlık glukozu ve glukozile edilmiş hemoglobin) içermelidir.

Hastaların fiziki muayenesi kalp ritmi dâhil solunum ve jinekomasti belirtileri penis, prostat, testis değerlendirilmesini içermektedir (Ghanem, Salonia ve Martin-Morales, 2013). Hastanın yaşına göre küçük testisler veya küçük prostat hacmi, hipogonadizmin olabileceğini düşündürür. Benzer şekilde, diğer olası hipogonadizm belirtileri arasında jinekomastinin yanı sıra sakal ve vücut kıllarının uzamasında bir azalma bulunur. Periferik vasküler sistemin değerlendirilmesi, nabızın özelliklerini belirlemek, arteriyel bir nose (türbülanslı kan akışı ile ilişkili olan vasküler bir ses) varlığını tespit etmek için de önemlidir. Artmış nabız hızı (taşikardi) hipertiroidizmi düşündürebilirken, düşük nabız (bradikardi) kalp bloğu (aritmi), hipotiroidizm veya bazı ilaçlar kullananlarda belirgin olabilir. İncelenen çeşitli arterlerde azalan veya bulunmayan nabızlar, aterosklerozun neden olduğu bozulmuş kan akışının bir göstergesi olabilir. Sarkık durumdaki penisin değerlendirilmesi, Peyronie hastalığının, fimozun veya frenulum breninin çok kısa olması ve sünnet derisinin hareketini, erektil disfonksiyona katkıda bulunabilecek şekilde kısıtlar. Kan basıncı, bel çevresi ve vücut kitle indeksi ölçümü de yapılmaktadır (Ghanem, Salonia ve Martin-Morales, 2013).

ED'si olan hastalarda birkaç biyokimyasal ve hormonal parametre değeri vardır. Bununla birlikte, kolesterol, trigliseritler, açlık glukoz ve glukozile edilmiş hemoglobin (HbA1c) seviyeleri, kardiyovasküler ve metabolik risk tabakalaşmasının önemli belirleyicileridir (Buvat, Maggi, Guay ve Torres, 2013). Hesaplanan serbest testosteron değerlendirilmesi için total testosteron ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin, hipogonadizmi dışlamak için yeterli parametrelerdir. Prolaktin ve tiroid hormon değerlendirmesi hasta grubuyla sınırlıdır.

ED'li erkeklerin büyük çoğunluğu birinci basamak ortamında yönetilmektedir. Bununla birlikte, anormal biyokimyasal veya hormonal değerlerin varlığında, başka tanı testleri önerilebilir. Açlık plazma glukoz seviyesi 100–126 mg/dl veya HbA1c > % 5,7 ise, açık tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusu dışlamak için oral glukoz tolerans testi kullanılabilir. Daha fazla kardiyovasküler değerlendirme yapılması gerekliliği Princeton III Consensus Panel kriterlerine dayanmalıdır (Nehra, 2012). Total testosteron veya hesaplanmış serbest testosteronun varlığında prolaktin ve gonadotropin düzeyleri elde etmek sorunun kaynağını belirleyecektir.

2.10. Erektile Disfonksiyonda Tedavi

Öncelikle risk taşıyan yaşam tarzını değiştirmekle başlanmalıdır. ED'yi etkileyen risk etkenlerinin ortadan kaldırılması ve birincil hastalığın tedavisinde önemlidir. Kişi alkol ve sigara kullanıyorsa öncelikle bunların bırakılması için tedavi edilmeli, şişmanlık, hipertansiyon, şeker hastalığı ve kalp damar sistemi hastalıkları için rejim ve egzersiz konusunda hastalara cesaret verilmeli ve şeker hastalığı, hipertansiyon gibi hastalıkları da kontrol altına alınmalıdır. ED'ye sebep olabilecek bir ilaç kullanımı var ise kullandığı ilaçlar tekrardan düzenlenmelidir.

ED hastalığını tedavisi için 4 temel kategoride değerlendirilebilir.

- 1) Psikolojik olarak seks yaklaşımı ve eğitimi
- 2) İlaç ile tedavi
- 3) Mekanik tedavi
- 4) Cerrahi işlemler

Bunlar: psikolojik olarak seks yaklaşımı ve eğitimi, ilaç ile tedavi, mekanik tedavi ve cerrahi işlemler sonunda ki tedavilerdir. İlk olarak ED tedavisi için yöntemler arasında oral yolla alınan ilaçlar, psikolojik terapiler ve vakum cihaz uygulamalarıdır. İkinci sırada belirtilen tedavi ikinci basamak tedavi intrakavernozal enjeksiyonlar ve üretra içi yapılan ilaçların uygulanmasını içermektedir. Üçüncü sırada ki ED tedavisinde ise, protez uygulamaları, venöz ligasyon ve penis revaskülarizasyon gibi cerrahi yaklaşımları içermektedir.

Tedavi yöntemleri arasında ilk sırada non-invaziv ve yan etkilerin az olması nedeniyle oral farmakoterapi tercih edilen yöntemdir. Erektile disfonksiyonlu vakaların %15- 20'sinde şiddetli kalp damar hastalığı ve çoklu anti-hipertansif ilaç kullanma gerekliliği nedeniyle, sildenafil ve benzeri ilaçlar kontrendikedir. Sildenafil ve benzeri PDE-5 inhibitörleri cGMP'yi, GMP'ye dönüştürerek inaktive olmasını engelleyerek hücre içi NO düzeyinin yüksek kalmasına neden olurlar (Kulkarni ve Patil, 2004).

Günümüzde uygun hasta seçimleri ile vazoaaktif ajanların ED' nin ikinci basamaktaki yeri ve önemi kılavuzlarda ve günlük pratikte yerini korumaktadır. İntrakavernozal tedavilerin uygulanmasındaki kritik nokta hastaların evlerinde enjeksiyonu kendilerinin yapmalarıdır (Morales, Condra ve Owen, 1987).

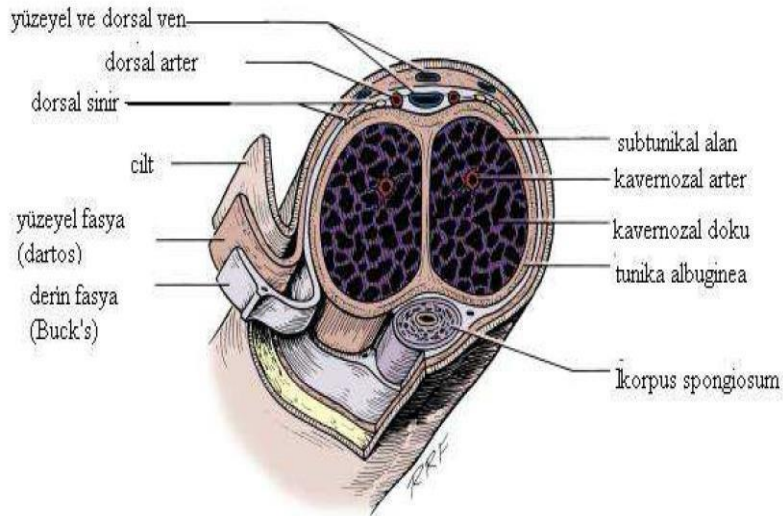
Vakum cihazı kullanan hastalar komplikasyonlarının çok az olduğunu bilmektedir. Az olmasına rağmen, penisin köküne konstriktör daire gerektirdiği için kullanan hastalar tarafından kabul görmemektedir (Moul ve McLeod, 1989).

İlk olarak uygulanan tedavi ve ikinci uygulanan tedavilerin başarısız olduğu hallerde protez uygulaması hastalarda son çare olarak sunulmaktadır. Protezler yapılmış oldukları fonksiyonlara göre mekanik, tek parçalı hidrolik, çok parçalı hidrolik ve semirijid olarak sınıflandırılmaktadır. Protez cerrahisinin en önemli komplikasyonları mekanik yaşanan arıza, vücudun enfeksiyon kapması, erezyon ve oluşan ağrıdır (Lewis, 1995).

2.11. Penisin Anatomisi

Penis cilt tarafından çevrilmiş üç silindirik cisimden oluşmaktadır. Bir çift korpus kavernozum ve üretrayı içeren korpus spongiozumdan oluşmaktadır. Flak halde penis uzunluğu erektil düz kasların kontraksiyon derecesine, emosyonel durum ve dış sıcaklığa bağlıdır. Amerikan erişkin erkekleri üzerinde yapılan bir çalışmada penisin boyu pubopenil bileşmeden meaya kadar ortalama 8,8 cm, gerilmiş olarak ortalama 12,4 cm ereksiyonda ortalama 12,9 cm bulunmuştur (Akkus E, Kadioglu A, Esen, 2002). 2010 senesinde yurdumuzda yaşayan 1132 erişkin erkek üzerinde yapılan çalışmada ortalama olarak gevşek penis boyu 9.3 ± 1.3 cm ve gerilmiş penis boyu ise 13.7 ± 1.6 cm olarak bildirilmiştir (Wessells, Lue ve McAninch, 1996).

Krus, kavernoöz cisimlerin vücuda yakın uzantıları olarak isimlendirilir. Kruslar iskiyon pubis kemiğinin altında yer alan tuberositas iski'ye yapışıktır. Vücuda yakın bölgede bulunan korpus kavernoözler kör olarak, vücuda uzak bölgede ise glansın 2/3 ucunda sonlanmaktadır. Her bir korpu elastik sağlayan liflerden fakir, kollajen liflerden zengin bir yapıya sahiptir. Tunika albuginea ereksiyon sırasında kollejen liflerin izin verdiği sürece genişler. Kavernoöz cisimler üzerinde bulunan çeperler endotel ile kaplıdır ve birbirine bağlı bir şekilde sinüzoidlerden oluşmaktadır. Burada bulunan her üç cisimde kendi tunika albugineası tarafından çevrilir. Spongioz cisim her iki kavernoöz cisim ile birlikte çevreleyen Buck fasyası ile kavernoöz cisimlerinden ayrılır. Kavernoöz cisimler tunika albuginenin dışında fibröz bir kılıf olan buck fasyası ile sarılıdır. Corpus spongiozum. perineal membran ile başlayarak tüm anterior üretrayı çevrelemektedir. Yapı olarak korpus kavernoözlerimize benzemektedir. Fakat spongiozlar sinuzoid olarak geniş ve tunika olarak daha ince bir yapıya sahiptir (Şekil-4) (Seth, Arnold, George ve Christ, 1993).



Şekil 4. Penisin anatomik yapısı. (From Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;13:10-23.)

Penisin tabakaları

- a) Penis derisi
- b) Yüzeysel tabaka

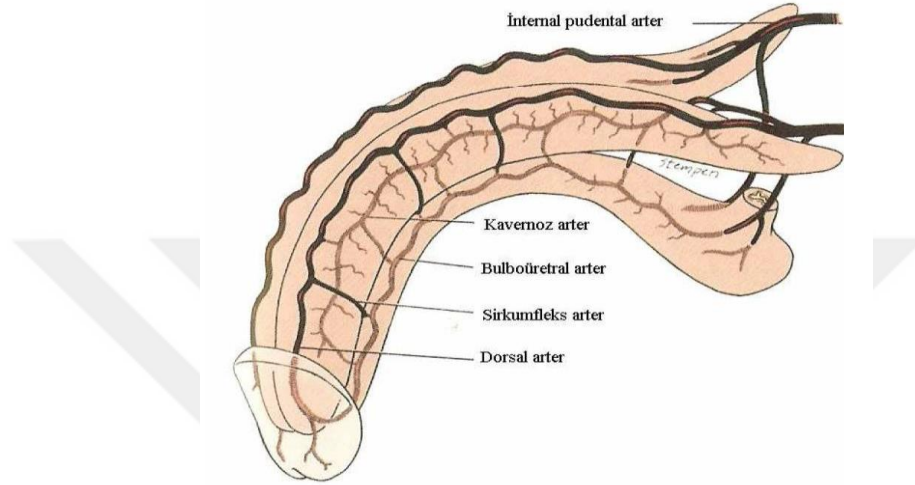
- c) Colles fasyası
 - d) Buck fasyası
 - e) Tunica albuginea
- a) Penis Derisi:** Bu isimde kıl ve bez yapıları bulunmaz ve fazla bir elastik yapısı mevcuttur. Burada bulunan kornanın alt kısmında smegma oluşturan bez yapıları bulunmaktadır. Penisin üst kısmında bulunan Glans katlantı yaparak prepisyumu oluşturmaktadır. Penis derisinin ince bir yapıya sahip olması ve cilt altında mevcut yağ dokusunun olmaması nedeni ile derinin vücuda göre daha koyu bir renge sahip olmasına nedendir (Uçar, 2006).
- b) Dartos fasyası:** Skrotomun aynı adlı fasyanın uzantısı olan ve cilde sıkı bir şekilde tutunmuş düz kas tabakasıdır.
- c) Colles fasyası:** Karın bölgesinin ön duvarından Perineumun ve Scarpa yüzeysel fasyası ile devamlılığını sürdüren ve iç kısımda yüzeysel kan damarı bulunan ve yağ içermeyen gevşek konnektif bir dokudur.
- d) Buck fasyası:** Sıkı bir fibroz dokuya ve sağlam bir kılıfa sahip dokudur. Gövdeye yakın tarafta penisi vücuda bağlayarak ürogenital diyaframa yapışır. Buck fasyası spongios ve kavernoöz cisimler arasında bölmeler oluşturarak bunları sekiz biçiminde sarar. Buck Fasyası yırtılan kavernoöz cisimlerde kan burada sınırlandırılır. İdrar sızması ve enfeksiyonu için bir sınır teşkil eder (Levine ve Kloner, 2000).
- e) Tunika albuginea:** Büyük bir kısmı kollejen maddeden oluşmuştur. Dayanıklı bir yapıya sahiptir. 3 korpusu ayrı ayrı sarmaktadır. Penise büyük bir fleksibilite sertlik gücü sağlar (Pickard, Powell ve Zar, 1991).

2.12. Penisin Arterleri

2.12.1. Arteriyel dolaşım

Penisin başlıca kan akımı internal iliak arterin bir dalı olarak internal pudental arter tarafından sağlanır (Tanagho, 2000). Birçok olguda obturator, vezikal, eksternal iliak, ve femoral arterlerden kılcal arterler gelebilir (Nitahara ve Lue, 1999). İnternal pudental arter perineye bir dal verdikten sonra dorsal, bulboüretal ve kavernoöz arterler

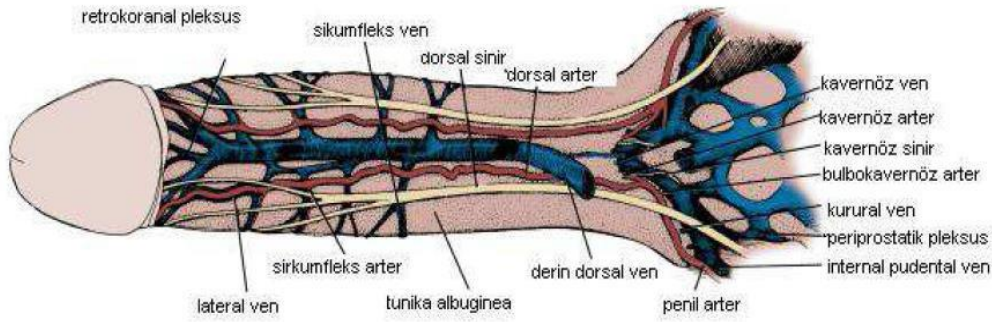
olmak üzere 3 dala ayrılır. Dorsal arter ereksiyonda glans penisin şişmesinden, kavernoöz arter korpus kavernozumun tūmesansından ve bulboüretral arter bulbus ve korpus spongiosumun beslenmesinden sorumludur. Kavernoöz arterler seyri boyunca sinüzoidleri besleyen helisin arterlere dallanır. Helisin arterler ereksiyonda düzleşerek dilate olurlar.



Şekil 5. Penisin arteriyel beslenmesi (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology)

2.12.2. Venöz drenaj

Sinüzoidlerden kaynaklanan ince venüller tunika ve periferik sinüzoidler arasındaki trabekülalar içerisinde seyrederek. Emitter venleri oluşturarak subtunikal venüler pleksusu oluştururlar. Emitter venler lateralde sirkumfleks, dorsalde derin dorsal, ve ventralde periüretral venlere dökülür. Proksimal korpus kavernozumları drene eden emitter venler periüretral venlerle birleşerek internal pudental venleri oluştururlar. Cildin drenajını sağlayan venüller birleşerek yüzeysel dorsal veni oluştururlar. Sayı dağılımı ve sonlanmadaki varyasyonları venöz sistemlerde sıklıkla bulunmaktadır (Nitahara ve Lue, 1999).



Şekil 6. Penisin nöral inervasyonu ve vasküler yapısı (From Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy)

2.12.3. İnnervasyon

Penis yapısında hem somatik hem de otonomik innervasyon vardır. Kavernoöz sinirleri hem medüla spinalisten hem de periferik gangliyonlardan gelen sinirlerle birleşerek oluşturular. Somatik sinirlerin görevi penil duyunun iletimi ve bulbo kavernoöz kasların kontraksiyonudur (Newman, 1981).

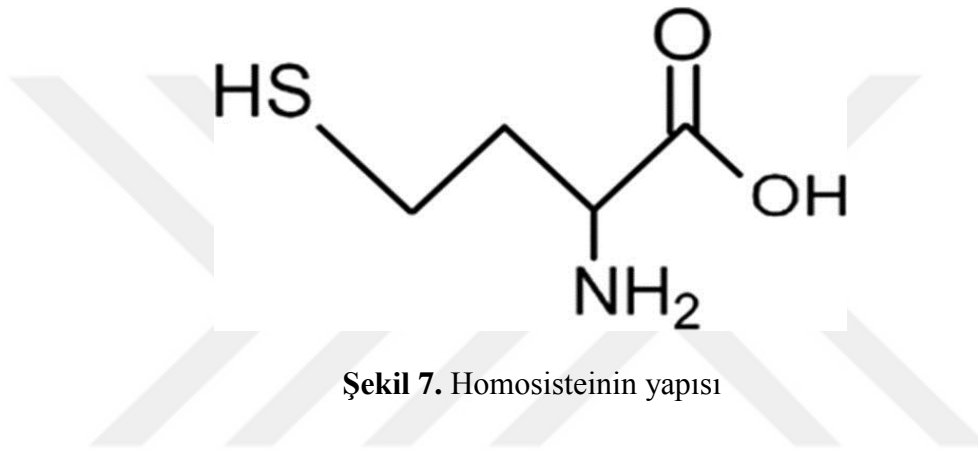
Medulla spinalisin T11-L2 bölgesinden çıkan sempatik sinirler ile S2-4 bölgesinden çıkan parasempatik lifler pelvik pleksusu oluşturur. Pelvik pleksusdan ayrılan lifler penis, mesane, rektum, prostat ve sfinkterleri innerve eder. Aynı şekilde pelvik pleksusdan ayrılan kavernoöz sinir üretral sfinkterin yanından geçerek penisin dorsal siniriyle bağlantıyı oluşturduktan sonra kavernoöz doku içerisine girer (Chuang ve Steers, 1999).

Penis derisi, glans, üretra ve korpus kavernoözumdaki reseptörlerden başlayan sensoriyal duyu dorsal sinirle pudental sinire, oradan da S2-4 dorseline aktarılır. Glans penisde çok sayıda afferent sinir sonlanması mevcuttur. Vücudun diğer bölgelerinden farklı olarak serbest sinir uçları miyelinli A delta ve miyelinsiz C tipi liflerden oluşur (Nitahara ve Lue, 1999).

Penisin somatomotor innervasyonunun merkezi onuf nükleusudur. Sakral sinirden pudental sinirle bulbo kavernoöz ve iskiokavernoöz kaslara ulaşır. İskiokavernoöz ve bulbokavernoöz kasın kasılmaları ereksiyon ve ejakülasyonda rol oynar.

2.13. Homosistein

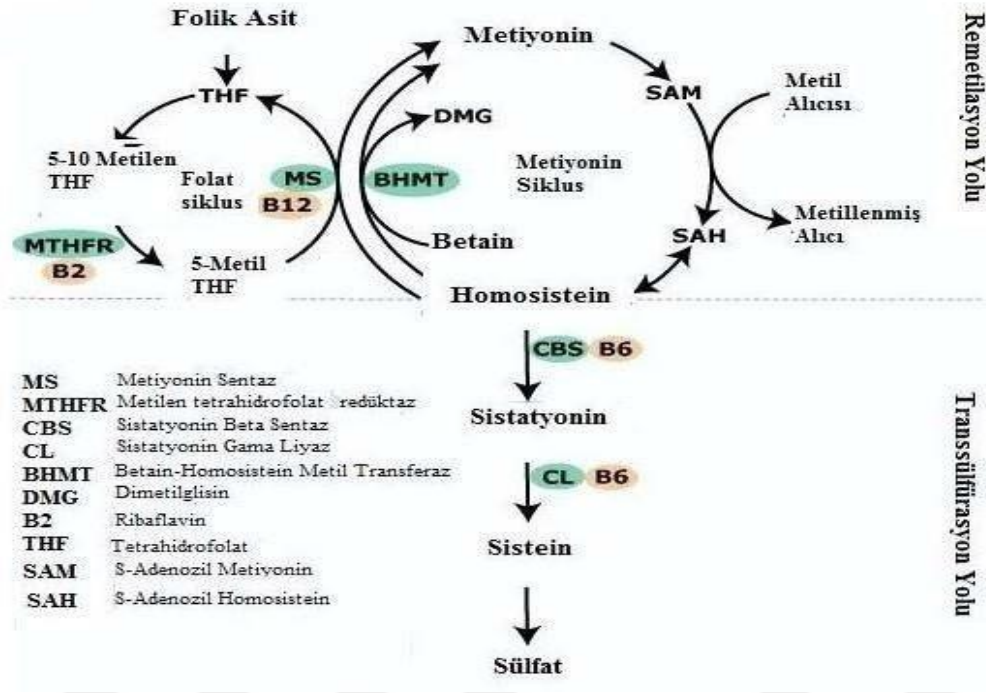
Homosistein, sülfür içeren ve proteinlerin yapısına katılmayan bir aminoasit olup, ilk kez 1932 yılında de Vigneaud tarafından tanımlanmıştır (Bing, 1982). Normal olarak diyetle alınmayıp, metiyonin metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşmakta ve plazmada %70-80'i albumine bağlı olarak bulunmaktadır. Serbest halde bulunan kısım stabil değildir, hemen homosistin ve homosistein disülfite dönüşmektedir. Total homosistein düzeyi, hem bağlı hem de serbest olan kısmı yansıtmaktadır (Şekil-7).



Şekil 7. Homosisteinin yapısı

Homosistein metabolizmasında iki adet yol bulunmaktadır. Bunların birincisi remetilasyon ve ikincisi transsülfürasyondur (Jakubowski, 2004). Transsülfürasyon yolunda, homosistein aminoasidi ile sistasyonin beta sentaz (CBS) enzimi vasıtası ile birleşerek sistasyonini oluşturur. Daha sonra sistasyonin, gama sistasyonaz enzimi tarafından sisteine dönüşmektedir. Sistein de sülfata dönüşerek idrarla atılmaktadır. CBS, bu metabolik yolun regülatör enzimidir ve kofaktörü vitamin B6'nın aktif formu pridoksal 5 fosfattır. Remetilasyon yolunda, homosistein metiyonine dönüşür. Bu yolda görevli olan enzimler; betain-homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi ve metiyonin sentaz (MS) enzimidir. BHMT enzimi böbrekte az miktarda olmak üzere temel olarak karaciğerde bulunur, metil vericisi olarak betaini kullanır ve çinko içerir. MS enzimi ise hayvan dokularında yaygın olarak bulunmakta, 5-metiltetrahidrofolatı metil vericisi, vitamin B12'yi (kobalamin) ise kofaktör olarak kullanmaktadır. 5-10 metilen tetrahidrofolat, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüşür. MTHFR folik asiti kofaktör olarak

kullanılmaktadır. 5-metil THF'nin bir metil grubu, vitamin B12 bağımlı enzim olan MS aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşurken, diğer taraftan da THF meydana gelir. Daha sonra THF, tekrar 5-10 metilen THF'ye dönüşür (Chwatko, Boers, Strauss, Shih ve Jakubowski, 2007) (Şekil-8).



Şekil 8. Homosistein Kimyasal Metabolizması

Hiperhomosisteinemi etyolojisinde rastlanılan en sık etken vitamin eksiklikleridir. Homosistein metabolik siklusunda kofaktör olan folik asit, B12 ve B6 vitaminlerinin diyetteki eksikliklerinin, homosisteinin plazma düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (Chen, Pan, Yang, Wei ve Shaw, 1995). Yapılan bir çalışmada, folik asitle zenginleştirilmiş diyet ile beslenen hastalarda serum folik asit konsantrasyonlarının yükselip, homosistein konsantrasyonlarının düştüğü gözlenmiştir (Beetstra, Thomas, Salisbury, Turner ve Fenech, 2005) .

İlaçlar, hiperhomosisteinemi gelişiminde oldukça önemli role sahiptir. Genel anesteziye kullanılan nitroz oksit çok kuvvetli metiyonin sentaz inhibitörüdür. Metotreksat ve kolesterol düşürücü ilaçların (niasin, fibratlar) ve sigara kullanımının plazma homosistein düzeyini yükselttiği gösterilmiştir (MRC Vitamin Study Research Group, 1991). Preeklampsi tedavisinde kullanılan magnezyum sülfat ve antihipertansif ilaçların homosistein plazma konsantrasyonuna etki etmediği gösterilmiştir (Boushey,

Beresford, Omenn ve Motulsky, 1995). Serum homosistein düzeyi, CBS, MS ve MTHFR enzim aktiviteleri ile ilişkilidir. Bu enzimlerdeki genetik metabolik defektlerin hiperhomosisteinemiye neden olduğu ileri sürülmektedir. CBS geninde de yaklaşık 33 farklı mutasyon tanımlanmış ve hiperhomosisteinemi ile ilişkili bulunmuştur (Ueland, Hustad, Schneede, Refsum ve Vollset, 2001).

Homosisteinin direkt olarak kan damarları duvarını ve özellikle de endotel hücrelerini etkileyerek fonksiyonel değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Bu vasküler değişikliklerin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Homosisteinin sülfidril grubunun hipometilasyon ve açılma yoluyla damar endotelinde zararlı etkilere neden olduğu düşünülmektedir. S-Adenozil Homosistein (SAH)'ın homosisteinle ilişkili hastalıklarda önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. SAH ile homosisteinin, Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) hipometilasyonu ve oksidatif strese bağlı DNA hasarı olmak üzere iki mekanizma ile etkili olduğu gösterilmiştir. S-Adenozil metiyonin (SAM) ve SAH metiyonin siklusunun komponentleridir. Hücresel en önemli metil vericisi olan SAM, metil grubunu hücresel metil alıcılara (DNA, RNA, fosfolipidler, proteinler, histonlar, nörotransmitterler) verdikten sonra SAH'a dönüşmektedir. SAH'dan SAH hidrolaz ile homosistein ve adenzin oluşmaktadır. Homosistein artışı, SAH hidrolaz enzimini inhibe ederek SAH birikimine yol açmaktadır. SAH, SAM bağımlı transmetilasyon reaksiyonlarının potent inhibitörüdür. SAH artışı, birçok hücresel metiltransferaz enzimini inhibe ederek metilasyon potansiyelinin düşmesine ve sonuç olarak DNA hipometilasyonuna neden olmaktadır. DNA hipometilasyonunun, homosistein ile ilişkili patolojilerde kritik rol oynadığı varsayılmaktadır. Ayrıca aynı çalışmada, homosisteinin otooksidasyonu sırasında ortaya çıkan serbest radikallere bağlı gelişen oksidatif stresin, DNA hasarına yol açarak hiperhomosisteinemi patogenezinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (Martinez-Frias, 2008).

Hiperhomosisteineminin endotelial kaynaklı NO (nitrik oksit) aracılı vazodilatasyonda bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir. Hiperhomosisteineminin NO'nun hızlanmış oksidatif inaktivasyonu gibi alternatif mekanizmalar aracılığı ile NO'nun biyoyararlanımını azaltması olasıdır. Endotel hücrelerinin uzamış homosistein maruziyeti, asimetrik dimetil arjinini (ADMA) citrulline ve dimetilarginine hidrolize eden dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzim aktivitesini azaltarak, nitrik oksit sentaz

(eNOS) inhibitörü olan ADMA'yı arttırdığı ve sonuç olarak, endotel kaynaklı bir vazodilatatör olan NO sentezini bozduğu rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, metiyonin yüklemesi yapılan insanlarda, ADMA seviyelerinin yükseldiği ve buna bağlı endotel kaynaklı vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir.

Artmış plazma homosistein düzeylerinin, vasküler endotel hücrelerinde MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) ve IL-8 (interleukin-8) gibi spesifik sitokinlerin ekspresyonunu ve sekresyonunu artırarak endotel fonksiyon değişikliğine yol açtığı gösterilmiştir.

Homosisteinin sülfidril grubunun otooksidasyonu ile açığa çıkan serbest radikallere bağlı gelişen oksidatif stresin, direkt olarak endotel hücrelerine zarar verdiği rapor edilmiştir. Metiyonin verilerek hiperhomosisteinemi oluşturulan insanlarda, endotel disfonksiyonun belirteci olan bozulmuş akım aracılı ve asetilkolin aracılı vazodilatasyonun, antioksidan madde (askorbik asit) verilmesi ile normale dönmesi bu ilişkiyi kanıtlamaktadır.

Hem *in vivo* çalışmalarda hem de hayvan ve insan çalışmalarında hiperhomosisteineminin vasküler endotelde disfonksiyon yaparak, endotel bağımlı vazodilatasyon kaybına yol açtığı ve endotel bağımlı antitrombotik özellikleri engellediği ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Hiperhomosisteinemde görülen belirgin trombosit kümelenmesi, homosisteinin direkt proagregatör etkisine veya endotel bağımlı trombosit inhibisyonunun bozulmasına sekonder gelişebilir. Yapılan çalışmalar, normal antitrombotik özellikteki endotelin protrombotik fenotipe dönüştüğünü ve faktör V, faktör VIIa ve faktör XII aktivitesinin arttığını, protein C ve antitrombinin inhibe olduğunu, trombomodülün ekspresyonunun azaldığını, doku faktör ekspresyonunun indüklendiğini, heparin sülfat ekspresyonunun azaldığını ortaya koymuştur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evren ve Örnekleme

Katılımcılar; Yozgat-Bozok Üniversite Hastanesi üroloji polikliniklerindeki uzman ürologlarca, erektil disfonksiyon hastalığı açısından değerlendirilen gönüllülerden oluşmaktadır. Çalışma Yozgat bölgesinde yürütülen bir epidemiyolojik olgu-kontrol çalışmasıdır. Üroloji polikliniğine başvuran 40 yeni tanı almış ED hastası ve yaşları 25-65 arasında değişen 40 kontrol grubu araştırma evresini oluşturmaktadır. Çalışma 2018 yılının kasım, aralık ve 2019 yılının ocak, şubat aylarını kapsayan 4 aylık bir zaman diliminde yapılmıştır.

3.2. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri

Aktif cinsel hayatı olması, çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve Diabet hastalığının olmaması, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik veya akut hastalıkların olmaması araştırmaya dâhil olma kriterleridir.

3.3. Araştırma Dışı Bırakılma Kriterleri

Ciddi derecede ED skoru, postoperatif ED, psikiyatrik hastalık, 65 yaş üstü olması, ED ile ilgili ko-morbiditesi olan ya da ED'ye sebep olan cerrahi girişim öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır

3.4. Kullanılan Kitler ve Malzemeler

Rutin analizöründeki kitler: Glukoz, folik asit, vitamin B12, kolesterol, estradiol, prolaktin, total testosteron, kalsiyum ve magnezyum (Abbott,USA)

Eliza kitleri: Homosistein (BTlab, Çin) kiti kullanılmıştır.

Yapılan mikroelisa çalışmamızdaki kit için farklı ölçülerde pipetler ve bunlara uygun pipet uçları kullanılmıştır.

3.5. Kullanılan Cihazlar

Araştırmamızda aşağıdaki tabloda belirtilen marka model cihazlar kullanılmıştır.

Tablo 1. Çalışılan cihazlar ve çalışılan test parametreleri

Cihaz Adı	Marka	Model	Menşei	Çalışılan Test Parametresi veya Kullanım Amaçları
Biyokimya Analizörü	Abbott	C8000	ABD	Glukoz,Kolestrol, Kalsiyum,Magnezyum
Hormon Analizörü	Abbott	i2000	ABD	Prolaktin, Testesteron, Estradiol,Vitamin B12, Folik Asit,
Mikro Eliza Cihazı	BMG Labtech	Spectrostar Nano	Almanya	Homosistein
Santrifüj	Hettich	Üniversal 320	Almanya	Toplanan kanların serumlarını ayırmak için kullanıldı.

3.6. Kanların Toplanması

Çalışmaya Üroloji polikliniğine başvuran araştırmaya dâhil olmayı kabul eden 25-65 yaş arası 80 erkek gönüllüden ayrıntılı olarak öykü ve cinsel hayatlarıyla ilgili bilgiler alındı. Grupların ED sınıflaması IIEF sorgulama formu ile yapılmıştır. ED ile ilgili komorbiditesi olan ya da ED ye sebep olabilecek cerrahi girişim öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Polikliniğe başvuran hastalardan rutin laboratuvar tetkikleri için alınan kandan arta kalan kanlar kullanılmıştır. Kanlar 3000 rpm’de en az 10 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrılmıştır. Serumlar 1,5 ml endorf tüplere konulup alınan örnekler çalışılincaya kadar -80°C’de saklanmıştır.

3.7. Biyokimyasal Analizör ve Mikro Elisa Sistemi

Serum da glukoz, folik asit, vitamin B12, kolesterol, estradiol, prolaktin, total testosteron, kalsiyum ve magnezyum Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya AD'nda biyokimya-hormon otoanalizöründe ve homosistein ise mikro elisa cihazında çalışıldı.



Tablo 2. Uluslararası erektil işlev formu

Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF-EF)						
Ad Soyad:			Tarih: / /			
Son 6 ay içerisinde						Sizin Puanınız
1. Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	Çok Düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek	
	1	2	3	4	5	
2. Cinsel uyarı ile sertleşme sağladığımızda, bu sertleşme ne sıklıkla içeriye (vajene /hazneye) girmek için yeterliydi?	Hiç ya da nerede yse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasın	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
3. Cinsel birleşme öncesinde sağladığımız sertleşmeyi içeriye (vajene/ hazneye) girdikten sonra ne sıklıkta sürdürebildiniz?	Hiç ya da nerede yse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasın	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
4. Cinsel birleşme sırasında, sertliği ilişkinin sonuna kadar sürdürmekte ne derece zorlandınız?	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım	
	1	2	3	4	5	
5. Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?	Hiç ya da nerede yse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasın	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
Skor:						
	Skor		Kategori			
Siddetli	5-7		1			
Orta	8-11		2			
Hafif-orta	12-16		3			
Hafif	17-21		4			
ED yok	22-25		5			
ED Kategorisi:						

3.8. Homosistein Elisa Kiti Analizi ve Kit İÇeriği

Homosistein (Cat No:E3292Hu) BT LAB (Biyoaasay teknoloji lab) ticari kiti kullanılarak Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya AD'nda mikro elisa cihazında çalışılmıştır.

Homosistein ELİSA kiti, kan sıvısı ve benzer biyolojik sıvılardaki homosistein derişiminin invitro nicel tayini için geçerlidir. Bu kit örneklerde homosistein'i tanır. Bu testte kullanılan kit bileşenleri ve miktarları aşağıda Tablo 13'teki gibidir.

Tablo 3. Homosistein Elisa Kiti İçeriği

MADDE	ÖZELLİKLER	DEPOLAMA
Mikro ELİSA Plakası	8 kuyu ve 12 şerit	+4 °C, 6 ay
Streptavidin -HRP	6 mL x 1 şişe	
Durdurma Solüsyonu	6 mL x 1 şişe	
Substrat A Solüsyonu	6 mL x 1 şişe	
Substrat B Solüsyonu	6 mL x 1 şişe	
Konsantre Yıkama Tamponu 25x	20 mL x 1 şişe	
Biyotinli İnsan Hcy Antikoru	1 mL x 1 şişe	
Kullanma Kılavuzu	1 kopya	
Plate Kapatıcı	2 Adet	
Kilitli Poşet	1 Adet	
Standart Solüsyon (64 nmol/mL)	0,5 mL x 1 Şişe	
Standart Seyreltici	3 mL x 1 şişe	

3.9. Test Prensipleri

1. Tüm reaktifler, kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilir. Test için gerekli kuyucuk sayısı belirlenir. Standart çalışma solüsyonu ilk iki sütuna eklenir. Her kuyucuğa hemen 50 µL standart solüsyon eklenir.
2. Standart kuyucuklarına antikor eklenmez. Numune kuyucuklarına 40 µL örnek eklenir ve üzerine 10 µL Biotinli İnsan Hcy Antikoru eklenir.
3. Daha sonra standart kuyucuklarına ve numune kuyucuklarına 50 µL Streptavidin - HRP eklenir. Eklenen solüsyonlar iyice karıştırılır. Plaka, kit içinde sağlanan sızdırmazlık kâğıdı ile kapatılır. 60 dakika boyunca 37 °C’de inkübe edilir.
4. Mikro ELİSA plakasının dibine solüsyonlar eklenirken iç duvara kesinlikle dokunulmamalı ve mümkün olduğunca bu durum köpürmeye neden olmamalıdır.
5. Sızdırmazlık kâğıdı çıkarıldıktan sonra pleyt 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanır. Her bir kuyuya 350 µL yıkama tamponu eklenir. 1-2 dakika bekletilir ve her bir kuyucuktan çözelti boşaltılır, kurutucu kâğıtla kurutulur. Bu yıkama adımı üç kez tekrarlanır. Bu adımda ve diğer yıkama adımlarında bir mikropilaka yıkayıcı kullanılmalıdır.
6. Her bir kuyucuğa substrat reaktifi A çözeltisinden 50 µL ve daha sonra her bir kuyucuğa substrat reaktifi B çözeltisinden 50 µL eklenir. Yeni plaka sızdırmazlık kâğıdı ile örtülür. Karanlıkta 37 °C’ de yaklaşık 10 dakika inkübasyona bırakılır. Reaksiyon süresi gerçek renk değişikliğine göre kısaltılabilir veya uzatılabilir.
6. Her kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi eklenir. Durdurma çözeltisinin eklenmesi, substrat solüsyonu ile aynı sırayla yapılmalıdır. Mavi renk hemen sarıya dönecektir.
7. Her kuyucuğun optik yoğunluk değeri 450 nm’de okunur.

3.10. Örnek Hazırlama

1. Tüm reaktifler, kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilir. Kurulum için mikroplatte okuyucu klavuzu izlenir ve optik yoğunluğun (OD) ölçümünden önce 15 dakika önceden ısıtılır.

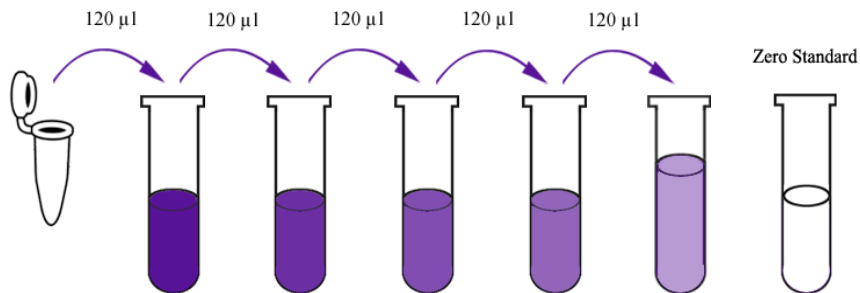
2. Yıkama Tamponu: 500 mL yıkama tamponu hazırlamak için 480 mL dionize veya distile su ile 20 mL konsantre yıkama tamponu seyreltilir. Konsantre içinde kristaller oluşmuşsa 40 °C’lik bir su banyosunda ısıtılır ve kristaller tamamen eriyene kadar yavaşça karıştırılır.

3. Standart Çalışma Çözeltisi: Standart 32 nmol/ml standart stok solüsyonu oluşturmak için standart 120 uL'u (64 nmol/ml) standart seyreltici olarak sulandırılır. Dilüsyon yapmadan önce standartın hafifçe çalkalanarak 15 dk oturması sağlanır. Standart stok çözeltiyi (32 nmol/ml) 1:2 nmol/ml, 8nmol/ml, 4 nmol/ml ve 2nmol/ml çözeltileri üretmek için standart seyreltici ile seri olarak seyreltilmelidir. Standart seyreltici sıfır standart (0 nmol/ml) olarak işlev görür. Kalan çözelti -20 °C de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır.

Önerilen Standart çözeltilerin seyreltilmesi aşağıdaki gibidir.

Tablo 4. Standart çözeltilerin Seyreltilmesi

32 nmol/ml	Standart No.5	120 uL Orijinal standart + 120 uL Standart Seyreltici
16 nmol/ml	Standart No.4	120 uL Standart No.5 + 120 uL Standart Seyreltici
8 nmol/ml	Standart No.3	120 uL Standart No.4 + 120 uL Standart Seyreltici
4 nmol/ml	Standart No.2	120 uL Standart No.3 + 120 uL Standart Seyreltici
2 nmol/ml	Standart No.1	120 uL Standart No.2 + 120 uL Standart Seyreltici



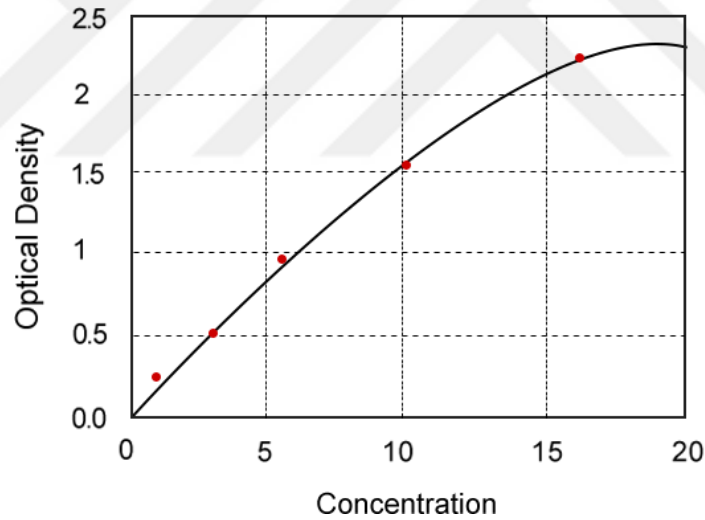
Şekil 9. Dilüsyon gradyeni standart referansları

3.11. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan çıkarılan tüm istatistiksel analizler SPSS 23.0 (Sağlık Bilimler İçin İstatistik Programı) kullanılarak yapılmıştır. Tüm sonuçlar, ortalama (\pm) standart sapma olarak verilmiştir. Sağlıklı kontrollerle hasta grupları, homojenite açısından istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Sonuçların normal dağılıma orantılılığı Shapiro Wilk ölçüm yöntemiyle değerlendirilip normal dağılım gösterenler parametrik (t testi) ve göstermeyenler non parametrik testlerle (Mann Whitney U testi) değerlendirilmiştir. Ayrıca nicel parametreler ile ilişkisi değerlendirilirken korelasyon çözümlemesi (Pearson, Spearman) kullanılarak ve power analizi çalışma sonunda tekrarlanarak oluşturulmuştur.

3.12. Tipik Veri

Aşağıda homosisteine ait standart eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 10. Homosistein elisa kiti standart eğrisi

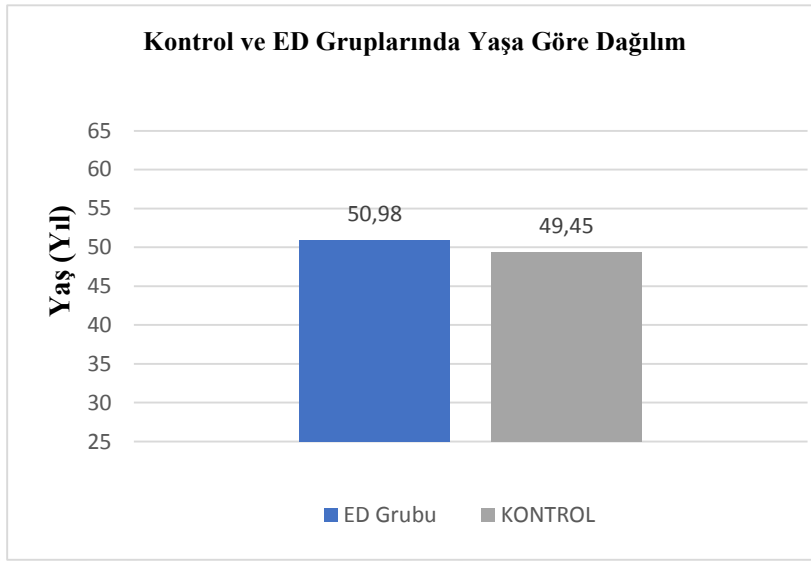
4. BULGULAR

Araştırmaya 2 grup halinde gönüllü toplam 80 kişi dahil edildi. Hastalar ayrılarak kontrol (Eretil Disfonksiyonu (ED) olmayan) ve çalışma grubu (ED'si olan) olarak ikiye ayrıldı. Hastalardan elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Yapılan çalışmamızda ED grubunun ve kontrol grubunun yaş ve BKİ'leri tablo-5 de gösterilmiştir. Yaş gruplarının yaş ortalamaları ED'li hastalarda $50,98 \pm 10,75$ bulunurken kontrol grubunda $49,45 \pm 9,19$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,497$). BKİ değerleri ED'li hastalarda $26,3 \pm 5,3$ bulunurken kontrol grubunda $25,7 \pm 4,8$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,895$).

Tablo 5. Araştırma gruplarının ortalama yaşı ve BKİ değeri

Değişkenler	ED grubu Ortalama \pm SD (n=40)	Kontrol grubu Ortalama \pm SD (n=40)	p
Yaş	$50,98 \pm 10,75$	$49,45 \pm 9,19$	0,497
BKİ	$26,3 \pm 5,3$	$25,7 \pm 4,8$	0,895



Şekil 11. Kontrol ve ED grubu hastalar arasındaki yaşa göre dağılım grafiği

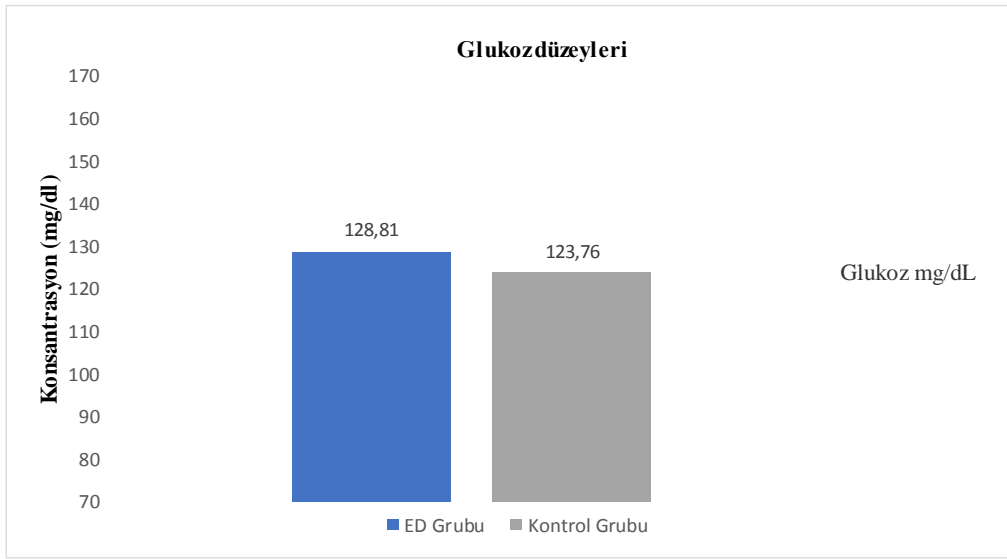
Tablo 6. IIEF (Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi) Skorları

Değişkenler	ED grubu Ortalama \pm SD (n=40)	Kontrol grubu Ortalama \pm SD (n=40)	p
IIEF (Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi)	13,60 \pm 6,21	45,40 \pm 7,71	0,001*

IIEF skorlarına göre ED'li hastalarda 13,60 \pm 6,21 bulunurken kontrol grubunda 45,40 \pm 7,71 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). Tablo-6'da IIEF skorları gösterilmiştir.

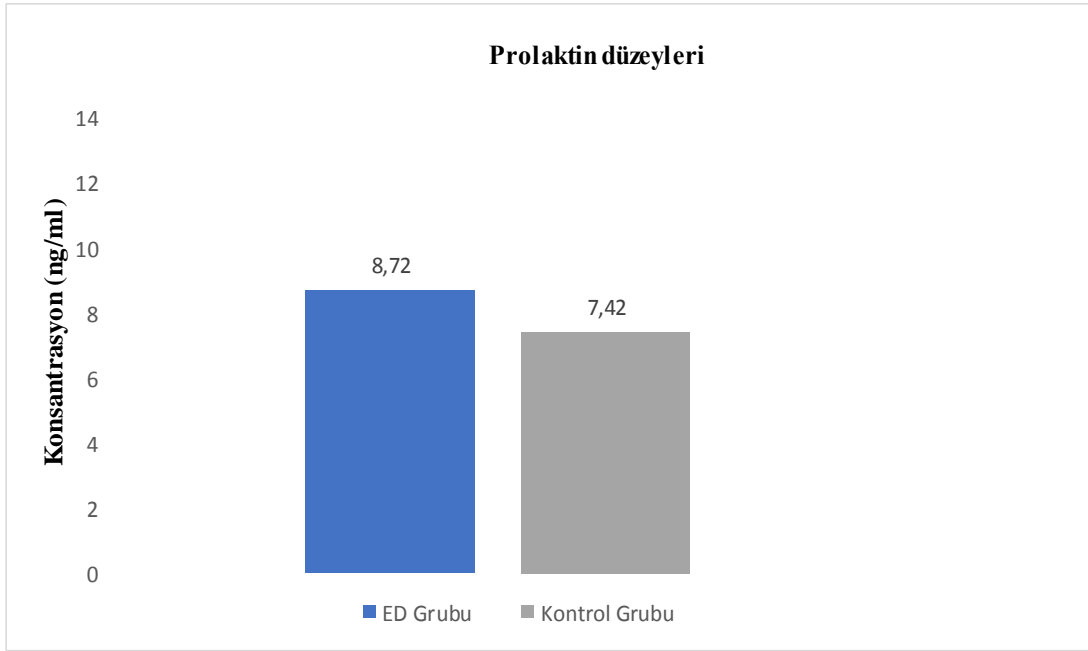
Tablo 7. ED Grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	ED grubu Ortalama \pm SD (n=40)	Kontrol grubu Ortalama \pm SD (n=40)	p
Glukoz (mg/dl)	128,81 \pm 11,60	123,76 \pm 18,75	0,151
Kolesterol (mg/dl)	175,32 \pm 17,04	173,22 \pm 14,33	0,552
Prolaktin (ng/ml)	8,72 \pm 0,398	7,42 \pm 0,191	0,001*
Total testosteron (ng/dl)	229,98 \pm 7,95	410,76 \pm 6,16	0,001*
Estradiol (pg/ml)	35,54 \pm 0,83	41,64 \pm 1,06	0,001*
Folik Asit (ng/ml)	7,22 \pm 0,67	7,63 \pm 0,74	0,012*
Vit B12 (pg/ml)	249,92 \pm 64,53	282,80 \pm 77,69	0,043*
Ca (mg/dl)	8,73 \pm 1,25	9,46 \pm 0,78	0,435
Mg (mg/dl)	1,88 \pm 0,85	2,12 \pm 0,82	0,653

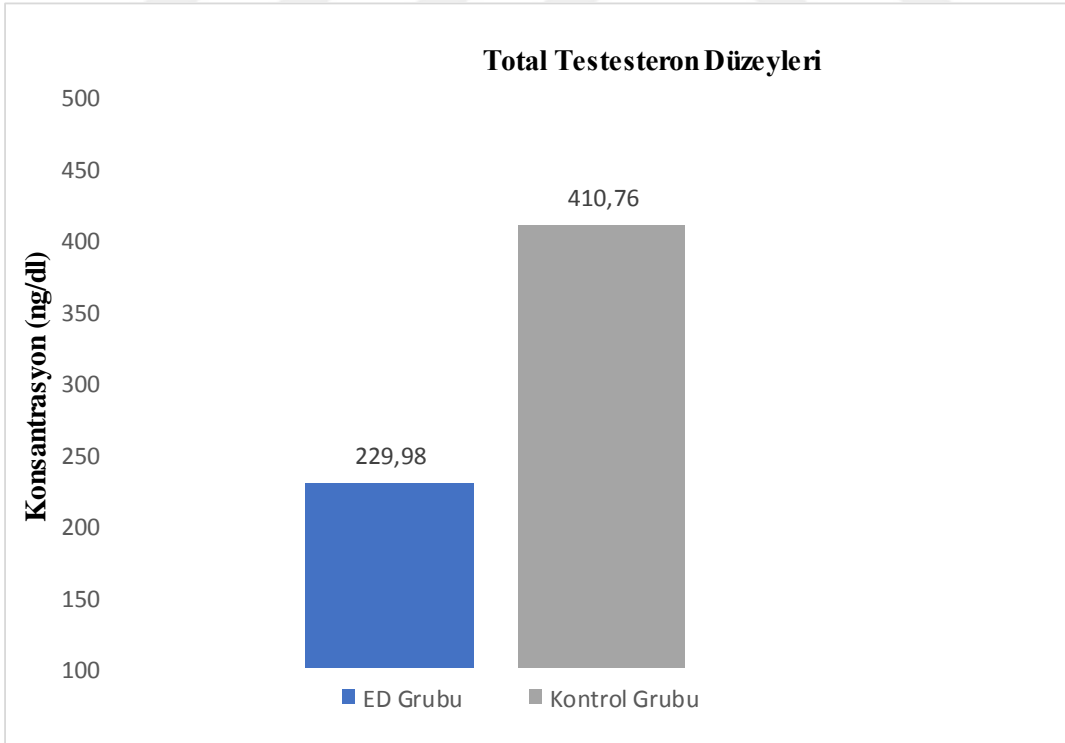


Şekil 12. Kontrol ve ED hasta grupları arasında Glukoz düzeyleri

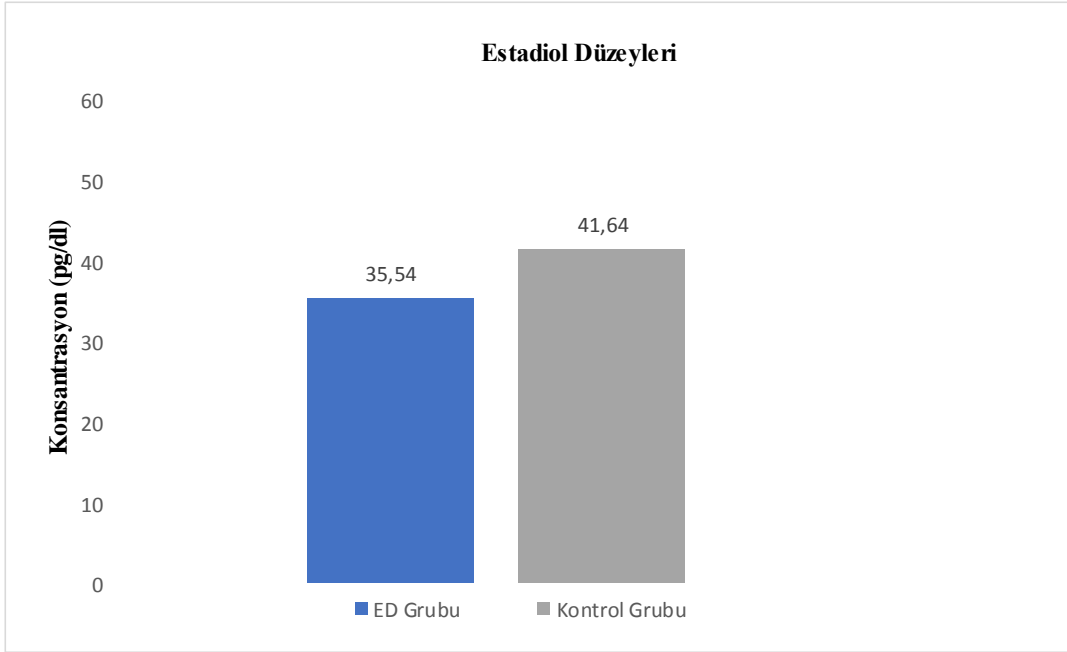
Yapılan çalışmamızda biyokimyasal parametrelere bakıldı. Toplamda bakılan parametreler tablo-7 da gösterilmiştir. Ölçülen glukoz seviyesi ED grubu hastalar da $128,81 \pm 11,60$ bulunurken kontrol grubunda $123,76 \pm 18,75$ olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel verilere göre anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,151$) (Şekil-12). ED grubu olan hastalarda ölçülen kolesterol (mg/dl) $175,32 \pm 17,04$ bulunurken kontrol grubunda $173,22 \pm 14,33$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,552$). Diğer ölçtüğümüz parametrelerden Ca ve Mg değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. ED grubu olan hastalarda prolaktin $8,72 \pm 0,398$ bulunurken kontrol grubunda $7,42 \pm 0,191$ olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001^*$) (Şekil-13). ED grubu olan hastalarda total testosteron $229,98 \pm 7,95$ bulunurken kontrol grubunda $410,76 \pm 6,16$ olarak istatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001^*$) (Şekil-14). ED grubu hastalarda estradiol $35,54 \pm 0,83$ bulunurken kontrol grubunda $41,64 \pm 1,06$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001^*$) (Şekil-15). ED grubu hastalarda folik asit $7,22 \pm 0,67$ bulunurken kontrol grubunda $7,63 \pm 0,74$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,012^*$) (Şekil-16). ED grubu hastalarda vitamin b12 $249,92 \pm 64,53$ bulunurken kontrol grubunda $282,80 \pm 77,69$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,043^*$) (Şekil-17).



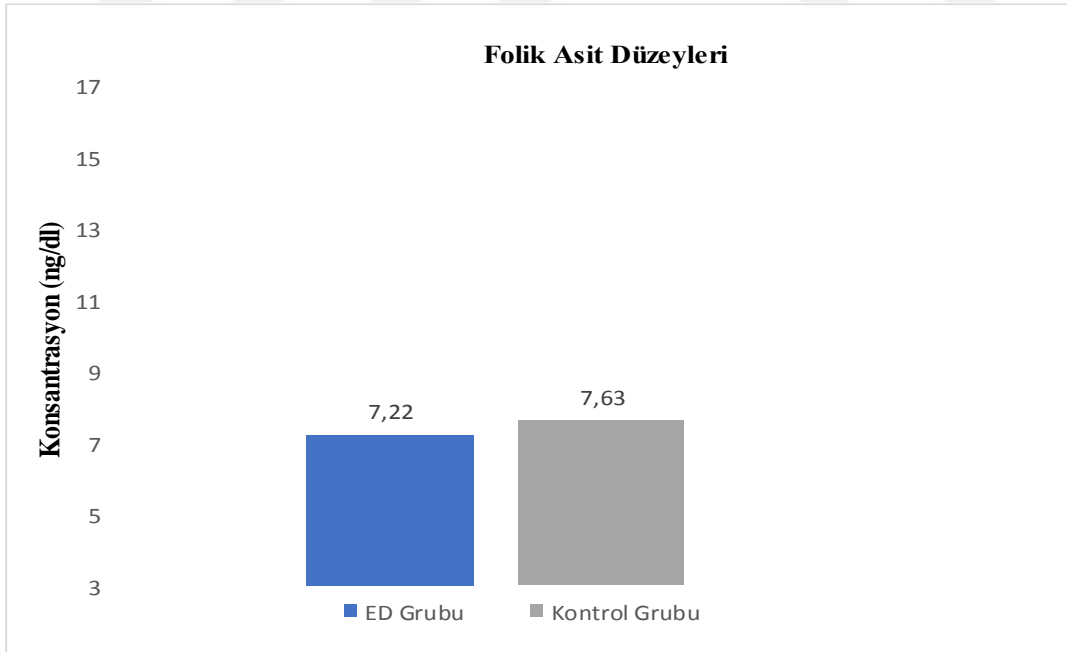
Şekil 13. Kontrol ve ED hasta grupları arasında Prolaktin düzeyleri



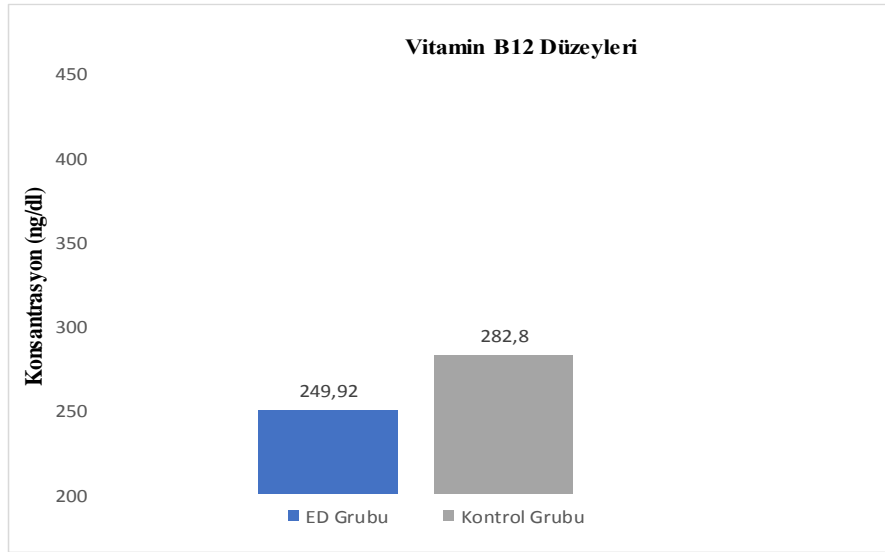
Şekil 14. Kontrol ve ED hasta grupları arasında total testosteron düzeyleri



Şekil 15. Kontrol ve ED hasta grupları arasında estradiol düzeyleri



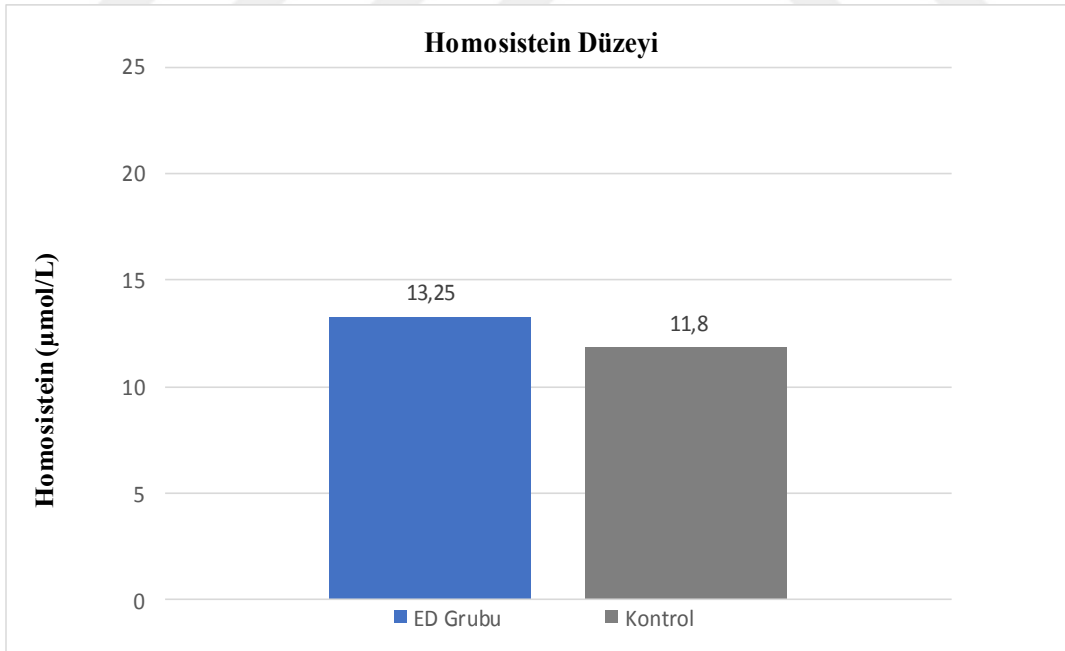
Şekil 16. Kontrol ve ED hasta grupları arasında folik asit düzeyleri



Şekil 17. Kontrol ve ED hasta grupları arasında vitamin B12 düzeyleri

4.1. Homosistein ELISA Analizi

Çalışma gruplarından elde edilen homosistein düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve şekil 18 'de gösterilmiştir.



Şekil 18. Hasta Grubu ile kontrol grubunun homosistein değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol grubunda homosistein düzeyleri $11,8 \pm 2,67$ bulunurken ED grubunda $13,25 \pm 2,47$ olarak bulundu. Hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

4.2. ED ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon İlişkisi

Aşağıda Tablo 8’de ED grubu hastalarda İEFF skorlarına göre prolaktin ve homosistein ile negatif korelasyon, folik asit, vitamin b12, estradiol ve total testosteron arasında pozitif korelasyon ilişkisinin olduğu görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 8. ED ve Biyokimyasal Parametreler arasındaki korelasyon tablosu

	İEFF	FOLİK ASİT	VİT B12	E2	PRL	T. TEST	Hcy
İEFF (r)	1	0,375**	0,348**	0,937**	-0,771**	0,923**	-0,142
p		0,001	0,002	0,000	0,000	0,000	0,210
N	80	80	80	80	80	80	80
FOLİK ASİT (r)	0,375**	1	0,432**	0,415**	-0,172	0,302**	0,072
p	0,001		0,000	0,000	0,127	0,007	0,526
N	80	80	80	80	80	80	80
VİT B12 (r)	0,348**	0,432**	1	0,397**	0,115	0,254*	0,037
p	0,002	0,000		0,000	0,311	0,023	0,743
N	80	80	80	80	80	80	80
E2	0,937**	0,415**	0,397**	1	-0,774**	0,971**	-0,212
p	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,060
N	80	80	80	80	80	80	80
PRL (r)	-0,771**	-0,172	0,115	-0,774**	1	-0,884**	0,302**
p	0,000	0,127	0,311	0,000		0,000	0,006
N	80	80	80	80	80	80	80
T. TEST. (r)	0,923**	0,302**	0,254*	0,971**	-0,884**	1	-0,270*
p	0,000	0,007	0,023	0,000	0,000		0,016
N	80	80	80	80	80	80	80
Hcy (r)	-0,142	0,072	0,037	-0,212	0,302**	-0,270*	1
p	0,210	0,526	0,743	0,060	0,006	0,016	
N	80	80	80	80	80	80	80

Vit B12: Vitamin B12, E2: Esrtdiol, Hcy: Homosisteicyn, PRL: Prolaktin, T.Testo: Total Testosteron

5. TARTIŞMA

ED eşler arasında tam olarak tatmin hissini sağlayamaması olarak tanımlanabilir. ED yeterli ereksiyon olmaması veya ereksiyonu sürdürememesi olayıdır. 20. yy. sonlarında ED'nin en büyük sebebinin psikojenik olduğu kabul edilirdi. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle kırk yaş üstü erkeklerin ED olma sebebinin %90 oranında organik nedenlere bağlı olduğu görülmüştür. Son yıllarda tanı ve teşhis yöntemlerinin gelişerek artması ile alakalı olarak psikojenik ED'nin oranı düşmekte ve bunun yerine anatomik, vaskulojenik ve nörojenik ED'lerin ön planda olduğu görülmüştür. Tüm dünyada yaklaşık olarak 150 milyon erkeği etkilemekte ve görülme sıklığı 40-70 yaş arasında %52 dir. Chew ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ED şikâyeti ile gelen 1240 erkek hastanın yaklaşık %40'ında ED görülmüştür. Bunların yaklaşık %10 'u nadir şekilde, %9'u sıklıkla ve yaklaşık %19'u ise her zaman problemleri olduğunu bildirmiştir. Bu hastaların sadece yaklaşık %12'si tedavi altına alınmışlardır. Ülkemizde ise güncel olarak 2017 yılında prevalans çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışma 40 yaş üstü 2760 erkek arasında IIEFF-5 anket formu doldurtularak yapılmıştır. 2760 erkek bireylerin ortalama yaşı 54,2 yıl hesaplanıp tüm yaş grupları için yurdumuzda ED prevalans ortalama %33, 40-49 yaşlarında ise ortalama ED prevalansı %17, 50-59 yaşları arasında %34,5, 60-69 yaşları arasında ise %68,8 ve yetmiş yaş ve üzerinde ise %82,9 şeklinde hesaplanmıştır. Yapılan değerlendirmede olguların %77'si hafif seviyede, %16,3 ünde orta şiddete ve %5,7 ise şiddetli düzeyde olduğu bildirilmiştir.

Daha önce literatürde glukoz, folik asit, vitamin B12, kolesterol, estradiol, prolaktin, total testosteron ve homosistein düzey oranları gibi testler ED hastalıklarında çalışılmıştı. Koroner arter hastalıkları ile erektil disfonksiyon arasındaki vasküler patolojilerin benzerliği nedeniyle çeşitli çalışmalarda bu testler ile erektil disfonksiyon ve şiddeti arasında çalışmalar yapıldı. Çalışmamızda bu testler ile yapılan ölçümlerin, IIEF-15 formu skorları arası ilişkisinin gözlenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda ED hastalarda Homosistein düzeylerinde anlamlı olarak kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir. Demir ve Ark. yaptığı çalışmada ED'li hastalarda homosistein düzeylerine bakılmıştır. ED'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak 3 kat artış gözlenmiştir. Bu artış da vasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir (Demir

ve diğeri, 2008). Rasoli ve Ark. yaptığı diğeri bir çalışmada da Homosistein düzeyindeki artış (ateroskleroz) koroner arter hastalığı ile ilişkilendirilerek hastalığın ilerlemesine yol açtığını göstermişlerdir. Giovannone ve ark. yaptığı çalışmada homosistein düzeyinde ki artış kardiyak ve vasküler sistem ile ilişkilendirilmiştir (Giovannone ve diğeri, 2015). Yapılan çalışmalara bakıldığında çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu gözlenmektedir. Homosisteinin kardiyovasküler sistem etkileri biliniyor, ED de artan homosistein düzeyi damar yapısında veya fonksiyonlarında değişikliğe neden olduğu için ilişkili olabilir.

ED hastalarda prolaktin düzeylerinde anlamlı olarak kontrol grubuna göre artış gözlenmiş olup ED hastalarda total testosteron düzeyinde kontrol grubuna göre düşüş olduğu gözlenmiştir. Johri ve ark. yaptığı çalışmada prolaktin seviyesindeki artış ve total testosteron düzeyinde ki düşüş ile birlikte hipofiz tümörü ilişkilendirilmiştir. Bu gibi durumlarda potansiyel olarak tedavi edilebilir bir tanı konmasını kaçırmamak için herhangi bir tedaviden önce ED nedeni için tam bir değerlendirmenin önemini göstermektedir. (Johri ve diğeri, 2001). Grashow ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise eski futbolcular arasındaki sakatlanma sırasındaki beyin sarsıntısı belirtileri, mevcut katılımcının bildirdiği düşük testosteron düzeyleri ve ED göstergeleri ile ilişkiliydi. Bu bulgular, kafa travması öyküsü olan erkeklerin, sağlık görevlileri ile testosteron eksikliği ve cinsel işlev bozukluğu konusundaki tartışmalardan faydalanabileceğini göstermektedir (Grashow ve diğeri, 2019). Giovannone ve ark. yapmış olduğu çalışmaya bakıldığında ise prolaktin ve total testosteron düzeyinde anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalara bakıldığında çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu gözlenmektedir. (Giovannone ve diğeri, 2015). Nitekim ED'lu bazı erkeklerde düşük testosteron seviyesi ED'nin sonucu da olabilir. Düşük testosteron cinsel hayatın azalmasından, stres veya depresyondan da kaynaklanmaktadır. Çünkü bu tarz etkiler testosteron sekresyonunu inhibe edebilirler.

Bu çalışmada folik asit düzeyi ED grubu hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Son zamanlarda, ortaya çıkan yayınlar homosistein ve folik asitin erektil fonksiyonda rol oynadığını belirtmektedir. Elshahid ve ark. ED hastalarına uyguladıkları folik asit tedavisinden sonra ED ciddiyetinde düzelme olduğunu bildirilmiştir. Folik asit desteğinin periferik ve penil homosistein plazma seviyelerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu gösteren bu çalışmada folik asit desteğinin

homosistein üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (Elshahid ve diğerleri, 2019). Chen ve ark. Çin de yapmış olduğu çalışmada ED grubu hastalardaki folik asit düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir (Chen ve diğerleri,2019). Sansone ve ark. yine, yapmış olduğu çalışmada ED hastalarında folik asit düzeyinde düşüş gözlemiştir. Elde ettikleri sonuçlar ED, Folik asit eksikliği ve hiperhomosisteinemi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Folik asit ve homosistein arasındaki korelasyon eksikliği, FA açığının doğrudan erektil fonksiyon bozabileceğini göstermektedir (Sansone ve diğerleri, 2018). Yapılan çalışmalara bakıldığı zaman yapmış olduğumuz çalışma literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Biz çalışmamızda ED grubu hastalarda ve kontrol grubu hastalarda Vitamin B12 düzeyini ölçtük. Çıkan sonuçlara göre vitamin B12 düzeyleri ED grubu hastalarında anlamlı olarak kontrol grubu hastalarda azalma olduğu gözlenmiştir. Literatürlerde ise vitamin b12 ile ilgili fazla bir çalışma mevcut değildir. Chen ve ark. Çin de yapmış olduğu çalışmada ED grubu hastalardaki vitamin B12 düzeyindeki artış ile ilgili B12 ve ED arasındaki pozitif korelasyon ve anlamlı olarak bir sonuç bulmuşlardır (Chen ve diğerleri, 2019). Adachi ve ark. yapmış olduğu çalışmada vitamin B12 eksiliğinde ED ile anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. (Adachi, Kawamoto, Otsuka, Todoroki ve Fukao, 2000). Yapılan çalışmalara bakıldığı zaman yapmış olduğumuz çalışma literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda kontrol ve ED grubu hastalarda arasındaki glikoz, kalsiyum, magnezyum ve total kolesterol seviyeleri incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat yapılan bu çalışma daha geniş bir grup ile daha kapsamlı olarak tekrarlanmalıdır.

6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmadan elde edilen bulgulara göre; kontrol ve ED hasta grubu arasındaki glukoz, folik asit, vitamin B12, kolesterol, estradiol, prolaktin, total testosteron ve homosistein düzeyleri karşılaştırılmıştır. ED hasta grubunun Vitamin B12, Folik asit, estradiol, total testosteron düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü, prolaktin ve homosistein düzeylerinin ise anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Çalışmamız literatür ile uyumlu olup bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

Adachi, S., Kawamoto, T., Otsuka, M., Todoroki, T., & Fukao, K. (2000). Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastrectomy B12 deficiency. *Annals of surgery*, 232(2), 199.

Akkus, E., Kadioglu, A., Esen, A., Doran, S., Ergen, A., Anafarta, K., ... & Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. (2002). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *European urology*, 41(3), 298-304

Anafarta K., Baykara, M., Baydinç, C. (1972). *Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. Horm Behav* 1972;3:345-357.

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

Andersson, K. E. Wagner. G.(1995). Physiology of penile erection. *Physiol Rev*, 75, 191-236

Ayta, I. A., McKinlay, J. B., & Krane, R. J. (1999). The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU international*, 84(1), 50-56.

Azadzoi, K. M., & Goldstein, I. (1992). Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *The Journal of urology*, 147(6), 1675-1681.

Azadzoi, K. M., Siroky, M. B., & Goldstein, I. (1996). Study of etiologic relationship of arterial atherosclerosis to corporal veno-occlusive dysfunction in the rabbit. *The Journal of urology*, 155(5), 1795-1800.

Beetstra, S., Thomas, P., Salisbury, C., Turner, J., & Fenech, M. (2005). Folic acid deficiency increases chromosomal instability, chromosome 21 aneuploidy and sensitivity to radiation-induced micronuclei. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 578(1-2), 317-326.

Bing, F. C. (1982). Vincent du Vigneaud (1901–1978) a biographical sketch. *The Journal of nutrition*, 112(8), 1463-1473.

Boushey, C. J., Beresford, S. A., Omenn, G. S., & Motulsky, A. G. (1995). A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *Jama*, 274(13), 1049-1057.

Burchardt, M., Burchardt, T., Baer, L., Kiss, A. J., Pawar, R. V., Shabsigh, A., ... & Shabsigh, R. (2000). Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *The Journal Of Urology*, 164(4), 1188-1191.

Bush, P. A., Aronson, W. J., Buga, G. M., Rajfer, J., & Ignarro, L. J. (1992). Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *The Journal of urology*, 147(6), 1650-1655.

Buvat, J., Maggi, M., Guay, A., & Torres, L. O. (2013). Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *The journal of sexual medicine*, 10(1), 245-284.

Champion, Bivalacqua, Hyman, Ignarro, Hellstrom ve Kadowitz .(1999). *Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat*. Proc Nat Acad Sci USA; 96: 11648– 52

Chen, Y., Li, J., Li, T., Long, J., Liao, J., Wei, G. H., ... & Cheng, J. (2019). Association between homocysteine, vitamin B 12, folic acid and erectile dysfunction: a cross-sectional study in China. *BMJ open*, 9(5), e023003.

Cheng, J. Y. W., Ng, E. M. L., Ko, J. S. N., & Chen, R. Y. L. (2007). Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *International journal of impotence research*, 19(3), 245.

Christ, G. J., Maayani, S., Valcic, M., & Melman, A. (1990). Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in α -adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *British journal of pharmacology*, 101(2), 375-381.

Chuang AT, Steers WD: “Neurophysiology of penile erection” in Textbook of erectile dysfunction, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors (ISIS Medical Media, Oxford, 1999), sayfa 59-72.

Chwatko, G., Boers, G. H., Strauss, K. A., Shih, D. M., & Jakubowski, H. (2007). Mutations in methylenetetrahydrofolate reductase or cystathionine β -synthase gene, or a high-methionine diet, increase homocysteine thiolactone levels in humans and mice. *The FASEB Journal*, 21(8), 1707-1713.

Clark, N. G., Fox, K. M., & Grandy, S. (2007). Symptoms of diabetes and their association with the risk and presence of diabetes: findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Diabetes Care*, 30(11), 2868-2873.

Consensus, N. I. H. (1993). Conference. Impotence. NIH consensus development panel on impotence. *Jama*, 270(1), 83-90

Corona, G., Mannucci, E., Lotti, F., Boddi, V., Jannini, E. A., Fisher, A. D., ... & Maggi, M. (2009). Impairment of couple relationship in male patients with sexual dysfunction is associated with overt hypogonadism. *The journal of sexual medicine*, 6(9), 2591-2600.

Corona, G., Rastrelli, G., Filippi, S., Vignozzi, L., Mannucci, E., & Maggi, M. (2014). Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. *Asian journal of andrology*, 16(4), 581.

Demir, T., Cömlekci, A., Demir, O., Gülcü, A., Caliskan, S., Argun, L., ... & Esen, A. (2008). A possible new risk factor in diabetic patients with erectile dysfunction: homocysteinemia. *Journal of Diabetes and its Complications*, 22(6), 395-399.

Elshahid, A. R. M., Shahein, I. M., Mohammed, Y. F., Ismail, N. F., Zakarria, H. A. E. R., & GamalEl Din, S. F. Folic acid supplementation improves erectile function in patients with idiopathic vasculogenic erectile dysfunction by lowering peripheral and penile homocysteine plasma levels: a casecontrol study. *Andrology*.

Ernst, E., & Resch, K. L. (1993). Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of internal medicine*, 118(12), 956-963.

Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., Krane, R. J., & McKinlay, J. B. (1994). Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of urology*, *151*(1), 54-61.

Gandaglia, G., Briganti, A., Jackson, G., Kloner, R. A., Montorsi, F., Montorsi, P., & Vlachopoulos, C. (2014). A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *European urology*, *65*(5), 968-978.

Garban, H. E. R. M. E. S., Vernet, D. O. L. O. R. E. S., Freedman, A. N. D. R. E. W., Rajfer, J. A. C. O. B., & Gonzalez-Cadavid, N. E. S. T. O. R. (1995). Effect of aging on nitric oxide-mediated penile erection in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *268*(1), H467-H475.

Ghanem, H. M., Salonia, A., & Martin Morales, A. (2013). SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*, *10*(1), 108-110.

Giovannone, R., Busetto, G. M., Antonini, G., De Cobelli, O., Ferro, M., Tricarico, S., ... & Gentile, V. (2015). Hyperhomocysteinemia as an early predictor of erectile dysfunction: International Index of Erectile Function (IIEF) and penile Doppler ultrasound correlation with plasma levels of homocysteine. *Medicine*, *94*(39).

Grashow, R., Weisskopf, M. G., Miller, K. K., Nathan, D. M., Zafonte, R., Speizer, F. E., ... & Nadler, L. M. (2019). Association of concussion symptoms with testosterone levels and erectile dysfunction in former professional US-style football players. *JAMA neurology*.

Gratzke, C., Angulo, J., Chitaley, K., Dai, Y. T., Kim, N. N., Paick, J. S., ... & Lue, T. F. (2010). Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*, *7*(1), 445-475.

Guo, W., Liao, C., Zou, Y., Li, F., Li, T., Zhou, Q., ... & Mao, X. (2010). Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *The journal of sexual medicine*, *7*(8), 2805-2816.

Gupta, N., Herati, A., & Gilbert, B. R. (2015). Penile Doppler ultrasound predicting cardiovascular disease in men with erectile dysfunction. *Current urology reports*, *16*(3), 16.

Haas, C. A., Seftel, A. D., Razmjouei, K., Ganz, M. B., Hampel, N., & Ferguson, K. (1998). Erectile dysfunction in aging: upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Urology*, *51*(3), 516-522.

Heaton, J. P., & Varrin, S. J. (1994). Effects of castration and exogenous testosterone supplementation in an animal model of penile erection. *The Journal of urology*, *151*(3), 797-800.4

Ignarro, L. J., Bush, P. A., Buga, G. M., Wood, K. S., Fukuto, J. M., & Rajfer, J. (1990). Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, *170*(2), 843-850.

Inman, B. A., Sauver, J. L. S., Jacobson, D. J., McGree, M. E., Nehra, A., Lieber, M. M., ... & Jacobsen, S. J. (2009). A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. In *Mayo Clinic Proceedings*(Vol. 84, No. 2, pp. 108-113). Elsevier.

Jacobs, M. C., Lenders, J. W., Kapma, J. A., Smits, P., & Thien, T. (1993). Effect of chronic smoking on endothelium-dependent vascular relaxation in humans. *Clinical Science*, *85*(1), 51-55.

Jaffe, A., Chen, Y., Kisch, E. S., Fischel, B., Alon, M., & Stern, N. (1996). Erectile dysfunction in hypertensive subjects: assessment of potential determinants. *Hypertension*, *28*(5), 859-862

Jakubowski, H. (2004). Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *61*(4), 470-487.

Jannini, E. A., McCabe, M. P., Salonia, A., Montorsi, F., & Sachs, B. D. (2010). Controversies in sexual medicine: Organic vs. psychogenic? The Manichean diagnosis in sexual medicine. *The journal of sexual medicine*, *7*(5), 1726-1733.

Johannes, C. B., Araujo, A. B., Feldman, H. A., Derby, C. A., Kleinman, K. P., & McKinlay, J. B. (2000). Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of urology*, *163*(2), 460-463.

Johri, A. M., Heaton, J. P. W., & Morales, A. (2001). Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia. *International journal of impotence research*, 13(3), 176.

Juenemann, K. P., Lue, T. F., Luo, J. A., Benowitz, N. L., Abozeid, M., & Tanagho, E. A. (1987). The effect of cigarette smoking on penile erection. *The Journal of urology*, 138(2), 438-441.

Kinsey, A., Pomeroy, B., & Martin, C. (1948). *Sexual Behaviour in the Human Male* (Philadelphia, PA, Saunders).

Knispel, H. H., Goessl, C., & Beckmann, R. (1992). Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. *Urology*, 40(5), 471-476.

Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. (1989) Impotence. *N Eng J Med* 321: 1648– 59

Kuan-Ju, C., Pan, W. H., Yang, F. L., Wei, I. L., Shaw, N. S., & Bi-Fong, L. (2005). Association of B vitamins status and homocysteine levels in elderly Taiwanese. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 14(3), 250.

Kulkarni, S. K., & Patil, C. S. (2004). Phosphodiesterase 5 enzyme and its inhibitors: update on pharmacological and therapeutical aspects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 26(10), 789-799.

Levine, L. A., & Gerber, G. S. (1990). Acute vasospasm of penile arteries in response to cigarette smoking. *Urology*, 36(1), 99-100.

Levine, L. A., & Kloner, R. A. (2000). Importance of asking questions about erectile dysfunction.

Lue, T. F. (1998). Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's urology*, 1157-1179

Lue, T. F. (2007). Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh urology*, 9, 728-9.

Lue, T. F., & Tanagho, E. A. (1987). Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *The Journal of urology*, 137(5), 829-836.

Martínez- Frías, M. L. (2008). The biochemical structure and function of methylenetetrahydrofolate reductase provide the rationale to interpret the epidemiological results on the risk for infants with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146(11), 1477-1482.

McCulloch, D. K., Campbell, I. W., Wu, F. C., Prescott, R. J., & Clarke, B. F. (1980). The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia*, 18(4), 279-283.

Mersdorf, A., Goldsmith, P. C., Diederichs, W., Padula, C. A., Lue, T. F., Fishman, I. J., & Tanagho, E. A. (1991). Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients. *The Journal of urology*, 145(4), 749-758.

Michal, V. (1982). 8 Arterial disease as a cause of impotence. *Clinics in endocrinology and metabolism*, 11(3), 725-748.

Montague, D. K., Barada, J. H., Belker, A. M., Levine, L. A., Nadig, P. W., Roehrborn, C. G., ... & Bennett, A. H. (1996). Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. *The Journal of urology*, 156(6), 2007-2011.

Morales, A., Condra, M., Owen, J. A., Surridge, D. H., Fenemore, J., & Harris, C. (1987). Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. *The Journal of urology*, 137(6), 1168-1172.

Moul, J. W., & McLeod, D. G. (1989). Negative pressure devices in the explanted penile prosthesis population. *The Journal of urology*, 142(3), 729-731.

MRC Vitamin Study Research Group. (1991). Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The lancet*, 338(8760), 131-137.

Nehra, A., Jackson, G., Miner, M., Billups, K. L., Burnett, A. L., Buvat, J., ... & Guay, A. T. (2012, August). The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 87, No. 8, pp. 766-778). Elsevier.

Newman, H. F., & Northup, J. D. (1981). Mechanism of human penile erection: an overview. *Urology*, 17(5), 399-408.

Nitahara, K. S., & Lue, T. F. (1999). Microscopic anatomy of the penis. *Textbook of Erectile Dysfunction. Isis Medical Media: Oxford*, 31-41. Oaks, W. W., & Moyer, J. H. (1972). Sex and hypertension. *Medical Aspects of Human Sexuality*.

Pickard, R. S., Powell, P. H., & Zar, M. A. (1991). The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *British journal of pharmacology*, 104(3), 755-759.

Rajfer, J., Aronson, W. J., Bush, P. A., Dorey, F. J., & Ignarro, L. J. (1992). Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New England Journal of Medicine*, 326(2), 90-94

Rosen, M. P., Greenfield, A. J., Walker, T. G., Grant, P., Guben, J. K., Dubrow, J., ... & Goldstein, I. (1990). Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography: Young Investigator's Award. *Radiology*, 174(3), 1043-1048.

Rosen, R. C., Link, C. L., O'Leary, M. P., Giuliano, F., Aiyer, L. P., & Mollon, P. (2009). Lower urinary tract symptoms and sexual health: the role of gender, lifestyle and medical comorbidities. *BJU international*, 103, 42-47.

Sansone, M., Sansone, A., Romano, M., Seraceno, S., Di Luigi, L., & Romanelli, F. (2018). Folate: a possible role in erectile dysfunction?. *The Aging Male*, 21(2), 116-120.

Shabsigh, R., Fishman, I. J., Schum, C., & Dunn, J. K. (1991). Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology*, 38(3), 227-231.

Slag, M. F., Morley, J. E., Elson, M. K., Trence, D. L., Nelson, C. J., Nelson, A. E., ... & Shafer, R. B. (1983). Impotence in medical clinic outpatients. *Jama*, 249(13), 1736-1740.

Sullivan, M. E., Miller, M. A. W., Bell, C. R. W., & Jagroop, I. A. (2001). Fibrinogen, lipoprotein (a) and lipids in patients with erectile dysfunction. *International angiology*, 20(3), 195.

Tanagho, E. A. (2008). Anatomy of the genitourinary tract. *Smith General Urology. Editado por Tanagho EA, McAninch JW, 13*, 1-16.

Thompson, I. M., Tangen, C. M., Goodman, P. J., Probstfield, J. L., Moinpour, C. M., & Coltman, C. A. (2005). Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *Jama, 294*(23), 2996-3002

Uçar, G. (2006). *Karotid arter intima-media kalınlığı ve brakial arter akıma bağlı genişleme testinin birlikte kullanımının damarsal kökenli erektil disfonksiyonu saptamadaki rolü*(Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi).

Ueland, P. M., Hustad, S., Schneede, J., Refsum, H., & Vollset, S. E. (2001). Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends in pharmacological sciences, 22*(4), 195-201.

Virag, R., Bouilly, P., & Frydman, D. (1985). Is impotence an arterial disorder?: A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *The Lancet, 325*(8422), 181-184.

Vlachopoulos, C. V., Terentes-Printzios, D. G., Ioakeimidis, N. K., Aznaouridis, K. A., & Stefanadis, C. I. (2013). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, 6*(1), 99-109.


Wang, F., Dai, S., Wang, M., & Morrison, H. (2013). Erectile dysfunction and fruit/vegetable consumption among diabetic Canadian men. *Urology, 82*(6), 1330-1335.

Wei, M., Macera, C. A., Davis, D. R., Hornung, C. A., Nankin, H. A., & Blair, S. N. (1994). Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *American journal of epidemiology, 140*(10), 930-937.

Wessells, H., Lue, T. F., & McAninch, J. W. (1996). Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation. *The Journal of urology, 156*(3), 995-997.

Xie, Y., Garban, H., Ng, C., Rajfer, J., & Gonzalez-Cadavid, N. F. (1997). Effect of long-term passive smoking on erectile function and penile nitric oxide synthase in the rat. *The Journal of urology, 157*(3), 1121-1126.

8.EKLER**EK 1. Etik Kurul Raporu**

 T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 60174989-
Konu : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

03/01/2019

Sayın Doç. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN,

Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na yapmış olduğunuz başvuru dosyası incelenmiş ve değerlendirme sonucu ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Soykan DİNÇ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 02.01.2019
TOPLANTI SAYISI : 01
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2018-11-197
KARAR NUMARASI : 2017-KAEK-189_2019.01.02_11
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ : Doç. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR : Dr. Öğr. Ü. Ünal ÖZTEKİN – Yük. Lisans Öğr. Hami ERTAŞ

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ayşe Yeşim GÖÇMEN'in sorumluluğunda yürütülecek olan **2018-11-197** kayıt numaralı “Erektile Disfonksiyon ve Hemosistein İlişkisi” başlıklı çalışma dosyası, “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik”, “İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu” ve “Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi” ne göre değerlendirilmiştir. Çalışmanın etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Soykan DİNC (Başkan)

Doç. Dr. Yavuz Selim İNTEPE (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Ayça ÇAKMAK (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yunus KANTEKİN (Üye)

Dr. Öğr. Ü. M. Serdar BAŞÇIL (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Levent ALBAYRAK (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Mehmet HAMAMCI (Üye)

(İzinli)

Dr. Öğr. Ü. Gülhan GÜREL (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yaşar TURAN (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yunus HACIMUSALAR (Üye)

Uzm. Dr. Umüt OTLU (Üye)

Av. Fatih DEMİRCİ (Üye)

Ziraat Yük. Müh. Harun ASLAN (Üye)

9.ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Hami Ertaş

Doğum Yeri, Tarihi : 26.08.1982

Yabancı Dil Bilgisi : İngilizce

Görev Yeri : Yozgat Bozok Üniversitesi

Görev Ünvanı : Yardımcı Araştırmacı

Yazışma Adresi : Yeşilyurt mahallesi 50-33. Sokak 3/2 SİVAS

Telefon Numarası : 5052920189

E-Posta : hamiertas@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezuniyet Tarihi	Derecesi	Üniversite	Öğrenim Alanı
15.02.2007	65,81	ERCİYES ÜNİVERSİTESİ	BİYOLOJİ