



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNİN ERKEKLERDE SEKSÜEL
FONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Burak YILMAZ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

VAN 2019



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNİN ERKEKLERDE SEKSÜEL
FONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Burak YILMAZ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Levent EDİZ

VAN - 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim, bilgi ve tecrübeleriyle daima yanımda olan, evimden çok uzakta olsam da aile Őekatinini, sevgisini bana daima hissettiren, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; başta tez danışman hocam Prof. Dr. Levent EDİZ ve Dr. Öğr. Üyesi Murat TOPRAK'a sonsuz saygılarımı sunar ve teşekkürü bir borç bilirim...

Hayatımda önemli bir yeri olan, unutamayacağım bu güzel asistanlık sürecinde kardeşlik ortamını, yardımlaşmayı ve paylaşmayı hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli asistan arkadaşlarıma ve bu güzel klinikte beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Hakkını asla ödeyemeyeceğim, bu günlere kadar gelmemde maddi, manevi bana her türlü desteğini sunan, dualarını eksik etmeyen ve varlıklarıyla bana daha da güç ve anlam katan başta annem Gönül YILMAZ'a, babam Hasbi YILMAZ'a ve kardeşim Burcu YILMAZ'a sonsuz minnetlerimi sunar ve teşekkürü bir borç bilirim...

ÖZET

Dr. Yılmaz B, Ailevi Akdeniz Ateşinin Erkeklerde Seksüel Fonksiyon Üzerine Etkisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Van, 2019. AMAÇ: Bu çalışmanın amacı AAA'nın erkek hastalarda; serum testosteron, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesi ve seksüel fonksiyon üzerine olan etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya hasta grubu olarak AAA tanısı almış 35 erkek hasta ve kontrol grubu olarak, hasta grubuna oldukça benzer özelliklere sahip 35 sağlıklı gönüllü erkek dahil edildi. Her iki gruptan kan örnekleri alınarak laboratuvarında total testosteron ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerine bakıldı. Seksüel fonksiyonlar her iki grupta da uluslararası erektil fonksiyon anketi (IIEF) ile değerlendirilerek veriler toplandı. Bakılan parametrelerin sonuçları incelenerek iki grup arasındaki ilişki değerlendirildi.

BULGULAR: 35 AAA tanılı hasta ve 35 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Hasta grupta serum SHBG seviyesi ortalama $25,9686 \pm 13,95549$ nmol/l saptanırken, kontrol grubunda ortalama $29,8943 \pm 12,16238$ nmol/l olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p:0,214$). Hasta grupta serum total testosteron seviyesi ortalama $18,1540 \pm 7,32547$ nmol/l saptanırken, kontrol grubunda ortalama $16,5697 \pm 6,999610$ nmol/l olup her iki grup arasından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p:0,358$). Hasta grupta serbest testosteron seviyesi ortalama $0,3677 \pm 0,08116$ ng/ml saptanırken, kontrol grubunda ortalama $0,3171 \pm 0,11159$ ng/ml olup hasta grupta serbest testosteron seviyeleri daha yüksek bulunarak her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p:0,033$). Hasta grupta erektil fonksiyon skorları kontrol grubuna göre daha düşük saptanarak her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p:0,001$). Hasta grupta orgazmik işlev skorları kontrol grubuna göre düşük saptanarak her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p:0,007$). Hasta grubunda cinsel memnuniyet skorları kontrol grubuna göre düşük saptanarak her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p:0,003$). Hasta grubunda ED prevalansı %74,2 olarak saptanırken kontrol grubunda %31,4 olduğu görüldü.

SONUÇ: Sonuç olarak yapılan bu çalışmanın, alan yazın taraması sonucunda AAA'nın erkek hastalarda seksüel fonksiyon üzerine olan etkisini araştıran ilk çalışma olduğu görülmektedir. Yapılan bu çalışmada elde edilen bütün bulgular değerlendirildiğinde; AAA hastalığında, erkeklerde seksüel disfonksiyon gelişme riskinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu ortaya çıkmaktadır.

AAA hastalığı; erkeklerde, seksüel fonksiyon üzerine olumsuz bir etkiye sahiptir. Hastaların klinisyenler tarafından ilgili dallara yönlendirilmesi ile seksüel fonksiyonlarının artacağı ve hayat kalitelerinin yükseleceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Erektile Disfonksiyon, SHBG, Testosteron

ABSTRACT

Dr. Yılmaz B, The Effect of Family Mediterranean Fever On Sexual Function in Men, Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Thesis in Physical Medicine and Rehabilitation Department, Van, 2019. PURPOSE: The aim of this study was to determine the effect of AAA; to investigate the effect of serum testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG) level and sexual function in male patients.

MATERIALS AND METHODS: The study group consisted of 35 male patients who were diagnosed as AAA as patient group and 35 healthy volunteer males with similar features as control group. Blood samples were taken from both groups and total testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) levels were measured in the laboratory. Sexual functions were evaluated in both groups by the international erectile function questionnaire (IIEF) and data were collected. The results of the parameters were evaluated and the relationship between the two groups was evaluated.

RESULTS: 35 patients with AAA and 35 healthy individuals were included in the study. While the mean serum SHBG levels were $25,9686 \pm 13,95549$ nmol / l in the patient group, it was $29,8943 \pm 12,16238$ nmol / l in the control group and there was no statistically significant difference between the two groups ($p: 0,214$). While serum total testosterone level was found as $18,1540 \pm 7,32547$ nmol / l in the patient group, it was $16,5697 \pm 6,999610$ nmol / l in the control group and there was no statistically significant difference between the two groups ($p= 0,358$). While free testosterone level was found as 0.3677 ± 0.08116 ng / ml in the patient group, it was $0,3171 \pm 0.111159$ ng / ml in the control group and free testosterone levels were found higher in the patient group and there was statistically significant ($p = 0,033$). Erectile function scores were found to be lower in the patient group than the control group and there was a statistically significant difference between the two groups ($p: 0.001$). Orgasmic function scores were found to be lower in the patient group compared to the control group and there was a statistically significant difference between the two groups ($p: 0.007$). Sexual satisfaction scores were lower in the patient group compared to the control group and there was a statistically significant difference between the two groups ($p: 0,003$). The prevalence of ED was 74.2% in the patient group and 31.4% in the control group.

CONCLUSION: In conclusion, this study is the first to investigate the effect of AAA on sexual function in male patients as a result of literature review. When all the findings obtained in this study were evaluated; The risk of developing sexual dysfunction in men with AAA is higher than in the control group.

AAA disease; It has a negative effect on sexual function in men . It is thought that sexual functions will increase and the quality of life will increase by directing the patients to related branches by clinicians.

Key words: Familial Mediterranean Fever, Erectile Dysfunction, SHBG, Testosterone

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VI
TABLOLAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Genetik Faktörler	4
2.1.5. Patogenez.....	5
2.1.6. Klinik Bulgular	6
2.1.6.1. Ateş	7
2.1.6.2. Peritonit.....	7
2.1.6.3. Plevrit	8
2.1.6.4. Perikardit.....	8
2.1.6.5. Sinovit	8
2.1.6.6. Cilt Bulguları.....	9
2.1.6.7. Kas Bulguları	9
2.1.6.8. Vaskülit	10
2.1.6.9. Diğer Nadir Tutulumlar	10
2.1.6.9.1. Skrotal tutulum	10
2.1.6.9.2. Nörolojik Tutulum.....	11
2.1.6.9.3. Pelvik Tutulum	11
2.1.6.9.4. Karaciğer ve Dalak Tutulumu	11
2.1.6.9.5. Oftalmik tutulum	11
2.1.7. Komplikasyonlar.....	11
2.1.7.1. Amiloidoz.....	11

2.1.8. Tanı	14
2.1.9. Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme	16
2.1.9.1. İdrar İncelemesi.....	16
2.1.9.2. Eklem Sıvısı	17
2.1.9.3. Görüntüleme.....	17
2.1.9.4. Genetik	17
2.1.10. Ayrıcı Tanı.....	17
2.1.11. Tedavi	19
2.2. Eretil Disfonksiyon.....	21
2.2.1. Penis Anatomisi	22
2.2.2. Penisin Arteryel Sistemi	23
2.2.3. Venöz Drenaj	24
2.2.4. Penisin İnnervasyonu.....	25
2.2.5. Ereksiyon Fizyolojisi	27
2.2.6. Ereksiyonun Nörofizyolojisi.....	28
2.2.7. Ereksiyonun Fizyopatolojisi	31
2.2.7.1 Arteriyojenik Eretil Disfonksiyon.....	32
2.2.7.2. Venojenik (Kavernöz) Eretil Disfonksiyon	33
2.2.7.3. Nörojenik Eretil Disfonksiyon	33
2.2.7.4. Endokrinolojik Eretil Disfonksiyon	34
2.2.7.5. İlaçlara Bağlı Eretil Disfonksiyon.....	35
2.2.7.6. Sistemik hastalıklar ve Diğer Nedenler.....	35
2.2.8. Eretil Disfonksiyon Tedavisi.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Hasta ve Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	41
3.2. Dışlama Kriterleri.....	41
3.3. Değerlendirme Parametreleri	41
3.3.1. Eretil Disfonksiyonun Değerlendirilmesi	42
3.4. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
KAYNAKÇA	55
EKLER.....	71
Ek 1. Uluslararası Eretil İşlev Formu	71

KISALTMALAR

AAA	: Ailevi akdeniz ateşi
AA	: Amiloid A
ACTH	: Adrenokortikotroik hormon
A-MSH	: Alfa melanosit stimulan hormon
CAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CAPS	: Kryopyrin ilişkili periyodik sendromlar
CGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CGRP	: Kalsitonin gen related peptid
CINCA	: Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
ED	: Erektile disfonksiyon
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FCAS	: Ailesel soğuk otoimmün sendrom
GABA	: Gamma amino butirik asit
HIDS	: Hiperimmünglobülinemi D Sendromu
HPAS	: Herediter periyodik ateş
HT	: Hidroksitriptamin
IFN	: İnterferon
İIEF	: Uluslararası erektil fonksiyon indeksi
IL	: İnterlökin
MAO	: Monoamin oksidaz
MEFV	: Mediterranean Fever
MPOA	: Medial preoptik area
MWS	: Muckle Wells sendromu
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NO	: Nitrik oksit
NOMİD	: Neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık
PAN	: Poliarteritis nodosa
PAPA	: Piyojenik Artrit, piyoderma gangrenosum, akne ilişkili sendrom

PDE	: Fosfodiesteraz
PFAPA	: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit
PID	: Pelvik inflamatuvar hastalık
PVN	: Paraventriküler nükleus
PYD	: Pyrin domaini
SAA	: Serum Amiloid A
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globulin
TNF	: Tümör nekroz faktör
TRAPS	: Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom
VEGFR	: Vasküler endotelyal growth faktör reseptör
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Ailevi akdeniz ateşi Tell-Hashomer tanı kriterleri.....	14
Tablo 2. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Yeni Kriterler	15
Tablo 3. Periyodik Ateş Sendromları	17
Tablo 4. Erektile Disfonksiyonun Tedavi Algoritması	40
Tablo 5. Tetkiklerin Normal Değerleri.....	42
Tablo 6. Erektile disfonksiyonun derecelendirilmesi.....	42
Tablo 7. Her iki grup arasındaki yaş istatistiklerinin analizi	43
Tablo 8. Medeni durumun gruplara göre dağılımı	43
Tablo 9. Her iki grup arasındaki serum SHBG seviyeleri.....	44
Tablo 10. Her iki grup arasındaki serum total testosteron seviyeleri	44
Tablo 11. Her iki grup arasındaki serbest testosteron seviyeleri.....	45
Tablo 12. Her iki grup arasındaki erektil fonksiyon skorları	45
Tablo 13. Her iki grup arasındaki orgazmik işlev skorları.....	46
Tablo 14. Her iki grup arasındaki cinsel istek skorları.....	46
Tablo 15. Her iki grup arasındaki cinsel memnuniyet skorları	46
Tablo 16. Her iki grup arasındaki genel memnuniyet skorları.....	47
Tablo 17. AAA tanılı hasta grubunun laboratuvar değerleri.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar.....	5
Şekil 2. AAA etyopatogenezi	6
Şekil 3. Güncel klinik kullanımda olan interlökin-1 inhibitörleri	20
Şekil 4. İnterlökin-1 sinyal yolları	21
Şekil 5. Penisin transvers kesiti (Campbell Urology).....	23
Şekil 6. Penisin Arteryel Sistemi	24
Şekil 7. Penisin Arteryel Sistemi	25
Şekil 8. Penisin innervasyonu ve ereksiyonun mekanizması	31
Şekil 9. Eretil disfonksiyonun fonksiyonel sınıflandırılması	32
Şekil 10. Flask ve Eretil Pompalı Penil Protez	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan türünde görülen ailevi akdeniz ateşi (AAA) otoinflamatuvar olup; genetik olarak geçiş gösterebilen, özellikle akdeniz toplumlarında yaygın olarak görülen, tekrarlı bir şekilde karın ağrısı, göğüs ağrısı, ateş ve erizipel benzeri deri lezyonları ile giden bir patolojidir (1). On altı numaralı kromozomdaki Mediterranean Fever (MEFV) geninde meydana gelen mutasyonlar bu hastalığın ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (2, 3). Bu hastalığın tanısı için tanımlanan Tel-Hashomer kriterleri ile hastada meydana gelen klinik tablo, tanı koymada yol göstericidir ve bu hastalık için özgün olan tanı yöntemi mevcut değildir (4). Bu hastalıkta tanıda özgün bir parametre, belirteç olmadığı için mevcut klinik bulgular eşliğinde, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen gibi klinik laboratuvarında kullandığımız akut faz parametrelerinin elevasyonu ve genetik analizlerde mutasyon saptanması bu patolojinin tanısını koymada yardımcı olmaktadır (5, 6). Ek olarak bu hastalıkta çeşitli sitokinlerde (interlokin (IL) 6, 8 ve 1 beta, tümör nekroz faktör alfa) laboratuvarında eleve olabilmekte olup, genel olarak tüm hastalarda CRP değeri artmış olarak karşımıza çıkarken, %90 oranında ESH, %50 oranında beyaz küre sayısı ve %60 oranında fibrinojen elevasyonu saptanmaktadır (5). Bu patolojiyi, atakları engellemek ve amiloidoz gelişiminin önüne geçmek için tedavi etmek güdülen ana amaçlar olup bu tedavi sonucunda hastada yaşam standartlarını yükseltmek güdülen hedeflerdir. M694V mutasyonunun homozigot olması ciddi bir patolojiye işaret eder. Bu tanımlanan patolojide 1972 yılından beri kullandığımız temel ilaç kolşisin ilacıdır (7). Bu ilaç bu patolojide görülen klinik atakları ve amiloidoz oluşmasını önler, azaltır (8). Bu hastalıkta kullandığımız kolşisin ilacı genel olarak tüm hastalarda 1-1,5 mg/gün olarak başlanır ve maksimum 3 mg/gün'e kadar çıkılabilmektedir. Kolşisin kullanmasına rağmen klinik yanıt alınamıyorsa anakinra ve kanakinumab gibi IL-1 hedefli antagonist ilaçlar verilebilmektedir (9).

Eretil Disfonksiyon (ED), cinsel ilişki girişimlerinde devamlı olarak meydana gelen, ereksiyondaki yetersizlik veya erekte penisin mevcut durumunu yeterli süre devam ettirememesidir (10, 11). Yaşlanma ile birlikte bu tanımlanan patolojinin meydana çıkma olasılığı artmaktadır (12). Birçok sistemik hastalık; tıpkı diyabetes mellitus (DM), tansiyon yüksekliği, böbrek yetersizliği gibi, bunun dışında çeşitli

psikiyatrik hadiseler örneğin depresif bozukluk gibi, çeşitli ilaçlar, bir takım nörolojik rahatsızlıklar ve tütün kullanımı gibi bu patolojiyi meydana getirebilecek birçok neden vardır. Bu patolojiyi sorgularken hastalara yönelik, Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi adında bir anket geliştirilmiş olup, hastalar bu anketi kendi başına doldurmaktadır ve bu anketin farklı topluluklarda ve etnisitelerde yapılmış olan birçok çalışmada doğruluğu ve geçerliliği kanıtlanmıştır (13).

Eretil disfonksiyon romatizmal hastalıkların seyrinde görülebilir. Literatürde AAA'nın erkek hastalarda seksüel fonksiyon üzerine olan etkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız AAA'nın erkek hastalarda; serum testosteron, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesi ve seksüel fonksiyon üzerine olan etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Otozomal resesif genetiğe sahip olan, abdominal ağrı, göğüs, ağrısı, eklem ağrısı gibi tekrar eden klinik bulgularla gözlenen AAA hastalığı; inflamatuvar bir patoloji olup seröz zarları tutar (7). En sık görülen herediter periyodik ateş (HPAS) sendromudur. Hastalığın tipik özelliği kendi kendini sınırlayan tekrarlayan ataklarla seyretmesidir (3).

2.1.2. Tarihçe

Bu patolojinin tarihçesinde 1908 yılında Janeway ve Mosenthal adında iki bilim insanı tarihte ilk defa olarak tekrar den karın ağrısı, ateş ve beyaz küre elevasyonu saptanan 16 yaşında bir kız çocuğunu literatüre sunmuşlardır (7). Siegal adında bir bilim insanı 1945'te 'Benign Paroksizmal Peritonitis' adıyla ifade ettiği, ataklar şeklinde tekrarlı olarak gördüğü karın ağrısı ve ateşli seyreden bir klinik patoloji bildirmiştir (14). Mamau ve Kattan adıyla iki bilim adamı bu patolojinin genetik olduğunu ve amiloidoz meydana gelebileceğini 1951'de literatüre sunmuştur (15). Bu patolojinin günümüzde de geçerli olan, bilinen tanımı olan AAA; Heler ve Sohar adındaki araştırmacılar tarafından ilk kez 1958'de literatüre sunulmuştur (16). Abrevyaya Marmaralı 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' adını Türkiyede görülen bu patolojiye sahip ilk AAA hastasında 1946'da yayınlamıştır (17). Bu patolojinin neden olduğu atakları, amiloidoza bağlı meydana gelen böbrek tutulumunu kolşisin adlı ilacın önlediğini ve bu patolojileri düzeltebileceğini 1972 senesinde bildirmişlerdir (18). 1997'de MEFV geni üzerinde dört adet yanlış anlamlı mutasyonlar bildirilmiştir (19). Bu patolojide patogeneizde önemli bir role sahip olan pyrin adlı proteini ve kaspazları aktive eden bir kompleks olan inflazomu, Martinon ve arkadaşları 2002'de literatüre sunmuşlardır. Papin ve arkadaşları ise İsviçre ülkesinde pyrin proteininin, kaspaz-1 ve İL-1 beta gibi inflazoma ait parçaları bağladığını sunarak moleküler düzeyde 2007'de bir buluş yapmıştır. Nihayetinde, AAA adı verilen bu patoloji literatürde çeşitli adlar altında ortaya çıkan genetik geçişli periyodik bir hastalıktır (20).

2.1.3. Epidemiyoloji

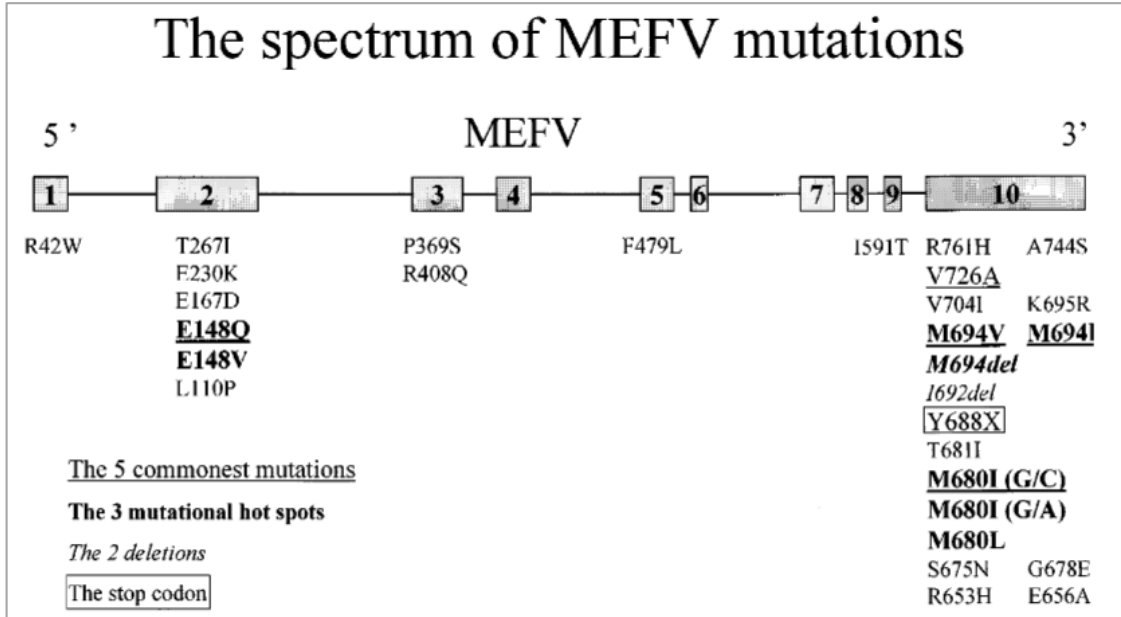
Otoinflamuar bir patoloji olan bu hastalık; genetik olarak geçebilen, otozomal resesif (OR) kalıtıma sahip, Türk, Ermeni, Yahudi ırkları gibi Akdeniz toplumlarında daha yaygın bir şekilde görülen ve gittikçe görülme oranı eleve olan bir rahatsızlıktır (21). Ülkemizde AAA'nın prevalansı, genel popülasyonda %0,093 ve %0,11 olarak belirtilmişse de özellikle hastalığın en yoğun görüldüğü İç Anadolu bölgesinde prevalansı %0,25'lere çıkabilmektedir. Türkiye'de bu patolojinin yaygın olarak görüldüğü bölgeler İç Anadolu, Karadeniz ve Doğu Anadolu bölgeleri olup bu rahatsızlığın genel popülasyondaki prevalansı %0,093 ve %0,11 yüzdeleriyle bildirilmiştir. İç Anadolu bölgesinde ise bu oran artarak %0,25 olarak saptanmıştır (22).

2.1.4. Genetik Faktörler

Bugüne kadar 280'i aşkın mutasyon bildirisi olan MEFV genin ürünü bir protein olan pyrin, bu rahatsızlığın patogenezinden sorumlu olan temel etkidir (23, 24). Bu protein 781 aminoasitten meydana gelmekle birlikte ana işlevi inflamasyonu baskılamak, aşırı nötrofil aktivitesinin önüne geçmektir (25, 26). Bu hastalıktan sorumlu tutulan gen olan MEFV, 10 ekzondan oluşmakta olup meydana gelen mutasyonların büyük bir kısmı bu 10. ekzonda oluşmaktadır (27). AAA' da pyrin üretiminin azalması ile sonuçlanan MEFV genindeki mutasyonlar ile inflamasyon devamlı bir hal alır ve önüne geçilemez (28, 29). MEFV geninde meydana gelen M694V homozigot mutasyon ağır klinik ile birlikte olup, hastalıktan sorumlu bu genin diğer mutasyonlarına kıyasla klinik olarak hastada, amiloidoz, böbrek tutulumu, atak sayısı ve diğer klinik bulgular daha fazla meydana gelmektedir (30, 31).

E148Q mutasyonuna sahip olan bireylerde klinik daha selim olur ve amiloidoz gelişme riski daha düşüktür (32). Bu gende mutasyon yoksa veya heterozigot mutasyon mevcutsa homozigotlara göre daha selim bir seyir göstermektedir (33). Mutasyon olması klinikte semptomların olması anlamına gelmez ve bazı hastalar tamamen semptomsuz bir seyir gösterebilmektedir (34). Oluşan mutasyonların çoğu ekzon 2 ve 10 bölgelerinde gelişmekte olup, Yahudi, Türk ve Ermeni ırkında en sık M694V mutasyonu izlenmekte ve oran olarak diğer en yüksek oran görülen mutasyonlar M680I,

E148Q, M694I ve V726A şeklindedir. Ek olarak Ermeni ırkında M680I ve Arap topluluğunda M694I mutasyonları da çok sık izlenmektedir (24, 35).

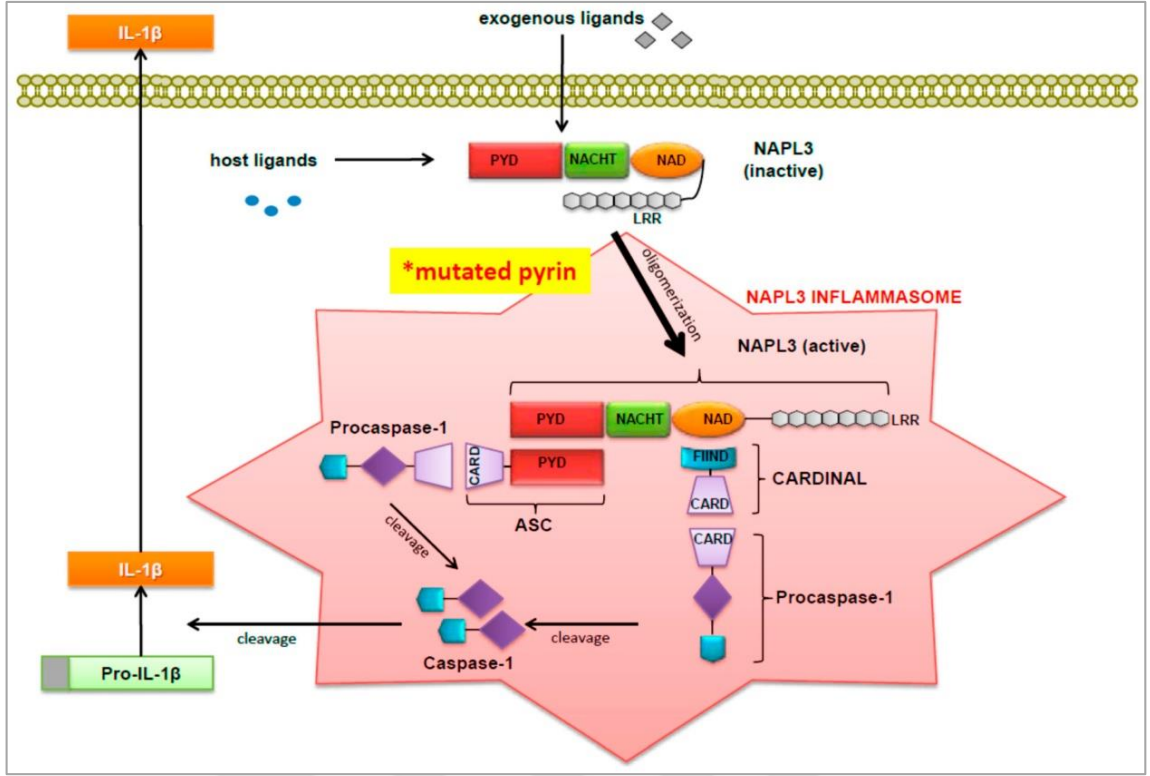


Şekil 1. MEFV geninde ve bu gene ait ekzon alanlarında meydana gelen mutasyonlar (32)

2.1.5. Patogenez

Pyrin olarak adlandırılan 16. Kromozomun kısa koluna ait hastalığın ortaya çıkmasından sorumlu tutulan MEFV geni lenfositlerde mevcut değilken, monositlerde, bu hastalıkta meydana gelen eksudalarda, nötrofil ve eozinofillerde mevcuttur (36, 37). Ayrıca sinoviyal fibroblast ve dendritik hücrelerde de ihtiva edilmekte olan bu genin, tümör nekroz faktör (TNF) ve interferon (IFN) gibi proinflamatuvar maddelerin regülasyonunda görev aldığı bildirilmiştir (36). İnflamasyonda rol oynayan kompleman sisteminin önemli bir parçası olan C5a mediatörünü, doğal yapıdaki pyrin proteini inhibe ederek inflamasyonu kontrol altında tutmaktadır. Bu nedenle patolojik pyrin bunu yapamaz ve inflamasyon devam ederek klinik meydana gelmektedir (2, 38).

Birbirinden farklı 5 domaini bulunan pyrin proteininin B30.2 sonlanım domaini c terminalinde bulunmakta olup bu hastalığın oluşmasından buradaki mutasyonlar sorumlu tutulmuştur (37). Kaspaz-1 ve IL-1 beta aktivasyonu pyrin domaini (PYD) ile ASC domaini arasında meydana gelen etkileşim sonucu oluşur (39). Ayrıca bu protein; apipotuzu, ASC ile kaspaz-8 aktivasyonunu engelleyerek inhibe etmektedir (3).



Şekil 2. AAA etyopatogenezi (38)

Kaspaz-1'i aktif hale getirip proinflamatuvar mediatörleri salan, ASC, NALP3, TUCAN proteinlerini ihtiva eden inflamazom kompleksidir. NALP3 proteini otoinhibisyon yapma özelliğini taşımakta olup aktive olarak IL-1 deşarjı yaparak inflmasyona katkı sağlar. Meydana gelen mutasyon sonucu NALP3 aktivitesi artar ve salınan IL-1 miktarı eleve olarak AAA'da meydana gelen klinik semptomların oluştuğu literatüre sunulmuştur (40).

2.1.6. Klinik Bulgular

Ataklar halinde meydana gelen AAA'da tekrar eden abdominal, göğüs ve eklem ağrılarına ateş eşlik etmekte olup bu hastalıktan muzdarip bireyler ataklar arasında klinik olarak stabildirler. Genel olarak 12-72 saatlik zaman dilimi arasında ataklar sonlanım gösterse de eklem tutulumuna ait klinik bulgular sürebilmektedir. Her atak; atak süresi, klinik sunum olarak birbirinden farklı prezentasyon özelliklerine sahip olabilmekle birlikte atak standardizasyonu bulunmamakta olup yaş arttıkça atakların görülme oranı ve klinik şiddeti düşüş göstermektedir (41).

AAA'dan etkilenmiş bireylerde emosyonel hadiseler, stres, fiziksel aktivite, viral hastalıklar ve kadın cinsinde olan adet dönemlerinde atakların tetiklenebileceği bildirilmiştir (42). AAA'dan muzdarip bireylerin çoğunda; atak meydana gelmeden önce baş ağrısı, eklem ağrıları, kas ağrıları, rahatsızlık hissiyatı, nefes darlığı gibi prodromal semptomlar olduğu literatüre sunulmuştur. Bu hastalıkta meydana gelen ataklar; haftada bir defadan yılda 3-4 defaya kadar değişen şekillerde tekrarlayabileceği literatüre sunulmuştur (43).

Bu hastalık erken çocukluk yaşlarında; %90'ında yirmi yaş altı çocuklarda presente olmaktadır ve en erken başlayan 6 aylık bir vaka literatüre sunulmuş olup AAA'nın 40 yaşından sonrasındaki prezentasyonu daha nadirdir (41, 44).

Klinikte bazı bilim insanları bu hastaları 3 farklı fenotipte sınıflandırmış olup; birinci fenotipte erken dönemde küçük yaşlarda presente olan abdominal, göğüs ve eklem ağrıları ile ateş mevcut iken ikinci fenotipte amiloidozise bağlı böbrek tutulumu mevcuttur. MEFV gen mutasyonu mevcut olup klinik bulguları mevcut olmayan hastalar ise üçüncü fenotip olarak bildirilmiştir (45).

2.1.6.1. Ateş

Klinik bulgularda, AAA hastaları en sık ateş ile presente olmakta olup ateşsiz seyirli klinik durumlar da görülebilmektedir. 40 °C'lere eleve olabilen ateş, daha hafif klinik prezentasyonlarda 37,5 °C- 38 °C civarında subfebril şekilde de meydana gelebilmektedir. Bu hastalıkta ataklar anında ateş eleve olurken, atak süresince genel olarak 1-3 gün eleve kalıp devamında kendi kendine normal seviyelere inmektedir. Bu patolojiye sahip bireyler ateşten sonra klinik olarak en sık abdominal ağrı ile presente olurlar (46, 47).

2.1.6.2. Peritonit

Bu patolojiye sahip bireylerde en sık görülen klinik şikayet; peritoneal zarın inflamasyonu sonucu meydana gelen, herhangi bir kadranda başlayıp yayılan abdominal ağrı olarak saptanmıştır. Bu hastalıkta, %90 oranında ortaya çıkma potansiyeli olup klinik olarak hafif bir ağrıdan, akut batın bulgularına kadar değişebilen prezentasyonları

olmakla birlikte grafilerde hava sıvı seviyeleri olabilmektedir. Bu yüzden bir kısım AAA tanısı almamış AAA'lı hastalar, gereksiz abdominal cerrahi müdahaleler geçirebilmektedir (36).

Bu patolojinin temel ilacı olan kolşisin; ayrı olarak abdominal ağrılara ve ishale düşük oranlarda (%10-20) sebebiyet verebilmektedir (48).

2.1.6.3. Plevrit

AAA atakları göğüs ağrısı şeklinde meydana gelebilir. Patolojide pleural inflamasyon ya da diafragma altında bulunan peritonun inflame olması yatmaktadır. Genel olarak tek taraflı bir ağrı meydana gelirken plörezi eşlik edebilmektedir. Atak 3 ile 7 gün arasında sürebilmekte olup atak sıklığı farklı etnik gruplarda değişkenlik gösterebilmektedir (49).

2.1.6.4. Perikardit

AAA hastalarında değişik prezentasyonlarda perikard tutulumları olabilmekte olup bu prezentasyonlara; akut, tekrarlayan perikardit, restriktif perikardit, perikardiyal efüzyon ve tamponad dahildir. Bu hastalığa sahip bireylerde, genel olarak göğüs ağrısı 4 gün devam eder ve sonlanır (50). Hastaların %0-5'inde tekrarlayan perikardit vakaları bildirilmiş olup bu hastalıkta meydana gelen perikardit, hastalığın geç aşamalarında görülme eğilimindedir (7).

Perikard tutulumu ile prezente olan AAA hastalarının %80 oranında ESH, lökosit sayısı ve CRP seviyeleri eleve olabilmektedir (51).

2.1.6.5. Sinovit

AAA'da çoğu olguda artrit (%70), bazı olgularda artralji (%30) şeklinde karşımıza çıkan sinovit, üçüncü en sık prezente olan klinik bulgu olarak bildirilmiştir. Bu hastalıkta meydana gelen artrit destrüktif gezici olmayıp, sıklıkla alt ekstremitelerde majör eklemlerini mono-oligoartikler şeklinde tutabilen, sekelsiz bir şekilde birkaç günden birkaç haftaya kadar değişebilen sürelerde gerileyen özelliktedir. Eğer tutulum ayak bileklerinde meydana gelmişse vakaların yarısında ayak dorsumunda eritemin

eşlik ettiği bildirilmiştir (52-54). Hastaların %95'inde akut artrit atakları meydana gelirken, %5'inde kronik artrit görülebilir (55). Küçük travmalar, uzun yürüyüş gibi olaylar atakları tetikleyebilir. Akut atakda sinovyal sıvı sterildir (53). AAA'da kronik olarak meydana gelebilen ve kalça, diz, eklemi gibi majör eklemlerin dışında temporomandibuler eklemleri, sternoklaviküler eklemleri de tutabilen artritler; birkaç aydan bir seneye kadar uzayabilmekte olup, bu kronik artrit çoğu bu patolojide kendi kendine sekel bırakmadan düzelmeye eğilimindeyken %5'inde irreversible patolojiler oluşabilmektedir (53, 54, 56).

2.1.6.6. Cilt Bulguları

AAA hastalığında meydana gelme olasılığı %3 ile %46 olarak bildirilen, ciltte meydana gelen erizipel benzeri eritem bu hastalık için özgün cilt tutulumu olup, ciltten hafif kabarık natürde ve çoğunlukla da bacağın anteriorunda veya ayak dorsumu, ayak bilekleri ve malleollar üzerinde tek taraflı olarak alt ekstremitede oluşabilmekte olan, birkaç günde kendi kendine kaybolan lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Klinikte karşımıza tutulan bölgede ödem, ısı artışı ve gergin bir deri görünümünde çıkmaktadır (7, 55, 57, 58). Erizipel benzeri döküntü dışında alt ekstremitede oluşan purpura, cilt altı nodül, makülopapüler döküntü ve ürtiker de meydana gelebilir (54).

2.1.6.7. Kas Bulguları

Bu hastalıktan muzdarip olan bireylerin %25'lik kısmında kaslar etkilenebilmekte olup kendi kendine düzelebildiği gibi uzamış febril myaljiye neden olarak farklı klinik prezentasyonlar oluşturabilir (58, 59). AAA'da meydana gelebilen uzamış febril myaljiye tutulumda klinik daha ağırdır, genetik olarak M694V homozigot olanlarda daha sık meydana gelmekle birlikte laboratuvar olarak kas parametreleri, kas doku patolojisi ve yapılan elektromyografi normal olarak bulunmaktadır (53, 54, 60). Bu hastalığın nadir dramatik bir klinik belirtisi olan uzamış febril miyalji kolşisin tedavisine rağmen ortaya çıkabilir ve kortikosteroid ile tedavi gerektirir (54, 58).

2.1.6.8. Vaskülit

Vaskülit, AAA hastalığından muzdarip bireylerde bu hastalığa eşlik edebilmekte ve Henoch Schonlein Purpurası %5-7 oranında en yüksek oranda birliktelik gösteren damar patolojisi olup bunu daha az oranlarda AAA ile birlikteliği görülen (%1) Poliarteritis nodosa (PAN) izlemektedir. Klinik prezentasyon olarak HSP de meydana gelen bulgular genel olarak AAA'da meydana gelen klinikten önce oluşup prezente olduğu bildirilmiştir (61).

Klinik prezentasyon olarak hem AAA hem de PAN, ateş ve karın ağrısı ile karşımıza benzer olarak çıkabilmekte olup, AAA ile birliktelik gösteren PAN, izole meydana gelen PAN'a göre daha erken ve daha küçük yaşlarda meydana gelmekte olup daha yavaş seyirli olduğu bildirilmiştir (62, 63). Bu nedenle daha küçük yaşlarda ortaya çıkan PAN'da AAA hastalığı var mı yok mu araştırılması gereklidir (64).

Bu birliktelikteki patogenez daha tam olarak aydınlatılmamış olup, bir grup hastada saptanan dolaşan immün kompleksler ve kompleman seviyelerindeki düşüklük; araştırmacılara, bu birlikteliğin immün kompleks patoloji kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir (65).

İnsanlarda görülen bir vaskülit olan Behçet hastalığı'nın AAA'ya eşlik edebileceği bildirilmiş olup klasik Behçet'e göre bu birliktelikte 40 kat daha yüksek oranlarda Behçet vaskülitini görülebileceği literatüre sunulmuştur. Santral sinir sistemi vaskülitini şeklinde prezente olan AAA vakaları bildirilmiştir (66, 67).

2.1.6.9. Diğer Nadir Tutulumlar

2.1.6.9.1. Skrotal tutulum

AAA'dan etkilenmiş erkek bireylerde; testiküler tunica vaginalis tutulması sonucu, sekelsiz bir şekilde 12-24 saatte kendi kendine düzelen ve genel olarak 20 yaşından önce skrotumda hassasiyet, şişlik ve ciltte kızarıklık şeklinde görülen skotal tutulum meydana gelebilmektedir. Bu tutulum çoğu hastada tek taraflı olarak prezente olduğu bildirilmiştir. Erkek hastalarda sadece skrotal şişlik, AAA'nın ilk belirtisi olabilir (53, 58). Tekrarlayan orşitlerde ayırıcı tanıda AAA düşünülmelidir (64).

2.1.6.9.2. Nörolojik Tutulum

Çoğunlukla baş ağrısı olarak prezente olan bu patoloji, AAA ataklarında düşük oranlarda meydana gelebilmektedir. Aseptik menenjit ve kolşisin ilacına yanıt veren kranial nöranların tutulumu ve psödotümör serebri de düşük oranlarda görülebilmektedir (58, 64).

2.1.6.9.3. Pelvik Tutulum

AAA hastalığına yakalanmış kadınlarda; AAA hastalığında meydana gelen ataklar ve inflamasyon nedeniyle pelvik inflamatuvar hastalık (PID) görülme oranı artarak, pelvik anatomide yapışıklıklar oluşabilmekte ve abortus meydana gelebilmekte olup bunun sonucu dölleme ve doğurganlık oranları azalabilmektedir (68).

2.1.6.9.4. Karaciğer ve Dalak Tutulumu

AAA hastalığından müzdarip bireylerde kanda bilirubin seviyelerinde elevasyon ve akut hepatit meydana gelebilmektedir (58). Hastaların %30-50'sinde splenomegali bildirilmiştir (7).

2.1.6.9.5. Oftalmik tutulum

AAA oftalmik tutulum nadir oranlarda görülmekle birlikte optik nörit olarak klinik prezentasyonu meydana gelebilmektedir (58).

2.1.7. Komplikasyonlar

2.1.7.1. Amiloidoz

Amiloidozis, anormal şekilde katlanmış amiloid proteinlerin, vücudun çeşitli organ ve dokularında ekstraselüler alanda fibriler şekilde birikmesi ile prezente olan kronik olarak meydana gelen bir patolojidir (69). Amiloidoz kronik inflamasyon sonucu oluşur ve AAA'nın en ölümcül komplikasyonudur (70).

İnsanlarda, amiloid fibrilleri oluşturan yaklaşık 30 farklı tipte amiloid proteini mevcuttur (71). Dokularda amiloid birikiminin histopatolojik olarak gösterilmesi ile amiloidozisin kesin tanısı konur. Klinik olarak amiloidozis düşünüldüğünde öncelikle noninvaziv yöntemler; cilt altı yağ dokusu ve rektum biyopsisi tercih edilmekte, gerekirse semptomlara göre renal biyopsi ve diğer organ biyopsilerine yönelinmektedir (72). AA (amiloid A) amiloidozu, kronik infeksiyon ve inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak ekstraselüler alanda AA proteinin birikimi sonucu gelişen sekonder amiloidozdur (73). Alınan biyopsi örneğinin Kongo kırmızısı ile boyanması sonucu, polarize özellikteki mikroskopta incelenen dokunun elma yeşili renginde yansımaları tanı koymada yol göstericidir (74).

AAA'da meydana gelen ve erkek cinsinde daha yüksek oranlarda görülen amiloidoz, sekonder amiloidoz olup genel olarak 40 yaşından evvel olduğu bildirilmiştir. Çoğunlukla böbrekleri tutmakla birlikte, gastroinstetinal sistem adrenal bezler, karaciğer, dalak ve hastalığın daha ileri dönemlerinde kalp ve testisleri de etkilediği bildirilmiştir (24).

Serum Amiloid A, AA amiloidozisde depolanan fibröz proteinin prekürsör proteini. Amiloid A proteini, SAA'nın tamamlanmamış proteolitik aktivite ürünüdür (75). SAA, inflamasyona sekonder oluşan IL-1 ve IL-6 gibi mediatörlerin sayesinde karaciğerde yapılır, bundan dolayı uzun süreli kronik inflamasyonda SAA düzeyinde yükselme meydana gelir. SAA aynı zamanda akut faz belirteçlerindedir. Fakat çoğu durumda serumda artmış olan SAA amiloidoza yol açmaz. Yani her kronik inflamasyon sonucu amiloidoz oluşmamaktadır. Çünkü tek başına artmış SAA seviyeleri amiloidin depo edilmesi için yeterli değildir. Amiloidoz gelişen hastalarda AA'nın metabolize edilmesinde bir yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Bu metabolizmadaki yetersizliğin iki olası nedeni olduğu öngörülmektedir. İlk görüşe göre; AA monositlerdeki enzimlerin etkisi ile parçalanır ama amiloidozis de enzimatik defekt sonucu eriyemeyen AA molekülleri oluşur ve monosit kaynaklı enzimler tarafından parçalanamaz, sonra da ekstraselüler alanda birikir. Bir başka neden ise AA molekülündeki genetik yapısal bir defekt sonucu makrofajlar tarafından yıkılmaya direnç geliştirmekte ve böylece yıkılamayan AA, dokularda birikerek amiloidoza sebep olmaktadır (76, 77).

Genetik olarak bakıldığında 11. Kromozomda konuşlanan SAA1, SAA2 ve SAA4 şeklinde birbirleriyle ilintili üç adet gen mevcut olduğu bildirilmiştir ve depo şeklindeki AA oran olarak daha fazla olmak üzere çoğunlukla SAA1'den meydana gelmektedir (78, 79).

Birçok bilim insanlarının yaptıkları çalışmalar sonucu amilodozun meydana gelmesi; genetik, çevresel faktörler gibi faktörlerin birleşimiyle multifaktöriyel etkenlere bağlı olarak prezente olduğu bildirilmiştir. Çeşitli doku ve organlarda görülsede esas olarak böbrekleri etkilediği literatüre sunulmuştur (80-82).

Eğer AAA tedavi edilmezse bu hastalıktan muzdarip olan insanların, 40 yaşına kadar %90'ında amiloidoz meydana geleceği bildirilmiştir (83). Amiloidoz böbreklerdeki tutulumunu idrarda protein kaçağı yaparak intermittan proteinüri şeklinde gösterirken bu proteinürinin hastalık ilerledikçe devamlı hale geldiği bildirilmiştir. Böbrekleri tutan amiloidoz proteinürinin başlangıcından itibaren 2 ila 13 sene arasında değişen zamanlarda hastaları son dönem böbrek yetmezliğine kadar götürebilmektedir (84, 85). Amiloidoz gelişirken erken dönemde proteinüri oluşmaktadır. Erken dönemde bu patolojiyi yakalayabilmek için bu hastalığa yakalanmış bireylerden kontrollerde rutin olarak idrar tahliline bakmak gerekli olup proteinüri saptanırsa amiloidozu biyopsi ile araştırmak gereklidir (81).

Genetik olarak yapılan çalışmalarda M694V homozigot mutasyona sahip bireylerde daha yüksek oranlarda amiloidozis meydana geldiği literatüre sunulmuştur (86-88). Başka bir çalışmada ise M694V mutasyonu olan AAA'lı hastalarda, V726A mutasyonuna sahip bireylere oranla daha fazla ve yüksek şiddette artrit ve amiloidoz meydana geldiği bildirilmiştir (89, 90). Bunların yanında amiloidoz gelişme ihtimalinde, M694I, M680I ve S179I mutasyonlarına sahip bireylerde artış olmadığı literatüre sunulmuştur (91).

Tedavide verilen kolşisin ilacının; AAA'dan müzdarip bireylerin %60'lık kısmında meydana gelen atakların önüne geçerken %20-30'luk kısmında ise atak oluşma sıklığını azalttığı gösterilmiş olup, ek olarak sekonder amiloidoz oluşumunun önüne geçtiği ve bu ilacın böbrekleri koruyucu etkilerinin olduğu, idrarda protein kaçağını azalttığı literatüre sunulmuştur (84, 92).

2.1.8. Tanı

AAA hastalığında tanı koymak için özgün muayene bulgusu ve biyokimyasal bir belirteç henüz mevcut değildir. Bu hastalığın tanısı birçok kritere ve faktörlere bakılarak konulmaktadır. Bunlar hastanın kliniği, genetik sonucu, kan tahlilleri sonuçları, aile öyküsü, verilen ilaç tedavisine yanıt ve benzer klinikle gelen bazı hastalıkların dışlanması gibi bütün bu verilerin toplam analizi sonucu tanıya gidilmektedir. Bununla birlikte yapılan AAA atağıyla gelenlerde meydana gelen CRP'deki, ESH'taki, beyaz küre sayısındaki elevasyon, fibrinojen değerindeki elevasyon bu hastalığa spesifik olmayıp birçok inflamatuvar hadisede eleve olabilmekte olup atak sonlanınca bu parametrelerin normal sınırlarına inmesi bu hastalığın tanısını destekleyici nitelikte kabul edilmektedir. AAA hastalığının tanısını koymada bazı tanımlanmış klinik kriterler mevcut olup, Tell-Hashomer kriterleri en yaygın kullanılan kriterleri teşkil etmektedir (Tablo 1). Diğer bir başka kriter tanımlaması ise Livneh ve arkadaşları tarafından yeni kriterler olarak literatüre sunulmuştur (Tablo 2) (93-98).

Tablo 1. Ailevi akdeniz ateşi Tell-Hashomer tanı kriterleri

<p>Major Kriterler:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Peritonit, sinovit ya da plöritin eşlik ettiği rekürren ateş episodları2. AA tipi amiloidoz olması fakat bu amiloidozun başka bir sebebe bağlı olmaması3. Verilen kolşisin tedavisine olumlu yanıt alınması <p>Minör Kriterler:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Rekürren febril episodlar2. Ciltte Erizipel benzeri döküntü3. Hastanın birinci derece yakınlarında AAA olması <p>Kesin tanı: 2 major veya 1 major ve 2 minor kriter bulunması</p> <p>Muhtemel tanı: 1 major ve 1 minor kriter bulunması</p>

Tablo 2. Livneh ve Arkadaşlarının Önerdiği Yeni Kriterler (94)

Major Kriterler:

1-4 Tipik Ataklar (tekrarlayan ≥ 3 aynı karakterde, 12-72 saat süren atak olması ve ateşin $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olması)

1. Generalize peritonit
2. Unilateral plörit ya da perikardit
3. Kalça,diz, ayak bileğinde monoartrit
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar

Minor Kriterler:

1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersizle bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi yanıt

İnkomplet Ataklar

Vücut ısısının $< 38^{\circ}\text{C}$ olması,

Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat - 1 hafta)

Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması

Lokalize abdominal ataklar

Spesifik eklemlerden başka eklem tutulumu

Destekleyici Kriterler

Ailesinde AAA bulunması

Etnik köken

Atakların 20 yaşından önce başlaması

Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi

Atakların kendiliğinden geçmesi

Ataklar arası semptom olmaması

Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)

Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri

Gereksiz laparotomi veya apendektomi hikayesi

Akraba evliliği

Kesin tanı için 1 major kriter veya;

En az iki minor kriter veya;

1 minor 5 destekleyici kriter veya;

1 minor ve destekleyici kriterlerden ilk 5 tanesinin 4'ü gerekmektedir.

Bu tanımlanan kriterlerin yanında AAA'nın şiddetini belirleyebilmek amacıyla Pras ve arkadaşları farklı bir skorlamaya dayanan parametre kümesini literatüre sunmuşlardır (97).

2.1.9. Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme

AAA'dan muzdarip atak geçiren bireylerin laboratuvarlarında; atak sırasında CRP, ESH, beyaz küre sayısı, fibrinojen, haptoglobulin ve SAA değerlerinde elevasyon meydana gelebilmekle birlikte bu eleve olan parametreler atak sonlanınca normal seviyelerine geri dönmekte ya da genelinde belirgin bir azalma meydana gelmektedir (97). Bu eleve olan parametrelerin yanında bu hastalıkta çeşitli meditörler tıpkı IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α , INF-gama ve VEGFR-1 (vasküler endotelial growth faktör reseptör) gibi belirteçlerinde atakta eleve olduğu bildirilmiş olup klinik kullanımdaki yeri kısıtlıdır. AAA'da meydana gelen infamasyonu, oldukça sensitif bir şekilde S100 proteinlerinin atak olmayan zamanlarda da saptayabileceği bildirilmektedir (99).

Yapılan bir çalışmada AAA'da eleve olan IL-1 beta enflamasyonun derecesini gösteren bir parametre olarak bildirilmiş olsa da bu parametrenin insanların vücut sıvılarında tespitinin zor olduğu sunulmuştur (99, 100).

2.1.9.1. İdrar İncelemesi

AAA hastalığına yakalanmış bireylerin idrar incelemesinde birçok parametrede patolojik değişiklikler gözlenebilmekle birlikte bu bireylerin bakılan idrar tahlillerinde; proteinüri, hematüri (%5), albüminüri meydana gelebilmektedir. Bu hastalıkta meydana gelen atakta idrara geçici olarak, kan ve albümin kaçağı olabilir. Bakılan idrar numunelerinde protein kaçağı tespit edilmişse amiloidoz unutulmamalıdır. Proteinürinin tespiti renal amiloidoz olasılığını akla getirmelidir. AAA atağı sırasında geçici hematüri ve albüminüri meydana gelebilmektedir (101).

2.1.9.2. Eklem Sıvısı

Eklem sıvısı steril olup egemen hücreler polimorfonükleer lökositlerdir (102).

2.1.9.3. Görüntüleme

Görüntüleme olarak AAA hastalığında spesifik bir bulgu olamamakla birlikte; osteoporoz, skleroz, eklem aralığında daralma, erozyon, aseptik nekroz bulgularına ait görüntüler, kronikleşmiş hastalıkta meydana gelebilmektedir (2, 103, 104).

2.1.9.4. Genetik

AAA hastalığına sahip bireylerde yapılan gen tahlili, tanı koymada klinisyen açısından yardımcı bir veri olup gen mutasyonu olmasa bile klinik meydana gelebilmektedir (105). Bu hastalıktan sorumlu tutulan MEFV genindeki mutasyonlardan önemli olanlarından onuncu ekzon mutasyonları M694V, V726A, M680I ve M694I literatüre bildirilmiş olup, E148Q mutasyonunun ise 2. ekzonda olduğu bildirilmiştir (106).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

AAA hastalığı ayırıcı tanısı yapılırken hastalarda periyodik ateş sendromu var mı yok mu ekarte edilmesi gereklidir. Rekürren ateşler ve inflamatuvar ataklarla, AAA ile benzer klinikle seyir gösteren bu sendrom grubu, otoinflamatuvar olarak meydana gelmektedir (107).

Tablo 3. Periyodik Ateş Sendromları

1. Hiperimmünglobülinemi D Sendromu (HIDS)
2. Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
3. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA) Sendromu
4. Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne İlişkili Sendrom (PAPA)
5. Kriopyrin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) a - Ailesel soğuk otoimmün sendrom (FCAS) b – Muckle Wells sendromu (MWS) c- Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (NOMID/CINCA)

Mevolonat kinazı şifreleyen gen mutasyonu sonucu klinikte ateş, abdominal ağrı, deri döküntüleri ve eklem tutulumu ile prezente olan HIDS, otozomal resesif olarak geçiş gösteren bir patoloji olarak bildirilmiştir. AAA'lı bireylerden, immünglobulin D seviyelerinin sürekli bir şekilde eleve olması, peritonite neden olmaması, servikal lenf düğümlerini etkilemesi ve deri bulgularında yoğun raşlara sebebiyet vermesiyle daha farklı bir prezentasyon göstermektedir (108).

TRAPS, otozomal dominant olarak kalıtılan bir hastalıktır. TNFRSF1A geninde meydana gelen mutasyon sonucu başta ateş olmak üzere, abdominal bulgular, cilt bulguları, göz tutulumu ve lenfadenopati ile seyir gösterebilmekte olup ataklarda tıpkı AAA hastalığında olduğu gibi akut faz parametrelerinde elevasyon ve beyaz küre sayısında elevasyon izlenebileceği bildirilmiştir. TRAPS atakları AAA'lı bireylerde meydana gelen ataklara kıyasla daha uzun devam ettiği bildirilmiştir (109). Hastaların yaklaşık %10-15'inde amiloidoz görülebilir (110).

PFAPA sendromu; faranjit, tonsillit ve boğaz ülserleri ile ateş ataklarının 1-2 gün sürdüğü kolşisin tedavisine cevap vermeyen, kortikosteroid tedavisine dramatik yanıt veren hastalıktır (108, 111).

CAPS; NLRP3 genindeki mutasyon sonucu meydana gelen hastalıktır. Bununla ilişkili olan 3 klinik sendrom mevcuttur (112, 113).

CAPS'n en hafif alt grubu FCAS olmak üzere, genel olarak bu patoloji soğuk ile tetiklenir ve bu hastalıkta; ateş, ürtikeryal raş, ciddi artralji ve konjonktival akıntı görülür. Semptomlar genelde yaşamın ilk yılında oluşur (114).

Muckle-Wells sendromu (MWS), nadir görülen bu hastalıkta görülen semptomlar; sensorinöral sağırılık, aralıklı ateş, baş ağrısı, ürtikeryal raş, eklem ve böbrek tutulumları olarak bildirilmiştir (115).

CINCA olarakta bilinen NOMID; ateş, meningeal tutulum, göz tutulumu, cilt tutulumu, sensorinöral işitme kaybı, destüriktif artropati ile seyir gösterebilen en ağır kriyoprinopati olarak bildirilmiştir (116).

Ayırıcı tanıda bu sendromları klinik olarak taklit edebilen akut apandisit gibi akut karına neden olan patolojiler, kristal artritleri, pankreatit ve septik artrit ekartasyonunun gerekli olduğu bildirilmiştir (117).

2.1.11. Tedavi

Kolşisin ilacı, AAA'dan etkilemiş bireylerde verilmesi gereken ilk tedavi olup bu ilaç atakların önüne geçebilmekte, birçok komplikasyona sebebiyet verebilen amilodozu engelleyebilmekte olduğu ve bireylerin yaşam standartlarına ciddi bir katkı sunduğu literatürde bildirilmiştir (8, 118, 119).

Hücre siklusunun metafaz aşamasında mitoz siklusunu durduran kolşisinin, monosit ve nötrofil göçünün önüne geçerek inflamsayonu engellediği literatüre sunulmuştur. Kolşisin ayrıca akut faz parametrelerinden serum amiloid A düzeyini azaltır (117, 120, 121). Kolşisin β -tubulin-kolşisin kompleksleri oluşturarak ve mikrotübül tertibatı ile mitotik iğ formasyonunu inhibe edip, kaspaz-1 gen ekspresyonunu engelleyerek antienflamtuvar etki gösterir (122).

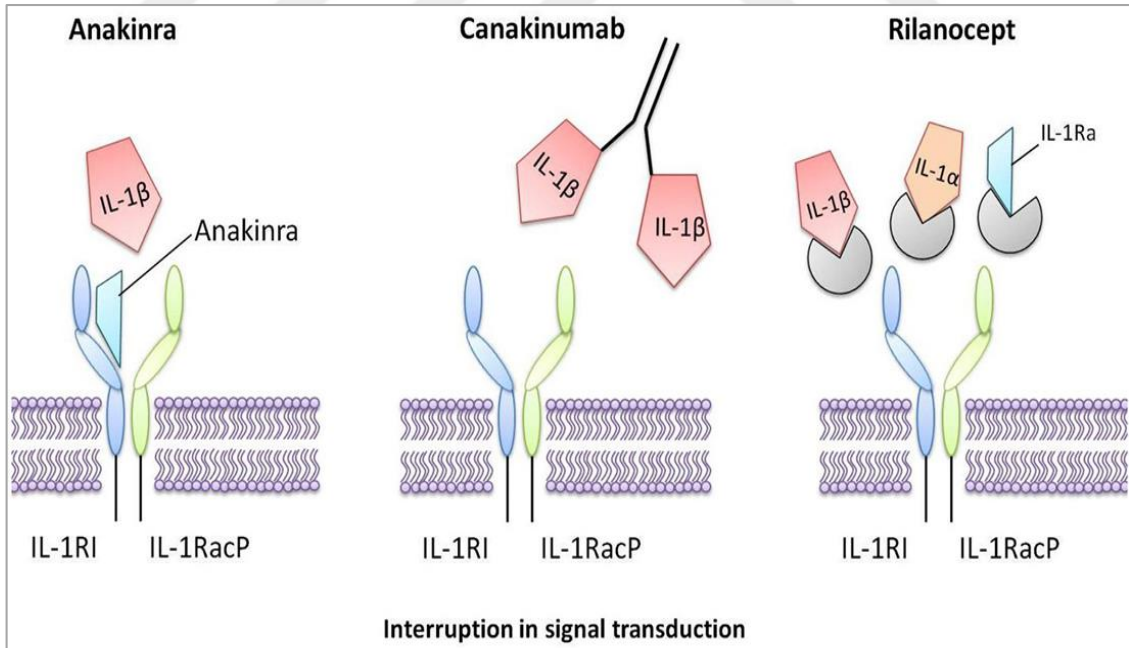
AAA'dan etkilenmiş tüm bireylere günlük 1mg kolşisin başlanmalı ve hastalık kontrol altına alınıncaya kadar dozun 1,5-2 mg a kadar arttırılması gerektiği bildirilmiştir (93, 123). AAA'lı çocuk hastalarda 0,02-0,03 mg/kg/gün dozu etkin olduğu gösterilmekle birlikte günde en fazla 2 mg'a kadar çıkılabileceği bildirilmiştir (58, 124).

AAA'dan muzdarip bireylerin %5'inde verilen kolşisin ilacı meydana gelen atakların önüne geçememekte olsa bile bireyleri amiloidozdan korumak için günde mg kolşisin tedavi sürdürülmesi gerektiği bildirilmiştir (123). Kolşisin amiloidoz oluşan hastalara da verilmelidir. Renal amiloidozda günde 2 mg kolşisine devam edilmesi gereklidir (55). Kolşisin ilacının yetişkinlerdeki en yüksek dozu günde 3 mg olarak literatüre sunulmuştur (125).

Kolşisinin, AAA tedavisinde kullanılan en yüksek dozlarda dahi güvenli olduğu gösterilmiştir. Kolşisin kullanırken bu ilaca bağlı meydana gelebilecek en sık istenmeyen etki gastrointestinal semptomlar olup, bu semptomlar tedavinin ilk aylarında hastaların %10'unda görülür. Bu semptomları azaltmak için kolşisin dozunu düşürmek

gerekli olduğu bildirilmiştir. Kronik kolşisin kullanımı sonucu gastrointestinal enzimlerin etkilendiği ve vitamin B12 absorpsiyonunun düştüğü bildirilmiş olup, B12 vitaminindeki eksiklik nedeniyle kemik iliği supresyonu, myopati, reversibl periferik nöropati gibi istenmeyen etkilerin meydana gelebileceği bildirilmiştir. Gebelerde ve emzirenlerde güvenli olduğu bildirilmiş olup karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde kullanırken dikkatli olunması gerektiği literatüre sunulmuştur (126).

Diğer bir tedavi seçeneği IL-1 üzerinden etkilerini meydana çıkartan subkutan olarak uygulanan biyolojik tedaviler kolşisin ilacına rağmen kontrol altına alınamayan hastalıkta veya kolşisin istenmeyen etkileri nedeniyle bu ilacı kullanamayan hastalarda kullanılabilir. Bu amaçla klinik kullanımda olan biyolojik ajanlar, insan IL-1 reseptörünün bir rekombinant homologu olan Anakinra, insan immüoglobulin G1 monoklonal antikorunu olan Kanakinumab ve IL-1'i yakalayan dimerik bir Fc füzyon proteini olan Rilonasepttir ve bunları kullanırken bunlarla birlikte kolşisin de amilodozu önleme amacıyla verilmesi ve unutulmaması gerektiği vurgulanmıştır (127).

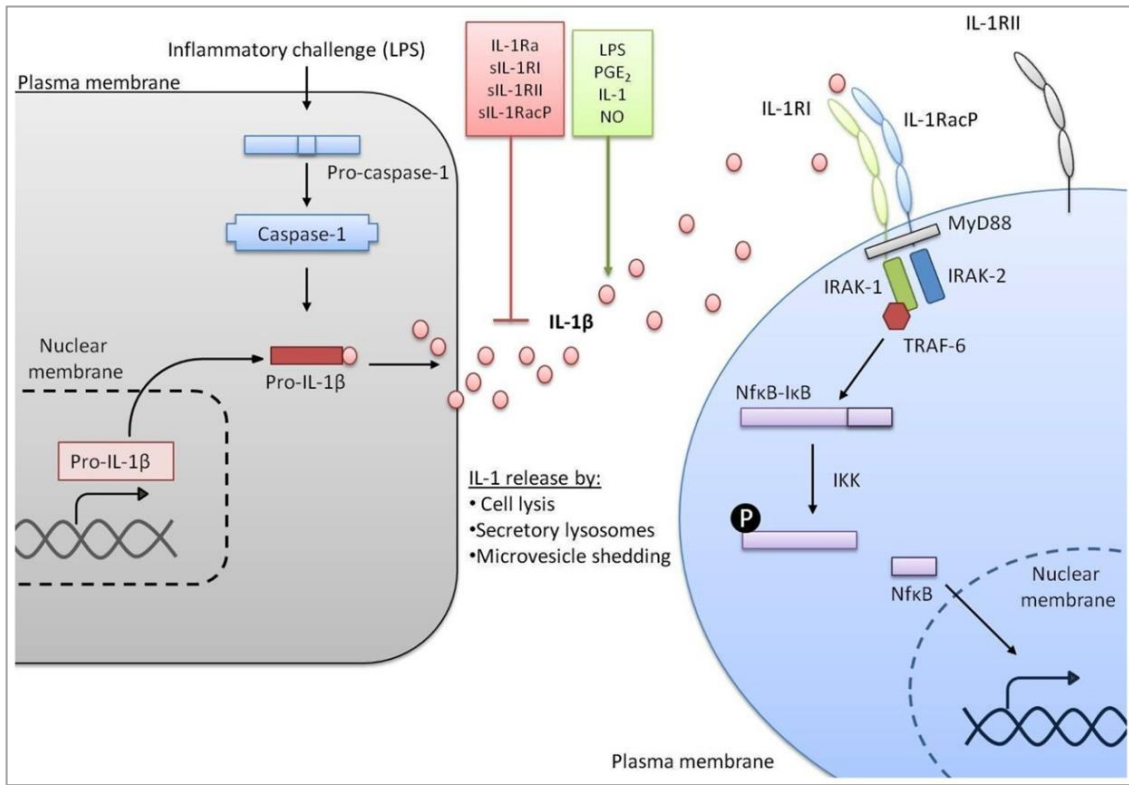


Şekil 3. Güncel klinik kullanımda olan interlökin-1 inhibitörleri (128)

Bu IL-1'i hedefleyen biyolojik moleküllerin TNF alfa blokerleri ile birlikte kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (129).

Bilim insanlarının yaptıkları bazı birkaç çalışmada infliksimab, etanercept gibi TNF alfa blokerlerinin AAA'dan etkilenmiş bireyler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise talidomidin atakları engleyebileceği literatüre sunulmuştur (130, 131).

AAA'da meydana gelen ataklarda kolşisin ilacının doz arttırımının faydasının olmadığı bildirilmiş olup yapılan bir başka çalışmada, metilperdnizolon ilacının ataklarda abdominal ağrılara faydalı geldiği ama akut faz parametrelerinde bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (132).



Şekil 4. İnterlökin-1 sinyal yolları (128)

2.2. Erektıl Disfonksiyon

Erektıl disfonksiyon (ED), cinsel performansa yetebilecek seviyede yeterli ereksiyonun başatılmasında ve/veya devam ettirilmesindeki yetersizlik olarak tanımlanmıştır (133). ED'nin artan yaş ile görülme ihtimalinin yükseldiği bildirilmektedir. (134). Bu hastalığın damarsal, nörojenik, hormonal, kavernoözal ve psikolojik olmak üzere birçok etyolojik faktörü olduğu bildirilmiştir (133, 135, 136).

Eretil disfonksiyonun meydana gelmesinde ateroskleroz, sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kan kolesterol yüksekliği, yaş, aşırı kilo gibi sayılabilecek birçok risk faktörü mevcut olmakla birlikte bu faktörlerinin aynı zamanda damar endotelinde hasara sebebiyet vererek patogeneizde sorumlu oldukları bildirilmiştir (137-141).

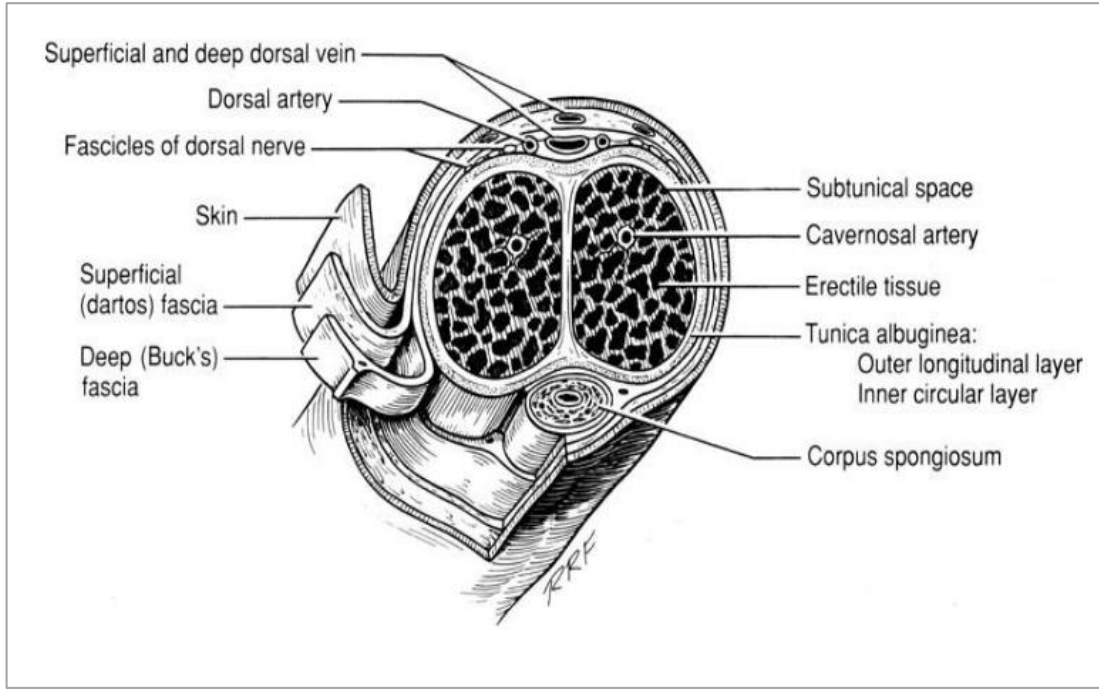
2.2.1. Penis Anatomisi

İnsanoğlunda penis, bir çift korpus kavernozum ve bir spongiosumdan oluşan seksüel uyarılarla erekte olabilen bir organdır. Korpus kavernozumlar distalde birbirlerine yapışmış bir şekildedir, pubis senfizi altında bir çift krus oluşturma amacıyla birbirlerinden ayrılırlar. Kruslar, ischio pubis kemiğinin altında bulunan tuberositas ischio pubis kemiğinin altına yerleşirler. Ligamentum suspensoryum, penis korpus kavernozumlar ile pubis senfizi arasındadır ve ikinci fiksasyon noktasını meydana getirir. Bu iki fiksasyon noktası, cinsel ilişki sırasında penisin dorsumunun sabitlenmesinde görev almaktadır. Kruslar, musculus ischio-kavernosusla sarılıdır. Ventral yüzdeki olukta korpus spongiosum bulunur ve bunun içinden üretra geçer. Korpus spongiosum membranöz üretranın başladığı alanda genişleyerek ürogenital diaframın alt yüzüne fiske olur. Bu bölge musculus bulbo-kavernosusla örtülüdür (142).

Herbir korpus, elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin ve esneme kabiliyeti sınırlı olan tunika albuginea ile örtülüdür. Bu yapı ereksiyon oluşurken kollajenin esneme kabiliyeti sınırlarında genişleyerek, kendisini delip geçen emisser venleri bası altında bırakarak venöz dönüşü kısıtlar ve sertliği sağlamada yardımcı olur. Korpuslarda tunika albuginea tarafından meydana getirilen septal çıkıntılar trabekülleri meydana getirir. Bu trabeküller eretil sinüsoidal dokuları ihtiva eder. Fibröz bir kılıf olan Buck fasyası kavernoza cisimleri tunika albugineanın dışında sarar. Buck fasyası ayrıca korpus kavernozum ve spongiosum arasında bir tabaka meydana getirmektedir. Fibröz bir kılıf olan Buck fasyası sirkumfleks venler ve derin dorsal veni komprese ederek ereksiyon anında penil sertliğe katkıda bulunur (142).

Yağdan fakir olan penis derisinin hemen altında, gevşek ve areoler yapıdaki Colles fasyası vardır. Glansın altından başlayan bu yapı skrotumu da çevreleyerek

ürogenital diaframa kadar ulaşır ve karın anterior duvarında Scarpa fasyasına yapışır (142).



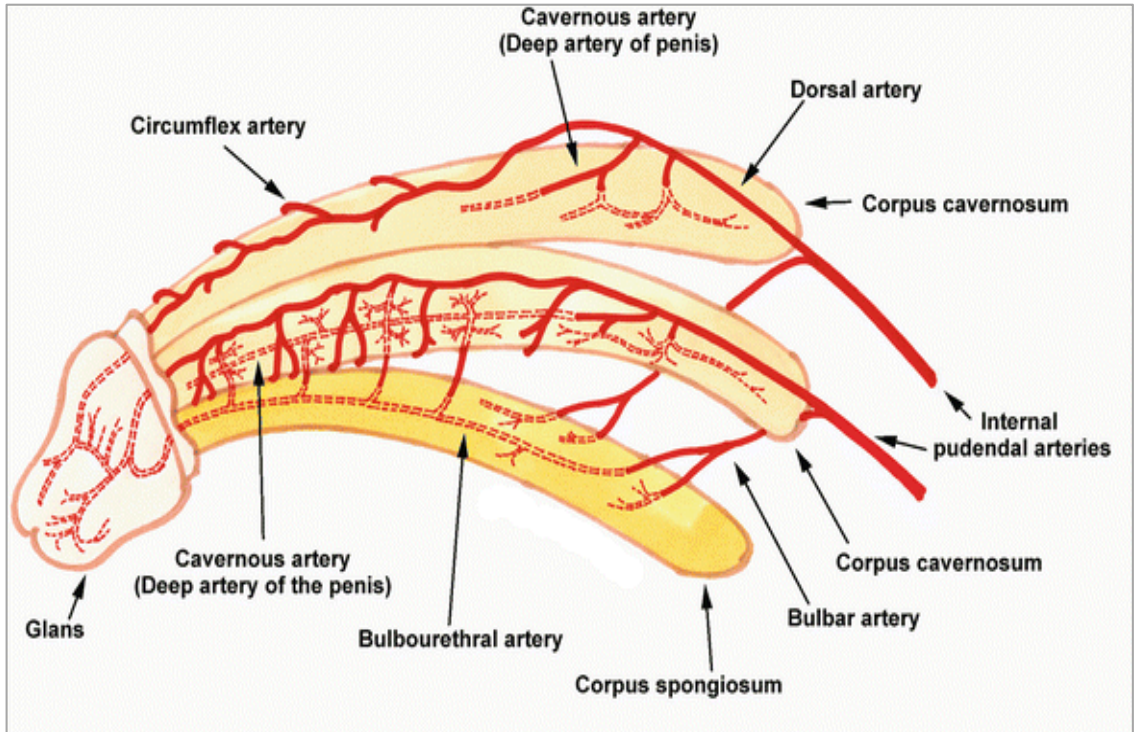
Şekil 5. Penisin transvers kesiti (Campbell Urology)

2.2.2. Penisin Arteryel Sistemi

Arteria pudenda interna, arteria iliaca internanın dalıdır ve penisin hem nutrisyonel hem de erektil kan akımının kaynağıdır. Arteria pudenda interna önce bulber ve üretral arterleri oluşturarak üretra ve korpus spongiosumun nutrisyonunda görev alır, sonra krusların 1/3 arka kısmından kavernozaal arterleri korpus kavernozaumlara verir ve derin dorsal arter olarak, korpus kavernozaumların arkasında glansa kadar devam eder. Korpus spongiosum ve glansın ereksiyonu bulber ve üretral arterler ile oluşur. Korpus kavernozaumda, ereksiyonun oluşması için lazım olan kanın 2/3'ü kavernozaal arterlerle, 1/3'ü derin dorsal arterle sağlanır. Derin dorsal arterin kesilmesi genç erkeklerde ereksiyonu bozmaz ancak yaşlı erkeklerde tek başına kavernozaal arterler yetmeyebilir.

Nörovasküler bant; derin dorsal ven, bir çift dorsal arter ve sinir ile Buck fasyasının altında penis dorsumunda meydana gelir. Erektile organlar içinde seyreden arterler giderek incelerek spiral şeklindeki helisin arterleri meydana getirir. Sinüzoidal boşluklar bu arterlerin dilatasyonu ile oluşmaktadır (kavernöz sinüsler). Burası

ereksiyonda kanı biriktiren ana yapıdır. İntrapenil arterlerden beslenme amacıyla ayrıca başka küçük dallar çıkararak bir kapiller yatak meydana getirirler. Sinüzoidal boşlukların venöz drenaja dönüşümü, postkavernöz venüllerle olur. Nutrisyonel amaçlı kapiller yatakta, subalbugineal bir venöz pleksus oluşturarak postkavernöz venüllere bağlanarak drene olur. Bu venüllerin birleşmesiyle emisser venler oluşur. Emitter venler Buck fasyası altında ve penis dorsumunda tunika albugineayı deler ve balık kılçığı görünümü veren sirkumfleks venleri meydana getirir. Bu sirkumfleks venlerin birleşmesiyle de derin dorsal ven meydana gelir. Diğer perforan venler de diğer venaları meydana getirirler (142).

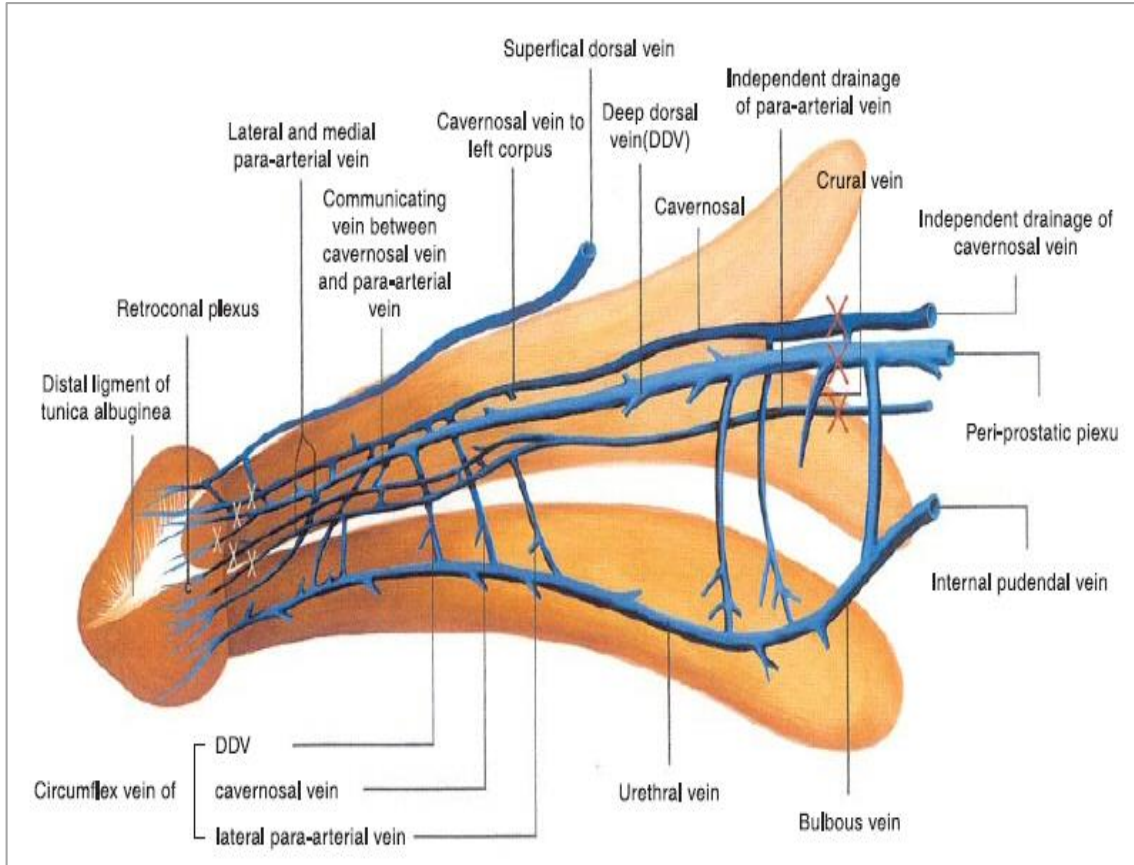


Şekil 6. Penisin Arteriyel Sistemi

2.2.3. Venöz Drenaj

Venöz dönüş 3 yolla olur. Yüzeysel dorsal ven, glansın küçük bir miktar kanını alarak eksternal pudendal vene açılır. Korpus kavernozumun %30'luk ön kısmını derin dorsal ven drene eder ve Buck fasyası altındadır. Bu ven pubis senfizinin altından geçerek preprostatik pleksusa açılır. Kavernoza venler vena pudenda interna vasıtasıyla vena iliaca internaya drene olmaktadır. Bulber ve üretral venler de internal pudendal vene açılırlar. Bu venler anastomozlarla birbirleriyle bağlantılıdır. Glansta, farklı çap ve

ebatlarda çok sayıda venler vardır. Bunlar serbestçe derin dorsal ve üretral venlere açılırlar. Bu venler fonksiyonel olarak, korpus kavernozumdaki gibi tıkanma mekanizmaları olmadığından dolayı, doğal birer arterio-venöz fistül yapısındadırlar. Bu nedenle ereksiyonda, korpus kavernozumlardaki kan kompresyonla boşaltılamazken, glans kompresyonla boşalır. Bu fistüllerin çalışmaya devam etmesi venooklüzif disfonksiyonlarda yapılan oklüzyonların başarısızlığının önemli bir nedenidir (142).



Şekil 7. Penisin Arteriyel Sistemi

2.2.4. Penisin İnnervasyonu

Penis otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duysal ve motor) sinir sistemi ile innerve olmaktadır. Spinal kord ve periferik gangliyonlardan çıkan sempatik ve parasempatik nöronlar birleşerek korpus kavernozum ve spongiozuma dahil olan sinirleri oluştururlar ve penil ereksiyon ve detümesansta nörovasküler olayları düzenlerler. Penisin duysundan ve bulbo-iskiokavernozal kasların kasılmalarından somatik sinirler görevlidir (143).

Otonomik yollarda; sempatik yollar T11-L2 spinal segmentten çıkarlar ve beyaz cevheri geçip sempatik zincir ganglionlarına ulaşır. Buradan bazı lifler lomber splankik sinirle, inferior mezenterik ve süperior hipogastrik sinirlerle pelvik pleksusa ulaşır. T10-12 segmenti insan ırkında sempatik liflerin en sık köken aldığı segmenttir ve penise giden ganglion zinciri hücreleri sakral ve kaudal ganglionda bulunmaktadır (de Groat ve Booth, 1993). Parasempatik yol ise iki, üç ve dördüncü sakral spinal kord segmentin intermediolateral nöronlarından çıkar. Pelvik pleksusta; preganglionik lifler pelvik sinirlerle ve süperior hipogastrik pleksustan gelen sempatik lifler birleşirler. Penisin innervasyonunu sağlayan sinir pelvik pleksustan çıkan kavernoöz sinirdir. Pelvik pleksusun diğer dalları; mesane, prosatat, rektum ve sifinkterleri innerve eder. Bu sinirler; rektum, mesane ve prostatın radikal eksizyonlarında kolayca zedelenir ve böylece iyatrojenik erektil disfonksiyon gelişebilir. İnsan kadavra incelemelerinde kavernoöz sinirin medial ve lateral dalları ve dorsal sinir arasında çok sayıda bağlantı gösterilmiştir. Pelvik oranlarda bunlara ilaveten pelvik ganglion hücreleride bulunmaktadır. Mesane/prostat bileşiğinde seminal vezikülün dorsumunda ve prostat boyunca görülürler (143).

Ereksiyonu başlatan uyarı pelvik pleksusun ve kavernoöz sinirin stimülasyonudur, sempatikler uyarıldığı zaman ise detümesans meydana gelir. Bu nedenle sakral parasempatik uyarı tümesanstan, torakolomber sempatik yollar ise detümesanstan sorumludur. İnsan ırkında sakral parasempatik merkezleri hasarlı birçok olguda refleksojenik ereksiyonun kaybı oluşmakta olup, buna karşın psikojenik ereksiyon meydana gelebilmektedir. Bu beyinsel kaynaklı ereksiyonlar T12 motor nöron seviyesinden daha aşağıdaki lezyonlarda daha sık görülmekte (Courtois ve ark., 1999) T9 üstündeki lezyonlarda psikojenik ereksiyon oluşmamaktadır. Sempatik efferent yolun T11-T12 seviyesinde olduğu belirtilmiştir (Chapelle ve ark., 1980).

Somatik yollardaki somatosensoryel yollar; penis cildi, glans, üretra ve korpus kavernoözumdaki duysal reseptörlerden başlar. Glansta serbest sinir uçları korusküler reseptörlerden 10 kat sayıca fazladır ve glansta sayısız aferent terminal vardır. Serbest sinir uçlarında diğer kutanöz bölgelerden farklı olarak ince myelinli A delta ve myelinsiz C lifleri bulunur (Halata ve Munger, 1986). Bu reseptörlerden çıkan lifler dorsal sinir bandını oluşturmak üzere birleşir ve diğer sinirlerle de bir araya gelip

puudendal sinir olur. Pudendal sinir S2-S4'ten spinal korda girer ve lumbosakral segmentin internöronları ve spinal nöronlarda sonlanır (McKenna, 1998). Ağrı, sıcaklık ve dokunma gibi uyarılar bu duysal nöronlardan spinotalamik ve spinoretiküler yollarla talamusa ve kortekse iletilir. Dorsal sinirin somatik ve otonomik komponentleri vardır ve hem ereksiyon hem de ejakülasyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (143).

Onuf nükleusu S2-4 segmentindedir ve somatomotor penil innervasyon merkezidir. Bu sinirler sakral sinirler ve pudendal sinirler ile iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslara gelir. Rijid ereksiyon fazını iskiokavernöz kasın kontraksiyonu meydana getirir. Ejekülasyon için ise bulbokavernöz kas ritmik olarak kasılmalıdır (143).

2.2.5. Ereksiyon Fizyolojisi

Penil ereksiyon hemodinamik bir olaydır, bu olay spinal sinirler, periferik ve santral sinir sistemleri ile kollajen yapı, endotel ve sinüzoidal düz kaslar gibi lokal faktörler arasındaki etkileşimler sonucunda meydana gelir (142).

Penil ereksiyonda; kavernoza ve arterioller düz kaslarla, kollajen çatı arasındaki oran anahtar rol oynar. Gelen erotik uyarı ile penise kan taşıyan tüm arterlerde ve sinüzoidal boşluklardaki düz kasların yeterince gevşemesi ve yaklaşık 4-6 kat artmış olarak gelen kanın kavernoza sinüslerde kısa zamanda depolanması gerekmektedir. Bunun için hem arteryel hem de sinüzoidal sistemde kollajen/düz kas oranının düz kas lehine olması önemlidir. Endotel hücresi bu oranı sağlamada ana hücredir ayrıca endotel hücreleri kök hücre görevi yaparlar ve yeni endotel hücrelerini, düz kas hücrelerini ve hatta trombositleri meydana getirirler (143).

Bir erotik uyarı yokken, sempatik etkiyle kasılı duran düz kaslar, penisin büzülü kalmasını sağlar. Seksüel uyarı ile oluşan gevşeme, birbirini izleyen ve ereksiyonu sağlayan olaylara neden olur (142).

Ereksiyonun evrelerinde; dolum (latent) evresinde, arter ve arteriollerde genişleme meydana gelir ve bu sayede kan akımı hem diyastolde hem de sistolde artar, fakat intrakavernoza basınçta penis boyu uzadığı için artma olmaz. Bu faz otuz saniye

ile bir dakika arasında devam edebilir. Tümesans evresinde 3 tür pasif venooklüzyon meydana gelir; ilk türü flap valv mekanizmasıdır. Bu mekanizmada kan hızla genişleyen sinüzoidlere akar ve subtunikal venler tunika albugineaya doğru itilerek genişleyen sinüzoidler arasında sıkışır ve kapanmaya başlarlar. Pasif venooklüzyonun ikinci türünde ise tunika albugineayı delen emisser venler tunika içinde sıkışır. Üçüncü mekanizmada ise penis sırtında seyreden sikümfleks venler, tunika albuginea ile Buck fasyası arasında sıkışarak venooklüzyon oluşur. Bu aşamada sinüzoidal venlerde nöropeptid Y etkisiyle kasılma ve trombosit tıkaçları oluşarak aktif bir venooklüzyon meydana gelir. Bu evreye geçildiğinde intrakavernöz basınç devamlı artar ve diastolik basıncı aştığı zaman penise sadece sistolde kan akışı olur. Penis genişler ve pulsatil bir hal alır. Tam ereksiyon fazında intrakavernozal basınç yaklaşık 100 mm hg olarak sistolik basıncın %85'ine ulaşır ve penis seksüel ilişki için yeterli sertliğe ulaşır. Rijid ereksiyon fazında ise intrakavernozal basınç iskiokavernöz kasların kontraksiyonuyla sistolik basıncın üzerine çıkar ve bunun sonucu olarak kavernozaal arterlere kan akışı olmaz. Bu fazda penise kan giriş çıkışı olmadığı için fizyolojik bir priapizm gelişir fakat bu kısa sürelidir. Ejekülasyon ve detümesans fazında ise hemodinamik olaylar uyarının ortadan kalkması sonucu tersine döner (142).

2.2.6. Ereksiyonun Nörofizyolojisi

Penil ereksiyon refleks, nokturnal ve psikojen olmak üzere üç farklı mekanizma ile oluşmaktadır. Refleks ereksiyonda genital bölgeden kalkan impulslar sorumludur. Görme, koku, iştme, hayal etme gibi duyuyla supraspinal merkezlerden gelen impulslar ile psikojen ereksiyon gerçekleşirken, uyku sırasında, uykunun REM (rapid eye movements) fazında nokturnal ereksiyon meydana gelir.

Refleks ereksiyon; genital bölgeden dorsal ve pudendal sinirlerin uyarılmasıyla, bu uyarıların S2-4 ereksiyon merkezine somatosensoryel yollarla ulaşır kavernozaal sinir, nervus erigentes ile otonomik motor yollarla uyarının düz kasa ulaşması ile meydana gelir.

Supraspinal merkezler ile psikojen ereksiyonlar meydana gelir. MPOA (medial preoptik area), hipotalamus paraventriküler nükleusu (PVN) ve hipokampustur seksüel

motivasyondan sorumlu en önemli merkezlerdir. Hipotalamusta dopamin, noradrenalin, ve seratonin (5-hidroksitriptamin-5HT) gibi çeşitli mediatörler bulunur.

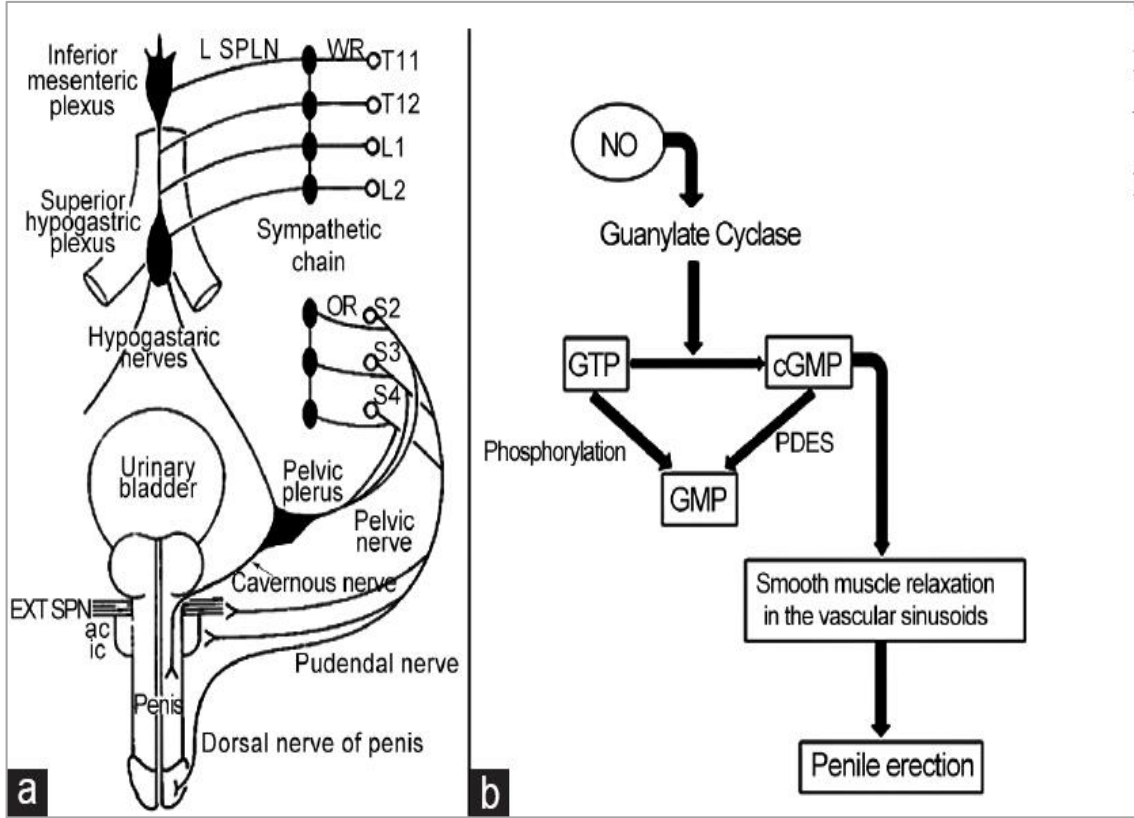
Nokturnal ereksiyondan sorumlu alan ponda retiküler formasyondadır ve REM uykusu sırasında meydana gelir. Uykunun REM döneminde retiküler formasyondaki kolinerjik nöronlar uyarılırken, adrenerjik ve serotoninerjik nöronlar inaktif durumdadır. Nokturnal ereksiyonlar penil atrofiyi önlemede, penisin erektil kapasitesini korumada önemli bir rol üstlenir (142).

Norepinefin penil detümesansın sağlanması ve sürdürülmesinde ana nörotransmitterdir. Alfa ve beta adrenerjik reseptörler ve lifler penisin arterlerinde ve düz kaslarında mevcuttur. Kontraksiyonda alfa reseptörler görevlidir ve penisin trabeküler düz kaslarında ve arterlerinde alfa reseptör sayısı betalardan on kat daha çoktur. Endotel kaynaklı noradrenerjik nonkolinerjik endotelin konstrüksiyondan sorumlu diğer bir mediatördür. Ayrıca tromboksan A2, prostoglandin F2 alfa da konstrüksiyona diğer mediatörlere oranla daha az da olsa katkı sağlar. Konstrüksiyona katkıda bulunan bir başka mekanizma ise düz kasın kendi intrinsek miyojenik aktivitesidir. Kasılma sırasında GTPase RhoA, miyozin fosfatazı inaktive eden Rho-Kinaz'ı aktive eder ve bu sayede miyozin fosfataz, miyozinin hafif zincirini fosforile edemez. Bunun sonucu olarak düz kasta tonus elevasyonu oluşur. Nitrik oksit (NO) salınımının azalması, kavernoza dokuda fosfodiesteraz 5 enziminin (PDE5) siklik guanozin monofosfatı (cGMP) parçalaması ve ejakülasyon ile oluşan sempatik deşarj sonucu ereksiyon sonlanır ve detümesans meydana gelir.

Düz kasın relaksasyonu daha kompleks mekanizmalarla oluşur. İlk olarak cGMP veya siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşur. Siklik guanozin monofosfat sinyal yolunda asetilkolin ve NO, cGMP oluşumunda görev alır. Oluşan cGMP, proteinkinaz G ile bir kompleks meydana getirir. Oluşan kompleksin; endoplazmik retikulumda kalsiyumu sekestre etmek, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe etmek ve ayrıca potasyum kanallarını açarak membran hiperpolarizasyonunu sağlamak gibi birçok işlevi vardır. Myozin hafif zincir kinaz enzimi hücre içi kalsiyumun düşmesiyle inhibe olur ve aktin üzerindeki myozin köprülerini ayrıştırarak düz kas relaksasyonuna yol açar. Bir başka yol olan siklik adenozin monofosfat sinyal yolunda, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), adenozin, prostoglandinler ve kalsitonin gen related peptid (CGRP) gibi

mediatörler düz kas relaksasyonunda görev alır. Bu mediatörler hücre zarındaki GPCR reseptörlerine bağlanır ve hücre içindeki adenilil siklazı aktive etmekle görevlidir. Bunun sonucunda cAMP oluşur ve o da spesifik protein kinaz A ile bir kompleks yaparak cGMP ile benzer bir sistemle düz kası relaksasyonunu sağlar. Ek olarak GAP bileşikler ve iyon kanalları hücreler arası iletimde önemli roller vardır ve düz kasın hem konstrüksiyonu hem de relaksasyonu bu yapıların düzgün çalışmasıyla yakından ilişkilidir.

Penil ereksiyonun santral olarak kontrolünde ve düzenlenmesinde birçok mediatörler, transmitterler rol oynar. Dopaminin D1-5 olmak üzere 5 tip reseptörlerinden olan D1 reseptörleri ereksiyonla ilişkili iken, D2 reseptörleri ise seminal boşalmayla ilişkilidir. Seratoninin 7 tip reseptörü mevcuttur; genel olarak ereksiyonu ve libidoyu inhibe etmesine rağmen bir kısmı ereksiyonu indükler. Noradrenalin; periferik etkisinin aksine santral olarak seksüel fonksiyonlarda pozitif etkisi bulunmaktadır. Opioidler; santral mü reseptör stimülasyonu üzerinden ereksiyon üzerine negatif etkilidir. Hiperprolaktineminin ise ereksiyonu inhibe edici etkisi bulunmaktadır. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), alfa melanosit stimulan hormonun (α -MSH), NO, oksitosin, glutamat ve aspartatın penil ereksiyonu indüklediği gösterilmiştir. Buna karşın gamma-aminobütirik asitin (GABA), ereksiyon üzerine inhibitör etkilidir (142, 143).

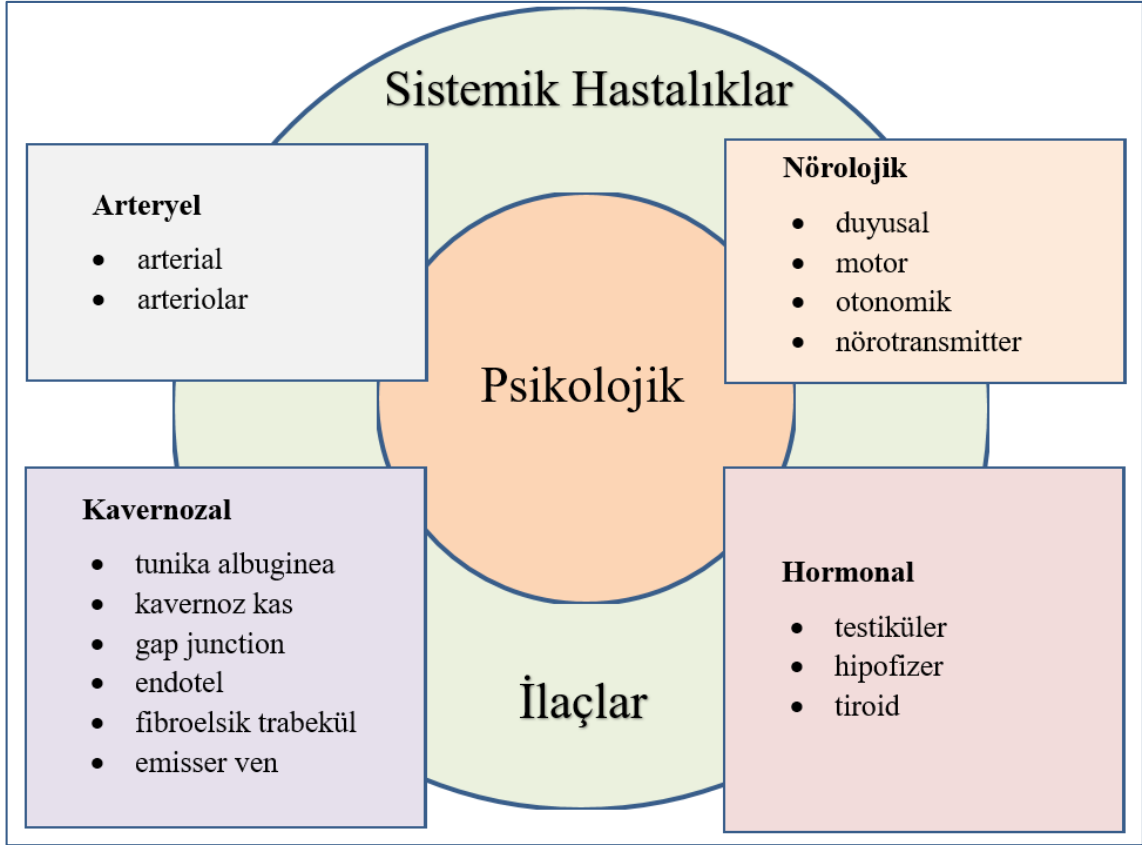


Şekil 8. Penisin innervasyonu (a) ve ereksiyonun mekanizması (b)

2.2.7. Ereksiyonun Fizyopatolojisi

Erkeklerde ereksiyonun sağlıklı olması için hormonal, nörolojik, psikolojik, sinüzoidal, arteryel ve venöz komponentlerde bir patoloji olmaması gereklidir. Eğer bunlardan herhangi birinde bir sorun varsa erektil sorunlar gelişebilir ve bir komponentin patolojisi diğerlerini de etkiler (142).

Erkeklerde erektil disfonksiyon, organik nedenler ve psikojenik nedenler başlıkları altında 2 grup altında sınıflandırılmıştır. Organik erektil disfonksiyon nedenleri de kendi içinde; vaskülojenik (arteriyojenik, kavernoza, mikst), anatomik, nörojenik ve endokrinolojik olarak gruplanmıştır. Sistemik hastalıklar, geçirilmiş cerrahi ve travmalar, priapizm, peyronie hastalığı, alkol, sigara, madde bağımlılıkları ve ilaçlarda erektil disfonksiyona neden olabilmektedir (143).



Şekil 9. Erektile disfonksiyonun fonksiyonel sınıflandırılması (143)

2.2.7.1 Arteriyojenik Erektile Disfonksiyon

Ateroskleroz veya arterlerde travmaya bağlı oklüzyonlarda, perfüzyon basıncı azalması sonucu sinüzoidal alana kan akımı zayıflar ve böylece erektil disfonksiyon oluşabilmektedir. Arteriyojenik erektil disfonksiyonun temelinde penil perfüzyon azalması yatar ve hiperlipidemi, sigara, diabetes mellitus, hipertansiyon, pelvik travmlar, pelvise radyasyon uygulamaları arteriyojenik erektil disfonksiyon için risk faktörleridir. Uzun süreli bisiklet kullanmak penil kan dolaşımını azaltarak vakülojenik ve nörolojik erektil disfonksiyon için bir risk faktörü olarak teşkil eder (143).

Kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi endotelial fonksiyon bozukluğuna bağlı nitrik oksit cGMP yolağının bozulmasıyla erektil disfonksiyona neden olabilir. Hipertansiyon ve ona bağlı oluşan böbrek yetmezliği ve iskemik kalp hastalıkları erektil disfonksiyon riskini daha da artırır. Diabetes mellitusta da damarsal bozukluklar nedeniyle nitrik oksitin etkisi azalır ve erektil disfonksiyona neden olabilir (142, 143).

2.2.7.2. Venojenik (Kavernöz) Eretil Disfonksiyon

Venojenik empotnasın en sık görülen nedeni; venöz şantlar, fibroelastik doku değişiklikleri, tunika dejenerasyonu, trabeküler düz kas gevşemesindeki yetersizliklerin sonucu meydana gelebilen venookluziv bozukluklardır. Bu venookluziv bozukluklar 5 farklı tipte karşımıza çıkabilir; konjenital bir patoloji olarak korpus kavernoumdan geniş venlerin çıkması sonucu bu venlerin tıkanamaması şeklinde olabilir. Peyronie hastalığına ve yaşlılığa bağlı olarak tunika albugineanın dejenerasyonu sonucu venöz kanallar bası altında bırakılmama sonucu gelişebilir. İyon kanallarının, GAP bileşiklerinin disfonksiyonu, dejenerasyon ve fibrozis sonucu sinüzoidal düz kasların gevşemesindeki patolojiden dolayı oluşabilir. Endotel patolojilerine bağlı nörotransmitter salınımındaki bozukluklara bağlı gelişebilir veya penil yapıdaki konjenital, travmatik veya iatrojenik şantlara bağlı meydana gelebilir (142, 143).

Aşırı adrenerjik aktivite veya nörotransmitter salınımındaki yetersizlik nedeniyle anksiyöz kişilerde, trabükler düz kas gevşemesindeki sorun nedeniyle sinüzoidal alanların venülleri tam olarak komprese edememesi sonucu kavernöz erektile disfonksiyon gelişebilmektedir (143).

2.2.7.3. Nörojenik Eretil Disfonksiyon

Cinsel aktivitenin beyinde olan santral ereksiyon ve refleksojenik genital uyarılma olarak iki komponenti bulunur. Eretil disfonksiyonun gelişmemesi için bu komponentlerin ikisinde sağlıklı olması gereklidir. Spinal kordu, pudental siniri ya da kavernöz siniri etkileyen her patoloji erektile disfonksiyon ile sonuçlanabilir. Nörojenik erektile disfonksiyon periferik, spinal ve supraspinal olmak üzere üç başlık altında toplanabilir (142, 143).

Periferik erektile disfonksiyon; alkolizm, ağır metaller gibi toksinler, HIV, lepra ve viral enfeksiyonlar, hemakromatozis, sistemik lupus eritematosus gibi hastalıklar, ve periferik cerrahilerde otonom sinirlere ait sorunlardan dolayı düz kas gevşemesindeki bozukluk veya duysal sinir harabiyeti sonucu beyine iletinin aksaması ile meydana gelebilir (142).

Myelodisplazi, siringomyeli, multipl skleroz, tümörler, transver miyelit gibi hastalıklar sonucu spinal erektil disfonksiyon gelişebilir (142).

Supraspinal erektil disfonksiyonda ise ensefalit, epilepsi, inme, Parkinson gibi hastalıklarda görülebilir (142).

2.2.7.4. Endokrinolojik Eretil Disfonksiyon

Endokrinolojik erektil disfonksiyon; hipo-hipergonadotropik hipogonadizm, hipo-hipertiroidi, hiperprolaktinemi, cushin sendromu, diabetes mellitus ve androjen sentezi ve etkisindeki bozukluklar sonucu meydana gelebilir.

İnsulin direnci, tip 2 diabet ve visseral yağ miktarındaki fazlalık androjen yetersizliği ile birlikteliği vardır. Bu yağ doku inflamatuvar sitokin üretimine neden olarak endotel disfonksiyonuna sebebiyet verir.

Kalman sendromu, Laurence Moon Bardet Biedl sendromu, idiopatik prepubertal panhipoptiuarizm, tümörler, kistler, travma, sarkoidoz, tüberküloz gibi infiltratif hastalıklar, androjen, östrojen, tiroid hormonları gibi endojen ve eksojen hormonlar, prolaktin yükseliği gibi nedenlerle hipogonadotropik hipogonadizmde; LH salınımı azalır ve testosteron düşüklüğü sonucu erektil disfonksiyon görülebilir.

Hipergonadotropik hipogonadizmde ise testosteron azalmasına bağlı LH yüksekliği oluşur. Bu tabloya neden olan sebepler ise; Noonan sendromu, Klinefelter sendromu, kemoterapötik ajanlar, alkol, radyasyon, ilaçlar, böbrek ve karaciğer yetersizlikleri, orak hücreli anemi ve gonadal hasara neden olan her türlü travma, cerrahi, enfeksiyon olarak sayılabilir.

Hipertiroidizmde Leydig hücre yetmezliği sonucu androjenler düşer ve oransal bir östrojen hakimiyeti gelişmesine bağlı oluşurken, hipotirodizmde testosteron salgısı düşüktür. Cushing sendromunda hiperkortizolizm LH sekreyonunu baskılar. Diabet, nörojenik ve vaskülojenik sebeplerle erektil disfonksiyona neden olur. Androjen direnci veya reseptör bozuklukları, 5 alfa redüktaz enzim defekti gibi bazı genetik enzim defektleri sonucu erektil disfonksiyon meydana gelebilir (142-144).

2.2.7.5. İlaçlara Bağlı Erektile Disfonksiyon

İlaçlar kan basıncını düşürerek, plazma prolaktin düzeyini yükselterek, periferik nöropatiye neden olarak, dopaminerjik reseptör blokajı yaparak, ketakolamin reuptake inhibisyonu yaparak, serotonin yolaklarını etkileyerek, androjenler üzerine etki ederek birçok mekanizmayla erektil disfonksiyona neden olabilirler (143). İlaçların neden olduğu erektil disfonksiyon insidansı %25 civarında saptanmıştır (145).

Diüretikler (tiazidler, spironolakton), antihipertansif ilaçlar (beta blokerler, verapamil, guanetidin, reserpin, metildopa, klonidin), hipnotik ilaçlar (barbitüratlar), sitotoksik ilaçlar (siklofosfamid, metotreksat), antikolinergik ilaçlar (disopyromid), kardiaklar (klofibrat, gemfibrozil, digoksin), H₂ reseptör blokerleri (simetidin, ranitidin), trankilizanlar (fenotiazinler, MAO (monoamin oksidaz) inhibitörleri, lityum, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin reuptake inhibitörleri, antipsikotikler), hormonlar (östrojen, progesteron, siproteron asetat, finasterid, kortikosteroidler, flutamid, GnRH agonistleri), ve karbonik anhidraz inhibitörleri, NSAİİ'ler (nonsteroid antiinflamatuar ilaç), opioidler, metoklopramid, amfetaminler, baklofen gibi çeşitli ilaçlar erektil disfonksiyona neden olabilirler (143, 144).

Bu ilaçlar erektil disfonksiyonun yanında seksüel arzuyu, orgazmı ve uyarılmayı da etkileyebilirler (144).

2.2.7.6. Sistemik hastalıklar ve Diğer Nedenler

Sistemik hastalıklardan diabetes mellitus, metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, kaşeksi, kronik debilite, skleroderma erektil disfonksiyona neden olabilirler.

Diabetes mellitustaki erektil disfonksiyon mikroanjyopati ve nöropati zemininde meydana gelmektedir. Erektile disfonksiyon %12 vakada diabetin ilk semptomu olarak karşımıza çıkabilir. Diabetin regülasyonu ile erektil disfonksiyon düzelebilmektedir. Diyabet; nitrik oksit aktivitesini azaltarak, endotel hasarı yaparak, venookluzif sistemde patolojiye neden olur. Diabette erektil disfonksiyon insidansı, diabeti olmayan hemcinslerine göre 3 kat daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Michal'ın 1980'de yaptığı bir çalışmada diyabeti olan erkeklerden alınan penil

dokularda, kavernöz arter patolojisi saptanmış, aynı şekilde Mersdorf ve ark. Yaptığı benzer çalışmada kavernozaal düz kaslarda bozulma ve endotelial düz kas gevşemesinde patoloji saptanmıştır.

Metabolik sendromun 4 komponenti mevcuttur; bunlar glukoz intoleransı, obezite, insülin direnci ve tansiyon yüksekliğidir. Metabolik sendromu olan erkeklerde testosteron seviyeleri düşük bulunmuş, kanda CRP düzeyleri yüksek saptanmış ve erektil disfonksiyon prevalansı bu sendroma sahip olmayan bireylere göre daha yüksek oranda görülmüştür.

Kronik böbrek yetmezliğinde, seksüel disfonksiyon sıklığı fazladır. Yapılan çalışmalarda üremi santral ve testis hormon aksını bozarak, prolaktin yüksekliğine ve psikojenik etkilere neden olarak erektil disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada böbrek nakli sonrası erektil disfonksiyonun önemli oranda düzeldiği gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada ise erektil disfonksiyonu olan kronik böbrek yetersizlikli erkek hastalarda, sinir disfonksiyonuna bağlı önemli oranda bulbokavernöz refleks bozuklukları saptanmıştır. Nöropati, diyaliz hastalarının %60-100'ünde bulunmuştur. Kaufman ve ark. 1994 yılında yaptığı bir çalışmada böbrek nakli yapılan 20 hasta üzerinden alınan örneklerde kavernozaal damarların %80 kadarında arteryel yetmezlik ve venooklüziv disfonksiyon birlikte görülmüştür (142, 143).

Sigara ve tütün kullanımı mikrovasküler arteryel endotelde dejenerasyon, nitrik oksit üretiminde azalma, vazokonstriksiyon ve kavernöz düz kasta kontraksiyon yaparak penil venöz kaçağa sebebiyet vermek suretiyle erektil disfonksiyona neden olabilir. Yapılan bir çalışmada yılda 20 paketten fazla tütün kullananlarda erektil disfonksiyon riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.

Alkolün ereksiyona etkisi miktarına göre değişmekle birlikte, az miktarda alkol alımı anksiyeteyi azaltır ve vazodilatatör etki ile ereksiyonu olumlu yönde etkiler fakat aşırı alkol alımı, libidoyu düşürür, sedasyon yapar ve erektil disfonksiyona neden olabilir. Kronik alkolik erkeklerde karaciğer fonksiyonları bozulur ve testosteron düşer ve östrojende artış olur. Ayrıca alkole bağlı nöropati sonucu penil sinirler etkilenebilir (142).

Yaşla birlikte seksüel disfonksiyonun ilerlediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Masters ve Johnson tarafından 1977'de yapılan bir çalışmada yaşlılarda penil ereksiyona ulaşma süresinin uzadığını, penil sertlikte ve semen hacminde azalma olduğunu, seksüel faaliyete girme oranının düştüğünü göstermişlerdir. Bir başka çalışmada düzenli seksüel faaliyeti olan erkek cinsinde, yaşlandıkça nokturnal ereksiyonun süresinde azalma ve eski sıklığında olmadığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise erektil disfonksiyonu bulunana yaşlı erkeklerde, serum testosteron düşüklüğü ve normale yakın değerlerde gonadotropin seviyeleri bulunduğu için bunun hipotalomohipofizer disfonksiyona bağlı olabileceği düşünülmüştür (143).

Birçok cerrahi travmalar; örnek olarak radikal sistoprostatektomiler, rektum cerrahileri, total sistektomiler, radikal prostatektomiler erektil disfonksiyona neden olabilirler. Erektil disfonksiyona neden olma açısından en yüksek risk taşıyan operasyonlar radikal prostatektomi ve sistoprostatektomi ameliyatlarıdır. Walsh radikal prostatektomide yüksek oranda meydana gelen erektil disfonksiyonu önlemek için pelvik pleksusu koruyucu bir aemilayt olanretropubik radikal prostatektomiği bildirmiştir. Transüretal prostat rezeksiyonlarında kavernöz sinir zedeleneerek erektil disfonksiyon oluşabilmektedir. Yine aynı şekilde açık prostatektomi ameliyatlarından sonra da nörojenik erektil disfonksiyon gelişebilmektedir. Son dönemlerde operasyondan hemen sonra uzun süreli fosfodiesteraz 5 (PDE 5) inhibitörleri ile tedavi verilmesi erektil disfonksiyonu geri dönüşümlü duruma getirmede yardımcı olduğu gösterilmiştir.

Spinal kord yaralanmalarında da erektil disfonksiyon gelişebilmektedir. Lezyonun seviyesine bağlı olarak hastaların seksüel yaşamı ciddi derecede etkilenebilmekte ve erektil disfonksiyonun yanında ejakülasyon bozuklukları da gelişebilmektedir. Yine yaralanma seviyesine bağlı olarak refleksojenik ereksiyonlar olabilmektedir. Omurilik bölgesine yakın yapılan cerrahi girişimlerde örneğin rektum ve kolon rezeksiyonlarında pelvik parasempatik nöronların hasara uğraması sonucu erektil disfonksiyon gelişebilmekte olup sinir koruyucu yöntemler uygulanmalıdır. Beyin operasyonları limbik sistemi ve hipotalomohipofizer yolları hasara uğratarak hormonal dengeyi bozabilir ve erektil disfonksiyona sebebiyet verebilir. İnternal iliak arter

hasarına neden olabilecek aortofemoral ve aortailiak bypass operasyonlarından sonra erektil disfonksiyon gelişebilir (142).

2.2.8. Erektile Disfonksiyon Tedavisi

Erektile disfonksiyonun; farmakolojik, lokal, cerrahi ve psikoseksüel cinsel terapi olarak değişik tedavi şekilleri mevcuttur. Tedavi stratejilerini planlarken öncelikle psikososyal faktörlerin, yaşam tarzına yönelik risk faktörlerinin, kullandığı ilaçların ve hormon seviyelerinin tespiti yapılmalıdır. Tedavi sürecini planlarken; hastayı risk faktörleri açısından bilgilendirmek, tedavi yöntemleri açısından aydınlatmak, tercihlerine ve psikososyal durumuna ve partnerine göre en doğru tedavi seçeneğini belirlemek gereklidir. Hipertansiyon, obezite, diyabet gibi hastalıkları mevcutsa bunların gerekli tedavileriyle bu risk faktörleri kontrol altına alınabilir. Yapılan çalışmalarda değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınmasının erektil disfonksiyonun önlenmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (142).

Psikoseksüel tedavide, bilişsel davranışçı terapi, iletişim eğitimi, cinsel beceri eğitimi, kaygının ortadan kaldırılması, eşler arası terapi, masturbasyon egzersizleri gibi birçok tedavi metodu mevcuttur (143, 146).

Farmakolojik tedavide, santral veya penis üzerine veya her ikisi üzerine etkili ajanlar vardır. Bu ajanlar genel olarak düz kasta hücrel kalsiyum seviyesini düşürerek düz kasın gevşemesine sebep olarak ereksiyonu sağlar. Merkezi sinir sistemi üzerine etkili olanlar ve periferik etkili ilaçlar olmak üzere farmakolojik tedaviyi iki gruba ayırabiliriz. Apomorfın, yohimbin gibi ilaçlar hem merkezi sinir sistemi üzerinden hem de periferik olarak etkili ilaçlardır. Sildenafil, vardenafil, tadalafil gibi PDE 5 inhibitörleri ve fentolamin, papaverin, prostoglandin E1 analogları ve agonistleri gibi intrakavernozal ve topikal ajanlar periferik etkilidir. Nitratların, PDE 5 inhibitörleri ile birlikte kullanılmaları mutlak kontrendikedir (142, 147).

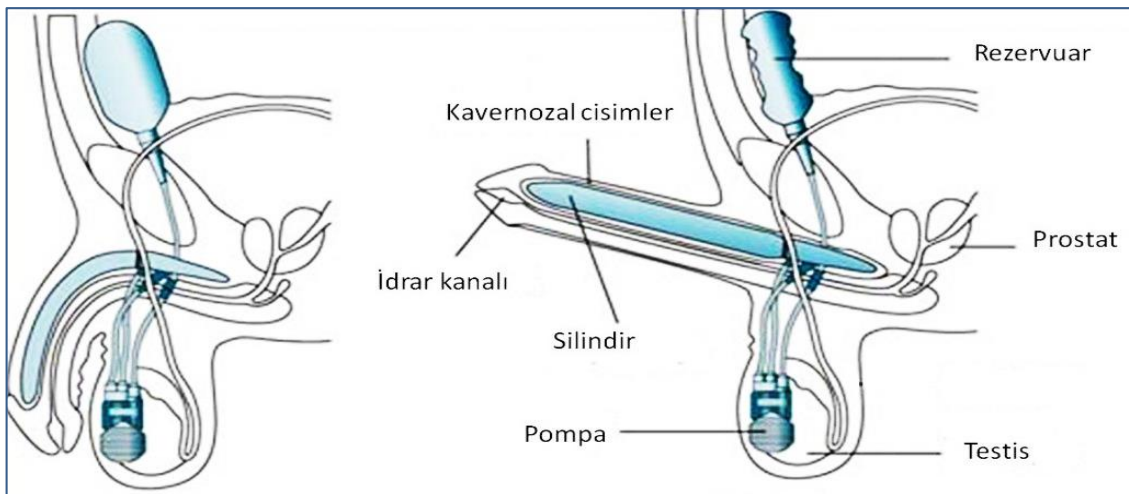
Androjen replasman tedavisi, yaşla birlikte meydana gelen hipogonadizm sonucu testosteron seviyelerinde düşüklük saptanan hastalarda hipogonadizm teşhisi yapıldıktan sonra verilebilmektedir. Hastalarda mutlaka prostat kanseri, meme kanseri,

mesane, boyun obstruksiyonu gibi hastalıkların tedaviye başlamadan önce ekartasyonu çok önemlidir. Bu tedavi uzun süreli ve hayat boyunca devam eden bir tedavidir (142).

Lokal tedavilerde, intrakavernozal papaverin, fentolamin, prostoglandin E1 enjeksiyonu kullanılır. Lokal tedaviler, oral ajanlara yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Eğer çok düşük dozlarda peniste uzamış ereksiyon gelişirse priapizm riski teşkil etmesinden dolayı uygulanmaları kontrendikedir. Mekanik olarak lokal tedavide vakum cihazları kullanılabilir (142).

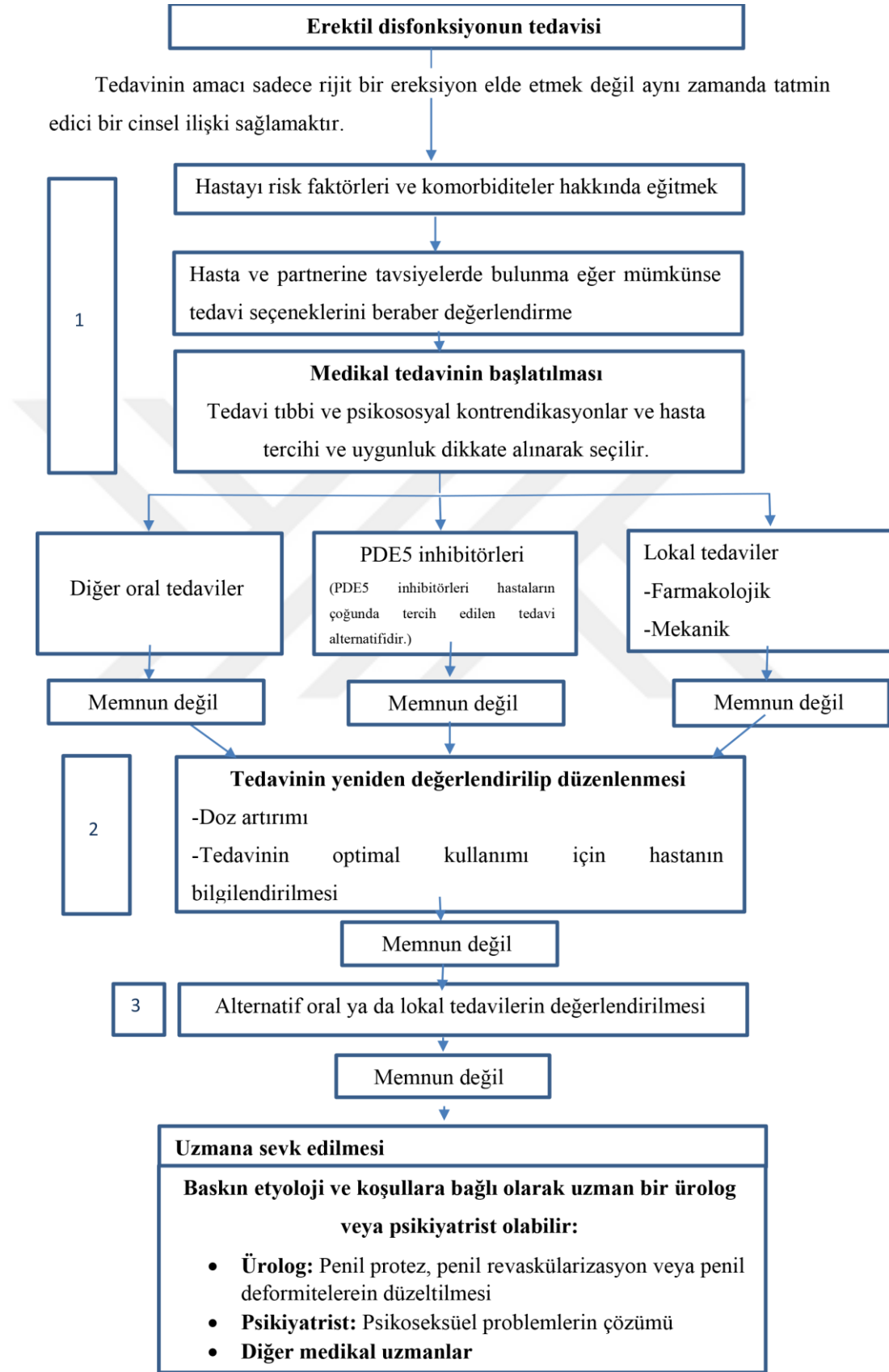
Cerrahi tedavide, vasküler cerrahi ve penil protez cerrahisi yapılmaktadır. Vasküler cerrahide, veno-oklüsif disfonksiyonları ve penil arteriyel yetmezliği revaskülarizasyon teknikleriyle düzeltmek tedavinin temel prensibidir. Cerrahi tedavi medikal tedavinin başarısız olması durumunda, travmatik penil yaralanmalarında, yapısal deformiteleri düzeltmek amacıyla, uzamış iskemi veya enfeksiyonlara bağlı kavernoza fibrozis gibi durumlarda uygulanabilmektedir (143).

Penil protezler; yarı sert, eğilip bükülebilen ve pompalı olmak üzere üç tiptir. Bu tedavi şekli organik olarak peniste sertleşme sorunları oluşturan diabet hastalığı, uzun süreli hipertansiyon, bazı nörolojik hastalıklar veya cerrahiler sonucu sinirlerde ve damarlarda irreversibl bozulmaların olması, farmakolojik tedavinin yetersiz olması, veya penise yeterli uyarıların ulaşamaması nedenleriyle son tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (142, 148). Bütün bu tedavi şekilleri birbirleri arasında kombinasyon tedavisi şeklinde uygulanabilmektedir (143).



Şekil 10. Flask ve Eretil Pompalı Penil Protez

Tablo 4. Erektile disfonksiyonunun tedavi algoritması (143)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki grup üzerinde yapıldı. Çalışmaya hasta grubu olarak; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, FTR-Romatoloji Polikliniğine başvuran AAA tanısı konulmuş, tedavi ve takipleri FTR-Romatoloji Polikliniğinde devam etmekte olan 35 erkek hasta ve kontrol grubu olarak, hasta grubuna oldukça benzer özelliklere sahip 35 sağlıklı gönüllü erkek dahil edildi. Her iki gruptan kan örnekleri alınarak laboratuvarında total testosteron ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerine bakıldı. Seksüel fonksiyonlar her iki grupta da uluslararası erektil fonksiyon anketi (IIEF) ile değerlendirilerek veriler toplandı. Bakılan parametrelerin sonuçları incelenerek iki grup arasındaki ilişki değerlendirildi.

3.1. Hasta ve Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmamıza, düzenli ve aktif cinsel yaşam potansiyeli olabilecek erkek cinsiyetinde olan; Tel-hashomer kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konulmuş 19-65 yaşları arasındaki atak dışı dönemdeki hastalar ve herhangi bir sağlık sorunu olmayan gönüllüler alındı.

3.2. Dışlama Kriterleri

Araştırmamıza; her iki grubu kapsayacak şekilde, bilinen nörolojik, psikiyatrik patolojisi olan, pelvik bölgeye radyoterapi almış, seksüel ilişkiye engel anatomik kusuru olan, radikal prostatektomi, sistektomi gibi major pelvik cerrahi öyküsü bulunan, erektil disfonksiyon cerrahisi veya başka bir nedenden dolayı genital cerrahi öyküsü bulunan ve AAA dışında herhangi bir romatizmal hastalığı bulunan bireyler dahil edilmedi.

3.3. Değerlendirme Parametreleri

Her iki gruptan da Total Testosteron düzeyi, Sex Hormonu Bağlayıcı Globulin düzeyi istendi. Serbest testosteron hesaplanması www.issam.ch/freetesto.htm adresindeki formülden yapıldı (149).

Tablo 5. Tetkiklerin Normal Değerleri

Test	Normal Değerler	Birimi
Total Testosteron	4,94-32,01	nmol/l
Serbest Testosteron	0,09-0,3	ng/ml
Sex Hormonu Bağlayıcı Globulin	13,5-71,4	nmol/l

3.3.1. Erektile Disfonksiyonun Değerlendirilmesi

Çalışmamızda erektil disfonksiyonun değerlendirilmesi açısından her iki grupta, uluslararası geçerli bir anket olan İİEF (ereksiyon işlevi uluslar arası değerlendirme formu) anketi kullanıldı.

Tablo 6. Erektile disfonksiyonun derecelendirilmesi

Erektile Fonksiyonun Derecesi	Erektile Fonksiyonun Skoru
ED yok	26-30
Hafif	17-25
Orta	11-16
Şiddetli	0-10

3.4. İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi uygulanmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız, fakültemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Romatoloji poliklinik takipli AAA tanılı 35 erkek hasta ve kontrol grubu olarak 35 sağlıklı erkek üzerinde yürütüldü. AAA grubunun yaş aralığı 19 ile 55 arasında değişirken, kontrol grubunun yaş aralığı 25 ile 53 arasında değişmekteydi. AAA grubunun yaş ortalaması $29,54 \pm 8,939$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $34,60 \pm 7,349$ olarak saptandı ve total olarak yaş ortalaması 32,07 olarak hesaplandı. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak, AAA grubunun yaş ortalaması daha düşük bulunarak anlamlı olarak fark saptandığı görüldü ($p:0,012$) (Tablo 7).

Tablo 7. Her iki grup arasındaki yaş istatistiklerinin analizi

Grup	N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	P	
Yaş	AAA	35	29,54	8,939	19	55	0,012
	Kontrol	35	34,60	7,349	25	53	
	Total	70	32,07	8,513	19	55	

Çalışmamıza katılan AAA tanılı 35 erkek hastanın 23 tanesi evli iken 12 tanesi bekarı. Kontrol grubunda ise 35 sağlıklı erkeğin 33 tanesi evli, 2 tanesi bekar olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Medeni durumun gruplara göre dağılımı

			Medeni Durum (1-Evli 2-Bekar)		Total
			Evli	Bekar	
Gruplar (1-AAA, 2-Kontrol)	AAA	Sayı	12	23	35
		Grup içindeki yüzde	34,3%	65,7%	100,0%
		Medeni duruma göre yüzde	26,7%	92,0%	50,0%
		Total	17,1%	32,9%	50,0%
	Kontrol	Sayı	33	2	35
		Grup içindeki yüzde	94,3%	5,7%	100,0%
		Medeni duruma göre yüzde	73,3%	8,0%	50,0%
		Total	47,1%	2,9%	50,0%
Total	Sayı	45	25	70	
	Gruplardaki total yüzde (1- AAA, 2-Kontrol)	64,3%	35,7%	100,0%	
	Medeni duruma göre yüzdelere (1-Evli 2-Bekar)	100,0%	100,0%	100,0%	
	Total	64,3%	35,7%	100,0%	

AAA grubunda hastalık süreleri 1 ile 30 sene arasında değişmekte olup ortalama 11 sene olarak saptandı. AAA grubundaki bütün hastalar tanı anından itibaren düzenli olarak günde 1,5 mg kolşisin kullanılmaktaydı.

Her iki gruptaki serum SHBG düzeylerine bakıldığında AAA grubundaki serum SHBG düzeyi 9,10 nmol/l ile 64,60 nmol/l arasında değişmekte olup ortalama $25,9686 \pm 13,95549$ nmol/l iken, kontrol grubunda serum SHBG seviyeleri 14,50 nmol/l ile 61,40 nmol/l arasında değişen seviyelerde olup ortalama $29,8943 \pm 12,16238$ nmol/l olarak saptandı. Her iki grup serum SHBG seviyeleri istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadığı görüldü (p:0,214) (Tablo 9).

Tablo 9. Her iki grup arasındaki serum SHBG seviyeleri

Grup		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	P
SHBG(Sex Hormonu Bağlayıcı Globulin)	AAA	35	25,9686	13,95549	9,10	64,60	0,214
	Kontrol	35	29,8943	12,16238	14,50	61,40	
	Total	70	27,9314	13,14401	9,10	64,60	

Her iki gruptaki serum total testosteron seviyelerine bakıldığında AAA grubundaki serum total testosteron seviyeleri 7,88 nmol/l ile 35 nmol/l arasında değişmekte olup ortalama $18,1540 \pm 7,32547$ nmol/l iken kontrol grubunda serum testosteron düzeyleri 3,96 nmol/l ile 38,82 nmol/l arasında değişen seviyelerde olup ortalama $16,5697 \pm 6,999610$ nmol/l saptandı. Her iki grup serum testosteron seviyeleri istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p:0,358) (Tablo 10).

Tablo 10. Her iki grup arasındaki serum total testosteron seviyeleri

Grup		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	P
Total Testosteron	AAA	35	18,1540	7,32547	7,88	35,00	0,358
	Kontrol	35	16,5697	6,99610	3,96	38,82	
	Total	70	17,3619	7,15521	3,96	38,82	

Her iki gruptaki serbest testosteron seviyelerine bakıldığında AAA grubundaki serbest testosteron seviyeleri 0,18 ng/ml ile 0,56 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalama $0,3677 \pm 0,08116$ ng/ml iken, kontrol grubunda serbest testosteron düzeyleri 0,06 ng/ml ile 0,60 ng/ml arasında değişen seviyelerde olup ortalama $0,3171 \pm 0,11159$

ng/ml saptandı. Her iki grup serbest testosteron seviyeleri istatistiki olarak karşılaştırıldığında, AAA grubundaki serbest testosteron seviyeleri daha yüksek bulunarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,033) (Tablo 11).

Tablo 11. Her iki grup arasındaki serbest testosteron seviyeleri

Grup		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	P
Serbest Testosteron	AAA	35	,3677	,08116	,18	,56	0,033
	Kontrol	35	,3171	,11159	,06	,60	
	Total	70	,3424	,10016	,06	,60	

Her iki grupta erektil fonksiyon skorlarına bakıldığında, AAA grubunda erektil fonksiyon skorları 6 ile 30 arasında değişmekte olup ortalama $21,06 \pm 6,611$ iken kontrol grubunda erektil fonksiyon skorları 7 ile 30 arasında değişen skorlarda olup ortalama $25,89 \pm 4,874$ olarak saptandı. Her iki gruptaki erektil fonksiyon skorları istatistiki olarak karşılaştırıldığında, AAA grubunda erektil fonksiyon skorları daha düşük bulunarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,001) (Tablo 12).

AAA tanılı hasta grubunda erektil fonksiyon skorları 25 ve altında olan birey sayısı 26 iken, 9 AAA tanılı erkek hastanın erektil fonksiyon skorları 26 ve üzerinde olarak saptandı. Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızda AAA grubundaki erektil disfonksiyon prevalansı %74,2 olarak bulundu.

Sağlıklı kontrol grubunda ise erektil fonksiyon skorları 25 ve altında olan birey sayısı 11 iken, 24 sağlıklı gönüllü bireyin erektil fonksiyon skorları 26 ve üzerinde olarak saptandı. Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubundaki erektil disfonksiyon prevalansı %31,4 olarak bulundu.

Tablo 12. Her iki grup arasındaki erektil fonksiyon skorları

Grup		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	P
Erektil Fonksiyon Skorları	AAA	35	21,06	6,611	6	30	0,001
	Kontrol	35	25,89	4,874	7	30	
	Total	70	23,47	6,257	6	30	

Her iki grupta orgazmik işlev skorlarına bakıldığında, AAA grubunda orgazmik işlev skorları 3 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama $8,23 \pm 1,942$ iken kontrol grubunda orgazmik işlev skorları 5 ile 10 arasında değişen skorlarda olup, ortalama

9,29±1,126 olarak saptandı. Her iki gruptaki orgazmik işlev skorları istatistiki olarak karşılaştırıldığında, AAA grubunda orgazmik işlev skorları daha düşük bulunarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,007) (Tablo 13).

Tablo 13. Her iki grup arasındaki orgazmik işlev skorları

Grup		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	P
Orgazmik İşlev Skorları	AAA	35	8,23	1,942	3	10	0,007
	Kontrol	35	9,29	1,126	5	10	
	Total	70	8,76	1,663	3	10	

Her iki grupta cinsel istek skorlarına bakıldığında, AAA grubunda cinsel istek skorları 5 ile 9 arasında değişmekte olup ortalama 6,94±1,305 iken kontrol grubunda cinsel istek skorları 4 ile 10 arasında değişen skorlarda olup ortalama 7,40±1,218 olarak saptandı. Her iki gruptaki orgazmik işlev skorları istatistiki olarak karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,134) (Tablo 14).

Tablo 14. Her iki grup arasındaki cinsel istek skorları

Grup		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	P
Cinsel İstek Skorları	AAA	35	6,94	1,305	5	9	0,134
	Kontrol	35	7,40	1,218	4	10	
	Total	70	7,17	1,274	4	10	

Her iki grupta cinsel memnuniyet skorlarına bakıldığında, AAA grubunda cinsel memnuniyet skorları 5 ile 14 arasında değişmekte olup ortalama 9,09±2,267 iken kontrol grubunda cinsel memnuniyet skorları 0 ile 14 arasında değişen skorlarda olup ortalama 10,89±2,529 olarak saptandı. Her iki gruptaki cinsel memnuniyet skorları istatistiki olarak karşılaştırıldığında, AAA grubunda cinsel memnuniyet skorları daha düşük bulunarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,003) (Tablo 15).

Tablo 15. Her iki grup arasındaki cinsel memnuniyet skorları

Grup		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	P
Cinsel Memnuniyet Skorları	AAA	35	9,09	2,267	5	14	0,003
	Kontrol	35	10,89	2,529	0	14	
	Total	70	9,99	2,551	0	14	

Her iki grupta genel memnuniyet skorlarına bakıldığında, AAA grubunda genel memnuniyet skorları 4 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama 7,66±1,533 iken kontrol grubunda genel memnuniyet skorları 6 ile 10 arasında değişen skorlarda olup

ortalama $8,123 \pm 1,165$ olarak saptandı. Her iki grupta genel memnuniyet skorları istatistiki olarak karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,084$) (Tablo 16).

Tablo 16. Her iki grup arasındaki genel memnuniyet skorları

Grup		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	P
Genel Memnuniyet Skorları	AAA	35	7,66	1,533	4	10	0,084
	Kontrol	35	8,23	1,165	6	10	
	Total	70	7,94	1,382	4	10	

Ek olarak çalışmaya alınan AAA tanılı hasta grubunun laboratuvar parametreleri tablo 17’de mevcuttur.

Tablo 17. AAA tanılı hasta grubunun laboratuvar değerleri

Hasta Grup	Kan Parametresi	Hasta Sayısı	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ortalama Değer
AAA	CRP	35	3,02	13,02	5,54
	Sedimentasyon	35	1	23	9,2
	WBC	35	5500	10420	7445
	Nötrofil Sayısı	35	2550	5960	4074

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsan türünde görülen ailevi akdeniz ateşi (AAA) otoinflamatuvar olup, genetik olarak geçiş gösterebilen, özellikle Akdeniz toplumlarında yaygın olarak görülen, tekrarlı bir şekilde karın ağrısı, göğüs ağrısı, ateş ve erizipel benzeri deri lezyonları ile giden bir patolojidir (1). On altı numaralı kromozomdaki Mediterranean Fever (MEFV) geninde meydana gelen mutasyonlar bu hastalığın ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (2, 3). Bu hastalığın tanısı için tanımlanan Tel-Hashomer kriterleri ile hastada meydana gelen klinik tablo, tanı koymada yol göstericidir ve bu hastalık için özgün olan tanı yöntemi mevcut değildir (4). Bu hastalıkta tanıda özgün bir parametre, belirteç olmadığı için mevcut klinik bulgular eşliğinde, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen gibi klinik laboratuvarında kullandığımız akut faz parametrelerinin elevasyonu ve genetik analizlerde mutasyon saptanması bu patolojinin tanısını koymada yardımcı olmaktadır (5, 6). Ek olarak bu hastalıkta çeşitli sitokinlerde (interlokin 6, 8 ve 1 beta, tümör nekroz faktör alfa) laboratuvarında eleve olabilmekte olup, genel olarak tüm hastalarda CRP değeri artmış olarak karşımıza çıkarken, %90 oranında ESH, %50 oranında beyaz küre sayısı ve %60 oranında fibrinojen elevasyonu saptanmaktadır (5). Bu patolojiyi, atakları engellemek ve amiloidoz gelişiminin önüne geçmek için tedavi etmek güdülen ana amaçlar olup bu tedavi sonucunda hastada yaşam standartlarını yükseltmek güdülen hedeflerdir. M694V mutasyonunun homozigot olması ciddi bir patolojiye işaret eder. Bu tanımlanan patolojide, 1972 yılından beri kullandığımız temel ilaç kolşisin ilacıdır (7). Bu ilaç bu patolojide görülen klinik atakları ve amiloidoz oluşmasını önler, azaltır (8). Bu hastalıkta kullandığımız kolşisin ilacı genel olarak tüm hastalarda 1-1,5 mg/gün olarak başlanır ve maksimum 3 mg/gün'e kadar çıkılabilmektedir. Kolşisin kullanmasına rağmen klinik yanıt alınamıyorsa anakinra ve kanakinumab gibi IL-1 hedefli antagonist ilaçlar verilebilmektedir (9).

Eretil Disfonksiyon (ED), cinsel ilişki girişimlerinde devamlı olarak meydana gelen, ereksiyondaki yetersizlik veya erekte penisin mevcut durumunu yeterli süre devam ettirememesidir (10, 11). Yaşlanma ile birlikte bu tanımlanan patolojinin meydana çıkma olasılığı artmaktadır (12). Birçok sistemik hastalık; tıpkı diyabetes mellitus (DM), tansiyon yüksekliği, böbrek yetersizliği gibi, çeşitli psikiyatrik hadiseler

örneğin depresif bozukluk gibi, çeşitli ilaçlar, bir takım nörolojik rahatsızlıklar, tütün kullanımı gibi bu patolojiyi meydana getirebilecek birçok neden vardır. Bu patolojiyi sorgularken hastalara yönelik, Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi adında bir anket geliştirilmiş olup, hastalar bu anketi kendi başına doldurmaktadır ve bu anketin farklı topluluklarda ve etnisitelerde yapılmış olan birçok çalışmada doğruluğu ve geçerliliği kanıtlanmıştır (13).

Eretil disfonksiyon romatizmal hastalıkların seyrinde görülebilir. Literatürde AAA'nın erkek hastalarda seksüel fonksiyon üzerine olan etkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız AAA'nın; erkek hastalarda, serum testosteron, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesi ve seksüel fonksiyon üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Dhakad U. ve arkadaşlarının 2015 yılında ankilozan spondilit tanılı 100 erkek hasta ve 100 sağlıklı gönüllü üzerinde yürüttüğü, ankilozan spondilite seksüel disfonksiyon ve alt üriner trakt semptomları adlı çalışmada eretil fonksiyon skorlarını, cinsel memnuniyet skorlarını ve genel memnuniyet skorlarını kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptamışlardır ($p>0,05$) (150). Bizim yaptığımız çalışmada ise AAA grubunda eretil fonksiyon skorları 6 ile 30 arasında değişmekte olup ortalama $21,06\pm 6,611$ iken kontrol grubunda eretil fonksiyon skorları 7 ile 30 arasında değişen skorlarda olup ortalama $25,89\pm 4,874$ olarak saptandı ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p:0,001$), bunun yanında AAA grubunda cinsel memnuniyet skorları 5 ile 14 arasında değişmekte olup ortalama $9,09\pm 2,267$ iken kontrol grubunda cinsel memnuniyet skorları 0 ile 14 arasında değişen skorlarda olup ortalama $10,89\pm 2,529$ olarak hesaplanarak istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p:0,003$), ek olarak AAA grubunda orgazmik işlev skorları 3 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama $8,23\pm 1,942$ iken kontrol grubunda orgazmik işlev skorları 5 ile 10 arasında değişen skorlarda olup ortalama $9,29\pm 1,126$ olarak saptanarak kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p:0,007$). Dhakad U ve ark. yaptığı çalışmadan farklı olarak; bizim çalışmamızda her iki grup karşılaştırıldığında, genel memnuniyet skorları açısından anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p:0,084$).

Rostom S ve arkadaşlarının 2012 yılında 110 ankilozan spondilit tanılı Fas'lı erkekler üzerinde yürüttüğü hastaların %73'nin cinsel aktif olduğu çalışmada hastaların ortalama yaşı 38.5 ± 12.6 olarak bulunmuş ve %4'ünde erektil disfonksiyon olduğu, %38,4'ünün orgazmik işlev sorunları yaşadığını, %44'ünün genel memnuniyet sorunları yaşadığını rapor etmişlerdir (151). Kim JH ve arkadaşlarının yürüttüğü, uluslararası erektil disfonksiyon anketini kullanarak yaptıkları bir çalışmada gut hastalığı bulunan 80 erkek hasta ve 70 sağlıklı grup arasında erektil disfonksiyon prevalansını, hasta grupta %55,3'e karşılık kontrol grubunda %41,4 olarak bulmuşlar ve gut hastalarında erektil disfonksiyon prevalansı daha yüksek olmak üzere anlamlı düzeyde istatistiksel fark saptamışlardır ($p < 0,047$) (152). Bizim çalışmamızda da AAA hasta grubunda erektil disfonksiyon prevalansı %74,2 iken kontrol grubunda %31,4 olarak bulunurken, ED prevalansının hasta grupta daha yüksek saptandığı görüldü.

Hız O. ve arkadaşlarının 2011 yılında yürüttüğü bir çalışmada 42 erkek Behçet hastası grubu ve 42 sağlıklı gönüllü erkeklerin olduğu grupta cinsel işlevleri IIEF anketi ile değerlendirmişler ve hasta grubunda erektil fonksiyon skorlarını kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptamışlardır ($p < 0,001$), ek olarak hastalık süresi ile IIEF parametreleri (orgazmik skor, cinsel memnuniyet, cinsel istek skoru) arasında anlamlı bir negatif ilişki saptamışlardır (153). Aynı şekilde Yıldız M. ve arkadaşlarının erkek cinsiyetindeki 72 Behçet hastası ve 62 sağlıklı grup arasında yaptığı başka bir çalışmada ise seksüel disfonksiyon; yaş, hastalık süresi, psikolojik statü ile ilişkili bulunmuş olup erektil fonksiyon skorları, orgazmik skor, cinsel istek skorları, cinsel memnuniyet skorları ve genel memnuniyet skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,001$) (154).

Bal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ankilozan spondilit tanılı 37 erkek hasta ve 67 sağlıklı erkek üzerinde IIEF anketini uygulamışlardır. Ankilozan spondilit hastalarında erektil disfonksiyon prevalansını %35,1 olarak bulmuşlar, hasta grupta ise %26,9 olarak saptayarak bu çalışmaya göre iki grup arasından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p:0,335$) (155). Sarıyıldız MA ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 70 erkek ankilozan spondilit tanılı hasta ve 60 sağlıklı erkek kontrol grubu oluşturulmuş ve IIEF anketi uygulanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında hasta grupta; erektil fonksiyon skorları, orgazmik skor, cinsel istek skorları, cinsel memnuniyet skorları ve genel memnuniyet skorları anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,0001$) (156).

Omid Zahedi Niaki ve arkadaşlarının 2016 yılında sistematik bir araştırma olarak yaptığı romatizmal hastalıkları olan erkeklerde erektil disfonksiyon adlı literatür araştırmasında 54 araştırmadan 34'ü tam metin olarak incelenmiş en sonunda 12 çalışmaya yer verilmiştir. Beş çalışma sistemik skleroz hastalarına odaklanmış ve %81-88 arasında erektil disfonksiyon prevalansı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda erektil disfonksiyonun hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Üç çalışma romatoid artrit hastalarına odaklanmış olup erektil disfonksiyon prevalansı %46-54 arasında bildirilmiş olup dört çalışma ise ankilozan spondilit hastalarına odaklanmış olup erektil disfonksiyon prevalansının %12-42 arasında değiştiği bildirilmiştir. Sonuç olarak; bu üç romatizmal hastalıktada kendi yaşlarıyla uyumlu sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek erektil disfonksiyon prevalansı bildirilmiştir (157). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da AAA hasta grubunda erektil disfonksiyon prevalansı %74,2 iken kontrol grubunda %31,4 olarak bulunurak, ED prevalansı hasta grupta daha yüksek saptanmıştır.

Görkem Karakaş Uğurlu ve arkadaşları AAA tanılı kadın hastalarda AAA'nın seksüel ve reproduktif sağlığa etkisini araştıran 36 AAA tanılı kadın hasta ve 33 sağlıklı kadın gönüllü üzerinde iki grup olarak 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada grupları; anksiyete, depresyon, seksüel disfonksiyon ve premenstrüel sendrom açısından karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre gruplar arasında anksiyete, premenstrüel sendrom ve Golombok Rust Cinsel Doyum Envanteri ve vajinismus subskala skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulmuşlardır ama depresyon skorları arasında bir fark bulamamışlardır ve sonuç olarak AAA'nın kadın hastalarda psikolojik faktörlerin direk veya indirekt olarak etkisiyle seksüel disfonksiyona ve premenstrüel sendroma predispozisyon oluşturan bir romatolojik hastalık olabileceğini bildirmişlerdir (158).

Pirildar T. ve arkadaşlarının ankilozan spondilit tanılı erkekler ve sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptığı, IIEF anketini kullandığı bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla ankilozan spondilit tanılı hastalarda; erektil fonksiyon skorları,

orgazmik fonksiyon skorları, cinsel memnuniyet skorları ve genel memnuniyet skorları anlamlı derecede düşük olarak saptanmışken cinsel istek skorları ise anlamlı olmasa da düşük saptanmıştır (159). Shankun Zhao ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı romatoid artrit ve seksüel disfonksiyon riskinin sistematik araştırma ve metaanalizinde, 4 kesitsel 3 vaka kontrol toplamda 7 çalışmadan ortalama yaşları 43,2 olan toplam 44.745 birey dahil edilmiştir. Bunların 6642'sinde romatoid artrit mevcut olup ortalama hastalık süreleri 5.7 yıldan 12.17 yıla kadar değişmekte olduğu bildirilmiştir ve romatoid artrit kadınlarda ve erkeklerde anlamlı seksüel difonksiyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$) (160).

Tanımlanmış birçok romatizmal ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, polimyaljika romatika, skleroderma, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve pemfigus gibi), serum adrenal ve gonadal hormonların seviyelerinde azalma olabileceği bildirilmiştir (161-168).

Ankilozan spondilit hastaları üzerinde yapılan birçok çalışmada serum testosteron düzeyleri normal olarak gösterilmiştir. Bunlara örnek verecek olursak; Gordon ve arkadaşlarının yürüttüğü ankilozan spondilit tanılı 33 erkek hastayı kapsayan çalışmada, Spetor ve arkadaşlarının 48 erkek ankilozan spondilit tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada, aynı şekilde Tapia-Serrano ve arkadaşlarının literatüre sunduğu 22 erkek ankilozan spondilitli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, Arniaud ve arkadaşlarının literatüre sunduğu ankilozan spondilit tanılı 57 erkek hastayı kapsayan çalışmada ve Bronson ve arkadaşlarının yürüttüğü 19 ankilozan spondilit tanılı erkek hastalar üzerinde yaptığı çalışmalarda serum testosteron düzeylerinin normal aralıkta bulunduğu bildirilmiştir (169).

Mitra D ve arkadaşlarının ankilozan spondilit tanılı 56 erkek ve hasta grubun yaşları ile uyumlu 52 birey üzerinde yürüttüğü çalışmada her iki grupta da serum total testosteron, serbest testosteron ve SHBG seviyelerine bakmışlardır. Ankilozan spondilit tanılı hasta grubunda total testosteron düzeyi ortalama $16,02\pm 5,0$ nmol/l bulunmuş olup kontrol grubunda ise serum total testosteron düzeyleri $21,0\pm 6,2$ nmol/l olarak saptamışlardır. Serum SHBG düzeyleri ise Ankilozan spondilit tanılı hasta grubunda ortalama $27,29\pm 10,6$ nmol/l bulunurken kontrol grubunda ise $35,0\pm 13,0$ nmol/l olarak saptamışlardır. İstatistiksel olarak her iki grubu karşılaştırdıklarında serum total

testosteron ve serbest testosteron seviyelerinde anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), serum SHBG seviyelerinde ankilozan spondilit tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşüklük olduğunu literatüre bildirmişlerdir ($p:0,001$) (170). Giltay EJ ve arkadaşlarının ankilozan spondilit tanılı 50 erkek hasta ve kontrol grubunda yaptıkları başka bir çalışmada ise serum total testosteron seviyeleri ankilozan spondilit tanılı hasta grubunda 16 ± 4 nmol/l olarak saptanırken, kontrol grubunda 15 ± 5 nmol/l olarak bulmuşlar ve istatistiksel olarak incelendiğinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığını literatüre bildirmişlerdir ($p:0,54$) (171). Bizim yaptığımız çalışmada ise serum SHBG düzeylerine bakıldığında; AAA grubundaki serum SHBG düzeyi ortalama $25,9686\pm 13,95549$ nmol/l saptanırken, kontrol grubunda serum SHBG seviyeleri ortalama $29,8943\pm 12,16238$ nmol/l olarak saptanmıştır. Serum SHBG seviyeleri istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadığı görülmüştür ($p:0,214$). Aynı şekilde serum total testosteron seviyelerine bakıldığında AAA grubundaki serum total testosteron seviyeleri ortalama $18,1540\pm 7,32547$ nmol/l saptanırken, kontrol grubunda serum testosteron düzeyleri ortalama $16,5697\pm 6,999610$ nmol/l saptanmıştır. Serum testosteron seviyeleri istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p:0,358$). Serbest testosteron düzeylerine bakıldığında ise AAA grubundaki serbest testosteron seviyeleri ortalama $0,3677\pm 0,08116$ ng/ml olarak saptanırken, kontrol grubunda ortalama $0,3171\pm 0,11159$ ng/ml olarak saptanmıştır. Serbest testosteron seviyeleri istatistiki olarak karşılaştırıldığında, AAA grubundaki serbest testosteron seviyeleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,033$).

Sonuç olarak yapılan bu çalışmanın, alan yazın taraması sonucunda AAA'nın erkek hastalarda seksüel fonksiyon üzerine olan etkisini araştıran ilk çalışma olduğu görülmektedir. AAA tanılı 35 erkek hasta ve 35 sağlıklı gönüllü erkek üzerinde yaptığımız bu çalışmada; hasta grubundaki erektil fonksiyon skorları, orgazmik işlev skorları ve cinsel memnuniyet skorları kontrol grubuna göre düşük bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Eretil disfonksiyon prevalansının hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra gruplar arasında; cinsel istek skorları, genel memnuniyet skorları ve labortavuar parametrelerinden serum SHBG ve total testosteron seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ortaya çıkmaktadır. Serbest testosteron

seviyelerinde ise hasta grubunda, kontrol grubuna göre seviyeleri yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Yapılan bu çalışmada elde edilen bütün bulgular göz önünde bulundurulduğunda AAA hastalığında erkeklerde seksüel disfonksiyon gelişme riskinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle klinisyenlerin; erkek hastalarda, seksüel disfonksiyon gelişiminde, AAA'nın potansiyel bir rolü olabileceğinin farkında olmaları gerektiği, hastalarının ilgili dallara yönlendirilmesi ile seksüel fonksiyonlarının artacağı ve buna bağlı olarak da hayat kalitelerinin yükseleceği düşünülmektedir.



KAYNAKÇA

1. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th edition, Chapter 97. 2013;15971615.e4.
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967 Aug; 43(2):227-53.
3. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006 Apr;26(6):489-96
4. Yalçınkaya, F., et al., A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*, 2009. 48(4): p. 395-398.
5. Korkmaz, C., et al., Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*, 2002. 61(1): p. 79-81.
6. Lachmann, H., et al., Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*, 2006. 45(6): p. 746-750.
7. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1988 Feb 28;351(9103):659-64.
8. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1974 Oct 31;291(18):932-4.
9. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. Eular recommendations for the management of familia Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 2016 Apr;75(4):644-51.
10. NIH. Impotence. *JAMA* 1993; 270:83-90.
11. Montague DK, Barada JH, Belker AM, et al. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. The American Urological Association. *J Urol* 1996;156:2007-2011.3. Laumann EO, Paik A, Rosen R:Sexual dysfunction in the United States: prevelance and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537- 544.
12. Laumann EO, Paik A, Rosen R:Sexual dysfunction in the United States: prevelance and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537- 544.

13. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism in: Campbell' Urology eight edition, Philadelphia, Saunders, 2005, 45; 1591-1618.
14. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med. 1945;23(1):1-21.
15. Schwabe A. Mamou H., La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française. Paris. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of.100:453-62.
16. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial mediterranean fever. AMA archives of internal medicine. 1958;102(1):50-71.
17. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk Tıp Cem Mec. 1946(12).
18. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. Pediatrics. 1999;103:e70.
19. Kavak, U.S., Özen, S., Ailesel Akdeniz Atesi, Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nefroloji Ün, sted 12, 4,137 (2003).
20. Adwan MH. A brief history of familial Mediterranean fever. Saudi Med J. 2015;36(9).
21. Sarı O, Tanoğlu A, Aydoğan Ü, Askeri Tıp Fakültesi G, Hekimliği Anabilim Dalı A, Gastroenteroloji Bilim Dalı H, et al. DERLEME. Konuralp Tıp Derg. 2013;5(2):75–80.
22. Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. Bentham Science Publishers.2018-04-10.
23. Touitou I. New genetic interpretation of old diseases. Autoimmun Rev. 2012 Nov;12(1):5-9.
24. Aysin Bakkaloglu. Familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol. 2003;18:853–859.DOI 10.1007/s00467-003-1185-2.
25. Konstantopoulus K, Kanta A, Deltas C et al. Familial Me-diterranean fever associated pyrin mutations in Greece. Ann Rheum Dis. 2003; 62:479-81.4

26. Güran Ş, Gök F, Erdem H ve ark. Ailesel Akdeniz ateşi “Familial Mediterranean fever-FMF” düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. *Moleküler Tanı Dergisi*. 2003;1:42-4.
27. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of Familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:2594-604.
28. Yayınevi G, Hakkı T, Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni S, Yayınevi tarafından basılmıştır G. *Molecular Diagnosis Experience in Familial Mediterranean Fever: The Most Frequent Mutations in the MEFV Gene*. 2018;
29. Petrushkin H, Stanford M, Fortune F, Jawad AS. Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(4):422–30.
30. Paut, I.K., et al., Phenotype–genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology*, 2000. 39(11): p. 1275-1279.
31. Shinar, Y., et al., Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 2000. 27(7): p. 1703-1707.
32. Touitou, I., The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics: EJHG*, 2001. 9(7): p. 473.
33. Ben-Zvi, I., et al., Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case–control study. *Orphanet journal of rare diseases*, 2015. 10(1): p. 34.
34. Pras, M., Amyloidosis of familial Mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid*, 2000. 7(4): p. 289-293.
35. Ben Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:1447–1453. DOI 10.1002/art.24458.
36. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(1):21–33.

37. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol.* 2009 Sep;146(5):467–78.
38. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P (2014) Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther* 5: 248. doi:10.4172/2157-7412.1000248
39. Erken E. Ailevi Akdeniz Ateşinin Genetiği ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi.* 2006;2(8):8-11.
40. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El K, Friguet B, Simmet T, et al. Redox Biology NLRP3 in inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and in inflammatory diseases. *Redox Biol.* 2015;4:296–307.
41. Gilgil E, Arman M.İ. Ailesel Akdeniz Ateşi. In Göksoy T. Ed Romatizmal Hastalıklarda Tanı ve Tedavi. Yüce yayınları, İstanbul 2002; 711-20.
42. Erdem I, Saritas F, Karaali R, Ardic E, Emeksiz GK, Kara PS, et al. A rare cause of fever in an adult: a case of familial Mediterranean fever. *Int Med Case Rep J.* 2018 Mar; Volume 11:37–40.
43. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Jt Bone Spine.* 2009 May;76(3):227–33.
44. *Cecil medicine* 23 baskı sayfa 1275 , 1970.
45. Gangemi S, Manti S, Procopio V, Casciaro M, Di Salvo E, Cutrupi M, et al. Lack of clear and univocal genotype-phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. *Clin Genet.* 2018 Mar 9.
46. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the Millennium: clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institute of Health. *Medicine.* 1998;77(4):268-297.

47. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med.* 2011 Mar;13(3):263-9. PMID:21317656 doi: 10.1097/GIM.0b013e31820e27b1.
48. Erdem I, Saritas F, Karaali R, Ardic E, Emeksiz GK, Kara SP, et al. A rare cause of fever in an adult: a case of familial Mediterranean fever. *Int Med Case Rep J.* 2018;11:37–40.
49. Cazeneuve, C., Sarkisian, T., Pecheux, C., MEFV-gene Analysis In Armenian Patients With Familial Mediterranean Fever: Diagnostic Value And Unfavorable Renal Prognosis Of The M694V Homozygous Genotype-Genetic And Therapeutic Implications, *Am. J. Hum. Genet.* 1999;65:88-97.
50. O ZB, Yalc F, Seza O, Aktay N, Du A. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48:395–398.
51. Brucato A, Emmi G, Cantarini L, Di A, Marco L, Giuseppe G, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children : a role for IL- 1 receptor antagonism. *Intern Emerg Med.* 2018;(123456789).
52. Ben-Chetrit, E. and H. Yazici, Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever comorbidity with Henoch Schönlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology,* 2015: p. kev378.
53. Koşan C. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısal yaklaşım. *AÜTD* 2003; 35: 1-6.
54. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp eğitimi etkinlikleri, Türkiyede sık karşılaşılan has-talıklar I. Enfeksiyon Hastalıkları, Romatizmal Hastalıklar, Afetlerde Ezilme Yaralanmaları, Sempozyum Dizisi. 2007; 55: 43-5.
55. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12: 1-7.
56. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial mediterranean fever in children gene-tically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1416-9.

57. Özer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean Fever in Turkey. A report of twenty cases. *Am J Med* 1971; 50: 336-9.
58. Haghghat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. *Shiraz E Medical Journal* 2006; 7: 1-18.
59. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, Gülbay G, Otlı G, Kaygusuzoğlu E. Ailesel Akdeniz Ateşi düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 235-8.
60. DÜZÖVA, A. and Ö. Seza, Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. 2(8): p. 12-20.
61. Ozdogan, H., et al., Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*, 1997. 24(2): p. 323-327.
62. Sachs, D., et al., Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 1987. 26(2): p. 139-141.
63. Ozen, S., et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2001: Elsevier.
64. Kasapçopur, Ö. and N. Arısoy, Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006. 41: p. 9-17.
65. Zlotnick, A., et al., Circulating immune complexes in familial Mediterranean fever, systemic lupus erythematosus and HBsAg carriers. *Harefuah*, 1979. 97(3-4): p. 55.
66. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. 2018 Jan 14;38(1):13–24.
67. Peleg H, Ben-Chetrit E. Vasculitis in the autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jan;29(1):4–11.
68. Sefer Üstebay, Döndü Ülker Üstebay YY. Familial Mediterranean Fever. 2015;89–93.

69. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1994;8(3):627-34.
70. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *British journal of haematology*. 2001;114(3):529-38.
71. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(6):583-96.
72. Sait Ş, Alkanat MB, Akalın T, Özsan N. Amiloidozis tanısında zorluklar: Böbrek iğne biyopsisinden kaçınılabilir mi? *Ege Tıp Derg*. 2002;41(4).
73. Pettersson T, Kontinen YT, editors. *Amyloidosis-recent developments. Seminars in arthritis and rheumatism*; 2010: Elsevier.
74. Bustamante JG, Brito D. *Amyloidosis. StatPearls*. StatPearls Publishing; 2018.
75. Röcken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Archiv*. 2002;440(2):111-22.
76. Büyükberber S, Dumlu Ş, Örmeci N. Amiloidozis ve gastrointestinal sistem tutulumu. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1992;12(5):346-54
77. Kyle R, Greipp P, editors. *Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clinic Proceedings*; 1983.
78. Grateau, G., et al., *Amyloidosis and auto-inflammatory syndromes. Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 2005. 4(1): p. 57-65.
79. Kutlay, S., et al., *Two sisters with familial Mediterranean fever: Lack of correlation between genotype and phenotype? Journal of nephrology*, 2006. 19(1): p. 104.
80. Erdoğan, Ö. and Ö. Ayşe, *Ailevi Akdeniz Ateşi. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 2002. 11(3): p. 160-170.
81. Bilginer Y, Bakkaloğlu A. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*, 2006;8:33-40.
82. Pras, M., et al., *Vasculitis in familial Mediterranean fever, in The Vasculitides*. 1996, Springer. p. 412-416.

83. Fietta, P., Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 2004. 75(2): p. 92-99.
84. Baskin, E. and U. Saatci, Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2006. 2(1): p. 101-108.
85. Sohar, E., et al., Familial Mediterranean fever. *The American Journal of Medicine*, 1967. 43(2): p. 227-253.
86. Gershoni- Baruch, R., et al., The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 2003. 48(4): p. 1149-1155.
87. Livneh, A., et al., MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*, 1999. 6(1): p. 1-6.
88. Mimouni, A., et al., Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*, 2000. 105(5): p. e70-e70.
89. Consortium, I.F., Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*, 1997. 90(4): p. 797-807.
90. Medlej-Hashim, M., et al., Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*, 2004. 5(1): p. 4.
91. Dodé, C., et al., Mutational spectrum in the MEFV and TNFRSF1A genes in patients suffering from AA amyloidosis and recurrent inflammatory attacks. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002. 17(7): p. 1212-1217.
92. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*. 1994;37(12):1804-11.
93. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007; 65: 318-24.

94. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
95. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 79-8.
96. Akkuş Ş, Çalışkan S, Kasapçopur Ö. Tubular functions in Familial Mediterranean Fever. *Turkish J Pediatr* 2002; 44: 317-2.
97. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P. Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):57-64
98. Berkun Y, Eisenstein EM. Autoimmunity Reviews Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014;13(4-5):388-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.045>.
99. Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur J Clin Invest*. 2013 Dec;43(12):1314-27.
100. Erer B, Demirkaya E, Ozen S, Kallinich T. What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review. *Rheumatol Int*. 2016 Apr 28;36(4):483-7.
101. Altunoğlu A, Erten Ş, Canoz MB, Yuksel A, Ceylan GG, Balci S, et al. Phenotype 2 Familial Mediterranean Fever: Evaluation of 22 Case Series and Review of the Literature on Phenotype 2 FMF. *Ren Fail*. 2013 Mar 11;35(2):226-30.
102. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2000;14(3):477-98.
103. Shahim N, Sohar E, Dalith F. Roentgenologic findings in familial Mediterranean fever *Am J Roentgenol* 1960;84:269-74.
104. Sohar E, Pras M, Gafni J. Familial Mediterranean fever and its articular manifestations. *Clin Rheum Dis* 1975;1:195-209.

105. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of inflammation research*. 2016;9:13.
106. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):635-41.
107. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 74-81.
108. Ida H. Rinsho Byori. [Diagnosis and Clinical Examination of Autoinflammatory Syndrome]. - PubMed - NCBI. Artic Japanese. 2015;63(5):598–604.
109. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2160-7.
110. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(5):349-68.
111. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(7):1–10.
112. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301-5.
113. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood*. 2004;103(7):2809-15.

114. Doeglas HM, Bleumink E. Familial cold urticaria. Clinical findings. Archives of dermatology. 1974;110(3):382-8.
115. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. Arthritis and rheumatism. 2004;50(2):607-12.
116. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthritis and rheumatism. 2002;46(12):3340-8.
117. Çobankara V, Balkarlı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AA, Veli Çobankara Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları DA. Ailesel Akdeniz Ateşi Familial Mediterranean Fever. 201.
118. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. The New England journal of medicine. 1972;287(25):1302-.
119. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. The New England journal of medicine. 1974;291(18):934-7.
120. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflama-tuar hastalıklar. Turk Pediatri Ars 2006; 41: 9-17.
121. Schwabe AD, Terasaki PI, Barnett EV, Territo MC, Klinenberg JR, Pe-ters RS. Familial Mediterranean fever. Recent advances in pathogenesis and management. West J Med 1977; 127: 15-2.
122. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. Front Immunol. 2017 Mar 23;8:253.
123. Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatric Clin North Am 2005; 52: 577-609.

124. Abraham Gedalia (Çeviri: K.Öztarhan), Behrman R., Kliegman R. Jen-son H.(Edit.) FMF Nelson Pedi. Nobel Tıp Kitabevi; 2008; 821-2.
125. Knieper A-M, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology*. 2017 Sep 1;56(9):1597–606.
126. Gül A. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Apr;30(2):296–303.
127. Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2018 Mar 26;1–9.
128. Katie N. Murray¹, Adrian R. Parry-Jones² and Stuart M. Allan^{1*} Interleukin-1 and acute brain injury *Front. Cell. Neurosci.*, 06 February 2015 | <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00018>.
129. Elif Er Gülbezer Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi U, Hastalklar Klini Ç, Bölümü R. Biyolojik tedaviler. *RAED Derg*. 2017.
130. Mor A, Pillinger MH., Kishimoto Abeles M, Livneh A, familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol* 2007; 13:38-40.
131. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5 Suppl 42):S99-103.
132. Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, Gunesacar R, Erken EG, Dinkci S. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):370-2.
133. NIH: NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*1993;270: 83.

134. Laumann EO, Paik A, Rosen R:Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 21: 537- 544.
135. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995; 1995:699-709.
136. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU Int 2001; 87:838-845.
137. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, Boger RH. The pathophysiology of Erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. Vasc Med 2002; 7: 213- 225.
138. Ganz P. Erectile dysfunction: Pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. Am J Cardiol 1996; 96(suppl): 8M- 12M.
139. Dayan L, Greunwald I, Vardi Y, Jacob G. A new clinical method for the assessment of penile endothelial function using the flow mediated dilation with plethysmography technique. J Urol 2005; 173:1268-1272.
140. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? Cardiovasc Res 1999; 43:658-665.
141. Billups KL. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. International Journal of Impotence Research 2005; 17:19- 24.
142. Anafarta, Arıkan, Bedük Temel Üroloji Dördüncü Baskı.
143. Campbell-Walsh Üroloji Onuncu Baskı.
144. Ürolojik Cerrahi Derneği Üroloji Masaüstü Başvuru Kitabı Genişletilmiş İkinci Basım 2016.
145. Slag MR, Moreley EJ, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. JAMA 1983;249:173.
146. Johnson VE, Masters WH. A team approach to the rapid diagnosis and treatment of sexual incompatibility. Pac Med Surg. 1964 Nov-Dec;72:371-5.
147. Aşçı R, İntrakavernozal farmakoterapi; Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Turk Androloji Derneği Yayını, 2004, (bolum 4); 278-289.

148. Semerci B: Penil Protezler, Erkek ve kadın cinsel sağlığı. Turk Androloji Derneği yayını, 2004, bolum 4; 321-328.
149. Web sitesi: www.issam.ch/freetesto.htm, 2016).
150. Dhakad U, Singh BP, Das SK, Wakhlu A, Kumar P, Srivastava D, Dhoan P, *Int J Rheum Dis.* 2015 Nov;18(8):866-72. doi: 10.1111/1756-185X.12683.
151. Rostom, S., Mengat, M., Mawani, N. ve ark. *Rheumatol Int* (2013) 33: 1469. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2535-9>.
152. Kim JH, Chung MK, Kang JY, Koh JH, Lee J, Kwok SK, Ju JH, Park SH *Korece J Intern Med.* 2019 Ocak; 34 (1): 202-209. doi:10.3904/kjim.2016.350.
153. O Hiz, L Ediz, E Gülcü, I Tekeoglu, "Effects of Behçet's Disease on Sexual Function and Psychological Status of Male Patients", *Journal of Sexual Medicine*, false pp., 2010, DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02040.x.
154. Yıldız M, Batmaz I, Sula B, Uçmak D, Sarıyıldız MA, Dağgüllü M, Türkçü F, Karakoç M *Sexual dysfunction in male patients with Behçet's disease Acta Reumatol Port.* 2016 Jan-Mar;41(1):56-61.
155. Serpil Bal, Kaan Bal, Yasemin Turan, Gonca Deniz, Alev Gurgan, Isıl Karatas Berkit, Omer Faruk Sendur *Sexual functions in ankylosing spondylitis* 22 October 2009 / Accepted: 27 February 2010 / Published online: 18 March 2010_ Springer-Verlag 2010.
156. Sariyildiz MA, Batmaz I, Dilek B, Inanir A, Bez Y, Tahtasiz M, Em S, Cevik R. Relationship of the sexual functions with the clinical parameters, radiological scores and the quality of life in male patients with ankylosing spondylitis *Rheumatol Int.* 2013 Mar;33(3):623-9. doi: 10.1007/s00296-012-2432-2. Epub 2012 Apr 7.
157. Zahedi Niaki O, Pineau CA, Bernatsky S, Vinet E. Erectile Dysfunction in Men with Rheumatic Diseases: A Systematic Review [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/erectile-dysfunction-in-men-with-rheumatic-diseases-a-systematic-review/>. Accessed May 28, 2019.
158. Görkem Karakaş Uğurlu, Mustafa Uğurlu, Şükran Erten, Süleyman Can, Semra Ulusoy Kaymak, Ali Çayköylü *Effect of familial Mediterranean fever on sexual*

and reproductive health in women Turkish Journal of Medical Sciences
doi:10.3906/sag-1602-88.

159. Pirildar T, Müezzinoğlu T, Pirildar S Sexual function in ankylosing spondylitis: a study of 65 men Exploring cause and effect relationships in male sexual dysfunction. PMID:15017229 DOI:10.1097/01.ju.0000117867.44858.ba.
160. Shankun Zhao, Ermao Li, Jiamin Wang, Lianmin Luo, Jintai Luo and Zhigang Zhao The Journal of Rheumatology October 2018, 45 (10) 1375-1382; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.170956>.
161. Masi AT, Josipovic DB, Jefferson W E: Low adrenal androgenic-anabolic steroids in women with rheumatoid arthritis (RA): gas-liquid chromatographic studies of RA patients and matched normal control women indicating decreased 11 deoxy 17 ketosteroid excretion. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14:1-23.
162. Sambrook P N, Eisman JA, Champion GD, Pocock NA: Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31: 973-8.
163. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S: Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low serum concentrations of testosterone at baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 13147.
164. Deighton CM, Watson MJ, Walker D J: Sex hormones in postmenopausal HLA identical rheumatoid arthritis discordant sibling pairs. *J Rheumatol* 1992; 19:1663-7.
165. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M: Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30:241-8.
166. Straub RH, Vogl D, Gross V, Lang B, Scholmerich J, Andus T: Association of humoral markers of inflammation and dehydroepiandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2197-202.
167. De La Torre B, Fransson J, Scheynius A: Blood dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) levels in pemphigoid / pemphigus and psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 345-8.

168. Straub RH, Glück T, Cutolo M et al.: The adrenal steroid status in relation to inflammatory cytokines (interleukin-6 and tu-mour necrosis factor) in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2000; 39: 624-31.
169. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S52-9. No alterations of serum levels of adrenal and gonadal hormones in patients with ankylosing spondylitis. Straub RH1, Struhárová S, Schölmerich J, Härle P.
170. *J Rheumatol.* 1999 Nov;26(11):2414-7. Testosterone and testosterone free index in mild ankylosing spondylitis: relationship with bone mineral density and vertebral fractures. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ.
171. *J Rheumatol.* 1998 Dec;25(12):2389-94. Serum testosterone levels are not elevated in patients with ankylosing spondylitis. Giltay EJ1, Popp-Snijders C, van Schaardenburg D, Dekker-Saeys BJ, Gooren LJ, Dijkmans BA

EKLER

Ek 1. Uluslararası Erektile İşlev Formu

(International Index of Erectile Function -IIEF)

***Cinsel ilişki:** Eşin haznesine giriş (duhul).

****Cinsel faaliyet:** Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler.

*****Boşalma:** Meninin boşalması ya da boşalma hissi.

******Cinsel uyarılma:** Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar.

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz ** sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu?

0 Cinsel faaliyet olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

2. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla **** oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?

0 Cinsel uyarılma olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

3. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?

0 Cinsel uyarılma olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

4. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler* sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?

- 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri* tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?

- 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
- 5 Hiç zorlanmadım
- 4 Biraz zorlandım
- 3 Zorlandım
- 2 Çok zorlandım
- 1 Aşırı zorlandım

6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki* girişiminde buldunuz?

- 0 Hiç girişimde bulunmadım
- 1 1-2
- 2 3-4
- 3 5-6
- 4 7-10
- 5 10'dan fazla

7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?

- 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden* ne kadar zevk aldınız

- 0 Cinsel ilişki olmadı
- 5 Son derece zevk aldım
- 4 Çok zevk aldım
- 3 Az derecede zevk aldım
- 2 Pek zevk almadım
- 1 Hiç zevk almadım

9. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla boşaldınız***?**

- 0 Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) hissi yaşadınız?**

- 0 Cinsel uyarılma veya cinsel girişim olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duydunuz?

- 5 Her zaman
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?

- 5 Çok fazla
- 4 Fazla
- 3 Orta
- 2 Az
- 1 Çok az ya da hiç yok

13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?

- 5 Çok tatminkârdı
- 4 Orta derecede tatminkârdı
- 3 Ne tatminkârdı, ne değildi
- 2 Pek tatminkâr değildi
- 1 Hiç tatminkâr değildi

14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz* ne kadar tatminkardı?

5 Çok tatminkârdı

4 Orta derecede tatminkârdı

3 Ne tatminkârdı, ne değildi

2 Pek tatminkâr değildi

1 Hiç tatminkâr değildi

15. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

5 Tam

4 Tama yakın

3 Orta derecede

2 Az

1 Çok az

Alan Sorular Toplam skor

Eretil fonksiyon 1, 2, 3, 4, 5, 15 1-30

0-10= ciddi

11-16=orta

17-21=hafif-orta

22-25=hafif

26-30=yok

Orgazmik işlev 9, 10 0-10

Cinsel istek 11, 12 2-10

Cinsel memnuniyet 6, 7, 8 0-15

Genel memnuniyet 13, 14 2-10