



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN  
(ADMA) SEVİYESİNİN EREKTİL DİSFONKSİYON ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kaan GÖKÇEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2012**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN  
(ADMA) SEVİYESİNİN EREKTİL DİSFONKSİYON ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kaan GÖKÇEN**

**Danışman: Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA - 2012**

## İÇİNDEKİLER

<b>Özet</b>	<b>iii</b>
<b>İngilizce Özet (Summary)</b>	<b>v</b>
<b>Giriş</b>	<b>1</b>
I. Kronik Renal Yetmezlik	2
I. A. İnsidans ve Epidemiyoloji	3
I. B. Etyoloji ve Etyopatogenez	5
I. C. Klinik Bulgular	7
I. D. Tedavi Seçenekleri	8
I. D. a. Hemodiyaliz	9
I. D. b. Periton Diyalizi	11
I. D. c. Transplantasyon	12
II. Erektile Disfonksiyon	13
II. A. Tanım, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	13
II. B. Ereksiyon Fizyolojisi	14
II. C. Ereksiyon Patofizyolojisi	18
II. D. Erektile Disfonksiyon da Tanı ve Spesifik Testler	21
II. E. Erektile Disfonksiyon Tedavisi	23
II. E. a. Birinci Basamak Tedaviler	24
II. E. b. İkinci Basamak Tedaviler	28
II. E. c. Üçüncü Basamak Tedaviler	29
II. F. Erektile Disfonksiyonun Değerlendirilmesi	30
III. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)	31
III. A. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) metabolizması ve yıkımı	31
III. B. ADMA ve Renal Disfonksiyon ilişkisi	35
III. C. ADMA'nın Diğer Hastalıklarla İlişkisi	36
III. D. ADMA Ölçüm Metodları	39

<b>Gereç ve Yöntem</b>	<b>40</b>
<b>Bulgular</b>	<b>42</b>
<b>Tartışma ve Sonuç</b>	<b>47</b>
<b>Kaynaklar</b>	<b>51</b>
<b>Teşekkür</b>	<b>63</b>
<b>Özgeçmiş</b>	<b>64</b>

## ÖZET

Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA) ; endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. Gerçekleştirdiği inhibisyon sayesinde azalan NO seviyesi endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Kronik renal yetmezlik ve erektil disfonksiyon gibi temelinde endotelyal patolojilerin suçlandığı hastalıkların bir belirteci olan ADMA' nın bir prognostik faktör olarak popülaritesi giderek artmaktadır. Kronik renal yetmezlikli hastalardaki ADMA seviyeleri farmakoloji ve biyokimya araştırmacıları tarafından klinik ve moleküler düzeyde araştırılmaya devam etmektedir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bilim dalında ve Nefroloji Bilim dallarında Ocak 2008 – Ağustos 2012 yılları arasında hipertansiyon, kronik renal yetmezlik ve erektil disfonksiyon nedeniyle takipli hastalarda ölçülmüş serum ADMA seviyeleri ve International Index of Erectile Function (IIEF) formu ile sorgulanmış olan erektil fonksiyon skorları mevcut 70 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Yetmiş olgu üç ayrı gruba ayrılmış olup birinci grup kronik renal yetmezliği olan ve erektil disfonksiyonu olan; ikinci grup kronik renal yetmezliği olan ve erektil disfonksiyonu olmayan; üçüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlenen kronik renal yetmezliği ve erektil disfonksiyonu olmayan vakalar olarak belirlendi. Eretil fonksiyon durumu 6 sorudan oluşan IIEF-EFD soru anketi ile değerlendirildi.

Birinci grup 22; ikinci grup 23, üçüncü grup kontrol grubu olup 25 hastadan oluşmaktadır. Hastaların ortalama yaşı  $50.15 \pm 1.17$  (29-68) olup Ortalama serum ADMA seviyesi  $0,60 \pm 0,02$  ve ADMA median değeri 0,57 (0,27-1,1) olarak hesaplandı.

Serum ADMA seviyeleri; KRY'li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenirken, KRY grupları içindeki karşılaştırmalı testlerde erektil disfonksiyonun varlığına göre iki grup arasında ADMA seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

ADMA seviyelerinin, KRY süresi, diyaliz süresi ile pozitif

korelasyona; IIEF ve IIEF-EFD skorları ile negatif yönde korelasyona sahip olduğu görüldü ( $p = 0.008$ ,  $r = - 0,316$ ).

**Anahtar kelimeler:** Asimetrik DimetilArjinin (ADMA) , kronik böbrek yetmezliği, erektil disfonksiyon

## İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

### **Evaluation of the relationship between Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and severity of erectile dysfunction in chronic renal failure**

Asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase (NOS) inhibitor and performed decreasing NO levels due to inhibition of endothelial dysfunction. On the basis of endothelial pathologies such as chronic renal failure (CRF) and erectile dysfunction (ED) was accused of serum ADMA levels as a marker and prognostic factor increasing in popularity. ADMA levels in patients with chronic renal failure is being explored by researchers.

This retrospective study included 70 cases with serum ADMA levels were measured in patients with chronic renal failure, hypertension and erectile dysfunction followed by Urology and Nephrology Departments of Uludag University Medicine Faculty between January 2008 and August 2012. Erectile function was evaluated by the erectile function domain of the international index of erectile function (IIEF-EFD) a validated 15-item self-administered questionnaire. Patients were divided into three groups: group 1 (n = 22), patients with CRF and with ED; group 2 (n = 23), patients with CRF and without ED; group 3 (n = 25), control group (patients without CAD or ED). Mean age of patients was  $50.15 \pm 1.17$  (29-68) and the median value of ADMA was calculated 0.57 (0.27 to 1.1).

Serum levels of ADMA, was found to be significantly higher in patients with CRF than the control group. CRF groups according to the presence of erectile dysfunction in the comparative tests between the two groups was not statistically significant difference between the levels of ADMA.

ADMA had a positive correlations between and duration chronic failure and hemodialysis but there was a negative correlation between IIEF-

EFD score ( $p = 0.008$ ,  $r = - 0,316$ ). Elevating levels of ADMA is an independent risk factor for severe of ED.

**Key words:** Asymmetric dimethylarginine (ADMA) , chronic renal failure, erectile dysfunction



## GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmanın süresi 3-6 aydan daha uzundur ve genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir. KBY kliniği, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar geniş bir dağılım göstermektedir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. KBY zemininde sıvı-elektrolit dengesizliklerin yanı sıra birçok metabolik ve endokrinolojik sistem etkilenmektedir (1).

KBY hastalarında erektil disfonksiyon (ED) sık gözlenen bir yakınmadır. Üremi, psikojenik faktörler, nöroendokrinolojik düzensizlikler ve ateroskleroz KBY olgularındaki ED' nin olası nedenleri arasında gösterilmektedir. KBY'de ED prevalansı %41.5 - %82 arasında değişmektedir (2,3,6). KRY' de ED esas olarak organik nedenlere bağlı olarak gelişir. Organik nedenler arasında en sık hormonal düzensizlikler, ilaç kullanımı, periferik nöropati, diyalize bağlı biyokimyasal değişiklikler ve periferik vasküler patolojiler görülmektedir (2,4). Ayrıca eş zamanlı diyabet ve hipertansiyon varlığı KBY hastalarında ED gelişimini hızlandırmaktadır. Bu hasta grubunda görülen ED' nin psikojenik komponentini ise kronik hastalık varlığı ve yaşam kalitesinde kısıtlanma oluşturmaktadır. Ayrıca kronik yorgunluk, anksiyete ve kendine güven eksikliği cinsel istekte azalmaya neden olmaktadır (5).

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) klinik tanıda kullanılabilme amacıyla üzerinde çalışmaların devam ettiği bir metillenmiş arjinin türevidir. ADMA; endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. NOS'un vücuttaki fonksiyonu, L-Arginin'den nitrik oksit sentezinin sağlanmasıdır (7). Vasküler endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller. Güçlü vazodilatör etkisi olan nitrik

oksit (NO); platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücrel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder (8-9). NO'nun fonksiyonu; vasküler hemostazın sağlanmasıdır. Ortamda NO azaldığında, endotel homeostaz vazokonstrüksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyon başlar (10). ADMA; kronik renal yetmezlikli hastalarda belirgin artarken hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve kalp yetmezliği olan hastalarda orta derecede artmaktadır. Endotel disfonksiyon ile ortaya çıkan NO yetersizliği aynı zamanda KBY, hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesine önemli bir katkıda bulunur.

KBY'li hastalarda artan ADMA düzeylerinin; NOS inhibisyonu ile vazodilatasyonun kısıtlanmasına yol açıp direkt olarak erektil disfonksiyona neden olabileceği varsayılmaktadır (11-12).

## **I. Kronik Böbrek Yetmezliği**

KBY; GFR' de ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz azalmayla karakterize fonksiyonel bir tanıdır. Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri American Journal of Kidney Diseases 2002'de şu şekilde özetlenmiştir (13) ;

1) GFR' de azalma bulunsun ya da bulunmasın en az üç ay aşağıdaki kriterlerin yer aldığı, böbreğin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları, patolojik bozukluklar veya kan/idrar kompozisyon bozuklukları veya görüntüleme yöntemleri ile saptanan bozukluklar

2) Böbrek hasarı bulunsun ya da bulunmasın GFR' nin en az 3 ay süre ile 60ml/dk/1,73m<sup>2</sup>' den düşük seyretmesi.

Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir. Bu özellikler KBY' ni akut renal yetmezlikten ayırır.

Böbrek yetersizliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişiklik derecesine göre

evreleme klinik yaklaşım ve tedavi planlanması açısından faydalıdır. (14)  
(Tablo -1)

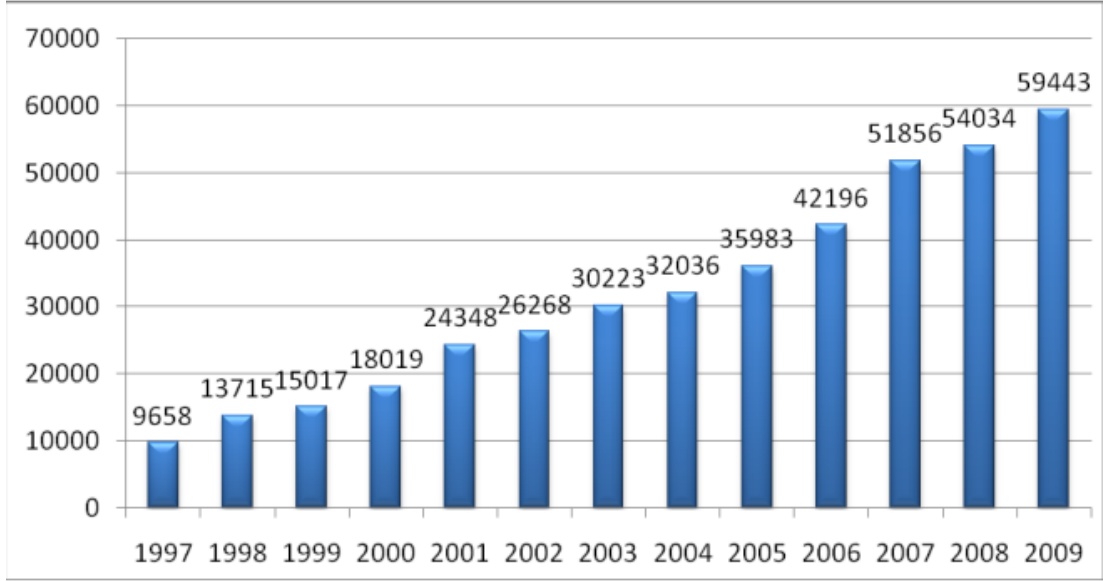
**Tablo – 1** : Renal Disfonksiyonun evreleri

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya erken böbrek hasarı olanlar	>90
2	Erken böbrek yetmezliği	60-89
3	Orta derecede böbrek yetmezliği	30-59
4	Ağır böbrek yetmezliği	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

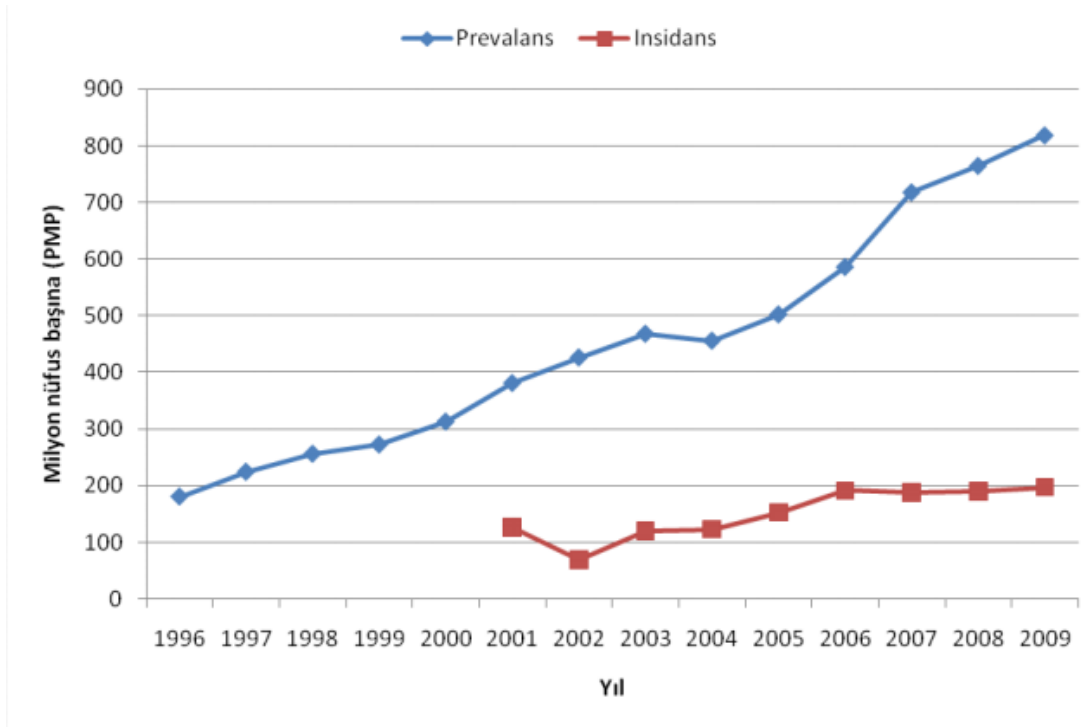
Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar (1).

#### **I . A. İnsidans ve Epidemiyoloji**

Kronik böbrek yetersizliği günümüzde görülme sıklığı hızla artmakta olan bir hastalıktır. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre 2009 yılı sonu itibariyle toplam 59443 hastanın renal replasman tedavisi (RRT) aldığı tespit edilmiştir. RRT alan hastaların sayısında artış eğilimi devam etmektedir (Şekil – 1). Prevalans milyon nüfus başına 819 insidans ise milyon nüfus başına 197 olarak hesaplanmıştır. Prevalans ve insidansın yıllar içindeki seyri görülmektedir. (Şekil - 2) (15)



**Şekil – 1** : Türkiye’de renal replasman tedavisi alan hasta sayısının yıllar içindeki değişimi

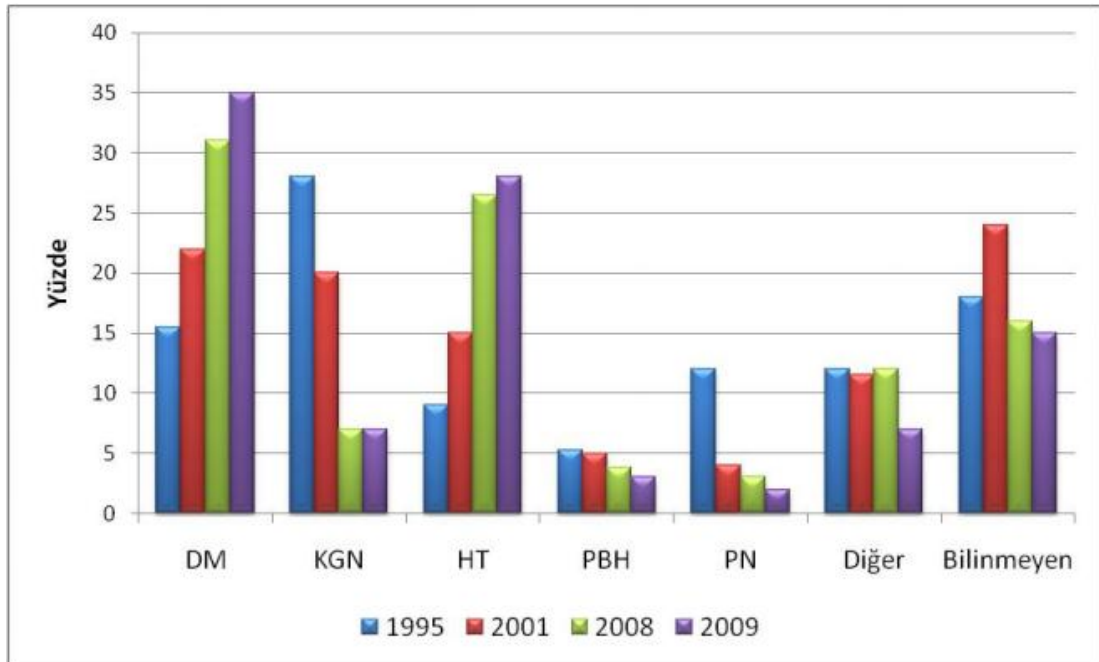


**Şekil – 2** : Türkiye’de RRT gören hastaların yıllar içinde milyon nüfus başına insidans ve prevalansındaki değişim

2009 yılında hemodiyalize yeni başlayan toplam hasta sayısı 12907 olup toplam hemodiyaliz alan hasta sayısı ise 46650 dir.

## I. B. Etiyoloji ve Etiyopatogenez

Yeni hastalarda en önde gelen etiyolojik etken diabetes mellitus' dur (%35), bunu sırasıyla hipertansiyon (%27), glomerülonefrit (%7), polikistik böbrek hastalığı (%3), piyelonefrit (%3), amiloidoz (%2) ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %15' inde birincil hastalık belli değildir. Son yıllarda diyabet ve hipertansiyon sıklıklarının artması dikkat çekmektedir (Şekil - 3). Özellikle son yirmi yılda KBY' nin etiyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Geçmişte KBY' nin en sık sebebi, glomerulonefrit iken günümüzde ise sıklıkla diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Doğal olarak yüksek oranda rastlanılan hipertansiyonun birincil mi, yoksa altta yatan başka bir böbrek hastalığına ikincilmi ayırımını yapmak oldukça zordur.



**Şekil – 3** : RRT gören hastalarda birincil etiyolojinin yıllar içindeki değişimi. **DM**: Diyabetes Mellitus, **KGN**: Kronik glomerülonefrit, **HT**: Hipertansiyon, **PBH**: Polikistik böbrek hastalığı, **PN**: Piyelonefrit

Türk Nefroloji Derneği 2008 yılı kayıtlarına göre; 2008 yıl sonu itibarıyla kronik hemodiyaliz (HD) programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo – 2' de görülmektedir (16).

**Tablo – 2:** Hemodiyaliz hastalarının etyolojik nedenlere göre dağılımı

	n	%
<b>Diabetes mellitus</b> <i>Diabetes mellitus</i>	10762	27.9
<b>Tip 1 DM</b> <i>Type 1 DM</i>	1761	4.6
<b>Tip 2 DM</b> <i>Type 2 DM</i>	9001	23.3
<b>Glomerülo nefrit</b> <i>Glomerulonephritis</i>	3343	8.7
<b>Hipertansiyon*</b> <i>Hypertension*</i>	10177	26.4
<b>Polikistik böbrek hastalıkları</b> <i>Polycystic kidney diseases</i>	1707	4.4
<b>Piyelonefrit</b> <i>Pyelonephritis</i>	1616	4.2
<b>Amiloidoz</b> <i>Amyloidosis</i>	793	2.1
<b>Renal vasküler hastalık</b> <i>Renal vascular disease</i>	477	1.2
<b>Diğer</b> <i>Other</i>	3005	7.8
<b>Etyoloji bilinmiyor</b> <i>Unknown etiology</i>	6210	16.1
<b>Kayıp (bilgi yok)</b> <i>Missing data</i>	514	1.3
<b>Toplam</b> <i>Total</i>	38604	100.0

Böbrek dokusundaki azalmaya geride kalan nefronlar adaptasyon ile cevap verir. Her evredeki adaptasyonun derecesi klinik ve biyokimyasal anormalliklerin yaygınlığını belirler. GFR' nin normalin %20' sinin altına inmesi ile birlikte, progresif anoreksi, bulantı ve kusma, tuz retansiyonu, asidoz, uykusuzluk, anemi, kas yorgunluğu, ve kan basıncında yükselme görülebilir. Yapısal olarak insanlarda GFR' nin normalin %50 altına inmesiyle, renal hasara yol açan etmen inaktif hale gelse bile progresif bir fonksiyon kaybı başlar. Tek bir nefrondaki GFR artışı (hiperfiltrasyon) hastanın yaşamı için iyi olmasına rağmen geride kalan nefronların yaşam suresini azaltır. Hiperfiltrasyonun olduğu nefronlarda intrakapiller basıncı artmıştır, bu durum glomerüllerin zamanla skleroza gitmesinde temel faktördür. Bununla beraber, hiperfiltrasyon tek başına patolojik glomeruloskleroza ve interstisyel fibrozisi başlatmaya yeterli değildir. Nörojenik faktörler ve hipertansiyon da progresif renal hasarda rol oynar. KBY' deki hipertansiyon oluşumundaki temel faktör, sempatik sinir sistemini aktive eden mediatörlerin artışıdır. Sistemik kan basıncı yüksekliğinin devamı böbrek yetmezliğinin fonksiyonel stabilitesini zaman içinde olumsuz etkileyerek irreversible renal hasara neden olur (17).

### I. C. Klinik Bulgular

Hastaların klinik semptom ve bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetersizliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir (18). Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri <10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetersizliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (19). SDBY ile birlikte bir çok sistem etkilenerek klinik bulgular ortaya çıkar. (Tablo – 3)

**Tablo–3:** Kronik böbrek yetmezliğinin klinik bulguları

SİSTEM	BULGU
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermağnezemi
Sinir Sistemi	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
Gastrointestinal Sistem	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
Hematoloji –İmmünoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artma, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşılama cevapta azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
Kardiyovasküler Sistem	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
Pulmoner Sistem	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
Cilt	Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
Metabolik-Endokrin Sistem	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kemik	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

## **I. D. Tedavi Seçenekleri**

KBY tanısı konulduktan hemen sonra tedaviye başlanılmalıdır. Bozulan renal fonksiyonları geri getirmek olanaksız olmasına rağmen klinik belirtileri kontrol altına alarak komplikasyonları en aza indirmeye ve hastalığın progresyonunu yavaşlatmaya ve durdurmaya yönelik tedaviler uygulanmaktadır. 2002 yılında National Kidney Foundation tarafından önerilen tedavi planı aşağıda belirtilmiştir (20).

1) Altta yatan hastalığın tedavisi

2) Böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandıran faktörlerin kontrolü, böbrek yetmezliğinin yavaşlatılması

3) Böbrek fonksiyonlarında azalmanın yol açtığı sorunların önüne geçilmesi ve tedavisi

4) SDBY gelişen hastalarda RRT uygulanmasıdır

Kronik böbrek yetersizliğinde diyalize başlama endikasyonlarından aşağıda bahsedilmiştir (21,22).

### **Kesin endikasyonlar;**

- Üremik perikardit
- Üremik ensefalopati veya nöropati (konvülsiyon, oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, miyoklonus)
- Pulmoner ödem ve tıbbi tedaviye cevapsız hipervolemi
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyon
- Üremik kanamalar
- Sık bulantı, kusma ve halsizlik
- Kreatinin düzeyi >12 mg/dl ve BUN >100 mg/dl
- Akut psikoz
- Malnütrisyon

### **Rölatif endikasyonlar;**

- Hafızada ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar
- Erken periferik nöropati
- Diüretiklere yanıtı olmayan periferik ödem
- Serum kalsiyum ve fosfor düzeyinin iyi kontrol edilememesi



- Eritropoietin tedavisine dirençli anemi

SDBY olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi yada renal transplantasyondur (1). SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler. Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solid değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Diffüzyon konsantrasyon farkına bağlı olarak solütlerin yer değiştirmesi, ultrafiltrasyon ise hidrostatik basınç ile birlikte suyun ve suyu takiben solütlerin membranın diğer tarafına hareketidir (23). Diffüzyon hızını ve yönünü etkileyen başlıca üç faktör vardır:

-Konsantrasyon gradienti; İki taraf arasındaki konsantrasyon gradienti arttıkça madde alışverişi hızlanacaktır.

-Solütlerin molekül ağırlığı ve hızı; porlardan geçen maddelerin molekülleri ne kadar büyük ise membrandan geçen madde miktarı ve geçiş hızı o kadar azalır.

-Membran direnci; yarı geçirgen membran kalınlığının artması, porların küçülmesi veya por sayısının azalması membranların madde alışverişine karşı direncini artırır.

Ultrafiltrasyon uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferide eşlik eder. Hemodiyalizde ultrafiltrasyon hidrostatik basınç ile sağlanırken, sürekli ayaktan periton diyalizinde ozmotik basınç ile sağlanmaktadır Hemodiyalizde ultrafiltrasyon hidrostatik basınç ile sağlanırken, sürekli ayaktan periton diyalizinde ozmotik basınç ile sağlanmaktadır (24). Diyaliz Yöntemleri Hemodiyaliz ve Periton diyalizi olmak üzere iki tiptir.

### **I. D. a. Hemodiyaliz**

Hemodiyaliz ilk olarak 1946 yılında Willem Koff tarafından akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde, daha sonra 1960'lı yılların başında Schribner ve arkadaşlarının vasküler giriş yollarını geliştirmesi sonucunda kronik tedavi şekli olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici

vasküler giriş yolu sağlanmak için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür.

Hemodiyaliz A-V fistül, greft veya kateter yardımıyla hastadan alınan kanın antikoagülasyonla, vücut dışında, makine yardımıyla, yarıgeçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesi ve hastaya geri verilmesi esasına dayanır (25).

Hemodiyaliz işleminin üç ana komponenti vardır. Bunlar diyalizör (filtre), pompa yardımıyla kan ve diyalizat dolaşımını sağlayan sistem ve belirli bir kimyasal kompozisyondaki diyalizat sıvısıdır. Kan, diyalizör adı verilen filtrede, arıtılmış su içerisinde, farklı kimyasal kompozisyonda solüt (bikarbonat, sodyum, kalsiyum, magnezyum, potasyum, dekstran) içeren ve vücut ısısına getirilmiş diyalizat ile zıt yönde karşı karşıya getirilir. Vücutta arzu edilmeyen konsantrasyondaki toksik maddeler ve su, konsantrasyon ve basınç gradyenti oluşturularak, kontrollü bir şekilde diyalizata geçirilerek uzaklaştırılır. Üç dört saat süren bu işlem hastanın biyokimyasal parametrelerine göre haftada iki veya üç kez uygulanır. Kullanılan diyalizörün ultrafiltrasyon etkinliğine göre üç tip hemodiyaliz tanımlanmıştır (26);

1) Konvansiyonel hemodiyaliz: Konvansiyonel düşük akımlı, küçük porlu membran kullanılarak yapılan diyaliz işlemidir. Solüt uzaklaştırılması esas olarak difüzyonla gerçekleşir.

2) Yüksek etkinlikli hemodiyaliz: Küçük solütlerin uzaklaştırılmasında küçük porlu fakat geniş yüzey alanlı membran kullanılarak yapılan diyaliz şeklidir.

3) Yüksek akımlı hemodiyaliz: Geniş porlu membranlar kullanılarak yapılan hemodiyalizdir. Büyük molekül ağırlıklı solütlerin uzaklaştırılmasında son derece etkilidir.

Hemodiyalizin komplikasyonları sık rastlanan ve daha az rastlanan fakat ciddi olan komplikasyonları olarak ikiye ayrılmaktadır. Sık görülen komplikasyonları; hipotansiyon, kas krampları, huzursuz bacak sendromu,

bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, kaşıntı, titreme ve ateştir. Daha az rastlanan fakat ciddi komplikasyonlar; disequilibrium sendromu, anafilaktik reaksiyonlar, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanama, konvülsiyonlar, hemoliz, hava embolisi ve hipoksemidir (24,25).

#### **I. D. b. Periton Diyalizi**

Sürekli ambulator periton diyalizi (SAPD); SDBY'li hastalarda böbrek fonksiyonlarının kesintisiz olarak, doğal bir membranla herhangi bir kuvvete veya alete gerek duyulmadan yerine koyma düşüncesinden geliştirilmiştir. Periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur. Periton zarı toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar vazifesi görür. Erişkinde uygulanan periton diyalizinde, periton kavitesine yerleştirilen periton kateteri kullanılarak fizyolojik düzeyde elektrolit ve değişen konsantrasyonlarda glukoz içeren 2-3 litrelik solusyonlar periton içine verilir. 3-6 saat arasında değişebilen bekleme periyotları sonrasında sıvı dışarı alınır ve işlem tekrarlanır (25). Periton diyaliz hastaları için altı farklı periton diyaliz yöntemi vardır. Bunlar; sürekli ayaktan periton diyalizi, aletli periton diyalizi, aralıklı periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi, gece periton diyalizi ve tidal periton diyalizidir. Hem hastanın sosyal şartlarına uygun hem de periton diyalizinin gerek solüt klirensi gerekse ultrafiltrasyon transferini en yükseğe çıkaracak olan bir periton diyaliz yöntemi seçilir.

Periton Diyaliz Komplikasyonları; enfeksiyon ve enfeksiyon dışı olmak üzere iki gruba ayrılır. Periton diyalizinin enfeksiyon komplikasyonları; katater çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu ve peritonittir. Enfeksiyon dışı komplikasyonları ise; sızıntı, herni, hidrotoraks, sırt ağrısı, karın ağrısı, malnutrisyon ve sklerozan peritonittir.

Periton Diyalizinin Avantajları;

- Kolay uygulanabilirlik
- Kardiyovasküler problemi olanlarda daha iyi kan basıncı ve sıvı kontrolü sağlanması
- Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunması
- Sürekli antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaması

- Aneminin görülme sıklığı ve derinliğinin daha az olması
  - Kan biyokimyasının yavaş ama etkili düzelmesi
  - Çocuklar, yaşlılar, diyabetik hastalar gibi damar problemi bulunan hastalarda kolay uygulanabilmesi
  - Hepatit bulaşma riskinin az olması
  - Daha serbest diyet ve sıvı alımı
- Periton Diyalizinin Dezavantajları;
- Artmış enfeksiyon riski (özellikle peritonit)
  - Potansiyel protein kaybı ve malnutrisyon oluşması
  - Katater yerleştirilmesine bağlı psikolojik problemler
  - Hipertrigliseridemi
  - Artmış adinamik kemik hastalığı riski
  - Özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda sürekli uygulamaya bağlı bıkkınlık (25-27)

### **I. D. c. Transplantasyon**

Transplantasyon SDBY'nin en seçkin tedavisidir. Transplantasyon ile diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının kısmen değil tamamı yerine getirilir ve yaşam kalitesi artar. Ayrıca diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi artmaktadır. 1975'ten günümüze 1 yıllık kadavra greft yaşam süresi dramatik olarak iyileşmiş ve böbrek yaşam süresi %50'den %90'a yükselmiştir. Transplantasyon hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında hem diyabetik hem non-diyabetik hastalarda uzun vadeli sağkalımı iyileştirir. Tip 1 diyabeti ve nefropatisi olan hastalarda en iyi renal replasman tedavisi canlı donörden yapılan renal transplantasyondur. Nakil öncesi alıcının akut enfeksiyon ve malignite gibi hastalıklar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Ayrıca transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstarenal komplikasyonlarının olmaması gerekir. Primer oksalozis, tedavi edilemeyen psikoz, immünsupresif tedavi ile progresyon gösterebilecek bir hastalığın olması transplantasyona engeldir. Diffüz damar harabiyeti olmadığı sürece diabetes mellitus kesin kontraendikasyon değildir (17,25). Günümüzde böbrek nakillerinin %50'sinden fazlası canlı donörden yapılmaktadır. Kısa ve

uzun dönem sonuçları açısından canlı donörden yapılan renal transplantasyonlar kadavradan yapılanlara göre daha iyi sonuçlara sahiptir.

## **II. Eretil Disfonksiyon**

### **II. A. Tanım, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri**

Eretil disfonksiyon (ED); memnun edici seksüel performansa izin verecek yeterli ereksiyonu sağlamak ve devam ettirmedeki kalıcı yetersizlik olarak tanımlanmıştır. ED; fiziksel ve psikososyal sağlıkla ilişkili olup, hem etkilenen kişiler hem de onların partner ve ailelerinin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

ED'nin yaygınlığını araştırmada tanımlamayla ilgili sorunlar ortaya çıkmıştır. Önceleri impotans olarak tanımlanan durum 1993'de American National Institute of Health (NIH) konsensus toplantısında alınan karardan sonra günümüzde artık Eretil Disfonksiyon olarak yer almaktadır. 2003 yılındaki 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction toplantısında ED en son haliyle tanımlanmıştır; buna göre erkeğin cinsel ilişki için sürekli veya tekrarlayan yeterli penil ereksiyonu en az 3 ay süreyle oluşturamaması ve/veya sürdürememesi durumudur (28).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş kapsamlı Massachusetts Male Aging Study (MMAS); impotans ve onu etkileyen psikososyal öğeleri içeren epidemiyolojik bir çalışma olup 40 yaş üzeri erkeklerde hafif ED %17,2 ; orta şiddetli ED %25,2 ; şiddetli olgular ise %9,6 olmak üzere totalde %52 lik bir ED prevalansı saptanmıştır ( 29 ) ED ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların bir derlemesinde erkeklerin yaklaşık %5-20'sinde orta-ağır ED saptanmıştır (30). Bildirilen görülme sıklığı farklılıkları, muhtemelen metodoloji farklılıklarına ve çalışma popülasyonlarının yaş ve sosyo-ekonomik durumlarına bağlıdır. Türkiye'de 2012 yılında 2760 hasta ile yapılan prevalans çalışmasında 40 yaş üzerinde ülkemizde ED prevalansı %33 olarak belirlenmiştir (31). Eretil disfonksiyon egzersiz azlığı, obezite, sigara, hiper-kolesterolemi ve metabolik sendrom dahil kardiyovasküler hastalık ile ortak risk faktörlerini paylaşır. ED için bir diğer risk faktörü radikal

prostatektomidir; çünkü, bu operasyon sonucunda kavernoöz sinir hasarı, corpus kavernozum oksijenasyonunda azalma ve vasküler yetersizlik riski söz konusudur. Radikal prostatektomi geçiren hastaların yaklaşık %25-75'inde post-operatif ED görülür (30).

ED'nin analitik epidemiyolojisi incelendiğinde ise soruna yol açan risk faktörleri ve hastalıklar ortaya konmuştur. Bunlar;

-Erkek genel sağlığında bozulma, yaşam tarzı ve sosyoekonomik düzeyde bozulma

-Diyabet

-Kardiyovasküler hastalıklar ve Hipertansiyon

-Üriner sistem hastalıkları ve KRY

-Nörolojik kronik hastalıklar

-Pelvik cerrahi

-Kronik ilaç kullanımı

-Psikolojik ve psikiyatrik sorunlar

-Hormonal nedenler

-Sigara

## **II. B. Ereksiyon Fizyolojisi**

Penil ereksiyon, sinir sistemi (santral, spinal, periferik) ile lokal faktörlerin ( sinüzoidal düz kaslar ve endotel) arasındaki etkileşimler sonucunda gelişen hemodinamik bir olaydır. Penil kan akımının artmasına yol açan penil vasküler rezistans azalması penil ereksiyon oluşmasında primer hemodinamik olay olarak kabul edilir. Genel bir ifade ile ereksiyonun oluşumu esas olarak iki olayın bütünleşmesi ile sağlanır;

-Arteriyel ve kavernozaal düz kas relaksasyonu ile sinüzoidlere olan kan akımının artışı

-Kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser ve subtunikal venlerin kompresyonla flep-valv mekanizmasıyla kapanıp sinüzoidler içindeki göllenmenin artışı

Bu temelden yola çıkılarak penil ereksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler altı fazda ele alınabilir:

1) İstirahat (Flaccid) fazı: Korpus kavernozumda sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin, düz kas tonusunun modülasyonunda rol oynayan en önemli nörotransmitterdir. Detümesans ve penisin istirahat hali büyük oranda, sempatik sinir terminallerinden salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerlesimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu oluşur.

2) Latent faz: Seksüel uyarı ile kavernöz sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olur. Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernoza düz kaslardaki reseptörlere ulaşması, ereksiyon mekanizmasını tetikler. Arterlerin dilatasyonu ile kavernöz arter kan akımı artar. Peniste yavaş bir uzama ve dolma başlar. Yoğun kan akımı genişleyen sinüzoidler tarafından hapsedilir ve subtunikal ven pleksuslarının kompresyonu, venöz kan akımını azaltır. İntrakavernoza basınç yükselir.

3) Tümesans fazı: Tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernoza basınç artmaya devam eder. Penis hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana kadar uzamaya devam eder. İntrakavernoza basınç, diastolik basıncı aştıktan sonra akım sadece sistolik fazda görülür.

4) Tam ereksiyon fazı: İntrakavernoza basınç artarak sistolik basınca yaklaşır. Pudental arterdeki kan akımı, tümesans fazındakinden daha az, fakat istirahat fazındakinden daha fazladır.

5) Rijid ereksiyon fazı: Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoza kasta olusan istemli kasılma sonucunda kavernoza cisim içindeki basınç sistolik basınçtan daha yüksek değerlere ulaşır. Bu faz sadece masturbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülür..

6) Detümesans fazı:

a. İnisiyal detümesans: Ejakülasyon veya stimülasyonun bitmesinden sonra istirahat fazındaki gibi kavernoza cisim içinde tekrar sempatik sinirlerden salınan noradrenalinin hakimiyeti tekrar başlar.

b. Yavaş detümesans: Arteriyel akım azalarak temel düzeylere ulaştığında, venöz kanallar yavaşça yeniden açılır ve intrakavernoza basınçta da orta derecede bir azalma gözlenir.

c. Hızlı detümesans: İntrakavernozal basınç hızla düşer ve venooklusiv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis flask hale tekrar döner (32).

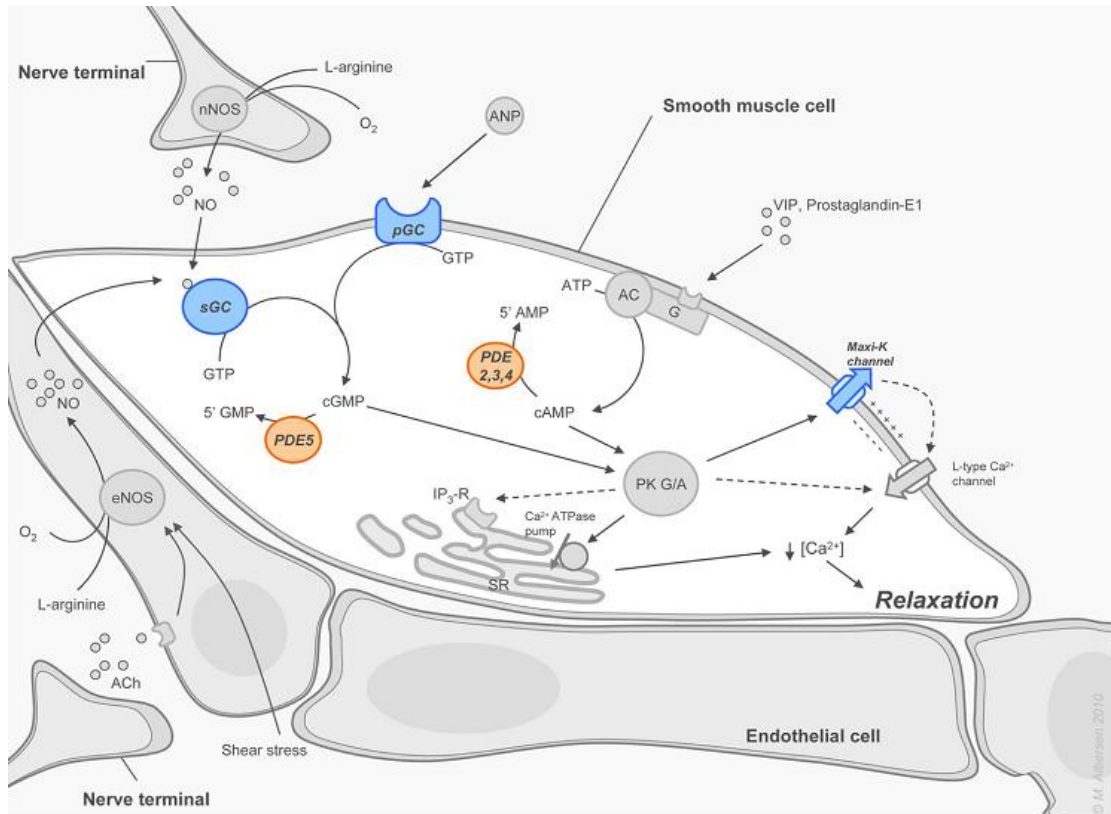
Ereksiyonun nörofizyolojisi; Diensefalonda yer alan medial preoptik-anterior hipotalamik bölge ve dorsal hipotalamik bölge seksüel kontrol merkezidir. Bu bölgeler seksüel isteklendirme, davranış ve performansın ana yönetim bölgeleridir. Bu bölgelerden kalkan uyarı medulla spinalisteki majör periferel kontrolün yapıldığı parasempatik merkeze (S2-4 bölgesine), buradan da pudental sinir ve nevri erigentes aracılığıyla genital bölgeye ulaşır.

Kavernozal sinirin kolinerjik liflerinin uyarılmasının ilk etkisi aynı sinir içine bulunan adrenerjik liflerin inhibisyonudur. Bu inhibisyon presinaptik bölgede gerçekleşir. Asetilkolin birincil etkinlikte bir mediatör olmayıp endotel ve sinir hücrelerinden Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) salınımını uyarır. NOS; üç ayrı formdadır. 1- Nöronal NOS (nNOS) 2- Endotelyal NOS (eNOS) 3- immün hücreler ve makrofajlardan salınan indüklenebilir NOS (iNOS) Korpus kavernozumda her üç tipi de bulunmaktadır. nNOS ereksiyonun başlamasından, eNOS ise sürdürülmesinden sorumludur. NOS uyarısıyla L-arginin'den NO ve L-sitrülin oluşur. Bu işlemin oluşması için oksijen gereksinimi vardır. NO küçük molekülü bir gaz olup hücre duvarında herhangi bir reseptörü olmadan hücre içine difüzyonla girer. Ancak hücre içinde bir reseptörü vardır ve bu soluble guanilil siklaz (sGC)' dir. sGC ereksiyon sırasında NO ile siklik Guanozin monofosfat (cGMP) arasında bağlantı görevi görür. sGC aktivasyonu ile Guanozin trifosfat (GTP)'tan cGMP oluşumunu sağlar. Bu dönüşümde hücre zarındaki partüküler guanilil siklaz (pGC)'da rol oynar. Oluşan cGMP, spesifik protein kinaz G ile bir kompleks oluşturarak bir taraftan endoplazmik retikulumdan kalsiyum sekestre ederken bir yandan da voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe eder. Aynı zamanda potasyum kanallarını açarak membran hiperpolarizasyonunu sağlar. Hücre içi kalsiyumun düşürülmesiyle miyozin hafif zincir kinaz inhibisyonu, aktin üzerindeki miyozin köprülerini ayrıştırır ve düz kas gevşeyerek dilatasyon oluşur.



Aynı uyarı ile ortaya çıkan adenosin, vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), kalsitonin gen related peptid (CGRP) ve prostaglandin E1; adenilat siklaz enzimini aktive ederek, adenosin trifosfattan (ATP), siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşturur. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A' yı aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşer (32,33). Kavenözal kasın gevşeme mekanizması Şekil-4' te gösterilmiştir.

Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernozaal düz kaslar ve intrakavernozaal damarlar gevşer. Buna bağılı olarak kavernozaal düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernozaal sinüzoidlere kan dolmaya baslar ve ereksiyon oluşur. Buna karşın detümesans fazında adrenerjik aktivite ( $\alpha 1$  reseptörler) ve endotelin-1 (ET-1) düz kas tonusunu artırır. Sinüzoidal düz kas kontraksiyonu ile birlikte sinüzoidler boşalır



**Şekil - 4** : Düz kasın gevşemesi (Ereksiyon)

## II. C. Ereksiyon Patofizyolojisi

Normal erektil fonksiyon birçok düzenleyici sistemin varlığı ve koordinasyonunu, ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin etkileşimini gerektirir. Bu faktörlerin herhangi birinde oluşan değişiklik, erektil disfonksiyonun oluşması için yeterli olmakla beraber; birçok vakada bu etkenlerin değişiklikleri kombine şekilde bulunmaktadır. ED patofizyolojisini oluşturan nedenler Tablo-4' te aşağıda gösterilmiştir

**Tablo - 4:** ED'nin patofizyolojisi

<b>Vaskülojenik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipertansiyon</li><li>- Diabetes mellitus</li><li>- Hiperlipidemi</li><li>- Sigara içme</li><li>- Major cerrahi veya radyoterapi (pelvis veya retroperiton)</li></ul>
<b>Nörojenik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Santral nedenler<ul style="list-style-type: none"><li>- Multiple skleroz</li><li>- Multiple atrofi</li><li>- Parkinson hastalığı</li><li>- Tümörler</li><li>- İnme</li><li>- Disk hastalığı</li><li>- Spinal kord hastalıkları</li></ul></li><li>Periferik nedenler<ul style="list-style-type: none"><li>- Diabetes mellitus</li><li>- Alkolizm</li><li>- Üremi</li><li>- Polinöropati</li><li>- Cerrahi (pelvis veya retroperiton)</li></ul></li></ul>
<b>Anatomik / Yapısal</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Peyronie hastalığı</li><li>- Penil fraktür</li><li>- Penisin konjenital kurvaturu</li><li>- Mikropenis</li><li>- Hipospadias, epispadias</li></ul>
<b>Hormonal</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipogonadizm</li><li>- Hiperprolaktinemi</li><li>- Hiper ve hipotiroidizm</li><li>- Cushing hastalığı</li></ul>
<b>İlaça Bağlı</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Antihipertansifler (tüm sınıflar, diüretik ve beta blokerlerle daha sık)</li><li>- Antidepresanlar</li><li>- Antipsikotikler</li><li>- Antiandrojenler</li><li>- Antihistaminikler</li><li>- Uyuşturucu ilaçlar</li></ul>
<b>Psikojenik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Jeneralize tip (örn: uyarılabilme eksikliği ve seksüel ilişki bozuklukları)</li><li>- Durumsal tip (örn: partner ilişkili, performans ilişkili nedenler veya stres nedeni)</li></ul>

Nörojenik nedenler, ED etiyojisinde %10-20 oranında yer tutar. Santral sinir sisteminde, medulla spinalisde ve periferik sinir sisteminde tümör, travma, felç, infeksiyon, temporal lob epilepsileri, Multipl Skleroz (MS), Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklar nörojenik ED nedeni olabilirler. Nörojenik ED'de sorun beyin, medulla spinalis, pudental ve kavernoza sinirler, sinir sonlanmaları ya da reseptörlerde olabilir.

Vasküler ED; penise gelen kan akımındaki değişiklikler kavernoza arter yetersizliğine, geri dönen akımındaki değişiklikler de korporal veno-oklüzif problemlere sebep olur. Ateroskleroz, periferik damar hastalıkları, miyokard enfarktüsü ve hipertansiyon (HT) gibi kronik hastalıklar, penil kan akımında değişiklikler oluşturarak erektil disfonksiyona neden olabilirler (34). Vasküler ED arteriyel ya da venöz kaynaklı olabilir. Orta yaşın üzerindeki erkeklerde, ED genellikle vasküler kaynaklıdır ve tüm etiyojik faktörlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır.

Arteriyel ED, çoğu kez sistemik damar hastalığı ile beraber ilerler. Sigara kullanımı, HT, kalp hastalığı, hiperlipidemi, aile hikâyesi, hayat tarzı, obezite ve diyabet gibi damarsal risk faktörleri arttıkça, ED görülme olasılığı da artmaktadır. Koroner hastalık ve HT ile ED çok yüksek oranda birliktelik gösterir. Kan yağları, özellikle sinüzoidal kaslar üzerinde kontraktıl etkisi olan kolesterolün artışı, sistemik arter hastalıklarının en önemli nedenlerindedir. ED oranı günde 1 paket sigara içenlerde 30.yılda, günde 2 paket içenlerde ise 15. yılda %70 düzeyindedir (32)

Venöz hastalıklar; kavernoza cisimlerden olan venöz dönüşün kontrolsüz olması ile kendini gösterir. Bu nedenle, kavernoza cisimler içinde kan tutulamamakta ve ereksiyon gerçekleşmemektedir. Bu grup hastalıklar tüm erektil disfonksiyonların %20-25'ini oluşturur ve özellikle 40 yaş altında ortaya çıkarlar. Kaverno-oklüsiv disfonksiyonun doğru tanılanması ve doğru tedavi yapılabilmesi için kavernoza biyopsilerin yapılması gerekliliği gündeme gelmiştir. Normal bir ereksiyon işlevi için kaverno-oklüzyon, iyi arteriyel akım, trabeküler düz kasların sağlamlığı ve gevşeme yeteneği, sağlıklı tunika albuginea ve uygun medyatör varlığı gereklidir. Bu bölümlerin birinde bile sorun olursa, subtunikal venüllerin kapanması için gerekli

kavernoz cisim iç basınç oluşamaz ve emisser venlerde akımın devam etmesi sonucu ereksiyon gerçekleşmez (33). Venojenik disfonksiyonlar; konjenital şantlar, konjenital olarak kalın emisser venlerin varlığı, priapizm tedavisi için yapılan veya üretra darlıklarının transüretal tedavisinde oluşan kaverno-spongioz şantlar gibi patolojik venöz kanalların oluşumu, yaşlanma, iskemi, hiperkolesterolemi, Peyronie hastalığı ve psikojenik nedenlere bağlı olarak gelişebilir (34).

Diabetes Mellitus; yaşa bağlı olmaksızın çok yüksek oranda ED sebebi olan önemli bir kronik hastalıktır. Diyabetiklerde %50 oranında ereksiyon sorunu görülmektedir. Diyabete bağlı ED'de risk faktörleri; hastalığın süresi, diyabetin tipi, insülin tedavisi, kontrolsüz metabolizma ve periferel vaskülopatinin varlığıdır. Kan şekeri regüle olsa bile, nörovasküler komplikasyonlar ileri dönemde cinsel fonksiyonları etkileyebilir (32).

KBY' e sekonder %41,5-82 oranında ED görülmektedir (35,36). Bu durum üremik nöropatiye, erken ateroskleroza, leydig hücrelerinin disfonksiyonu ve psikolojik faktörlere bağlıdır.

İlaça bağlı ED oldukça yaygındır ve yapılan çeşitli çalışmalarda insidans ortalama %25 olarak bildirilmiştir (17). Spiranolakton, propranolol ve diğer bazı antihipertansif ajanlar, antikolinergik ajanlar, kardiyak ajanlar (digoksin), kolesterol düşürücü ilaçlar, simetidin ve antihistaminik ajanlar ED'ye neden olabilirler. Santral sinir sistemini etkileyerek ED'ye neden olan ilaçlar, trisiklik ve tetrasiklik anti-depresanlar, lityum içeren preparatlar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri gibi ilaçlardır. Benzer şekilde, barbituratlar ve sedatifler de santral sinir sistemini deprese ederek erektil disfonksiyona yol açabilirler. Östrojenler ve antiandrojenler ise hormonal dengeyi bozarak erektil disfonksiyon oluşturabilirler. Ayrıca, nonsteroid anti-inflamatuarlardan indometazin ve diğer bazı ilaçlar (metoklopramide, baklofen, karbonik asid anhidraz inhibitörleri) ve anti-epileptik ilaçlar da ED'ye neden olabilirler. ED'ye neden olan diğer ilaçlar; beta-blokerler, tiyazid grubu diüretikler, rezepin, hidralazin, guanitidin, klonidin, asetazolamid, kaptopril, amlodipin, karbonik anhidraz inhibitörleri, alfa-metildopa ve kalsiyum kanal blokerleridir (28).

Travma ve geçirilmiş cerrahiler; ürolojik cerrahide, kavernoza sinir yaralanmasına bağlı ereksiyon kaybı yüksek oranda görülür. Radikal prostatektomi, radikal sistektomi ve kolorektal cerrahilerin tümünde kavernoza ya da pudental sinir etkilenebilir ve ED gelişebilir. Sinir koruyucu cerrahi yapılsa bile, radikal prostatektomi yapılan hastalarda ED oranı %50'nin altına inmemektedir. Aynı zamanda transüretral prostatektomi ve sfinkterotomi ile mesane boynu rezeksiyonu yapılan hastalarda da değişen oranda ED bildirilmiştir (32,37). Penis fraktürü gibi, penisin erektil yapısında anatomik bozukluklara yol açan travmalar da ED'ye neden olmaktadır.

Endokrinolojik etyoloji içinde %5' lik bir bölümü oluştururlar. Dolaylı olarak cinsel fonksiyonu etkileyebilirler. Androjenlerin direkt ereksiyon mekanizmasına etkisi halen tartışmalıdır. Primer veya sekonder hipogonadizmin ereksiyon yetersizliğiyle ilişkisi her zaman olmamaktadır. Ancak sekonder seks karakterleri ve üreme sistemi üzerindeki etkileri kanıtlanmıştır. Hiperprolaktineminin libido kaybına neden olarak seksüel disfonksiyon yaptığı belirtilmektedir. Birçok araştırmacı yaşla beraber biyolojik olarak ulaşılabilen testosteronun azaldığı düşüncesine katılmaktadır. Bununla beraber yaşlanmakla birlikte orgazmik musküler kontraksiyonlar da daha seyrek ve daha zayıf olmaktadır. Ejakulasyon ve orgazma ulaşım süresi uzamakta, ejakulat atım gücü azalmaktadır. Bu değişiklikler fizyolojik sınırlar içinde olup patolojik kabul edilmemektedir. Libidonun yaşla azalması sadece gonadal testosteron seviyelerinin azalmasına bağlı olmayıp aynı zamanda androjen reseptör duyarlılığının azalması, santral ve periferik mediatörlerin de değişmesiyle ilgilidir. Aslında androjenlerin ereksiyonda rolü minimal olup varlığı şart değildir.

#### **II. D. Eretil Disfonksiyon da Tanı ve Spesifik Testler**

ED değerlendirmesinde, hasta ve partnerlerin detaylı bir medikal ve psikolojik anamnezinin alınması her zaman ilk basamak olmalıdır. İlk görüşmede genellikle partneri olaya dahil etmek mümkün olmasa da, ikinci ziyarette partnerle görüşme için çaba harcanmalıdır. Medikal anamnez ED ile ilişkili birçok genel hastalığı ortaya koyacaktır(38).

Seksüel anamnez, daha önceki muhtemel konsültasyon ve tedavileri olduğu gibi önceki ve şimdiki seksüel ilişkiler, duygusal durum, erektil problemin başlangıç ve süreci hakkında bilgiler içerebilir. Hem erotik hem de sabah ereksiyonlarının rijidite dönemleri ve süresi açısından ortaya konulması yanında uyarılma, ejakülasyon ve orgazmik problemlerin detaylı bir tanımlaması yapılmalıdır. Eretil fonksiyon için uluslar arası indeks (IIEF) gibi geçerliliği olan soru anketlerinin kullanımı, spesifik bir tedavi modalitesinin etkisini ve ayrıca tüm seksüel fonksiyonun detaylarını (erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, seksüel istek, ejakülasyon, cinsel ilişki ve genel memnuniyet) belirlemek için yardımcı olabilir (39).

Fizik Muayene ; özellikle genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistem üzerine yoğunlaşarak her hastaya uygulanmalıdır. Fizik muayene, hipogonadizmi düşündüren semptom ve bulgular kadar (küçük testisler, sekonder seks karakterlerindeki değişiklikler, azalmış seksüel istek ve duygulanım değişiklikleri) peyronie hastalığı, prostat büyümesi veya kanseri gibi şüphelenilmeyen bulguları ortaya koyabilir (40). 50 yaş üzerindeki her hastaya rektal muayene yapılmalıdır. Eğer geçen 3-6 ay içerisinde kan basıncı ve nabız ölçümü yapılmamış ise, fizik muayenede ölçülmelidir.

Laboratuvar testleri hastanın yakınma ve risk faktörlerine yönelik olmalıdır. Geçen 12 aylık dönemde eğer yapılmamışsa, tüm hastaların açlık kan şekeri ve lipid profili mutlaka belirlenmelidir. Hormonal testler, sabah alınmış total testosteron örneğini içermelidir. Ek hormonal testler (örn: prolaktin, follikül stimüle edici hormon (FSH) , lüteinizan hormon (LH) düşük testosteron seviyeleri tespit edildiğinde uygulanmalıdır (41).

Spesifik tanısal testlerin uygulanma endikasyonları;

- Primer erektil hastalık (organik veya psikojenik hastalıktan kaynaklanmayan)
- Potansiyel olarak kütatif vasküler cerrahiden yarar görebilecek pelvik veya perineal travma öyküsü olan genç hastalar.
- Cerrahi gerektirebilecek penil deformiteli hastalar (peyronie hastalığı, konjenital kurvatur)
- Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozukluğu olan hastalar

- Kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar
- Hasta veya partneri tarafından talep edildiğinde endike olabilecek spesifik testler
- Medikolegal sebepler (örn: penil protez implantasyonu, seksüel suistimal vakaları)

Spesifik tanısal testler Tablo-5'te gösterilmiştir. (42,43,44)

**Tablo - 5:** Spesifik tanısal testler

Rigiscan kullanılarak nokturnal penil tūmesans ve rijidite (NTPR)
Vasküler çalışmalar <ul style="list-style-type: none"> <li>- İntrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu</li> <li>- Kavernöz arterlerin doppler ultrasonu</li> <li>- Dinamik infüzyon kavernoziometri veya kavernoziyografi (DICC)</li> <li>- İnternal pudental arteriyografi</li> </ul>
Nörolojik çalışmalar (örn: bulbokavernöz refleks latensi, sinir iletim çalışmaları)
Endokrinolojik çalışmalar
Özel psikotanısal değerlendirme

## II. E. Erektıl Disfonksiyon Tedavisi

ED tedavisinde medikal, cerrahi ve psiko-seksüel metodlardan yararlanılmaktadır. ED tedavisinde temel olan etyolojik faktörlerin ortaya konmasıdır. Tedavi öncesinde her hastanın seksüel, medikal ve psikolojik değerlendirmesi yapılmalı; gerekli testlerin sonuçları incelenmelidir. ED'ye yol açan sebepler çok yönlü araştırıldıktan sonra hastanın yaşı, kültürel seviyesi ve hekimden beklentisine göre tedavi seçeneğine hekim ve hasta beraber karar vermelidir. Tedavi seçeneği; hastanın ihtiyaçları ve tercihleri göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Tedavi stratejisini belirlerken;

- Risk faktörlerinin belirlenmesi ( yaşam tarzı, alta yatan hastalıklar, kullanılan ilaçlar
- Psiko-sosyal faktörler

- Hormonal durumun tespiti
- Medikal tedavi planının oluşturulması
- Cerrahi tedavi
- Cinsel eğitim ve cinsel terapi
- Tedavi takip planının oluşturulması

Erektile disfonksiyon tedavisi dört kategoride ele alınabilir. Bunlar: psikoseksüel yaklaşım ve eğitim, farmakolojik tedaviler, mekanik tedaviler ve cerrahi tedavilerdir.

İlk basamak ED tedavi yöntemleri oral farmakoterapi, vakum uygulaması ve psikoterapidir. İkinci basamak tedavi intrakavernozal enjeksiyonlar ve intraüretal ilaç uygulamalarını içerir. Üçüncü basamak ED tedavisi ise, penil revaskülarizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi daha invaziv yöntemlerden oluşmaktadır (30).

#### **II. E. a. Birinci Basamak Tedaviler**

Farmakolojik tedavilerin esasını; penil kavernöz dokuda cGMP'yi hidrolize ederek azaltan fosfodiesteraz-5 (PDE5) enziminin inhibisyonudur. Böylece cGMP'nin artışı ile hücre içi kalsiyum miktarı azalarak düz kas relaksasyonuna yol açıp ereksiyonu sağlar (32).

PDE5 inhibitörleri; ereksiyonu başlatmaz ve ereksiyonun ortaya çıkması için cinsel uyarı gerekmektedir. Ereksiyon tedavisinde kullanılan ve etkinlikleri kabul edilmiş oral ajanlar; Sildenafil, Vardenafil ve Tadalafil' dir. Yeni PDE5 inhibitörleri ise Udenafil, Avanafil ve Mirodenafil'dir.

Sildenafil; ilk PDE5 inhibitörüdür. Alımdan sonraki 30-60 dakika içinde vajinal penetrasyon için yeterli rijidite sağlar. 25, 50 ve 100 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 50 mg'dır ve hastanın yanıtı ve yan etkilere göre ayarlanmalıdır. Etkinlik 12 saate kadar devam edebilir (45). Erektile disfonksiyonlu hastaların hemen her alt grubunda sildenafilin etkinliği başarılı olarak ispatlanmıştır (46). Diyabetik hastalarda, plasebo alan erkeklerle karşılaştırıldığında sırası ile %28,6 ve %33 olan düzelmiş ereksiyon (GAQ) ve başarılı cinsel ilişki olayı %66,6 ve %63 olarak rapor edilmiştir (47). İki taraflı sinir koruyucu sinir koruyucu radikal prostatektomi



sonrası hastalar %76 sildenafille yanıt (başarılı vajinal cinsel ilişki olarak tanımlanan) vermiştir (48).

Tadalafil; oral alımdan 30 dakika sonra etkilidir, fakat maksimum etkinliği yaklaşık 2 saat içinde beklenir. Etkinlik 36 saate kadar uzayabilir (49). 5, 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve hastanın yanıtı ve yan etkilere göre modifiye edilebilmektedir. Özellikle post-prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon ve benign prostat hiperplazisine sekonder alt üriner sistem semptomları ile birlikte ED tarifleyen hastalarda günlük 5 mg'lık tadalafil kullanımı giderek artmaktadır (50). Diyabetik hastalarda kontrol grubu hastaların %25'lik oranı ile karşılaştırıldığında, %64 düzelmiş ereksiyon rapor edilmiştir ve son IIEF erektil fonksiyon domain skorunda değişim plasebo için olan 0,1 ile karşılaştırıldığında 7,3 olmuştur (51). İki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası hastalarda, başarılı penetrasyon girişimi ortalama oranı %54 ve başarılı cinsel ilişki girişimi ortalama oranı %41 olmuştur. Ameliyat sonrası parsiyel tümesası olan bir alt grup için, bu değerler sırası ile %69 ve %52'dir (52).

Vardenafil uygulamadan 30 dakika sonra etkindir. 5, 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve hastanın yanıtı ve yan etkilere göre uyarlanmalıdır. Diyabetik hastalarda, düzelmiş ereksiyon; plasebo alan hastaların %13'lük oranı ile karşılaştırıldığında %72 rapor edilmiştir ve son IIEF erektil fonksiyon domain skoru plasebo için 12,6 ile karşılaştırıldığında 19 olmuştur (53). İki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası hastalarda, 20 mg vardenafil alan her hasta için ortalama cinsel ilişki başarı oranı, plasebo için %49 karşılaştırıldığında, hafif-orta ED'li erkeklerde %74 ve ciddi ED'li erkeklerde %28'dir (54).

Sildenafil, Tadalafil ve Vardenafil'in farmakokinetik verileri tablo 6'da sunulmaktadır (30).

Avanafil; bir primidin derivesi olup yüksek selektiviteye sahip, güçlü (PDE5 için %50 inhibitör konsantrasyonu 5.2 nmol/L), yeni bir PDE5'i'dir. Absorbsiyonu oldukça hızlı olup 1,5 saatten daha az yarılanma ömrüne sahiptir. Bu ilacın farmakokinetiğiyle ilgili çalışmalar da 50, 100 ve 200 mg'lık

oral tek dozlar kullanılmış ve plazma konsantrasyonu 72 saatin üzerinde ölçülmüştür (55,56).

Udenafil; 2005'in sonlarında üretilmeye başlanan ve 2011 den itibaren Avrupa'da kullanıma girmiş 100 ve 200 mg'lık formları bulunan yeni bir PDE5 inhibitörüdür. Yarı ömrü 10-12 saat olup hızlı bir absorpsiyon süresine sahiptir (Tmax = 1-1,5 saat). Diğer PDE-5 inhibitörlerinden daha az yan etkileri olan, etkisinin hızlı başlayıp uzun sürmesi gibi önemli klinik ve farmakokinetik özellikleri olan yeni bir PDE5İ'dir (57).

Mirodenafil; 2007'nin sonunda kullanıma girmiş yeni bir PDE5 inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda; 100 mg dozda mirodenafil kullanan ED'li hastaların %86.2'sinden fazlası ereksiyon kalitelerinin düzeldiğini rapor etmişlerdir (58). Başka bir çalışmada ise çeşitli etyolojik faktörlere bağlı ED'si olan 223 erkekte 12 hafta boyunca plaseboya karşı 50 ve 100 mg'lık dozlarda mirodenafil değerlendirilmiş ve mirodenafil tedavi grubunda IIEF-EF domain skorlarında anlamlı bir artış gözlenmiştir (59). Yapılan klinik araştırmalar sonucunda ED için mirodenafilin güvenli ve etkin bir tedavi adayı olduğu gösterilmiştir (60)

**Tablo-6** : Üç PDE5 inhibitörü için anahtar farmakokinetik verilerinin özeti

Parametre	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Vardenafil 20 mg
Cmax	560 µg/l	378 µg/l	18,7 µg/l
Tmax	0,8–1 h	2 h	0,9 h
T1/2	2,6–3,7 h	17,5 h	3,9 h
AUC	1685 µg.h/L	8066 µg.h/L	56,8 µg.h/L
Proteine bağlanma	%96	%94	%94

Cmax: Maksimal konsantrasyon, Tmax: Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı; T1/2: plazma eliminasyon yarı ömrü; AUC: eğri altı alan-serum konsantrasyon zamanı eğrisi

PDE5 inhibitörleri nitrat kullanan hastalarda kesin olarak kontrendikedir. Karaciğerde sitokrom p-450 izoenzimlerinden olan CYP3A4 inhibitörü olan ilaçları (eritromisin, ketokanazol gibi) kullanan hastalarda mümkün olan en düşük dozlarda kullanılmalıdır. PDE5 inhibitörlerinin yan etkileri ve görülme sıklıkları tablo-7 de gösterilmiştir (30).

**Tablo-7:** Her üç PDE5 inhibitörünün yaygın yan etkileri

Yan etki	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
Baş ağrısı	%12,8	%14,5	%16
Kızarıklık	%10,4	%4,1	%12
Dispepsi	%4,6	%12,3	%4
Nazal konjesyon	%1,1	%4,3	%10
Baş dönmesi	%1,2	%2,3	%2
Anormal görme	%1,9		<%2
Sırt ağrısı		%6,5	
Myalji		%5,7	

Diğer oral ilaçlar merkezi sinir sistemi üzerinden etki ederler. Bu grupta bilinen iki önemli ajan Apomorfine ve Yohimbin'dir.

Apomorfine; normalde seksüel uyarı sırasında oluşan doğal santral erektil sinyalleri etkileyerek erektil fonksiyonu düzelten santral etkili (dopamin agonisti, özellikle D2 reseptörlerine etkir) bir ilaçtır. Etkinlik hızı; %28,5'den %55'e değişmektedir. Hızlı emilimine bağlı olarak ereksiyonun %71'i 20 dakika içinde elde edilir. En sık yan etkileri bulantı, baş ağrısıdır (61,62)

Yohimbin; yaklaşık bir yüzyıldır afrodizyak olarak kullanılan santral ve periferik etkili  $\alpha_2$  adrenerjik antagonistidir. Genellikle günde birkaç kere de kullanılmak üzere 15-30 mg kullanılır. Delkuamin yohimbinden daha spesifik ve selektif  $\alpha_2$  antagonisttir. Trazodon uzamış ereksiyon ve priapizm etkisi olan bir serotonin reseptör geri alım inhibitörüdür. Ayrıca, korporal kavernoza düz kaslarda non-selektif  $\alpha$  adrenerjik antagonist etkilidirler.

Vakum sıkıştırma cihazları; korpuslar içerisinde kanı tutmak için penis bazaline yerleştirilmiş sıkıştırıcı bir halka ile korpus kavernozaumlarda

pasif kan göllenmesini sağlar. Fizyolojik ereksiyon sağlamazlar. Cinsel ilişki için tatminkar ereksiyonlar açısından etkinlik, ED'nin nedeninden bağımsız olarak %90 kadar yüksektir ve tatmin oranı %27-94 arasında değişmektedir. 2 yıl sonraki kullanımı %50-64'e düşmektedir. Sık görülen istenmeyen durumlar ağrı, ejakülasyon olmaması, peteşiler, ekimoz ve duyu bozukluğudur ve sıklığı %30 civarındadır (63).

### **II. E. b. İkinci Basamak Tedaviler**

Oral ilaçlara cevap vermeyen hastalara, %85'lik başarı oranına sahip intrakavernozal enjeksiyonlar önerilebilir. Enjeksiyonda kullanılan ilaçlar; prostaglandin E - 1 (PGE-1), papaverin ve fentolamindir.

PGE-1; Alprostadil; 5-40 µg dozlarda intrakavernöz tedavide çok etkili bir monoterapidir. Ereksiyon 5-15 dakika sonra meydana gelir ve enjekte edilen doza göre devam eder. Genel ED popülasyonunda, intrakavernöz alprostadilin %70'ten fazla etkinlik oranı bulunmuştur. Hasta alt gruplarında (diabet veya kardiovasküler hastalık vb.) enjeksiyonların %94'ünden sonra cinsel aktivite, hastalarda %87-93.5 ve partnerlerinde %86-90.3 tatmin oranı rapor edilmiştir. İntrakavernöz alprostadilin komplikasyonları penil ağrı (hastaların %50'sinde, enjeksiyonların %11'inden sonra), uzamış ereksiyon (%5), priapizm (%1) ve fibrozisdir (%2) (64).

Papaverin; intrakavernöz tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır. Papaverin PDE-5 enziminin nonspesifik selektif inhibitörüdür. Hem cGMP hem de cAMP yıkımını inhibe ederek sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunu düşürür ve bu yolla düz kas relaksasyonu sağlar.

Bu olumlu verilere rağmen, intrakavernöz farmakoterapi yüksek tedavi bırakma oranı ve sınırlı uyumla birlikte. %40.4-68'lik bırakma oranları bildirilmiştir (65). Bugün, intrakavernöz farmakoterapi ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Oral ilaçlara cevap vermeyen hastalara %85 gibi yüksek başarı oranı ile intrakavernöz enjeksiyonlar önerilebilir (66).

Kombinasyon tedavisinin amacı her bir ilacın daha düşük dozlarını kullanarak yan etkileri ortadan kaldırmakla beraber farklı etki yollarının avantajını kullanmaktır. Kombinasyon tedavileri hakkında veriler kısıtlı olmakla beraber; Papaverin (20-80 mg) intrakavernöz enjeksiyon için

kullanılan ilk ilaç olup bugün yüksek yan etkilerine bağılı olarak monoterapi olarak kullanılmamaktadır. Fentolamin tek başına kötü erektil yanıt oluşturmasına rağımen kombinasyonlarda artmış etkinlikle kullanılan diğıer bir ilağıtır.

İkinci basamak tedaviler içinde diğıer bir seğıenek ise intraüretal tedavilerdir. İetraüretal olarak uygulanan tıbbi işlem görmüş pellet (MUSE) şeklinde alprostadilin özel bir formülasyonu (125-1000 µg) ED hastalarında kullanım için onaylanmıştır. Cinsel ilişki için yeterli ereksiyonlar, hastaların %30-65.9'unda başarılıdır. Klinik pratikte, sadece yüksek dozlar (500 ve 1000 µg) kullanılmıştır ve hasta uyum oranı düşüktür (6). Etkinlik oranları anlamlı derecede intrakavernöz farmakoterapiden düşüktür. İetraüretal farmakoterapi daha az invazif fakat daha az etkili bir tedaviyi tercih eden hastalarda intrakavernözal enjeksiyonlara alternatif olarak ikinci basamak bir tedavidir (68).

## **II. E. c. Üçüncü Basamak Tedaviler**

Farmakoterapinin başarısız olduğı veya kalıcı çözümlü isteyen hastalarda penis protezi cerrahi olarak implante edilebilir. Protezler ya yarı rijid bükülebilir (malleable) ya da 2-3 parçalı şişirilebilir (inflatable) olanlardır. Bir çok hasta daha doğıal ereksiyona benzerlik sağılaması nedeniyle üç parçalı şişirilebilir protezleri tercih etmektedirler. Bununla birlikte, iki parçalı penil protez basit implantasyon tekniğı ve daha az mekanik komplikasyona yol açması nedeni ile güvenilir bir seğıenektir (69). Semi-rigid protez devamlı penil ereksiyon sağılaması nedeni ile sık cinsel ilişkide bulunmayan yaşlı hastalarda tercih edilebilir (70). Penil protez implantasyonu ED için tedavi seğıenekleri arasında en yüksek memnuniyet oranına sahip(%70- 87) olanlardan birisidir (71).

Penis protezi implantasyonunun iki temel komplikasyonu mekanik yetersizliktir ve enfeksiyondur 3 parça protezler ile 5 yılda mekanik sorun oranı %5'den daha az bildirilmiştir (72). Antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon oranı %2-3'tür ve antibiyotik-emdirilmiş veya hidrofilik-kaplı implant kullanılarak daha da azaltılabilir (73). İnfeksiyon oranı antibiotik kaplı protezler veya hidrofilik kaplı protezler ile %1'e düşürülebilir (74). Diabet

enfeksiyon için ana risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmekte ise de, güncel veriler bu bilgiyi desteklememektedir (70).

## **II. F. Eretil Disfonksiyonun Değerlendirilmesinde IIEF (International Index of Erectile Function)**

Eretil disfonksiyonu ele alırken ayrıntılı ve net sonuçlara götürecektanışal değerlendirme son dönemlere kadar mevcut olmayıp anamnez ve fizik muayenenin erektile disfonksiyon tanısında %95 duyarlılığı bildirilse de özgünlüğü %50'dir. ED fizyopatolojisi anlaşıldıkça tanışal değerlendirmede ilerlemeler kaydedilmeye başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri National Institute of Health(NIH) Konsensüs toplantısına göre erektile işlev bozukluğu yakınması olan bir erkeğin değerlendirilme protokolü; cinsel öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve psikososyal değerlendirmeyi içermelidir. NIH toplantısında bu konu tartışılmış ve objektif bir değerlendirme yönteminin geliştirilmesinin gerekliliği üzerinde durulmuştur (75). Bunun sonucunda 1997 yılında Raymond Rosen ve arkadaşları tarafından International Index of Erectile Function (IIEF) oluşturularak yayınlanmıştır. Geniş ölçekli, uluslararası, çok merkezli klinik çalışmalarda kullanım için geçerli olduğu gösterilmiştir (76). Bu form Türk Androloji Derneği tarafından Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu (EIUD) adıyla Türkçeleştirmiş ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. On beş sorusu olan IIEF erkek cinsel işlevinin beş alanını değerlendirmektedir. Bunlar erektile fonksiyon (6 soru), orgazmik fonksiyon (2 soru), cinsel istek(2 soru), cinsel ilişki tatmini (3 soru) ve genel tatmindir (2 soru) (Tablo - 8). IIEF formu Ek-1' de verilmiştir.

**Tablo- 8:** IIEF Sorularının Cevap Alanları ve Toplam Skorları

<b>Alan</b>	<b>Sorular</b>	<b>Toplam Skor</b>
Eretil Fonksiyon	1,2,3,4,5,15	1-30
Orgazmik Fonksiyon	9,10	6-10
Cinsel İstek	11,12	2-10
İlişki Tatmini	6,7,8	6-15
Genel Tatmin	13,14	2-10

Yapılan çalışmalarda kontrol ve hasta grupları arasındaki bazal skorların karşılaştırılmasına dayanarak, IIEF formunun erektil fonksiyon (IIEF-EFD, erectile function domain of the international index of erectile function) değerlendirilmesi ile ilgili soruları ED' ni olan/olmayan erkekleri ayırmada ve verilen tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaya elverişlidir. IIEF-EFD' de 6 sorudan oluşan erektil fonksiyon alanının ED'nin ağırlığını hafif, hafif-orta, orta veya ağır dereceli olarak sınıflamada güvenilir bir ölçüt olduğu gösterilmiştir. Bu sorulara verilen yanıtlar puanlanarak (hiç yada hemen hemen hiç: 1, nadiren:2 ,bazen:3, çoğunlukla :4 ve her zaman:5) puan olacak şekilde toplanır ve aşağıdaki tabloya göre değerlendirme yapılır (4) (Tablo - 9).

**Tablo- 9:** IIEF Skorlarına Göre ED Sınıflaması

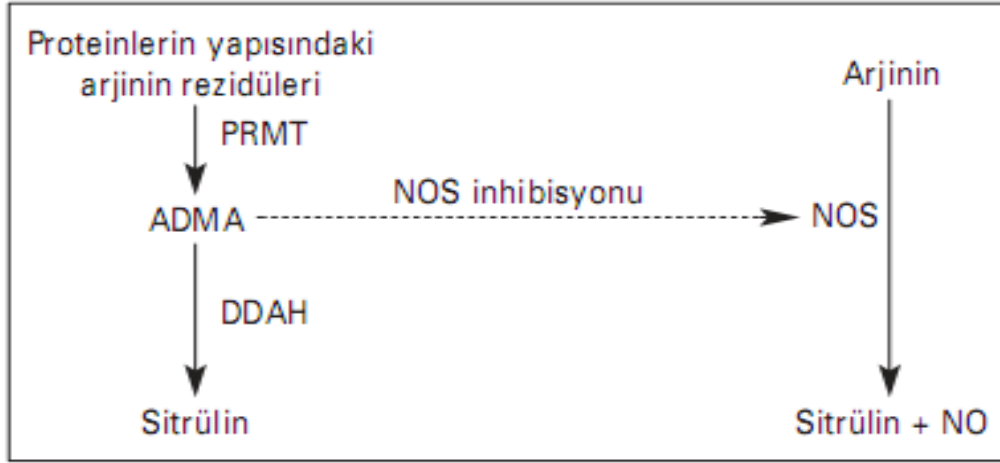
<b>Erektil Fonksiyon Alan Skoru</b>	<b>Erektil Disfonksiyon Sınıflaması</b>
6-10	Ağır
11-16	Orta
17-25	Hafif
26-30	Erektil Disfonksiyon Yok

### **III. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)**

#### **III. A. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) metabolizması ve yıkımı**

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), arjinin amino asitinin translasyon sonrası modifiye olmuş bir formudur (77). ADMA'nın önemi; nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini yarışmalı olarak inhibe etmesidir. NO; sadece endotel bağımlı vazodilatasyon değil aynı zamanda damar duvarındaki düz kas proliferasyonu, lümendeki hücre-hücre etkileşimleri, platelet adezyon ve agregasyon inhibisyonu ve monosit adezyon inhibisyonu gibi düzenleyici fonksiyonları da olan; vasküler dengenin sağlanmasında ve organ kan akımının idamesinde rol alan kilit bir moleküldür (78,79). Anjiogenez stimülasyonu, süperoksit radikallerinin salınışının engellenmesi gibi vasküler sistem üzerindeki fonksiyonlarından dolayı NO'e endojen anti-aterojenik

molekül adı verilmiştir (80,81). ADMA, böylesine önemli fonksiyonlara sahip anti-aterojenik bir molekülün sentezini selektif olarak inhibe eder ve NO'nin koruyucu etkilerini önleyerek patofizyolojik etkilerini gösterir (82,83). ADMA 1970'li yıllardan beri bilinen bir metabolit olmasına rağmen, 1992 yılında NOS' u inhibe edici etkisinin ortaya konmasıyla birlikte dikkatleri üzerine çekmiş hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Nitrik oksit (NO) endotel tarafından salgılanmaktadır ve damarlar üzerinde vazodilatasyon, damar direncinde düşme ve kan akımında artış gibi etkileri bulunmaktadır. ADMA nitrik oksit sentazı (NOS) inhibe etmektedir. ADMA'nın NOS inhibisyonu Şekil-5 te gösterilmiştir.

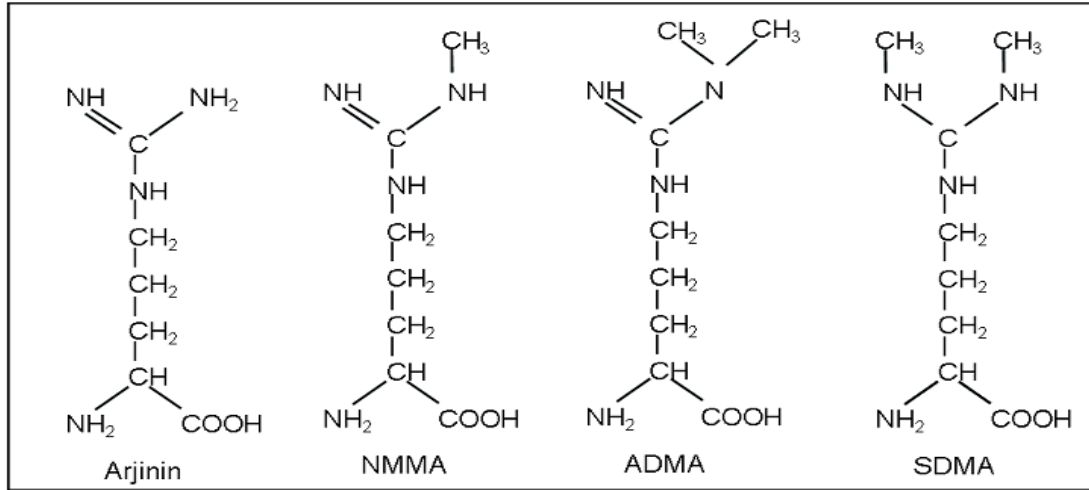


**Şekil-5:** ADMA'nın NOS inhibisyonu

Serbest ADMA oluşumu için iki kompleks olayın gerçekleşmesi gerekir. Birincisi proteinlerdeki arjinin kalıntılarının metillenmesi, ikincisi ise bu metillenmiş proteinlerin proteoliz yoluyla serbest aminoasitlere kadar yıkılmasıdır. Serbest ADMA, bu yıkım ile ortaya çıkmaktadır. ADMA; nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir (84). Metillenmiş arjinin bileşikleri hücre içerisinde başlıca PRMT enzimi tarafından sentezlenmektedir. PRMT'nin başlıca iki tipi vardır: PRMT1 ve PRMT2. PRMT1 enzimi başlıca



histon ve histon dışı nükleer proteinleri metillerken, PRMT2 ise sadece miyelin bazik proteini metillemektedir (85). Her ikisi enzim de arjininin monometillenmesini sağlayabilir. Böylece NG-monometil-L-arjinin (NMMA) oluşur. Fakat ikinci bir metil grubu eklendiğinde oluşacak ürün, PRMT enziminin tipine bağlıdır. Tip-1 PRMT enzimi; aynı guanidino azotunu dimetilleyerek NG,NG-dimetil-L-arjinin (asimetrik dimetilarjinin = ADMA) oluşumunu katalizlerken, tip-2; her iki guanidino azotunu monometilleyerek NOS üzerine hiçbir direkt inhibitör etkisi olmayan ADMA'nın bir stereoizomeri olan NG,N'G-dimetil-L-arjinin (simetrik dimetilarjinin = SDMA) oluşumunu gerçekleştirir (84,86). Şekil - 6' da arjinin ve endojen metil-arjininlerin moleküler formülleri görülmektedir (87).



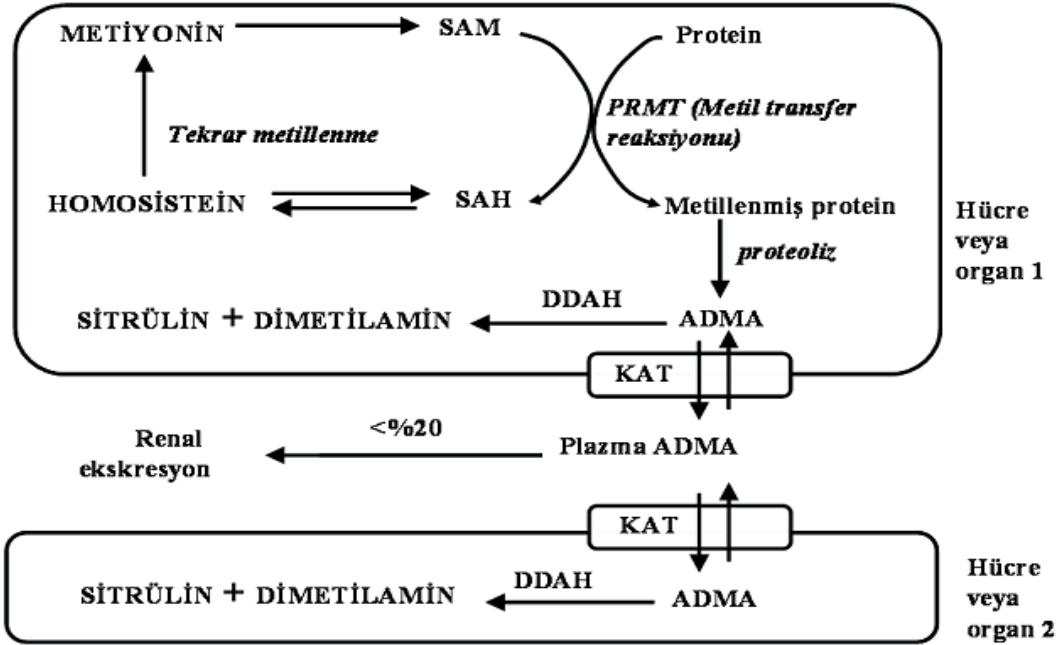
**Şekil-6 :** L-Arjinin, NMMA, ADMA ve SDMA' in moleküler formülleri.

PRMT enzimleri metil vericisi olarak S-adenozilmetiononin (SAM) kullanırlar. SAM ise ATP ve metiyoninden sentezlenir. SAM, metil grubunu transfer ettikten sonra S-adenozilhomosisteine (SAH) dönüşür. SAH, enzimatik olarak homosisteine çevrilir. Oluşan homosistein ya trans-sülfürasyon yolu ile metabolize edilir yada tekrar metillenerek metiyonine dönüşür. ADMA sentezi için iki adet metil grubu transferine ihtiyaç vardır ve bu reaksiyondan yan ürün olarak iki homosistein oluşur. Plazma homosistein ve ADMA seviyeleri arasında pozitif korelasyon varlığı bildirilmiştir (88). Proteine bağlı arjininin metillenmesi ile oluşan proteine bağlı ADMA'nın NOS enzimi üzerinde inhibitör etkisi yoktur. Bu inhibisyon için metillenmiş

proteinlerin proteolizi ile oluşan serbest ADMA şarttır. Bugüne kadar serbest arjininden ADMA sentezlendiğine dair literatürde bir bulgu yoktur.

ADMA'nın yıkılması; proteoliz sonucu hücrede ortaya çıkan serbest ADMA'nın büyük bir kısmı, olduğu hücrede dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından hemen yıkılmaktadır. Küçük bir kısmı ise hücre içi yıkımdan kaçarak kan dolaşımına girmektedir. Kan dolaşımına geçen bu küçük miktardaki ADMA, ya böbreklerden değişime uğramadan idrar ile atılmakta yada başlıca karaciğer ve böbrekte olmak üzere tekrar hücre içine alınarak DDAH enzimi tarafından metabolize edilmektedir (89). DDAH enziminin iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 DDAH aktivitesi böbrekte ve beyinde fazlayken, tip 2 DDAH aktivitesi kalpte, plasentada ve böbrekte oldukça fazla bulunmaktadır. ADMA'nın DDAH tarafından metabolize edilmesi sonucunda sitrülün ve dimetilamin oluşmaktadır. ADMA'nın büyük bir kısmı (yaklaşık %80-85'i) hücre içinde DDAH tarafından sitrülün ve dimetilamine yıkılır (Şekil-7) (90). DDAH enzimi ile yıkım, katabolik yol olarak renal ekskresyondan çok daha önemlidir. Çünkü 24 saatlik renal ADMA ekskresyonu (50 µmol/L), 24 saatlik ADMA oluşum miktarının (300 µmol/L) sadece altıda biri olduğu gösterilmiştir (74). DDAH enzimi; ADMA konsantrasyonunun başlıca düzenleyicisi. DDAH enziminin inhibisyonunun ADMA seviyelerini yükselttiğini ve invitro olarak izole edilmiş arteriollerde vazokonstrüksiyona yol açtığı gösterilmiştir (91). DDAH enzimi sitozolik bir enzimdir. Açık bir kofaktör gereksinimi tespit edilmemiştir ama aktivitesi kadmiyum ve bakır gibi bazı iki değerli katyonlar tarafından inhibe edilmektedir (92). Enzimin aktif bölgesinde bulunan sistein aminoasitinin serin amino asiti ile değiştirilmesi enzimi inaktifleştirmektedir (93). Bu sistein oksidasyona ve NO ile regülasyona duyarlıdır (94). İnsanlar da dahil olmak üzere yüksek organizmalarda DDAH enziminin, kromozom 1 (DDAH-1) ve 6'da (DDAH-2) lokalize genler tarafından kodlanan iki izoformu tanımlanmıştır (90). DDAH-1 izoformunun yüksek miktarlarda nNOS ekspresyonu yapan dokularla, DDAH-2 izoformunun ise eNOS ekspresyonu yapan dokularla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler sistemde her iki izoform tespit edilmekle beraber, DDAH-2 ekspresyonunun daha fazla

olduğu görülmektedir. İnsan endotel hücrelerinde, hem DDAH-1 hem de DDAH-2 izoformları mevcuttur. Bu iki izoformun doku dağılımları farklı olmasına rağmen aktiviteleri benzerdir (95).



**Şekil-7:** ADMA oluşumu ve metabolizmasının şematik gösterimi. (SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: S-adenozil homosistein, KAT: katyonik aminoasit taşıyıcıları)

DDAH'ın glomerüller ve böbrek damarlarındaki endotel hücreleri ve özellikle renal tübül hücrelerinde bol miktarda olduğu bulgusu; azalmış renal filtrasyondan daha çok renal DDAH tarafından bozulmuş ADMA degradasyonudur. Bu bozukluğun böbrek hastalığı olanlardaki artmış plazma ADMA konsantrasyonlarının majör sebebi olduğu düşünülmektedir (96). Böbreğin ADMA'nın uzaklaştırılması için majör bir bölge olduğu ve DDAH'tan zengin renal dokunun destrüksiyonunun ADMA ekskresyonunu bozarak plazma seviyelerinde artışa neden olacağı hayvan ve gönüllü çalışmaları ile ortaya konmuştur (97).

### III. B. ADMA ve Renal Disfonksiyon ilişkisi

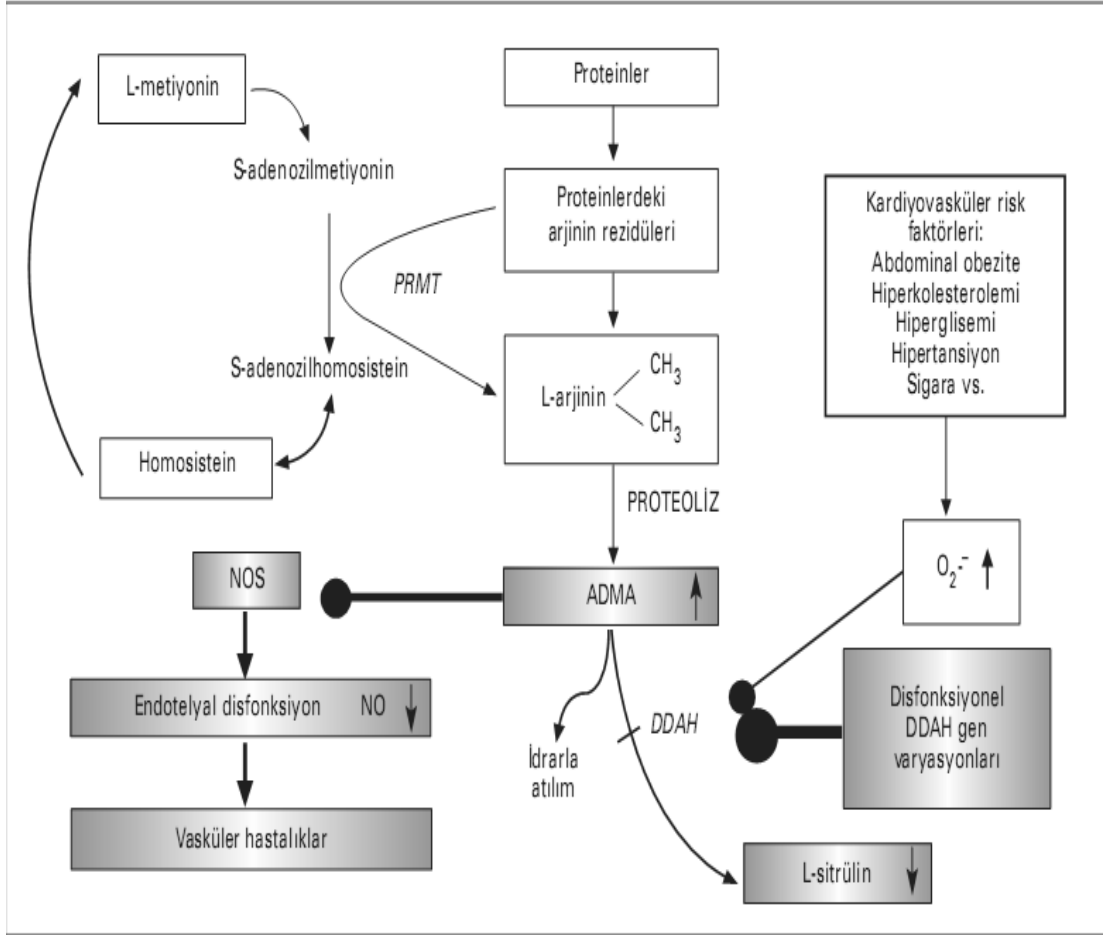
Yapılan çalışmalarda plazma ADMA konsantrasyonlarının minimal böbrek disfonksiyonu olanlarda dahi arttığı ve kardiyovasküler olayları tetikleyerek morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (98).

Böbrek disfonksiyonu olan hastalardaki artmış NO inhibisyonunun diğer bir sonucu da böbrek hastalığının ilerlemesidir (99). Hemodiyaliz alan küçük bir grupta ilk kez 1992 yılında ADMA seviyelerinin artığının gösterilmesini takiben hemodiyalizin ADMA seviyelerini düşürdüğü ve diyalizi takiben tekrar hızla yükseldiği gösterilmiştir (100,101,102). Son literatürlerin de eklenerek yapıldığı derlemelerde kronik böbrek hastalığında plazma ADMA konsantrasyonlarını 0.46–4.20  $\mu\text{mol/L}$  olarak bildirilmiştir. Kontrol grubu ADMA değerleri ise 0.36–1.40  $\mu\text{mol/L}$  arasındadır ve çalışmalardaki metodolojik farklılıklar böyle geniş bir aralığa neden olmuştur. Kronik böbrek hastalığında pek çok randomize kontrollü çalışma olmasına rağmen meta-analiz bulunmamasının en önemli nedenlerinden birisi de çalışmalardaki metod farklılığı ve standardizasyonun bulunmamasıdır (89). Kronik böbrek hastalarında hem oksidatif stres hem de ADMA düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (103). Kronik böbrek hastalarında önemli ölçüde kardiyovasküler risk faktörleri bulunur ve hemodiyaliz tedavisi başladığında mortalite oranları beklenenden de yüksek olur. Kronik renal yetmezlikli olup hemodiyaliz alan hastalarda ADMA kardiyovasküler hastalık mortalite riskini belirleyici olabilir (104). Endotel disfonksiyonu varlığı ileride gelişebilecek kardiyovasküler durumların önemli bir belirleyicisidir. Orta-ileri kronik böbrek yetmezliği hastalarında glomerüler filtrasyon hızı ile plazma ADMA'nın ters ilişkili olduğu, aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme ve ölüm için ADMA'nın güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (105). Hemodiyaliz hastalarında yaştan sonraki en güçlü ölüm tahminicisi ADMA'dır ve yüksek ADMA konsantrasyonları ölüm riskinde 2-3 kat artışa neden olmaktadır (104). Renal transplantasyon sonrası endotel fonksiyonu iyileşirken plazma ADMA azalması da buna eşlik etmektedir. Renal transplant sonrası 1., 3., 7., 14. ve 28. günlerde plazma ADMA seviyelerinin hemen ilk günden itibaren her gün anlamlı olarak transplant öncesine göre azaldığı görülmüştür (106).

### **III. C. ADMA'nın Diğer Hastalıklarla İlişkisi**

Kardiyovasküler hastalıklar ve endotel disfonksiyon; Klinik ve deneysel çalışmalar endotel disfonksiyonunu, artmış oksijen kökenli serbest

radikal üretimiyle ilişkilendirmiştir (107). NO'nun yarılanma ömrü oksidatif stres altında azalmaktadır. NO süperoksit anyonlarıyla birleşmekte, peroksinitrit meydana gelmekte veyahut da gelen bu ürün lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır (108,109). ADMA; NOS aktivitesini inhibe ettiğinden NO düzeylerinde bir azalmaya yol açmakta, bunun sonucu olarak da endotel fonksiyon bozuklukları gelişmektedir (110). Endotel kökenli NO antiaterosklerotiktir. NO prostasiklinle birlikte trombosit agregasyonunu, immün sistem hücrelerinin adezyonunu inhibe eder ve düz kas çoğalmasını önler (111,112). Dolayısıyla NO eksikliği ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayan risk faktörleri bulunan kişilerde ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Prospektif klinik çalışmalar, plazma ADMA konsantrasyonunun kardiyovasküler riskin arttığı pek çok durumda ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda arttığını desteklemektedir. Vazospastik anjinalı hastaların koroner damarlarında ADMA düzeyleri yüksek, NO düzeyleri ise düşük bulunmuştur (113,114) Hiperkolesterolemide, hiperhomosisteinemi, hipertansiyonda, ADMA düzeyleri yüksektir (112). ADMA ventriküler kontraksiyonu, kalp hızını azaltmaktadır ve düzeyleri kalp yetmezliğinde artmaktadır (113,115). ADMA ve kardiyovasküler risk faktörleri ile olan ilişkisi Şekil-8' de gösterilmiştir (116) ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin-1 reseptör blokörlerinin ADMA ve Arjinin/ADMA oranını azalttığı gösterilmiştir (117).



**Şekil - 8:** ADMA-kardiyovasküler risk faktörleri ilişkisi

Diabetes Mellitus; insülin direnç sendromunda ve tip 2 diyabette ADMA düzeyleri artmaktadır (118). Diyabet tedavisinde kullanılan metformin ADMA düzeylerini düşürmektedir. Metformin diyabette insülin direnci gelişmesine yol açan faktörleri azaltarak ve endotel hasarında azalmaya yol açarak ADMA düzeylerinde azalmaya yol açar (119).

Obezite ve yaşlılık; ciddi kardiyovasküler hastalık riski taşıyan obezite sigara ile plazma ADMA düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir. Yaş ortalaması 70 olan 563 yüksek riskli hastanın, ADMA düzeyi ve L-Arginin/ADMA oranı arasında ciddi metabolik risk faktörleriyle korelasyonunun yüksek çıktığı gösterilmiştir (120). İnsülin direncinde protein turnover artışı ile dolaşımdaki metilarjininlerin yükselmesi öne sürülerek yapılan çalışmalarda ADMA, SDMA ve NMMA'nın obez ve yaşlılarda arttığı gösterilmiştir (121).

### III. D. ADMA Ölçüm Metodları

DMA ölçümünde yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) en yaygın olarak kullanılan yöntemdir ve genellikle de floresan dedektör kullanılır. HPLC ile ölçümün en büyük avantajı bir örnekte aynı anda ADMA, SDMA ve arjininin kantitasyonuna olanak sağlamasıdır. HPLC yönteminin dezavantajı ise analiz süresinin daha uzun olması ve zahmetli bir örnek hazırlama aşamasının gerekliliğidir. Özgüllüğü, zahmetli örnek hazırlama teknikleri gerektirmemesi ve kısa analiz süresi gibi avantajlarıyla kütle spektrometresi (MS) yöntemleri kullanımı da giderek artmaktadır. HPLC ve özellikle MS'in her laboratuarda bulunmaması ve uzmanlık gerektirmesi nedeniyle ELISA yöntemi de geliştirilmiş ve onaylanmıştır (122). ELISA'nın en büyük avantajı kolay olması ve ölçüm için gerekli donanımın hemen her laboratuarda bulunmasıdır. Ancak, ELISA yöntemi ile elde edilen sonuçlar kromatografik yöntemlere göre daha yüksektir (123). Bir başka önemli dezavantajı %10 gibi nispeten yüksek tutarsızlık oranına sahip olmasıdır. Ayrıca ELISA yöntemi ile HPLC ve MS'den farklı olarak örnekte aynı anda ADMA'ya ek olarak arjinin ve SDMA ölçmek mümkün değildir.

Bu çalışmada KRY'li hastalardaki serum ADMA seviyelerinin NOS üzerine olan etkilerinin ve bu etkilerin erektil disfonksiyonla olan ilişkisinin ortaya konulması amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Etik

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22 Mayıs 2012 tarihli ve 2012- 11/17 no' lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı (Ek-2).

### Veri Toplama

Ocak 2008- Ağustos 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde Nefroloji ve Üroloji bölümleri tarafından takip edilen hipertansiyon, kronik renal yetmezlik ve erektil disfonksiyon nedeniyle takipli hastalarda ölçülmüş serum ADMA seviyeleri ve International Index of Erectile Function formu ile sorgulanmış olan erektil fonksiyon skorları mevcut hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Yetmiş olgu üç ayrı gruba ayrıldı. Birinci grup kronik renal yetmezliği olan ve erektil disfonksiyonu olan ; ikinci grup kronik renal yetmezliği olan ve erektil disfonksiyonu olmayan ; üçüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlenen kronik renal yetmezliği ve erektil disfonksiyonu olmayan vakalar olarak belirlendi. Eretil fonksiyon durumu 6 sorudan oluşan IIEF-EFD soru anketi ile değerlendirildi. Eretil fonksiyon derecesi; erektil disfonksiyon yok (IIEF skoru 26-30), hafif ED (IIEF skoru 17-25), orta şiddetli ED (IIEF skoru 11-16), şiddetli ED (IIEF skoru 6 - 10) sınıflandırıldı.

Dışlama kriterleri; 18 yaşından küçük olmak, kontrolsüz diabet(HbA1c>%7,5), dislipidemi, evre 2 hipertansiyon (kan basıncı>160/100 mmHg), yapısal kalp hastalığı ve kardiyak semptomları olmak, geçirilmiş pelvik cerrahi/radyoterapi öyküsü ve akut inflamasyon varlığı olarak belirlendi.



Çalışmaya alınan hastaların kanları hemodiyaliz alan hastalarda diyaliz öncesi diğer hastalarda ise sabah açlıkta venöz olarak 2 ml alınarak -20 derecede muhafaza edildikten sonra ELİSA metodu ile serum ADMA düzeyleri çalışıldı.

Hastaların verileri; hastanemize kayıtlı protokol numaraları kullanılarak incelendi.

### **İstatistiksel Yöntemler**

İstatistiksel hesaplamalar için yaygın olarak kullanılan SPSS 13.0 (SPSS for Windows; version 10.0; SPSS, Inc, Chicago, IL) analiz programı kullanıldı. Tüm verilerin normal dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi ile belirlendi. Sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler olarak ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer verildi. Kategorik değişkenler ise n ve yüzde olarak verildi. Parametrik test olarak One-way ANOVA ve post hoc Bonferroni testi kullanıldı. Kruskal–Wallis varyansı non-parametrik test olarak uygulandı. Farklı değişkenler Pearson  $x^2$  testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile gösterildi. p değeri 0.05' den düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### Genel Veriler

Çalışmaya alınan 70 olgunun demografik özellikleri Tablo- 10' da özetlenmiştir. Hastaların yaş aralığı 29-68 olup, yaş ortalaması  $50,15 \pm 1,17$  yıl bulundu. 45 KBY'li hastanın 25'i kompanse KBY olup, diğer 20 hastaya hemodiyaliz uygulanmaktadır. Hemodiyaliz (HD) uygulanan hastaların 6'sı beş yıldan daha az, 14' ü ise beş yıldan daha fazla süredir KBY nedeni ile takip edilmektedir. Olguların 18' inde evre 1 hipertansiyon (sistolik kan basıncı 140-160 mmHg, diastolik kan basıncı 90-100 mmHg), 31' inde prehipertansiyon (kan basıncı 120-140/80-90 mmHg) mevcutken 21' inde ise hipertansiyon bulunmamaktadır. Antihipertansif kullanan 21 hasta mevcuttu. Ortalama serum ADMA seviyesi  $0,60 \pm 0,02$  ve ADMA median değeri 0,57 (0,27-1,1) olarak hesaplandı.

### Karşılaştırılmalı Veriler

Değerlendirmeye alınan üç grup arasında yaşlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Çalışmamızda üç grup serum ADMA değerleri açısından karşılaştırıldıklarında birbirlerinden anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir. Serum ADMA seviyelerinin KBY'li olan 1. ve 2. grupta 3. gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Bağımsız değişkenin ADMA olduğu birbirleri ile karşılaştırmalı testte ise Grup 1 ve 2'nin Grup 3' e göre anlamlı farklı olduğu ; ancak grup 1 ve grup 2 arasında ADMA seviyeleri arasında fark olmadığı bulundu.

**Tablo - 10:** Olguların gruplara göre demografik özellikleri

	<b>Grup 1 (n=22)</b>	<b>Grup 2 (n=23)</b>	<b>Grup 3 (n=25)</b>
<b>Yaş</b>	53,09 ± 9,83	48,30 ± 2,23	49,28 ± 1,72
<b>Kan Basıncı</b>			
HT yok , n(%)	8 (%36,3)	8 (%34,7)	5 (%20)
preHT , n(%)	6 (%27,2)	5 (%21,7)	20 (%80)
Evre 1 HT , n(%)	8 (%36,3)	10 (%43,4)	0
<b>Antihipertansif kullanımı</b>			
Var , n(%)	8 (%36,3)	10 (%43,4)	3 (%12)
Yok , n(%)	14 (%63,7)	13 (%56,6)	22 (%88)
<b>KBY</b>			
Kompanse , n(%)	12 (%54,6)	13 (%56,6)	0
<5 yıl HD , n(%)	2 (%9)	4 (%17,4)	0
>5yıl HD , n(%)	8 (%36,4)	6 (%26)	0
<b>Komorbidite</b>			
Kr KC hastalığı	3	2	0
Renal Patoloji	2	2	0
<b>Geçirilmiş Cerrahi , n(%)</b>	8 (%36,4)	1 (%4,3)	10 (%40)
<b>ADMA</b>	0,68 ± 0,16	0,635 ± 0,17	0,488 ± 0,1
<b>IIEF</b>	27 ± 11,5	64,13 ± 5,18	63,68 ± 4,22
<b>IIEF-EFD</b>	10,9 ± 4,67	27,52 ± 1,47	27,08 ± 1,38

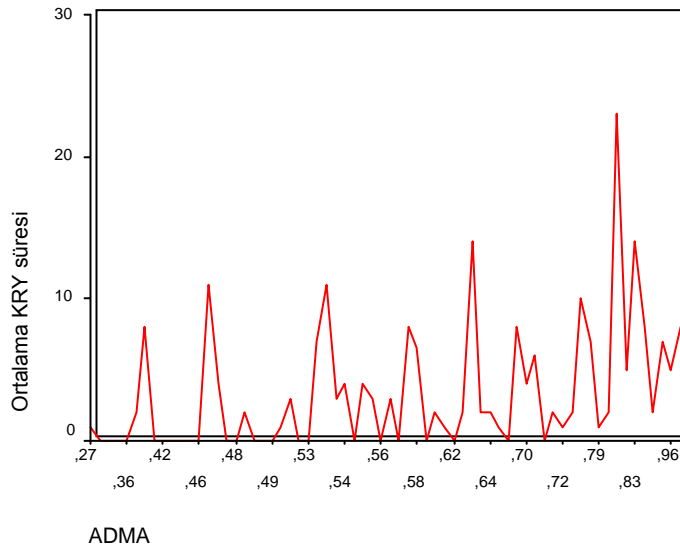
ADMA seviyelerinin, KBY süresi, diyaliz süresi ile pozitif korelasyona; IIEF ve IIEF-EFD skorları ile negatif yönde korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. (Tablo-11).

**Tablo-11:** ADMA ile KBY süresi, Diyaliz süresi, IIEF ve IIEF-EFD arasındaki korelasyon ilişkisi

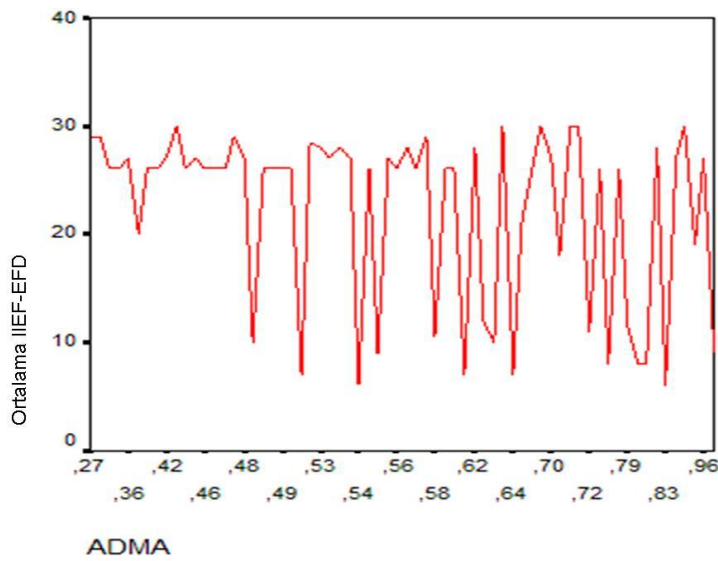
	KBY süresi	Diyaliz Süresi	IIEF	IIEF-EFD
ADMA r	0,417	0,462	- 0,306	- 0,316
ADMA p	0.000	0,000	0,010	0,008

r=Pearsson Korelasyonu

Spearman korelasyon analizi ile oluşturulan ADMA ile KBY süresi arasındaki korelasyon eğrisi Şekil-9’ da ve ADMA ile IIEF-EFD arasındaki korelasyon eğrisi ise Şekil-10’ da gösterilmiştir.



**Şekil-9:** ADMA ve KBY süresi arasındaki korelasyon eğrisi



**Şekil-10:** ADMA ve IIEF-EFD arasındaki korelasyon eğrisi

KBY'li hastalar takip sürelerine göre kendi içinde KBY olmayan ,  $\leq 5$  yıldır KBY olan ve  $> 5$  yıldır KBY ile takip edilenler olarak ayrılmış ve ADMA seviyeleri , IIEF ve IIEF-EFD skorları Tablo 12' de gösterilmiştir. KRY olmayan , 5 yıldan daha az süredir KBY olan ve 5 yıldan daha uzun süredir KBY olan üç ayrı grupta da ADMA düzeyleri, IIEF ve IIEF-EFD skorları arasında istatistiksel fark mevcuttur. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise KBY olmayanların ADMA seviyeleri, IIEF ve IIEF-EFD skorları; 5 yıldan az ve 5 yıldan fazla KBY olanlardan istatistiksel olarak farklıdır ( $p < 0,05$ ). 5 yıldan az ve 5 yıldan fazla KBY ile takip edilen hastaların birbirleri arasında ADMA , IIEF ve IIEF-EFD seviyeleri farklı bulunmamıştır.

**Tablo-12:** KBY sürelerine göre ADMA, IIEF ve IIEF-EFD verileri

KBY	n	ADMA	IIEF	IIEF-EFD
Yok	25	0,4889 $\pm$ 0,10008	63,6800 $\pm$ 4,22019	27,0800 $\pm$ 1,38203
$\leq 5$ yıl	26	0,6328 $\pm$ 0,15566	46,0000 $\pm$ 22,1774	19,1923 $\pm$ 9,45735
$> 5$ yıl	19	0,6911 $\pm$ 0,17909	45,9474 $\pm$ 19,12379	19,6842 $\pm$ 8,73087
Toplam	70	0,5972 $\pm$ 0,16668	52,3000 $\pm$ 18,78278	22,1429 $\pm$ 8,16902

Hastalar kendi aralarında diyaliz almayan,  $\leq 5$  yıl hemodiyaliz alan ve  $> 5$  yıl hemodiyaliz alan grup olarak ayrılmıştır. Diyaliz sürelerine göre ADMA seviyeleri Tablo-13' de gösterilmiştir. Diyaliz sürelerine göre kendi aralarında ADMA seviyeleri açısından karşılaştırıldığında diyaliz almayan grup ile diyaliz alan diğer iki grup arasında anlamlı fark olup;  $\leq 5$  yıl hemodiyaliz alan grup ile  $> 5$  yıl hemodiyaliz alan grup arasında fark saptanmamıştır.

**Tablo-13:** Diyaliz sürelerine göre ADMA değerleri

Diyaliz Süresi	N	ADMA
Yok	50	0,5380 ± 0,13209
5 yıldan az	7	0,72960 ± 0,12354
5 yıldan çok	13	0,7538 ± 0,17160
Toplam	70	0,5972 ± 0,16668

Hipertansiyon grubunda ise hastalar hipertansiyonu olmayan, prehipertansif ve Evre 1 hipertansiyon olarak 3' e ayrılmış ve ADMA açısından aralarında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0,009).

ED tiplerine göre hastalarda ADMA değerleri için istatistiksel farklılık saptanmış olup (p=0,026) ED şiddetine göre ADMA değerleri Tablo 14' te verilmiştir. ADMA değerleri için ED tipleri karşılaştırıldığında ED'si olmayanlar ile şiddetli ED' si olan grup arasında anlamlı farklılık mevcutken (p=0,044) diğer grupların birbirleriyle karşılaştırılmasında fark saptanamamıştır.

**Tablo-14:** ED gruplarına göre ADMA dağılımı

ED Tipi	N	ADMA
ED yok (IIEF-EFD: 26-30)	48	0,5590±0,15611
ED Hafif (IIEF-EFD: 17-25)	4	0,6518±0,21439
ED Orta (IEF-EFD: 11-16)	4	0,6795±0,09424
ED Şiddetli (IIEF-EFD: 6-10)	14	0,6894±0,17071

ADMA ile diğer parametreler olan yaş ve antihipertansif alımı ile ilgili korelasyon saptanmamıştır. Sadece KBY hastalarının olduğu 1. ve 2. grup ile oluşturulan korelasyon testinde ise KBY ve Diyaliz sürelerinin IIEF ve IIEF-EFD ile negatif yönde korelasyona sahip olduğu belirlendi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Eretil disfonksiyon; vasküler, nöral, hormonal ve psikojenik faktörlere bağlı olarak gelişen ve prevalansı özellikle 40 yaşından sonra giderek artan bir hastalıktır. Ereksiyonun kalitesi bir çok faktörden etkilenmektedir; bunlar yaş, psikojenik faktörler, sigara, hormonal bozukluklar ve endotel disfonksiyon zemininde gelişen aterosklerotik hastalıklar, üremi ve diabet gibi multisistemik hastalıklardır.

KBY'de görülen ED patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. Bu duruma neden olan etkenler arasında; hormonal düzensizlik, vasküler patolojiler, anemi, çoklu ilaç kullanımı, anatomik, somatik nöropati ve psikolojik stres gibi etkenler yer almaktadır. KBY'de ED prevalansı %41.5 - %82 arasında değişmektedir. KBY'de oluşan ED' nin esas nedeni psikojenik faktörlerden çok organik nedenlere bağlıdır. Organik nedenler arasında en sık diyalize bağlı biyokimyasal düzensizlikler, periferik vasküler patolojiler ve periferik nöropatiler görülmektedir (2).

Çalışmamızda endotel disfonksiyonun belirteçlerinden biri olmaya aday olan, günümüzde popülaritesi gittikçe artan ve bir çok çalışma ile daha fazla aydınlatılmaya çalışılan NOS inhibitörü olan ADMA' nın KBY hastalarında kontrol grubuna göre literatürle benzer şekilde artmış olduğu gösterilmiştir. Serum ADMA seviyelerinin artmış olması; endotel disfonksiyon varlığına işaret etmekte ve NO yolağının etkilenmesine bağlı olarak vazodilatasyonda azalmayı göstermektedir (124). Hem KBY hem de ED gibi vasküler disfonksiyonun geliştiği hastalıkların patogenezinde benzer şekilde endotel bağımlı vazodilatasyonun kısıtlanması NOS inhibisyonunun artmasına bağlı nitrik oksitin azalması sonucunda olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda KBY hastalarında kontrol grubuna göre serum ADMA düzeyleri anlamlı bir şekilde artmıştır. ADMA seviyeleri ile KRY süresi ve hemodiyaliz süresi için pozitif korelasyon saptanırken ; IIEF ve IIEF-EFD

skorları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Buna göre KBY süresi ve hemodiyaliz süresine paralel olarak ADMA seviyelerinin arttığı literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da gösterilmiştir (103,104 ).

KBY' li hastalarda serum ADMA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmasına karşın KBY grupları arasında ADMA düzeylerinin birbirleri ile anlamlı farklılığa sahip olmadığı izlenmiştir. Bunun nedeni olarak çalışmamızda izole ADMA seviyesinin KBY' li hastalarda ED üzerine olan etkisi gösterilmesi amaçlanmıştır. KBY hastalarında ED gelişiminde yaş, hormonal düzensizlik, anemi, çoklu ilaç kullanımı, anatomik, somatik nöropati ve psikolojik stres gibi pek çok etkenin rol oynaması tüm bu parametrelerin tek bir çalışma kapsamında değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

Çalışmanın retrospektif dizayn edilmiş olması nedeniyle; hasta sayısının kısıtlılığı, kan testesteron ve prolaktin düzeyinin ölçülmemiş olması ve renal yetmezlikli hastalarda ED gelişimine neden olduğu varsayılan endotel disfonksiyonunu tetikleyen obezite, sigara, alkol kullanımı gibi diğer risk faktörleri ve KBY de gelişen folik asit, çinko ve homosistein gibi biyokimyasal parametreler değerlendirilmemiştir. KBY hastalarında kardiyovasküler ve periferik arteriyel hastalık gelişme riski artmış olup obezite ve sigara gibi ciddi kardiyak risk faktörleri ile serum ADMA düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir (120). KBY hastalarında aynı zamanda gelişen hipogonadizm ve çinko eksikliği de özellikle libido kaybına neden olarak seksüel disfonksiyona ve ereksiyon kaybına yol açabilmektedir (125). Ayrıca KBY hastalarında folik asit eksikliği ve artmış plazma homosistein düzeylerinin ADMA ile ilişkisi olduğu ortaya konmuştur (126). Kontrol grubunun dışındaki KBY' li hastalarda ED varlığı ile ADMA seviyeleri arasında korelasyon olmamasında; bu faktörlerin çalışmaya dahil edilmemesinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

ED nin yaş ile birlikte görülme insidansı artmaktadır. Çalışmamızda benzer yaş ortalamalarına sahip üç grup arasındaki yaş dağılımının ED üzerine olan etkisi değerlendirildiğinde; yaşın, KBY den bağımsız olarak ED ile negatif korelasyon göstermesi literatür ile de uyumlu görülmüştür (29).



Arteriosklerotik lezyonların kavernoza dokulara kan akımını engelleyerek erektil disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir. İnternal pudendal, ana penil ve kavernoza arterlerin %50'den fazla daraldığı durumlarda erektil disfonksiyon meydana gelmektedir. Arterioskleroziste damarlarda endotel hasarı, hücresel migrasyon ve damar düz kas hücre proliferasyonu şeklinde morfolojik değişiklikler meydana gelir. Artan yaş arteriosklerozis için güçlü bir risk faktörüdür ve NO salınımındaki değişikliklerle ilişkilidir. Koroner damarlar gibi geniş vasküler yapılar bu değişiklikleri daha iyi tolere edip geç semptom verebilirken kalibrasyonu daha az olan penil arteryel yapılar daha çabuk etkilenmektedir. Buna göre ED; klinik olarak endotel disfonksiyon gelişen ya da dolaylı olarak gelişebilecek hastalıkların erken ortaya çıkan bir klinik bulgusu olabilir.

Literatürde yaş ile beraber ADMA seviyelerinin arttığı gösterilmiş olup yapılan çalışmalarda yaş ortalaması 69' dur. (127). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 50,15 ± 1,17 olup ADMA ile yaş arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bunun nedeni hasta grubumuzun yaş ortalamasının yapılan diğer çalışmalara göre daha düşük çıkmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ADMA seviyeleri erektil disfonksiyonun varlığı üzerinde anlamlı bir istatistiksel farklılık yaratırken, aynı ilişki erektil disfonksiyonun şiddeti ile gösterilmemiştir. Bu sonuçtan ED' li grubun çoğunu şiddetli erektil disfonksiyona sahip hastaların oluşturmasının sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca erektil disfonksiyonun şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan IIEF-EFD formunun subjektif olması ve hastanın psikososyal durumundan etkilenmesi gerçekçi bir değerlendirmenin ortaya konmasını güçleştirmektedir (76). ED' nin penil doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi tanısal doğruluk oranını artırdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde çok sayıda çalışmada hemodiyaliz süresinin ED gelişimi üzerine etkisi tartışmalıdır. (128,129,130). Ancak bizim çalışmamızda hem KBY süresinin hem de diyaliz süresinin ED şiddeti ve IIEF skoru üzerine negatif korelasyona sahip olduğu izlendi. Bunun nedeni olarak çalışmamızda

KRY ve diyaliz sürelerinin ADMA üzerine pozitif korelasyonu ile yükselen ADMA seviyelerinin oluşturduğu NO inhibisyonun ED patogenezini başlatmasına dayandırılabilir. Renal transplantasyon yapılan hastalarda da serum ADMA seviyelerinin hızla düşmesi bu görüşü destekler niteliktedir (106). Ayrıca uzun süren hemodiyaliz süresi yaşam kalitesine etkileyerek psikososyal bir faktör olarak ED şiddetine etkiyebildiği savunulmaktadır (128,131). KBY' e sıklıkla eşlik eden hipertansiyon gibi aterosklerotik hastalıklar endotel disfonksiyona önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda dislipidemisi olmayan hipertansif olgular arasında ADMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. Ancak hipertansiyonun şiddetine göre ADMA seviyelerinde beklenen ilişki gösterilememiştir. Bunun nedeni olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların (özellikle ACE inhibitörü) serum ADMA seviyelerini etkilemeleri ve bu ilaçların kullanımının gruplar arasında homojenite göstermemesi sorumlu tutulabilir.

Sonuç olarak; KBY' li hastalarda erektil disfonksiyon sık karşılaşılan bir klinik problem olup endotel disfonksiyon patogenezi temelinde gelişmektedir. NOS inhibisyonu sonucu azalan NO seviyelerini gösteren serum belirteçlerine olan ilgi giderek artmaktadır. Moleküler ve klinik düzeyde bu belirteçlerle yapılacak olan kapsamlı çalışmalarla vasküler endotelial patolojiler için prognostik kanı elde edilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda serum ADMA seviyeleri KBY hastalarında artmaktadır. ADMA ile Diyaliz ve KBY süreleri arasında pozitif ; IIEF ve IIEF-EFD skorları arasında ise negatif korelasyon gösterilmiştir. Verilerimizi destekler nitelikte ADMA'nın KBY ve NOS yolağı üzerindeki etkilerinin gösterildiği geniş serilere sahip yeni çalışmalara ise ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Akoğlu E, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. Hiçin G, Ünal S (editörler). Kronik böbrek yetmezliği. 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, 769-77
2. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. J Am Soc Nephrol 1999;10:1381-8.
3. Sherman FP. Impotence in patients with chronic renal failure on dialysis: its frequency and etiology. Fertil Steril 1975;26:221-3
4. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B ve ark. Erkek Ve Kadın Cinsel Sağlığı. 2004 Türk Androloji Derneği <http://www.androloji.org.tr/images/File/45.Sayı/K4.pdf> Erişim tarihi: 12.10.2012
5. Naya Y, Soh J, Ochiai A et al. Significant decrease of the International Index of Erectile Function in male renal failure patients treated with hemodialysis. Int J Impot Res 2002;14:172-7.
6. Neto AF, Rodrigues MA, Fittipaldi JA et al. The Epidemiology Of Erectile Dysfunction And Its Correlates İn Men Chronic Renal Failure On Hemodialysis İn Londrina. Int J Impot Res 2002; 14 Suppl 2: 19-26
7. Cooke JP: Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20: 2032-7.
8. Jiang J, Tang Y, Li N et al. Effect of simvastatin on endothelium-dependent vasorelaxation and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. Acta Pharmacol. 2004;25: 893-901
9. Sela BA: ADMA (Asymmetric dimethylarginine) the inhibitor of nitric oxide (NO) Synthesis: a new marker for vascular pathology. Harefuah. 2005;144:655-9,
10. Endemann DH, Schiffrin E: Endothelial Dysfunction. J Am Soc. Nephrol. 2004;15:1983-92.
11. BurnettAL. Nitric oxide in the penis:physiology and pathology. J Urol 1997;157:320–4.
12. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J et al. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. Vasc Med 2002;7:213–25.
13. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. AJKD, National Kidney Foundation 2002;39  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904577> Erişim Tarihi: 12.10.2012
14. Parmar MS. Chronic renal disease. BMJ 2002;325:85-90
15. Süleymanlar G ve ark. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti; Turk Neph Dial Transpl 2011; 20:1-6.<http://www.tsn.org.tr/pdf/Registymakalesi-2009.pdf> Erişim tarihi: 12.10.2012
16. Türkiye 2008 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu ; Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyhani N (editörler) ; Registry 2008  
<http://www.tsn.org.tr/folders/file/registry%20kitap.pdf> Erişim tarihi: 12.10.2012

17. Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: Campbell Urology. Serel A, Soyupek S (çeviri editörleri) Kronik böbrek yetmezliği, 8. Baskı, Güneş Kitabevleri, Ankara, 2005. Sayfa: 286-93
18. Stone WJ, Hakim RM. The Principles and Practice of Nephrology. In: Jacobson RH, Striker EG, Klahr S (eds). Therapeutic options in the management of end-stage renal disease 3 rd edition. St. Louis: Mosby Year Book, 1995; 653.
19. Zawada ET. Handbook of Dialysis. In Daugirdas JT, Ing TS (eds). Indications for dialysis. 2 nd edition. Boston: Little Brown and Company, 1994; 3-9.
20. Weiner D.E, Tighiouart H, Elsayed E, Griffith L, Salem D, Levey A.S, Sarnak A.J The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. J Am Cardiol. 2007;50: 217-24
21. Davison AM. Options in renal replacement therapy. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). Replacement of renal function by dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996;1304-15.
22. Mallick NP. Replacement of renal function by dialysis. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). Structure and outcome measurements-EDTA-ERA registry. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996;1388-97.
23. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: Nefroloji El Kitabı. 3. Basım; Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2002; 328-9,
24. Daugirdas Jt, Blake P, Ing T. Diyaliz El Kitabı. Bozfakioğlu S (Editör). 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara. 2003; 413-4
25. Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine. In: Tolhoff N, (ed.). Geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğinin tedavisi. 23. baskı. Ünal S, (çeviri editör.). Güneş Tıp Kitabevleri. 937-40
26. Ambalavanan S., Rabetoy G., Cheung A. Atlas of Diseases of the Kidney. In: Schrier R.W.(ed), High efficiency and high flux hemodialysis. Curr Med, Philadelphia, Saunders; 1999; 5:31-8.
27. William L, Henrich, M.D.: Principles And Practice Of Dialysis. 2nd edition, Wolter Kluwer Company 1999;180-234,
28. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji, Gülpınar Ö, Akkuş E, Hattat H (editörler) Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları, Güneş Tıp Kitabevleri, 4.Baskı, Ankara, 2011 ; 1099-146
29. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151:54-61.
30. E. Wespes, E. Amar, I. Eardley et al EAU Guidelines 2010; Erkek Cinsel Disfonksiyon kılavuzu: Eretil Disfonksiyon ve Erken Boşalma; 2010; 92-110. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2010/Trans/2010\\_Guidelines\\_on\\_Male\\_Sexual\\_Dysfunction.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2010/Trans/2010_Guidelines_on_Male_Sexual_Dysfunction.pdf) Erişim tarihi: 12.10.2012
31. Cayan S, Yaman O, Kendirci M ve ark. 22. Ulusal Üroloji Kongresi. Türk Androloji Derneği prevalans çalışması 2012. <http://www.turkuro2012.org> Erişim tarihi: 12.10.2012
32. Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: Campbell Urology. .In: Lue TF(ed). Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. 8th edition, Philadelphia, Saunders, 2005, 45; 1591-618

33. Sáenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S et al. Pathophysiology of erectile dysfunction, *J Sex Med.* 2005 ; 2:26-39
34. Anafarta K. Klinik Androloji. Özdiler E, Aydos K (editörler).Penil ereksiyon ve empotans. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara ; 2000; 337-77,
35. Sherman FP. Impotence in patients with chronic renal failure on dialysis: its frequency and etiology. *Fertil Steril* 1975; 26:221-3.
36. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1381-8
37. Nehra A, Moreland RB, Neurologic erectile dysfunction, *Urology clinics of North America.* 2001;28:289-308
38. Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M et al. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction.*J Urol.* 2002;168:615-20.
39. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The international Index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49:822-30.
40. Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995;45:498-502.
41. Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001;28:279-88.
42. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E et al. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol* 1998;159:1921-6.
43. Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:803-19.
44. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A et al. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol* 1999;36:60-7
45. Moncada I, Jara J, Subira D et al Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol* 2004;46:357-360.
46. Padma-Nathan H, Giuliano F. Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:321-34.
47. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:279-84.
48. Raina R, Lakin MM, Agarwal A et al. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2004; 63:960-6.
49. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E et al. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004;45:339-344; discussion 344-5.
50. Eardley I, Donatucci C, Corbin J et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7:524-40.
51. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-64.

52. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2004;172:1036-41.
53. Goldstein I, Young JM, Fischer J et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicentre double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777-83.
54. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;170:1278-83
55. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Looking to the future for erectile dysfunction therapies. *Drugs*. 2008; 68: 231-50
56. Peterson C, Swearingen D. Pharmacokinetics of avanafil, a new PDE5 inhibitor being developed for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2006; 3:253-4
57. Paick JS, Kim SW, Yang et al. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patient with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2008; 5: 946-53
58. Paick JS, Choi HK, Kim SC et al. Efficacy and safety of oral SK3530 in the treatment of men in Korea with erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, fixed dose, parallel group clinical trial. *Asian J Androl*. 2008; 10:791-8
59. Paick JS, Ahn TY, Choi HK et al. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2008; 5:2672-80
60. Choi YH, Lee YS, Bae SH et al. Dose-dependent pharmacokinetics and first-pass effects of mirodenafil, a new erectogenic, in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2009; 30:305-17
61. Dula E, Bukofzer S, Perdok R et al. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* 2001; 39:558-63.
62. Martinez R, Puigvert A, Pomerol JM et al. Clinical experience with apomorphine hydrochloride: the first 107 patients. *J Urol* 2003;170:2352-5.
63. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 1997;15:78-82.
64. Heaton JP, Lording D, Liu SN et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001;13:317-21.
65. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE et al. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:932-5
66. Baniel J, Israilov S, Segenreich E et al. Comparative evaluation of treatments for erectile dysfunction in patients with prostate cancer after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2001;88:58-62.
67. Guay AT, Perez JB, Velasquez E et al. Clinical experience with intraurethral alprostadil (MUSE) in the treatment of men with erectile dysfunction. A retrospective study. Medicated urethral system for erection. *Eur Urol* 2000;38:671-6.

68. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M et al. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicentre study. *Urology* 2000;55:109-13.
69. Lux M, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A et al. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol.* 2007; 177:262-6.
70. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2011; 38:217-25.
71. Tefilli MV, Dubocq F, Rajpurkar A et al. Assessment of psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis. *Urology* 1998;52:1106-12.
72. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G et al. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multiinstitutional study in 200 consecutive patients. *Eur Urol* 2000;37:50-5.
73. Carson CC. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J Urol* 2004;171:1611-4.
74. Wolter CE, Hellstrom WJG. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. *J Sexual Medicine* 2004;1:221-4.
75. NIH Consensus Development Panel On Impotence. *JAMA* 1999; 270: 83-90  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=407163> 12.10.2012
76. Rosenb RC, Riley A, Wagner G. The International Index Of Erectile Dysfunction(IIEF): A Multidimensional Scala For Assesment Of Erectile Dysfunction. *Urology* 1997; 49:822-9
77. Böger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atherosclerosis Supplements* 2003;4:1–3.
78. Cooke J, Dzau V. Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular disease. *Circulation* 1997;96:379–82.
79. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001;5:88–97
80. Cooke JP, Losordo DW. Nitric Oxide and angiogenesis. *Circulation* 2002;105:2133–5
81. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous anti atherogenic molecule? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1994;14: 653–5
82. Vallance P, Leone A, Calver A et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992;20:60–2
83. Rees DD, Palmer RM, Schulz R et al. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br. J.Pharmacol.* 1990;101:746–52
84. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1023-30
85. Ghosh SK, Woon KP, Kim S. Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain. Myelin basic protein and histon specific enzymes. *J BiolChem* 1988;263:19024-33.
86. Tran CTL, Leiper J M., Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements* 2003;4:33–40

87. M. Kemal Erbil, Yasemin Gülcan Kurt, Halil Yaman ve ark. Derleme: Asimetrik dimetilarginininin metabolizması ve klinik önemi Türk Biyokimya Dergisi 2012;37;99–105.[www.turkjbiochem.com/2012/099-105.pdf](http://www.turkjbiochem.com/2012/099-105.pdf). Erişim tarihi: 12.10.2012
88. Holven KB, Haugstad TS, Holm T et al. Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. *Br J Nutr.* 2003;89: 359–63
89. Jacobi J, Tsao PS. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation of limits? A systematic review. *Am J Nephrol* 2008; 28:224-37
90. Teerlink T. (2005) ADMA metabolism and clearance. *Vascular Medicine.*10:S73–81
91. Mcallister RJ, Parry H, Kimoto M, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *BrJ Pharmacol.* 1996,119:1533-40.
92. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. (1989) Purification and properties of a new enzyme: NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem.*264:10205–9
93. Murray-Rust J, Leiper J, McAlister M et al. Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Nat Struct Biol.* 2001;8:679–83
94. Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N et al. S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13527–32
95. Knipp M, Charnock JM, Garner CD et al. Structural and functional characterization of the Zn (II) site in dimethylargininase–1 (DDAH–1) from bovine brain. Zn (II) release activates DDAH–1. *J Biol Chem.* 2001;276:40449–56
96. Kielstein JT, Boher RH, Bode-Boger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;13(1):170-6
97. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Guldener C, et al. Handling of asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during endotoxaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2542-50.
98. Kielstein JT, Frolich JC, Haller H, et al. ADMA(asymmetric dimethylarginine): an atherosclerotic disease mediating agent in patients with renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(9):1742-1745
99. Zoccali C, Kielstein JT. Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(3):314-20
100. Vallance P, Leona A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339(8793):572-5
101. Cross JM, Donald A, Vallance PJ, et al. Dialysis improves endothelial function in humans. *Nephrol Dial transplan* 2001;16(9);1823-9



102. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:594-600
103. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis.* 2005;47:42–50
104. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7
105. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, et al. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J. Am. Soc. Neph.* 2005;16:2449–55
106. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Ozgurtas T et al. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation.* 2005;80(12):1660–6.
107. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003;4:41-51.
108. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol.* 1986;250:822-7.
109. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol.* 1996;271:1424-37
110. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med.* 2005; 10:11-7
111. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 1987;92:639-46
112. Lundman P, Eriksson MJ, Stühlinger M et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:111-6.
113. Achan V, Broadhead M, Malaki M, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1455-9.
114. Hori T, Matsubara T, Ishibari T, et al. Significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. *Circ J.* 2003;67:305-11.
115. Saitoh M, Osanai T, Kamada T, et al. High plasma level of asymmetric dimethyl arginine in patients with acutely exacerbated congestive heart failure: role in reduction of plasma nitric oxide level. *Heart Vessels.* 2003;18:177-82.
116. Valkonen VP, Tuomainen TP, Laaksonen R. DDAH gene and cardiovascular risk. *Vasc Med.* 2005;10:45-8.
117. Sydow K, Hornig B, Arakawa N, et al. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia : potential role of ADMA. *Vasc Med.* 9:93-101, 2004.
118. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Shnawa N, et al. Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and

macroangiopathy in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabet Med* 2007;24:81-6.

119. Asagami T, Abbasi F, Stuelinger M, et al. Metformin treatment lowers asymmetric dimethyl arginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2002;51:843-6.
120. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, et al. Relationship between obesity, smoking and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, ADMA. *Metabolism*. 2004;53:1574-9.
121. Marliss EB, Chevalier S, Gougeon R et al. Elevations of plasma methylarginines in obesity and ageing are related to insulin sensitivity and rates of protein turnover. *Diabetologia* . 2006;21:1-9.
122. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:1377–83.
123. Valtonen P, Karppi J, Nyssönen K, et al. HPLC method and commercial ELISA assay for asymmetric dimethylarginine (ADMA) determination in human serum. *J Chrom B*. 2005;828:97–102.
124. Valkonen VP, Pääkkönen H, Salonen JT et al Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001;358:2127–8.
125. Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I. Effects Of Chronic Renal Failure On Hypothalamo-Pituitary-Testicular Axis Function And Fertility In Rats. *Int J Urol*. 1996;3(6):484-90.
126. Sydow K, Hornig B, Arakawa N, et al. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia : potential role of ADMA. *Vasc Med*. 2004;9:93-101.
127. Kielstein JT, Stefanie Mb, Frölich JC, et al. Asymmetric Dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation*. 2003;107:1891-9.
128. Laumann EO, Paik A, Rosen RC, Sexual dysfunction in the United States prevalence and predictors, *JAMA*. 1999;281:537-44
129. Rodger RS, Fletcher K, Dewar JH. Prevalence and pathogenesis in one hundred uremic men. *Uremia Invest*. 1984;8:89-96.
130. Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Mahran AM, et al. Erectile dysfunction in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis in Egypt. *Int J Impot Res*. 2005;17:180-5.
131. Naya Y, Soh J, Ochiai A, et al. Significant decrease of the International Index of Erectile Function in male renal failure patients treated with hemodialysis. *Int J Impot Res*. 2002;14:172-7.

## EK-1 Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Form (International Index of Erectile Function, IIEF)

Aşağıdaki sorular, ereksiyon (sertleşme) sorununuzun cinsel hayatınıza son 4 hafta içindeki etkilerini sorgulamaktadır. Sorulara, durumunuzu en net açıklayan şekilde cevap vermeniz, size yardım şansımızı artıracaktır. Her soruyu şıklardan birinin yanındaki kutuyu işaretleyerek cevaplayın. Hangi cevabı seçeceğinizi konusunda kararsız kalırsanız, size en uygun gelen cevabı işaretleyin. Bu ankete verilen cevaplar yalnızca doktorunuz tarafından değerlendirilecektir.

Bu sorularda yer alan bazı terimler aşağıdaki anlamlarda kullanılmıştır:

\* Cinsel ilişki: Eşin haznesine (vajinasına) giriş (duhul)

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

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

\*\*\*\* Cinsel uyarılma: Sevişme, erotik resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz\*\* sırasında peniste sertleşme ne sıklıkla oldu? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

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

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

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

3, 4 ve 5. sorular cinsel ilişki\* esnasındaki sertleşmeyle ilgilidir.

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

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

4. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler\* sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

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

5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri\* tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

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

6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki\* girişiminde buldunuz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

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

7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki\* girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

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

8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden\* ne kadar zevk aldınız? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

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

9. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılma\*\*\*\* veya cinsel ilişki\* sırasında ne sıklıkla boşaldınız\*\*\*? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

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

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

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

11 ve 12. sorular cinsel istekle ilgilidir. Cinsel istek, herhangi bir cinsel uyarılma karşısında veya bu olmaksızın cinsel ilişki veya elle doyum isteği uyanmasıdır.

11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duydunuz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

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

12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Çok az veya hiç yok	1
Az	2
Orta	3
Fazla	4
Çok fazla	5

13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınızın genel olarak ne kadar tatminkardı? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Hiç tatminkar değildi	1
Pek tatminkar değildi	2
Ne tatminkardı ne de değildi	3
Orta derecede tatminkardı	4
Çok tatminkardı	5

14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz\* ne kadar tatminkardı? Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Hiç tatminkar değildi	1
Pek tatminkar değildi	2
Ne tatminkardı ne de değildi	3
Orta derecede tatminkardı	4
Çok tatminkardı	5

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

Çok az	1
Az	2
Orta derecede	3
Tama yakın	4
Tam	5

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve bir ürolog olarak yetişmemde büyük katkıları olan tez danışmanım Prof.Dr.Hakan Kılıçarslan' a ve değerli hocalarım Prof.Dr.İsmet Yavaşcaoğlu, Doç.Dr.Hakan Vuruşkan ve Doç.Dr.Yakup Kordan' a

Üroloji asistanları, hemşire ve personeline,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Nefroloji, Genel Cerrahi, Anestezi ve Reanimasyon, Acil Tıp ve Çocuk Cerrahisi hocalarına,

Çalışmam süresinde desteklerini esirgemeyen Nefroloji ve Biyokimya bilim dallarına,

Öncelikle iyi bir insan daha sonra iyi bir doktor olarak yetişmem için tüm hayatım boyunca ellerinden geleni çok fazlasıyla yapan sevgili anneme, babama ve biricik kızkardeşime,

Ömrümün en güzel ve en özel hediyesi olan, her zaman yanımda olup bana destek veren; kendisiyle gurur ve mutluluk duyduğum eşim Pınar Gökçen' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

Doğum yeri ve tarihi: Krefeld/ALMANYA - 20.10.1980

İlkokul: 1986 - 1991 Özel Yükseliş Koleji - Ankara

Ortaokul: 1991 - 1994 Özel Yükseliş Koleji - Ankara

Lise: 1994 - 1997 Özel Yüce Fen Lisesi - Ankara

Üniversite: 1997-2006 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzmanlık: Mayıs 2007 - Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji

Anabilim Dalı' nda araştırma görevlisi olarak göreve devam etmekteyim.