



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**EREKTİL DİSFONKSİYON TANILI
HASTALARDA SERUM STWEAK
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayberk İPLİKÇİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ocak 2024
İSTANBUL**



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**EREKTİL DİSFONKSİYON TANILI
HASTALARDA SERUM STWEAK
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayberk İPLİKÇİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Asif YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI YARDIMCISI
Doç. Dr. Özgür EFİLOĞLU

Ocak 2024
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği'nde Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ayberk İplikçi'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “Eretil disfonksiyon tanılı hastalarda serum sTWEAK düzeylerinin değerlendirilmesi” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Asif Yıldırım
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

.....

Tez Danışmanı Yardımcısı:

Doç. Dr. Özgür Efilolu
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi
Üroloji Kliniği

.....

Üyeler:

Doç. Dr. Ahmet Tahra
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

.....

Prof. Dr. Metin İshak Öztürk
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Üroloji Anabilim Dalı

.....

Tez Savunma Tarihi: 18.01.2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“EREKTİL DİSFONKSİYON TANILI HASTALARDA SERUM STWEAK DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ayberk İPLİKÇİ,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2024

Dr. Ayberk İPLİKÇİ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
- Bu çalışma daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında, verilerin elde edilmesi ve değerlendirilmesinde Doç. Dr. Özgür EFİLOĞLU; laboratuvar sonuçlarının analizinde Dr. Öğr. Üyesi Hayriye ERMAN ve Dr. Ahmad KADO; çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi ve son halinin yazılması konusunda Prof. Dr. Asıf YILDIRIM ve Doç. Dr. Özgür EFİLOĞLU katkı sağlamıştır. Her birine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayberk İPLİKÇİ

TEŞEKKÜR

Kliniğimize çok emek veren, beraber çalıştığı tüm insanlara her türlü imkanı sağlamaya çalışan, yardımsever, paylaşımcı, çalışkan kişiliği ve cerrahi becerisi ile hep örnek aldığım hocam Prof. Dr. Asıf YILDIRIM'a,

Birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum hocam Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya,

Beraber olduğumuz süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Bülent EROL, Prof. Dr. Ramazan Gökhan ATIŞ, Prof. Dr. Selçuk SILAY, Doç. Dr. Mefnun ÇULPAN, Doç. Dr. Ahmet TAHRA, Doç. Dr. Mehmet Çağlar ÇAKICI, Doç. Dr. Turgay TURAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bana yol gösteren, tez çalışmamın her aşamasında sabrını ve desteğini benden esirgemeyen Doç. Dr. Özgür EFİLOĞLU'na,

Eğitimimde emeği geçen, deneyimlerinden faydalandığım ve beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim abilerim merhum Op. Dr. Ziya ÜNLÜSOY, Op. Dr. Erol PELTEKOĞLU, Op. Dr. Ömer Faruk MEMİŞ, Op. Dr. Osman Fatih URAL, Op. Dr. Utku SARİ, Op. Dr. Özgür ARIKAN, Op. Dr. Ahmet KELEŞ'e,

Asistanlığım boyunca sıcak ve samimi çalışma ortamını paylaştığım kendilerinden çok şey öğrendiğim abilerim Doç. Dr. Onur DANACIOĞLU, Op. Dr. Furkan ŞENDOĞAN, Op. Dr. Taha UÇAR, Op. Dr. Hüseyin Özgür KAZAN, Op. Dr. Kenan TOPRAK, Op. Dr. Ferhat KESER'e,

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, asistanlık gibi zor bir süreçte beraber olduğum, her zaman desteklerini hissettiğim başta Op. Dr. Muhammet ÇİÇEK ve Op. Dr. Mustafa Kaan AKALIN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezime yaptıkları katkılar nedeniyle Dr. Öğr. Üyesi Hayriye ERMAN ve Dr. Ahmad KADO'ya,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, yardımları ile zorlukları kolay kılan başta Mehmet BİLİCİ ve Ferdi KALYONCU olmak üzere tüm hemşire, sekreter ve personellerimize;

Benim için her türlü fedakarlığı yapan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim aileme,

Tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğim, her zaman yanımda olan sevgili eşim Uzm. Dr. Büşra İPLİKÇİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayberk İPLİKÇİ



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PENİL EREKSİYON FİZYOLOJİSİ	2
2.1.1. Ereksiyon moleküler fizyolojisi	2
2.1.1.1. Penil düz kas kontraksiyonu ve hücre içi mekanizmalar.....	2
2.1.1.2. Penil düz kas gevşemesi	3
2.1.1.3. Nitrik oksit (NO) ve çözünebilir guanilat siklaz (cGC) - siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu	3
2.1.1.4. Siklik adenozin monofosfat (cAMP) yolu.....	3
2.2. EREKTİL DİSFONKSİYON	5
2.2.1. Risk faktörleri	5
2.2.2. Patofizyoloji	6
2.2.3. Tanısal değerlendirme	7
2.2.3.1. Anamnez.....	7
2.2.3.2. Fizik muayene ve laboratuvar testleri.....	8
2.2.3.3. Kardiyovasküler sistem ve cinsel aktivite: Risk altındaki hasta	8
2.2.3.4. Tanısal değerlendirme (ileri inceleme).....	10
2.2.3.5. Psikopatolojik ve psikososyal değerlendirme.....	11
2.2.4. Tedavi.....	11
2.2.4.1. Hasta eğitimi	11
2.2.4.2. Tedavi seçenekleri	12
2.2.4.3. Takip.....	14

2.3. BİYOBELİRTEÇ KAVRAMI, ATEROSKLEROZ VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ BENZERİ APOPTOZUN ZAYIF İNDÜKLEYİCİSİ (TWEAK).....	14
2.3.1. Biyobelirteç kavramı.....	14
2.3.2. Ateroskleroz ve biyobelirteçleri.....	15
2.3.3. Tümör nekroz faktörü benzeri apoptozun zayıf indükleyicisi (TWEAK).....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. SERUM STWEAK SEVİYELERİNİN ÖLÇÜMÜ.....	22
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. EREKTİL DİSFONKSİYON VARLIĞINA GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR.....	25
4.2. EREKTİL DİSFONKSİYON ŞİDDETİNE GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR.....	31
4.3. EREKTİL DİSFONKSİYON SÜRESİNE GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	37
5.1. EREKTİL DİSFONKSİYON PREVALANSI VE TANIDA KULLANILAN IIEF-EF KESTİRİM SKORU.....	37
5.2. EREKTİL DİSFONKSİYON İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	38
5.3. EREKTİL DİSFONKSİYON İÇİN BİYOBELİRTEÇ ARAYIŞLARI.....	39
5.4. TWEAK VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ.....	41
5.5. LİMİTASYONLAR.....	42
6. SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	55
EK 1: ETİK KURUL ONAYI.....	55
EK 2: IIEF-15 FORMU.....	57
EK 3: BECK DEPRESYON ENVANTERİ.....	61
EK 4: KATILIMCI ONAM FORMU.....	64
EK 5: İNTİHAL RAPORU.....	65

KISALTMALAR

5-ARI	5 α -redüktaz inhibitörü
AC	adenilat siklaz
BDE	Beck Depresyon Envanteri
Biyobelirteç	biyolojik belirteç
BoNT-A	Botulinum Nörotoksin A
cAMP	siklik adenosin monofosfat
cGC	çözünebilir guanilat siklaz
cGK1	cGMP bağımlı protein kinaz tip 1
cGMP	siklik guanosin monofosfat
Cİ	cinsel istek
CM	cinsel memnuniyet
CRP	C-reaktif protein
DM	diyabetes mellitus
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
ED	erektil disfonksiyon
EF	erektil fonksiyon
EGF	epidermal büyüme faktörü
eGFR	tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESH	eritrosit sedimentasyon hızı
EST	egzersiz stres testi
FSH	folikül stimulan hormon
GA	güven aralığı
GM	genel memnuniyet
GnRH	gonadotropin salıcı hormon
HDL	yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HGB	hemoglobin
HT	hipertansiyon
ICAM-1	interselüler adezyon molekülü-1
IFN- γ	interferon gama
IIEF	Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi
IL-10	interlökin-10

IL-6	interlökin-6
IL-8	interlökin-8
KAH.....	koroner arter hastalığı
KBY	kronik böbrek yetmezliği
KKY	konjestif kalp yetmezliği
KVH.....	kardiyovasküler hastalık
KYA.....	koroner yavaş akım
LDL.....	düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LH	luteinleştirici hormon
Maks.....	maksimum
MAPK.....	mitojenle aktifleşen protein kinaz
MCP-1.....	monosit kemoatraktan protein-1
MetS.....	metabolik sendrom
MI.....	miyokard infarktüsü
Min.....	minimum
MMP-1	matriks metalloproteinaz-1
NFκB.....	nükleer faktör kappa-β
NK.....	doğal katil
NLR	nötrofil lenfosit oranı
NO.....	nitrik oksit
NYHA.....	New York Kalp Cemiyeti
Oİ	orgazmik işlev
Ort.....	ortalama
p/y	paket/yıl
PDE-5.....	fosfodiesteraz tip 5
PGE	prostaglandin-E
PKA	protein kinaz A
PRP	trombositten zengin plazma
RANTES.....	normal T hücresinde eksprese ve sekrete edilen, aktivasyonla düzenlenen
RP.....	radikal prostatektomi
sCD163	çözünür CD163
SIVD	sol ventrikül disfonksiyonu
Ss.....	standart sapma

sT3	serbest triiyodotironin
sT4	serbest tiroksin
sTWEAK	����nebilir TWEAK
TGF- �.....	transforme edici büyüme faktörü-beta
TNF	tümör nekroz faktörü
TRAF	TNFR ile ilişkili faktör
TSH.....	tiroid stimülan hormon
TWEAK.....	TNF benzeri apoptozun zayıf indükleyicisi
USG	ultrasonografi
VCAM	vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	vasküler endotelyal büyüme faktörü
VIP	vazoaktif intestinal polipeptid
VK�	vücut kitle indeksi
VWF.....	von Willebrand faktör
WBC	lökosit

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Eretil disfonksiyonun patofizyolojisi	6
Tablo 2.2:	ED için spesifik tanısal testler ve endikasyonları	11
Tablo 3.1:	Çalışmanın dışlama kriterleri	21
Tablo 4.1:	Katılımcıların demografik verileri ve tanımlayıcı özellikleri	24
Tablo 4.2:	ED varlığına göre demografik ve tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması	26
Tablo 4.3:	ED varlığına göre BDE ve IIEF skorlarının karşılaştırılması	26
Tablo 4.4:	ED varlığına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.5:	Eretil disfonksiyonu öngörmede sTWEAK, ESH, prolaktin ve ROC eğrisi sonuçları	28
Tablo 4.6:	Eretil disfonksiyon'a etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi	30
Tablo 4.7:	ED şiddetine göre demografik ve tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması	31
Tablo 4.8:	ED şiddetine göre BDE ve IIEF skorlarının karşılaştırılması	33
Tablo 4.9:	ED şiddetine göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.10:	ED süresine göre BDE puanı ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Penil düz kas kontraksiyonu	4
Şekil 2.2:	Penil düz kas gevşemesi.....	4
Şekil 2.3:	ED'li hastalarda tanısal değerlendirme (temel inceleme).....	7
Şekil 2.4:	Kardiyak risk sınıflaması (2. ve 3. Princeton Konsensusu'na göre)	9
Şekil 2.5:	Kardiyak riske göre cinsel aktivite düzeyini belirlemek için tedavi algoritması (3. Princeton Konsensusu'na göre).....	10
Şekil 2.6:	TWEAK'in yapısı ve reseptörleri.....	17
Şekil 2.7:	TWEAK/Fn14/CD163 yolağının kardiyovasküler hastalıklardaki etkisi	19
Şekil 2.8:	TWEAK/Fn14 aksının blokajı ya da uyarılması.....	20
Şekil 4.1:	Erektile disfonksiyon sürelerinin dağılımı.....	25
Şekil 4.2:	Erektile disfonksiyon düzeylerinin dağılımı.....	25
Şekil 4.3:	ED varlığını öngörmekte sTWEAK düzeylerinin ROC eğrisi.....	29
Şekil 4.4:	ED varlığını öngörmekte sTWEAK, sedimentasyon, prolaktin düzeylerinin ROC eğrisi	30

ÖZET

EREKTİL DİSFONKSİYON TANILI HASTALARDA SERUM sTWEAK DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çözünür tümör nekroz faktörü benzeri apoptozun zayıf indükleyicisi (sTWEAK) inflamatuvar ve aterosjenik reaksiyonları modüle eden bir sitokindir. Kronik inflamatuvar süreçte gelişen aterosklerozun bir sonucu olan erektil disfonksiyon (ED) ile ilişkisi bugüne kadar hiç araştırılmamıştır. Bu çalışmada serumdaki sTWEAK düzeylerinin ED için potansiyel bir öngörücü faktör olarak rolünü incelemek amaçlandı.

Çalışma Eylül 2021 - Eylül 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. ED tanısı koymak ve ED'nin şiddetini değerlendirmek amacıyla Uluslararası Erektıl Fonksiyon İndeksi erektil fonksiyon (IIEF-EF) skoru kullanıldı. En az altı aydır ED şikayeti (IIEF-EF skoru <22) olan, bu nedenle androloji polikliniğe başvuran, 30 - 70 yaş arası erkekler (n=90) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu (n=90) sağlıklı, cinsel açıdan aktif, IIEF-EF skoru ≥ 22 olan heteroseksüel erkeklerden oluşturuldu. Depresyon durumu 21 maddelik kendi kendine uygulanan bir anket olan Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile ölçüldü. Tam kan sayımı, biyokimyasal analiz ve hormonal değerlendirme için kan örnekleri alındı. Koroner arter hastalığı, kontrolsüz diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği, şiddetli depresyon, malignite gibi önemli sistemik hastalığı olan ve endokrinolojik hastalık tanısı alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalarda daha yüksek düzeyde ($p=0,001$) saptanan sTWEAK; hastalığın şiddeti ($p=0,001$) ve süresi ($p=0,001$) ile de arttı. Sağlıklı katılımcıların BDE puanı ($p=0,001$), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ($p=0,001$) ve prolaktin düzeyi ($p=0,035$) daha düşüktü. ROC eğrisi ile yapılan analiz ED'yi öngörmeye sTWEAK için eğri altında kalan alanın iyi olduğunu gösterdi (0,776 (%95 GA 0,708 – 0,844), $p=0,001$). Optimal eşik düzeyi 5,41 ng/ml (%71,1 duyarlılık ve %71,1 özgüllük) olarak belirlendi. Multivariate analiz sonucuna göre DM, BDE puanı, sTWEAK, prolaktin ve ESH; ED için bağımsız risk faktörleriydi.

Bugüne kadar ED ile sTWEAK arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. sTWEAK düzeyleri ile hastalığın şiddeti ve süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya çıkardık. Bu bulgulardan yola çıkarak sTWEAK'ın ED riskinin değerlendirilmesinde inflamatuvar bir belirteç olarak değerli olabileceğini ve ED etiyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın sonuçlarının ED fizyopatolojisi ile ilişkili yolakların aydınlatılması ve potansiyel tedavi stratejileri geliştirilmesi açısından yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: biyobelirteç, erektil disfonksiyon, sTWEAK



ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM sTWEAK LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ERECTILE DYSFUNCTION

The soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) is a cytokine that modulates inflammatory and atherogenic reactions. To date, its relationship with erectile dysfunction (ED), which is a consequence of atherosclerosis developing in the chronic inflammatory process, has not been investigated. In this study, we aimed to evaluate the role of sTWEAK levels in serum as a potential predictive factor for ED.

The study was conducted between September 2021 and September 2023. The International Index of Erectile Function (IIEF-EF) score was used to diagnose ED and evaluate the severity of ED. Men (n=90) between the ages of 30 and 70, who had ED complaints (IIEF-EF score <22) for at least six months and who applied to the andrology outpatient clinic for this reason, were included in the study. The control group (n=90) consisted of healthy, sexually active, heterosexual men with an IIEF-EF score ≥ 22 . Depression status was measured with the Beck Depression Inventory (BDI), a 21-item self-administered questionnaire. Blood samples were collected for complete blood count, biochemical analysis and hormonal assessment. Men with serious systemic diseases such as uncontrolled diabetes mellitus (DM), coronary artery disease, chronic renal failure, severe depression, malignancy, or diagnosed with endocrinological diseases were excluded.

sTWEAK, which was detected at higher levels in patients ($p=0,001$), also increased with the severity ($p=0,001$) and duration ($p=0,001$) of the disease. BDI score ($p=0,001$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p=0,001$) and prolactin level ($p=0,035$) were lower in healthy participants. Analysis with ROC curve demonstrated good area under curve value for sTWEAK (0,776 (95% CI 0,708 – 0,844), $p=0,001$) in predicting ED. Optimal threshold level was determined as 5,41 ng/ml (71,1% sensitivity and 71,1% specificity). According to

the results of multivariate analysis, DM, BDI score, sTWEAK, prolactin and ESR were independent risk factors for ED.

To date, there is no study investigating the relationship between ED and sTWEAK. We revealed that there is a significant relationship between sTWEAK levels and both the severity and duration of the disease. Based on these findings, we think that sTWEAK may be valuable as an inflammatory marker in the evaluation of ED risk and may play an important role in the etiology of ED. We believe that the results of our study will be guiding in terms of elucidating the pathways associated with the pathophysiology of ED and developing potential treatment strategies.

Keywords: biomarker, erectile dysfunction, sTWEAK



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erektile disfonksiyon (ED) tatmin edici bir cinsel ilişki için yeterli penil ereksiyona ulaşamama veya bu ereksiyonun sürdürülememesi olarak tanımlanır ve sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur (1). ED tanısı çoğu zaman tıbbi ve cinsel öykü temel alınarak konur, ileri tanısal incelemeler genellikle invazivdir ve pratik olmaması nedeniyle nadiren kullanılır. Aterosklerozun erken belirtileri erektil dokularda ortaya çıkabilir (2). ED patofizyolojisinin ayrıntılı olarak ortaya konması; önleyici stratejiler ve tedavi yöntemleri geliştirilmesi bakımından önem taşır.

Biyolojik belirteçler (biyobelirteçler) normal ya da patolojik süreçlerin veya terapötik bir ajana karşı gelişen yanıtların göstergesi olarak kullanılabilen moleküllerdir. Nesnel olarak ölçülebilmelidir ve seviyeleri hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermelidir (3). ED için bugüne kadar tanımlanan belirteçler bu ölçütlerin tamamını karşılamamaktadır. Bu nedenle ED'nin tanı aşamasında ve izleminde yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

İnflamasyon ve ateroskleroz patogeneğinde önemi ortaya koyulan tümör nekroz faktörü (TNF) benzeri apoptozun zayıf indükleyicisi (TWEAK, tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), TNF ailesinden tip 2 transmembran glikoproteinidir (4). TWEAK'ın hücre büyümesi, anjiyogenez, doku yapım-yıkımının düzenlenmesi, proinflatuvar salınımının uyarılması gibi çeşitli işlevleri mevcuttur (5). Kardiyovasküler hastalıkların (KVH), çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir (6–8). TWEAK; endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili olduğundan son yıllarda KVH için bir risk belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir (9).

Kronik inflamatuvar süreçte gelişen aterosklerozun bir sonucu olan ED ile TWEAK yolağı arasındaki ilişki bugüne kadar hiç araştırılmamıştır. Bu çalışmada serumdaki çözünür TWEAK (sTWEAK) düzeylerinin ED için potansiyel bir öngörücü faktör olarak rolünü ve hastalık şiddeti ile olan ilişkisini uygun hasta ve sağlıklı kontrol gruplarını kıyaslayarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PENİL EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Penil ereksiyon; sinirlerin, damarların ve sinüzoidleri kaplayan endotelyumun dahil olduğu kompleks bir sürecin sonunda gerçekleşir. Flask peniste; arter, arteriyol ve sinüzoidlerde düz kaslar kontrakte durumdadır. Cinsel uyarı sonucu nörotransmitter salınımı ile düz kaslarda gevşeme mekanizmaları aktifleşmekte ve arterler, arteriyoller ve sinüzoidlerde dilatasyon gerçekleşmektedir; bunun sonucunda penis kan akımında artış olmaktadır. Subtunikal venöz pleksusun, tunika albuginea ve dilate olmuş sinüzoidler arasında sıkışması ile de venöz akım yavaşlayarak, kavernözal dokulardaki kan sinüzoidlere hapsolmaktadır. Tunika albugineanın maksimum gerime ulaşması, venöz basıyı giderek arttırarak tama yakın obstrüksiyon oluşturmaktadır. İskiokavernöz kasın kasılması ile basınç daha da artar (>100 mm Hg) ve rijid ereksiyon sağlanmış olur (tümesans fazı). Rijid ereksiyon fazından sonra ya erektile uyarının sona ermesi ya da ejakülasyon ile düz kaslarda kasılma başlar ve önce geçici bir basınç artışı olmaktadır. Sonrasında intrakavernözal basınç azalması ile venöz kompresyon çözülmekte ve venöz akımın tama yakın bir oranda sistemik dolaşıma tekrar dönmesi sonrası detümesans sağlanmaktadır (10–12).

2.1.1. Ereksiyon moleküler fizyolojisi

2.1.1.1. Penil düz kas kontraksiyonu ve hücre içi mekanizmalar

Penil düz kas tonusu; hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonu ve hücrenin kalsiyumun kontraktile etkisine olan duyarlılığı ile kontrol edilir. Nörotransmitterler tarafından penil düz kası aktive edildiğinde hücre içi serbest serum kalsiyum konsantrasyonu artmaktadır. Kalsiyum düzeyindeki artış fosfolipaz C ve inozitol trifosfat gibi sinyal mekanizmalarının aktivasyonuna sekonder olarak gerçekleşir. Kalsiyum kalmodulin bağımlı miyozin hafif zincir kinaz'ın aktivasyonu gerçekleşir ve düz kas kontraksiyonu başlar (13,14) (Şekil 2.1).

2.1.1.2. Penil düz kas gevşemesi

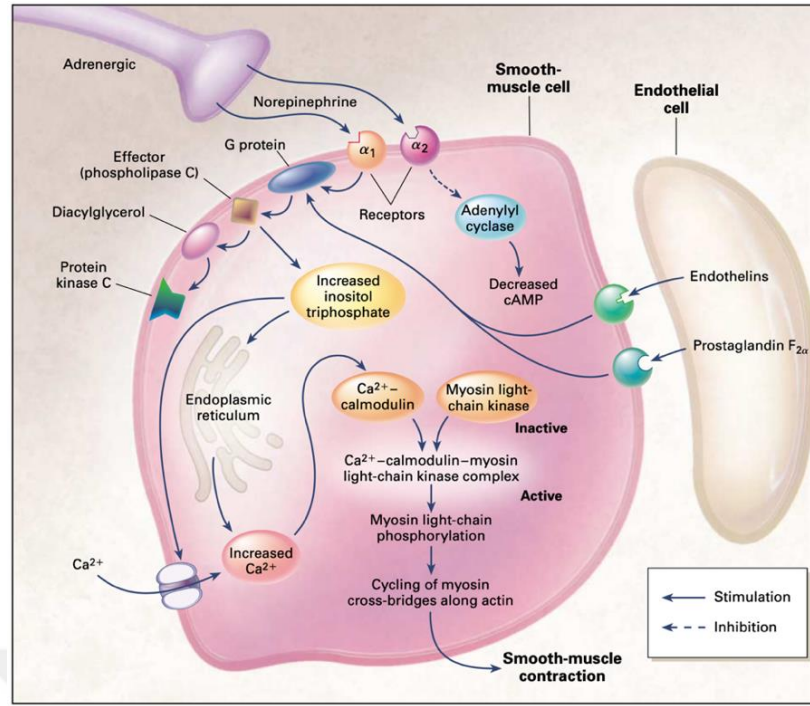
Ereksiyonda ilk olay penil arterlerin dilatasyonudur ve sonucunda intrakavernözal basınç artar. Takiben trabeküler düz kas gevşer. Düz kas gevşemesi sarkoplazmadaki serbest kalsiyumun azalması sonucudur ve kalmodulin hafif zincir kinazlardan ayrılarak onu inaktive eder. Miyozinin aktin flamanından ayrılması kas gevşemesi ile sonuçlanır (15). Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düz kas gevşemesinin ikinci habercileridir ve kendilerine bağlı protein kinazları aktive ederler. Bunun sonucunda potasyum kanalları açılarak hiperpolarizasyon gerçekleşir. Hücre içi kalsiyum endoplazmik retikulumda depolanır. Sitozolik kalsiyum düzeyi azalır ve düz kas gevşer (Şekil 2.2).

2.1.1.3. Nitrik oksit (NO) ve çözünebilir guanilat siklaz (cGC) - siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu

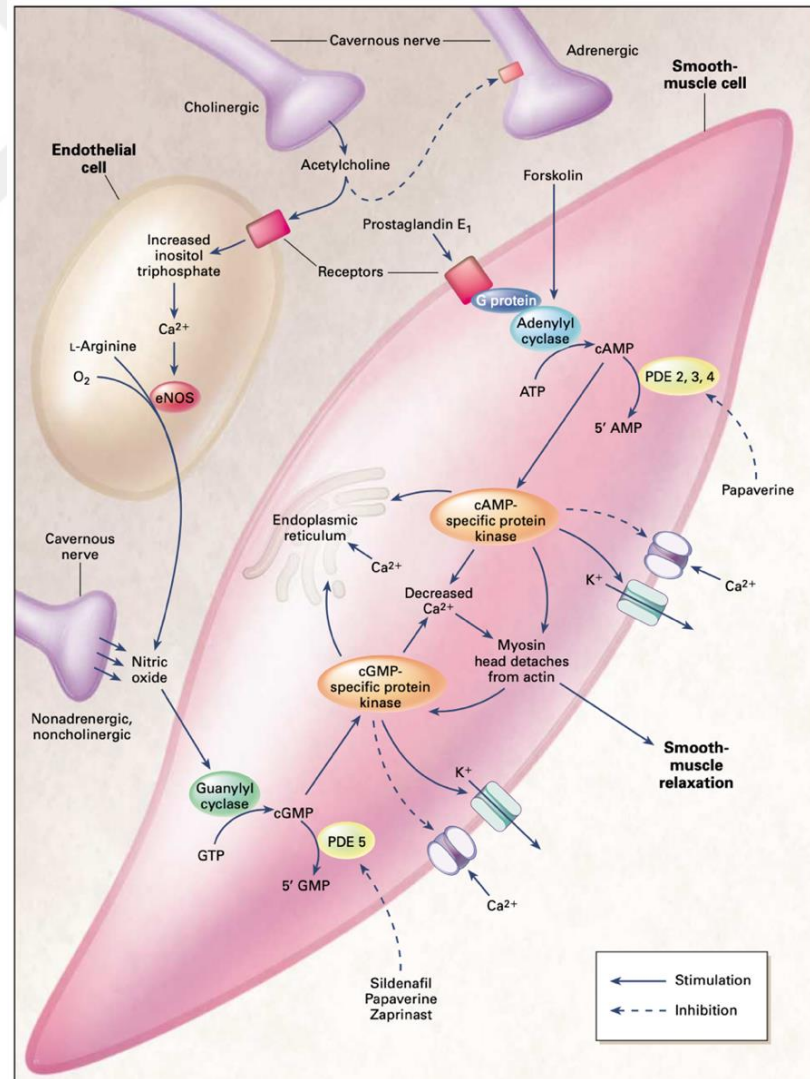
NO hücre içinde spesifik bir reseptöre bağlı değildir ve bu açıdan diğer nörotransmitterlerden farklıdır. Sitoplazmada bulunan cGC'yi hedefleyerek hücre membranından geçer. NO'nin cGC'a bağlanması ile aktivasyon gerçekleşir. Aktive olan cGC, guanosin-5'-trifosfatın (GTP), guanosin-3', 5' siklik monofosfata (cGMP) dönüşümünü sağlar. Böylece NO stimülasyonu olduğunda hücre içi cGMP konsantrasyonları artar ve cGMP bağımlı protein kinaz tip 1'in (cGK1=Protein kinaz G=PKG) aktivasyonu sağlanır. Aktif cGK1'in iyon kanalları üzerine etkisi, hücre içi kalsiyum deposu olan endoplazmik retikulumdaki çeşitli reseptörler üzerine etkisi ve Rho-kinaz gibi kalsiyum duyarlı yolların inhibisyonu ile oluşan membran hiperpolarizasyonu sayesinde düz kas gevşemesi meydana gelir (16). cGMP, fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) tarafından inaktif GMP'ye metabolize olmaktadır. NO ile sinir stimülasyonu korpus kavernozumda hücre içi cGMP düzeylerinde artışa neden olmaktadır (17).

2.1.1.4. Siklik adenozin monofosfat (cAMP) yolu

Otonomik sinirlerdeki vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), düz kas tarafından sentezlene prostaglandin-E (PGE1 ve PGE2) ve katekolaminler cAMP oluşumunu katalize eden adenilat siklazin (AC) aktivasyonuna neden olmaktadır (18). cAMP, daha sonra cGK1'le benzer etkilere sahip protein kinaz A'yı (PKA) uyarmaktadır. AC-cGMP yolu ereksiyonda rol oynar, ekzojen olarak uyarılması (ED tedavisi için PG-E1 uygulaması gibi) penil düz kas gevşemesinde etkili olduğunu göstermektedir (19).



Şekil 2.1: Penil düz kas kontraksiyonu (20)



Şekil 2.2: Penil düz kas gevşemesi (20)

2.2. EREKTİL DİSFONKSİYON

Ereksiyon hormonal, nörolojik ve vasküler olayların entegrasyonunu içeren fizyolojik bir süreçtir. Erektile disfonksiyon, tatmin edici bir cinsel ilişkiye izin verecek yeterli ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanmaktadır (21). ED psikososyal sağlığı etkileyebilir, hastaların ve partnerlerinin hayat kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (1,22). ED varlığının miyokard enfarktüsü (MI), serebrovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölümler de dahil olmak üzere gelecekteki KVVH riskini arttırdığı ve kardiyovasküler mortalite riskinde artışa yol açtığı kanıtlanmıştır (23). Bu nedenle ED, koroner arter hastalığı (KAH) ve periferik vasküler hastalığın erken bir belirtisi olabilir (24,25). Bir maliyet analizi çalışması ED ile başvuran erkeklerin KVVH açısından taranmasının hem KVVH hem de ED'nin önlenmesi için uygun olduğunu ve önemli maliyet tasarrufu sağladığını göstermiştir (26).

ED etiyolojiye göre üç gruba ayrılır: organik, psikojenik ve karma. Ancak çoğu vakanın aslında karma etiyolojiye sahip olması nedeniyle bu sınıflandırma dikkatli kullanılmalıdır. Bu nedenle “birincil organik” veya “birincil psikojenik” terimlerinin kullanılması önerilmiştir (27).

2.2.1. Risk faktörleri

Erektile disfonksiyon; yaş, diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT), KVVH, vücut kitle indeksi (VKİ), metabolik sendrom (MetS), hiperhomosisteinemi, sedanter yaşam tarzı ve sigara içme (elektronik sigara da dahil) gibi değiştirilemez ve değiştirilebilir ortak risk faktörleriyle ilişkilidir (22,24,28,29). ED'ye neden olan ilaçlar arasında tiyazid diüretikler, β -blokerler (nebivolol hariç), psikotropolar yer alır (24,30,31). Atriyal fibrilasyon, hipertiroidizm, D vitamini eksikliği, hiperürisemi, folik asit eksikliği, depresyon, anksiyete bozukluğu, kronik böbrek yetmezliği (KBY), romatizmal hastalık, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, migren, inflamatuvar barsak hastalığı da risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (32–41). Mevcut veriler ED ile hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi arasında açık bir ilişki olduğunu göstermemiştir (42). Daha ileri epidemiyolojik çalışmalar uyku bozuklukları, obstrüktif uyku apne, gut artriti, ankilozan spondilit, kronik yorgunluk sendromu, alerjik rinit ve spina bifida gibi ED ile ilişkili diğer potansiyel risk faktörlerini de göstermiştir (27). ED sıklıkla diğer ürolojik hastalık ve girişimlerle de ilişkilidir. Alt üriner sistem semptomları; yaş, eşlik eden hastalıklar ve yaşam tarzı faktörlerinden bağımsız olarak cinsel işlev bozukluğuna yol açabilir (43).

2.2.2. Patofizyoloji

ED'nin patofizyolojisi vaskülojenik, nörojenik, anatomik, hormonal, ilaca bağlı ve/veya psikojenik olabilir (44) (Tablo 2.1). Çoğu durumda ED birden fazla faktörle ilişkilidir ve her zaman olmasa da sıklıkla psikojenik bir bileşeni vardır.

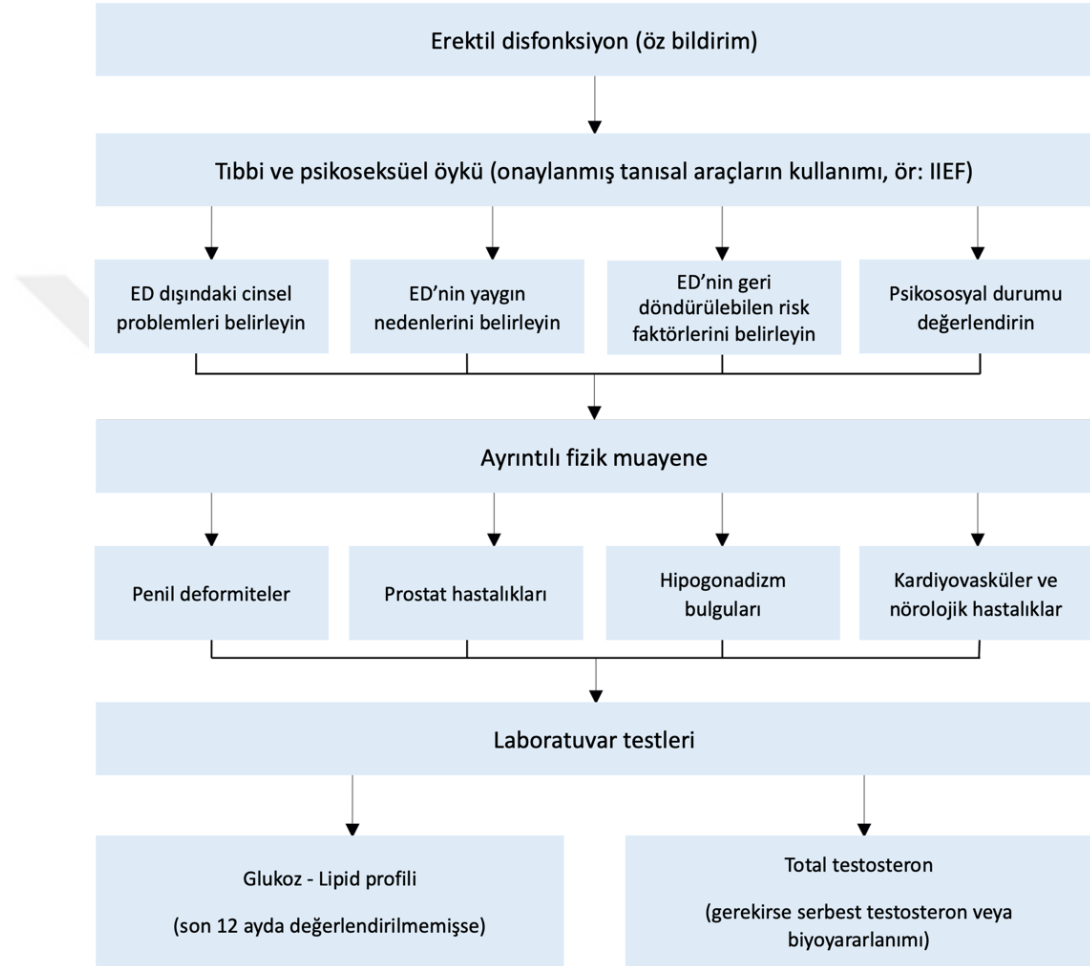
Tablo 2.1: Erektile disfonksiyonun patofizyolojisi (27)

Vaskülojenik Tütün ürünlerinin kullanımı Sedanter yaşam tarzı Obezite Kardiyovasküler hastalıklar Tip 1 ve 2 diyabetes mellitus, hiperlipidemi, metabolik sendrom, hiperhomosisteinemi Majör pelvik cerrahi ya da radyoterapi
Nörojenik Santral nedenler Dejeneratif hastalıklar Spinal kord travma veya hastalıkları İnme Santral sinir sistemi tümörleri Periferik nedenler Tip 1 ve 2 diyabetes mellitus Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği Polinöropati Cerrahi veya radyoterapi Üretra cerrahisi
Anatomik veya yapısal Hipospadias, epispadias, mikropenis Fimozis Peyronie hastalığı Penis kanseri ve dış genital alanın diğer maligniteleri
Hormonal Diyabetes mellitus, metabolik sendrom Hipogonadizm Hipertiroidizm Hiper ve hipokortizolizm Panhipopituitarizm ve multipl endokrin bozukluklar
Mikst patofizyolojik yollar Kronik sistemik hastalıklar (örn: diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer bozuklukları, hiperürisemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatizmal hastalık) Psöriyazis, ankilozan spondilit, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik periodontitis, glaukom, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, alerjik rinit, obstrüktif uyku apnesi, depresyon İyatrojenik nedenler (örn: prostat biyopsisi)
İlaç ilişkili Antihipertansifler (tiyazid diüretikler, beta blokerler) Antidepresanlar Antipsikotikler Antiandrojenler Keyif amaçlı ilaçlar (örn: eroin, kokain, marihuana, anabolik steroidler, aşırı alkol tüketimi)
Psikojenik Generalize tip (örn: uyarılabilirlik eksikliği ve cinsel yakınlık bozuklukları) Durumsal tip (örn: stres, performansla ilgili sorunlar, partner ilişkisi)
Travma Penil fraktür Pelvik fraktür

2.2.3. Tanısal değerlendirme

2.2.3.1. Anamnez

ED'yi değerlendirmenin ilk adımı hastaların ve mümkünse partnerlerinin ayrıntılı tıbbi ve cinsel öyküsüdür (45). Temel tanısal değerlendirme şekilde gösterilmiştir (Şekil 2.3).



ED: erektil disfonksiyon; **IIEF:** Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi

Şekil 2.3: ED'li hastalarda tanısal değerlendirme (temel inceleme) (27)

Cinsel öykü; önceki ve mevcut cinsel ilişkiler, mevcut duygusal durum, sertleşme sorununun başlangıcı ve süresi, önceki tıbbi değerlendirmeler ve tedaviler hakkında bilgileri içermelidir. Partnerin cinsel sağlık durumu da faydalı olabilir. Hem cinsel uyarılma ile oluşan, hem de sabah ereksiyonları ile oluşan penis sertleşmeleri ve bu sertleşmelerin oluşma süreçleri hakkında, cinsel istek, uyarılma, boşalma ve orgazm ile ilgili sorunlar hakkında detaylı açıklama yapılmalıdır (46).

Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF, International Index of Erectile Function) gibi doğrulanmış psikometrik anketler, farklı cinsel işlev alanlarını (cinsel istek,

erektil fonksiyon, orgazm fonksiyonu, cinsel ilişki tatmini ve genel tatmin gibi) değerlendirmeye yardımcı olmasının yanı sıra; belirli bir tedavi yönteminin potansiyel etkisini değerlendirmeye de yardımcı olur (47). IIEF on beş sorudan oluşur ve beş alana bölünmüştür; erektil fonksiyon, cinsel ilişki tatmini, orgazm, cinsel dürtü ve genel tatmin. ED tanısı koymak ve şiddetini değerlendirmek amacıyla IIEF erektil fonksiyon (IIEF-EF) skoru kullanılır. Maksimum ve minimum değerleri sırasıyla 30 ve 6 olan altı maddeye bölünmüştür (1-5 ve 15. sorular). Sorular 5 puanlık Likert ölçeğine göre derecelendirilir ve en iyi özellik 5'i temsil eder (47). ED <26'lık bir kümülatif puan için endikedir. ED düzeyi sırasıyla 22-25, 17-21, 11-16 ve <10 şeklinde hafif, hafif-orta, orta ve şiddetliyi yansıtan puanlarla hesaplanır (47). 2002'de yayınlanan bir derlemede IIEF'nin 32 dile çevrildiği ve dünya çapında 50'den fazla klinik çalışmada birincil son nokta olarak benimsendiği belirtilmiştir (48).

ED'ye neden olduğu düşünülen depresif duygu durumlarında; tamamlanması yaklaşık on dakika süren ve depresyon düzeyini (normal ruh halinden aşırı depresyona kadar) belirleyen Beck Depresyon Envanteri (BDE) kullanılabilir (49).

2.2.3.2. Fizik muayene ve laboratuvar testleri

Her hasta genitoüriner, endokrin, vasküler ve nörolojik sistemleri inceleyen bir fizik muayene ile değerlendirilmelidir (50). Son 3-6 ay içinde bakılmadıysa mutlaka tansiyon ve kalp atış hızı ölçülmelidir. Hastaları komorbid durumlar açısından değerlendirmek için VKİ hesaplaması veya bel çevresi ölçümü yapılmalıdır. Son bir yılda değerlendirilmemişse açlık kan şekeri ya da HbA1c ve lipid profili ölçümü yaptırılmalıdır. Hormonal testler açken, sabahın erken saatlerinde olmalıdır ve total testosteronu içermelidir. Spesifik belirtileri ve ilişkili semptomları olan seçilmiş hastalarda ek laboratuvar testleri (örn: total prostat spesifik antijen, prolaktin ve luteinleştirici hormon (LH)) istenebilir (27).

2.2.3.3. Kardiyovasküler sistem ve cinsel aktivite: Risk altındaki hasta

Cinsel işlev bozukluğu nedeniyle başvuran hastalarda KVH prevalansı yüksektir. Literatürde hem erkek hem de kadınlarda kardiyovasküler/metabolik risk faktörleri ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki gösterilmiştir (51). ED; KVH ve inme riskini önemli ölçüde artırır. KVH olmayan 965 erkek üzerinde yapılan gözlemsel toplum tabanlı bir çalışmadan elde edilen veriler; geçici ve kalıcı ED'si olan genç erkeklerin (özellikle <50 yaş) artmış Framingham KVH riskine sahip olduğunu göstermiştir (52). Kardiyovasküler risk faktörleri, ED (IIEF ile tanımlanan) ve egzersiz stres testi (EST) arasındaki ilişkiyi değerlendiren

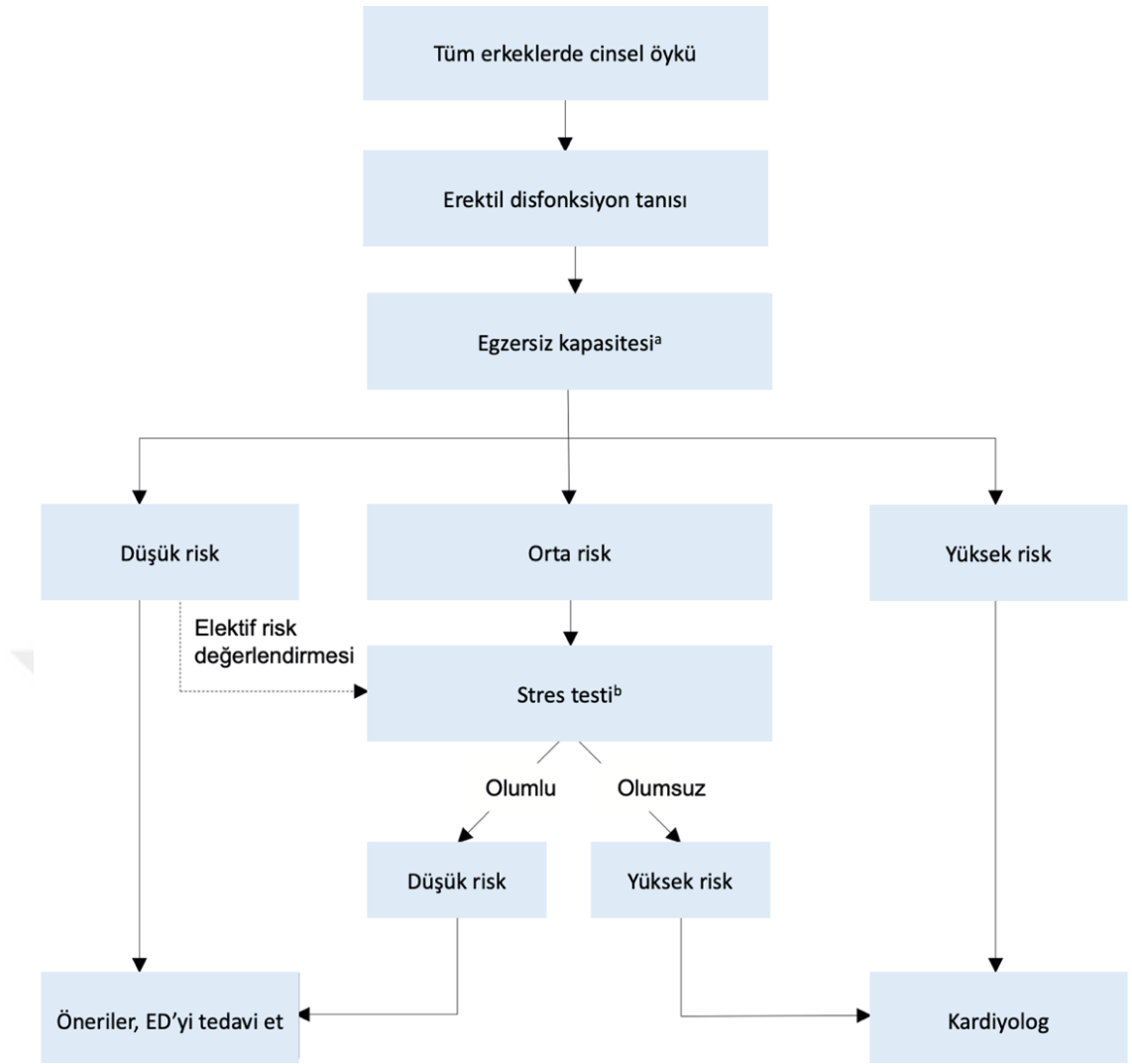
prospektif bir kohort çalışması pozitif EST'ye sahip ED hastalarının kardiyovasküler olaylar açısından son derece yüksek risk altında kabul edilmesi gerektiğini göstermiştir (53). Avrupa Üroloji Derneği (EAU, European Association of Urology) kılavuzları cinsel işlev bozukluğu ve kardiyak riskle ilgili Princeton Konsensüs Konferansı'nın daha önce yayınlanmış tavsiyelerini dikkate almaktadır (54). Princeton Konsensus Konferansı cinsel işlevi optimize etmeyi ve kardiyovasküler sağlığı korumayı amaçlamaktadır (55). Buna göre, ED'li hastalar; cinsel aktiviteyi başlatmak veya sürdürmek için planlanan bir tedavi algoritmasının temeli olarak kullanılabilecek üç kardiyovasküler risk kategorisine ayrılabilir (Şekil 2.4). Klinisyenin; çoğu hastada cinsel aktivite riskini, hastanın öyküsü alınırken belirlenebilen egzersiz tolerans düzeylerinden tahmin etmesi de mümkündür (56).

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
- Asemptomatik, KAH için <3 risk faktörü (cinsiyet hariç) - Hafif, stabil angina - Komplike olmayan eski MI - SIVD / KKY (NYHA sınıf I veya II) - Başarılı koroner revaskülarizasyon sonrası - Kontrol altında hipertansiyon - Kapak hastalığı (hafif)	- KAH için ≥3 risk faktörü (cinsiyet hariç) - Orta, stabil angina - Yeni MI (2 - 6 hafta) - SIVD / KKY (NYHA sınıf III) - Aterosklerotik hastalığın kardiyak olmayan şekeli (örn: inme, periferik vasküler hastalık)	- Yüksek riskli aritmiler - Stabil olmayan veya tedaviye dirençli angina - Yeni MI (<2 hafta) - SIVD / KKY (NYHA sınıf IV) - Hipertrofik obstrüktif ve diğer kardiyomiopatiler - Kontrolsüz hipertansiyon - Kapak hastalığı (orta-şiddetli)

KAH: koroner arter hastalığı; KKY: konjestif kalp yetmezliği; SIVD: sol ventrikül disfonksiyonu; MI: miyokard enfarktüsü; NYHA: New York Kalp Cemiyeti

Şekil 2.4: Kardiyak risk sınıflaması (2. ve 3. Princeton Konsensusu'na göre)

Düşük risk tanımı ile; tipik olarak orta yoğunlukta egzersiz yapma yeteneği kastedilir. Düşük risk kategorisi cinsel aktivite ile ilişkili önemli bir kardiyak riski olmayan hastaları içerir. Düşük riskli hastalar; cinsel aktiviteye veya cinsel işlev bozukluğu tedavisine başlamadan veya devam etmeden önce kardiyak test veya değerlendirmeye ihtiyaç duymazlar. Orta risk kategorisi; kardiyak durumu şüpheli olan ve cinsel aktivitenin yeniden başlamasından önce test veya değerlendirme gerektiren hastalardan oluşur. Test sonuçlarına göre bu hastalar yüksek veya düşük risk grubuna taşınabilir. Bazı hastalarda kardiyoloji konsültasyonu gerekebilir. Yüksek riskli hastalar cinsel aktivitenin önemli bir risk taşıması için yeterince ağır ve/veya stabil olmayan bir kalp rahatsızlığına sahiptir. Yüksek riskli bireyler, kardiyak değerlendirme ve tedavi amacıyla ilgili branş hekimine sevk edilmelidir. Hastanın kardiyak durumu tedavi ile stabilize olana kadar veya kardiyoloji/dahiliye uzmanı tarafından cinsel aktiviteye devam etmenin güvenli olduğuna dair bir karar verilene kadar cinsel aktivite durdurulmalıdır (Şekil 2.5).



^a Cinsel aktivite 20 dakikada 1 mil yürümek veya 10 saniyede iki kat merdiveni hızlı bir şekilde çıkmaya eşdeğerdir.

^b Cinsel aktivite Bruce koşu bandı protokolünün 4 dakikasına eşdeğerdir.

Şekil 2.5: Kardiyak riske göre cinsel aktivite düzeyini belirlemek için tedavi algoritması (3. Princeton Konsensusu'na göre) (54)

2.2.3.4. Tanısal değerlendirme (ileri inceleme)

ED'li hastaların çoğu tıbbi ve cinsel öyküye dayalı olarak tedavi edilebilirken; bazı hastalarda spesifik tanısal testlere ihtiyaç vardır (Tablo 2.2) (27).

Tablo 2.2: ED için spesifik tanısal testler ve endikasyonları

Tanısal Testler
• Noktürnal penil tūmesans ve rijidite deęerlendirmesi • Vasküler alıřmalar (intrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu, penil dinamik dupleks ultrasonografi, penil dinamik infūzyon kavernözometri ve kavernözografisi, internal pudental arteriyografi) • Spesifik endokrinolojik alıřmalar • Psikodiyagnostik deęerlendirme
Endikasyonlar
• Primer ED (organik hastalık veya psikojenik bozukluğun neden olmadığı) • Pelvik veya perineal travma öyküsü olan, revaskularizasyon ameliyatı veya anjioplastiden yarar görebilecek hastalar • Cerrahi müdahale gerektirebilecek penil deformiteler • Kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozukluklar • Kompleks endokrinolojik bozukluklar • Hastanın veya partnerinin isteği • Medikolegal nedenler

2.2.3.5. Psikopatolojik ve psikososyal değerlendirme

Ruh sağlığı bozuklukları sıklıkla ED ile birlikte görülür (57). Bu durum depresyon ve anksiyete ile ilgili bozuklukların varlığında belirgindir ancak geçici ruh hali değişikliklerini (yani belirli bir yaşam stresi veya gün içindeki kriz durumlarından kaynaklanan duygulanım durumları) de içerebilir (41,58). Partnerden tatmin olmama, kötü cinsel deneyimler, ilişkinin uzunluğu veya cinsel ilişki sırasında partnerden duygusal olarak kopukluk hissi gibi faktörler; erektil disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (59,60). Ek olarak, organik ve organik olmayan ED'yi destekleyen bilişsel faktörler de değerlendirilmelidir. Bilişsel faktörler; erkeklerin işlevsel olmayan düşünme tarzını, cinsellik ve cinsel performansla ilgili beklentilerini içerir. Yüksek cinsel performans beklentileri kaygı ile sonuçlanır (61,62). ED vakalarında psikoseksüel değerlendirme önceki tüm konuları dikkate alan bir klinik görüşmeyi içerir. Klinisyenlerin bireyin psikopatolojik semptomları, yaşamındaki stres kaynakları, ilişki dinamikleri, düşünce tarzı ve bilişsel dikkat dağınıklığı kaynakları hakkında bilgi toplaması beklenir (63).

2.2.4. Tedavi

2.2.4.1. Hasta eğitimi

Genellikle ilk yaklaşımdır. Bireylerin cinsel yanıt döngüsünde yer alan psikolojik ve fizyolojik süreçler hakkında bilgilendirilmesinden oluşur. Bu birinci düzey yaklaşımın ED'li erkeklerde cinsel tatmini arttırdığı gösterilmiştir (64).

2.2.4.2. Tedavi seçenekleri

Tüm tedavi modaliteleri hakkında tam bir danışmanlık yapılmalıdır. Erektile disfonksiyon yaşam tarzı veya kullanılan ilaçlar gibi değiştirilebilir risk faktörleri ile ilişkili olabilir, tedaviye başlarken ayrıntılı anamnez ve muayene önemlidir (65). ED sıklıkla tedavi edilebilir bir durumdur ancak tam bir kür sağlamak zordur. Bu durumun istisnaları; psikojenik ED, spesifik olarak tedavi edilebilen hormonal bozukluklar ve travma nedenli arteriyojenik ED'dir (66,67).

2.2.4.2.1. Oral farmakoterapi

Dört adet etkili selektif PDE-5 inhibitörü (sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil) ED tedavisi için onaylanmıştır (68). cGMP kavernoözal düz kasın hücre içi sinyal yollarında yer alır. PDE-5 kavernoözal dokuda cGMP'nin hidrolizini katalize eder. cGMP'nin birikmesi hücre içi düzeyde, sitozolik kalsiyumu düşürerek penil damarların kontraktıl tonusunda kayba neden olan bir dizi olayı başlatır. NO; cGMP oluşumunu, korporal düz kas gevşemesini ve penisin ereksiyonuna yol açan diğer yolların oluşumunu düzenlemede önemli bir role sahiptir (69). Bu durum, artan arteriyel kan akımına neden olur ve sonunda subtunikal venöz pleksusun sıkışmasına ve ardından da ereksiyona yol açar (20).

2.2.4.2.2. Topikal/İntraüretral alprostadil

Klinik veriler hala sınırlıdır ancak IIEF-EF skorunda iyileşme gösterilmiştir (70). Daha az etkili olsa da non-invaziv bir tedaviyi tercih eden hastalarda intrakavernoözal enjeksiyon tedavisine bir alternatif oluşturabilir.

2.2.4.2.3. Psikososyal müdahale ve terapi

ED tedavisinde farklı modaliteleri (örn: cinsel beceri eğitimi, evlilik terapisi, psikoseksüel eğitim) ve Bilişsel/Davranışçı Terapi'yi (grup veya çift formatı) içeren psikososyal müdahaleler tavsiye edilebilir (63,64).

2.2.4.2.4. Hormonal tedavi

Belirli hormonal bozuklukları olan hastaları tedavi etmek için endokrinolog tavsiyesi alınmalıdır (66). Klinik olarak endike olduğunda testosteron tedavisi; düşük veya düşük normal testosteron düzeyleri olan ve bunlara eşlik eden cinsel yaşamdan kaynaklanan memnuniyetsizlik sorunları olan erkeklerde düşünülebilir (71).

2.2.4.2.5. Vakum ereksiyon cihazları

Vakum ereksiyon cihazları korpus kavernozum içinde kanı tutmak için penisin köküne yerleştirilir ve korpus kavernozumun pasif şekilde tıkanmasını sağlar. Çalışmalar cinsel ilişki için tatmin edici ereksiyonlar açısından etkinliğinin ED'nin nedenine bakılmaksızın %90 kadar yüksek olduğunu ve memnuniyet oranlarının %27 ile %94 arasında değiştiğini bildirmektedir (72).

2.2.4.2.6. İntrakavernözal enjeksiyon tedavisi

Vazoaktif ilaçların intrakavernözal uygulaması ED tedavisi amacıyla ilk olarak tanımlanan tıbbi tedavidir (73). İntrakavernözal enjeksiyon tedavisi (alprostadil ya da kombinasyon tedavileri) invazivlik, tolere edilebilirlik, etkinlik ve hastaların beklentilerine göre önerilebilir. Başarı oranı genellikle yüksektir (%85) (74,75).

2.2.4.2.7. Şok dalga terapisi

Düşük yoğunluklu şok dalga terapisi son on yılda vaskülojenik ED hastalarında giderek daha fazla önerilmiştir. Günümüzde nedene yönelik kür sağlama ihtimali olan tek tedavidir ve çoğu erkek açısından en çok istenen sonuç da budur (76–78). PDE-5 inhibitörleri ile birlikte de kullanılabilir. EAU kılavuzuna göre öncelikle vaskülojenik ED'li hastalara önerilir ancak tedaviden önce hastaların tam olarak bilgilendirilmeleri istenir (27).

2.2.4.2.8. Trombositten zengin plazma

Trombositten zengin plazmanın (PRP, platelet-rich plasma) intrakavernözal enjeksiyonu yakın zamanda araştırılmıştır (79,80). Genel olarak IIEF-5 skoru ve penil-dupleks ultrasonografi (USG) tepe sistolik hız açısından PRP enjeksiyonlarının olumlu sonuçları vardır (81). Bu ümit verici sonuçlara rağmen PRP kullanımına ilişkin bir öneri için mevcut kanıtlar halen yetersizdir (27).

2.2.4.2.9. Botulinum nörotoksini

Botulinum Nörotoksin A (BoNT-A); kas-iskelet sistemi hastalıkları, deri hastalıkları ve ürolojik bozuklukların tedavisi için günlük klinik pratikte en sık kullanılan toksin serotipidir. Son on yılda BoNT-A aynı zamanda ED'nin olası bir tedavisi olarak da araştırılmıştır (82). Tedaviye yanıt vermeyen hastalar için umut verici bir rol oynasa da henüz veriler yetersizdir.

2.2.4.2.10. Bitkisel ilaçlar ve doğal takviyeler

Kullanımı son zamanlarda artsa da verileri oldukça sınırlıdır. Yakın zamandaki bir Cochrane incelemesi; onaylanmış araçlar kullanılarak değerlendirildiğinde ginsengin plaseboya kıyasla erektil fonksiyon ve cinsel ilişkiden memnuniyet üzerinde sadece önemsiz etkileri olabileceğini göstermiştir (83). Günlük oral L-arginin uygulamasının ise yalnızca PDE-5 inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanıldığında cinsel işlevi iyileştirdiği gösterilmiştir (84).

2.2.4.2.11. Cerrahi tedavi

2.2.4.2.11.1. Travma sonrası arteriyojenik ED cerrahisi

Pelvik veya perineal travması olan genç hastalarda penil revaskülarizasyon cerrahisinin uzun vadeli başarı oranı %60-70'dir (85).

2.2.4.2.11.2. Penil protez

Medikal tedaviye uygun olmayan veya kesin tedaviyi tercih eden ve farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda penil protez implantasyonu düşünülebilir (86). Yüksek etkinliği, güvenliği ve memnuniyet oranı nedeniyle bu yaklaşımı önermek için yeterli kanıt bulunmaktadır (87).

2.2.4.3. Takip

Verilen tedavinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmede takip önemlidir. Başarılı tedavi etkinlik ve güvenliğin yanı sıra hasta memnuniyetini de sağlamalıdır.

2.3. BİYOBELİRTEÇ KAVRAMI, ATEROSKLEROZ VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ BENZERİ APOPTOZUN ZAYIF İNDÜKLEYİCİSİ (TWEAK)

2.3.1. Biyobelirteç kavramı

Biyobelirteç normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak nesnel ölçülen/değerlendirilen bir özellik olarak tanımlanır. İdeal biyobelirteç hastalık şiddeti ile iyi bir korelasyon göstermeli, aktivitedeki değişimlere duyarlı olmalı, seri ölçümlerde ve tedavi yanıtını belirlemede kullanılabilmelidir. Düzeyindeki değişikliklerle bir alevlenmeyi

klirik ortaya çıkmadan grebilmeli ve erken tedaviye kapı açabilmeli, hastalık için spesifik olmalı ve tanıda da kullanılabilmelidir (3).

2.3.2. Ateroskleroz ve biyobelirteçleri

Ateroskleroz; hücre toplanması, proliferasyon, neovaskülarizasyon ve skleroz gibi inflamasyonun ana bileşenlerini içermesi nedeniyle günümüzde kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (88). İnflamasyonun boyutu aterosklerotik lezyonların klinik hastalığa yol açma eğilimini yansıtabilir. Aterosklerotik damar duvarı inflamasyonu işaret eden çözünebilir adezyon moleküllerinin kaynağıdır. Ateromatz plaklarda çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve inflamatuvar hücreler bol miktarda bulunur (89). Aterosklerozun güvenilir biyobelirteçlerinin bulunmasına yönelik araştırmalar halen devam etmektedir (90). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) sistemik inflamasyonun yaygın olarak kullanılan laboratuvar belirteçleridir. Çok sayıda faktörden etkilenebilmelerine rağmen diğer klinik bulgularla birlikte kullanıldıklarında klinisyene değerli bilgiler sağlayabilirler (91).

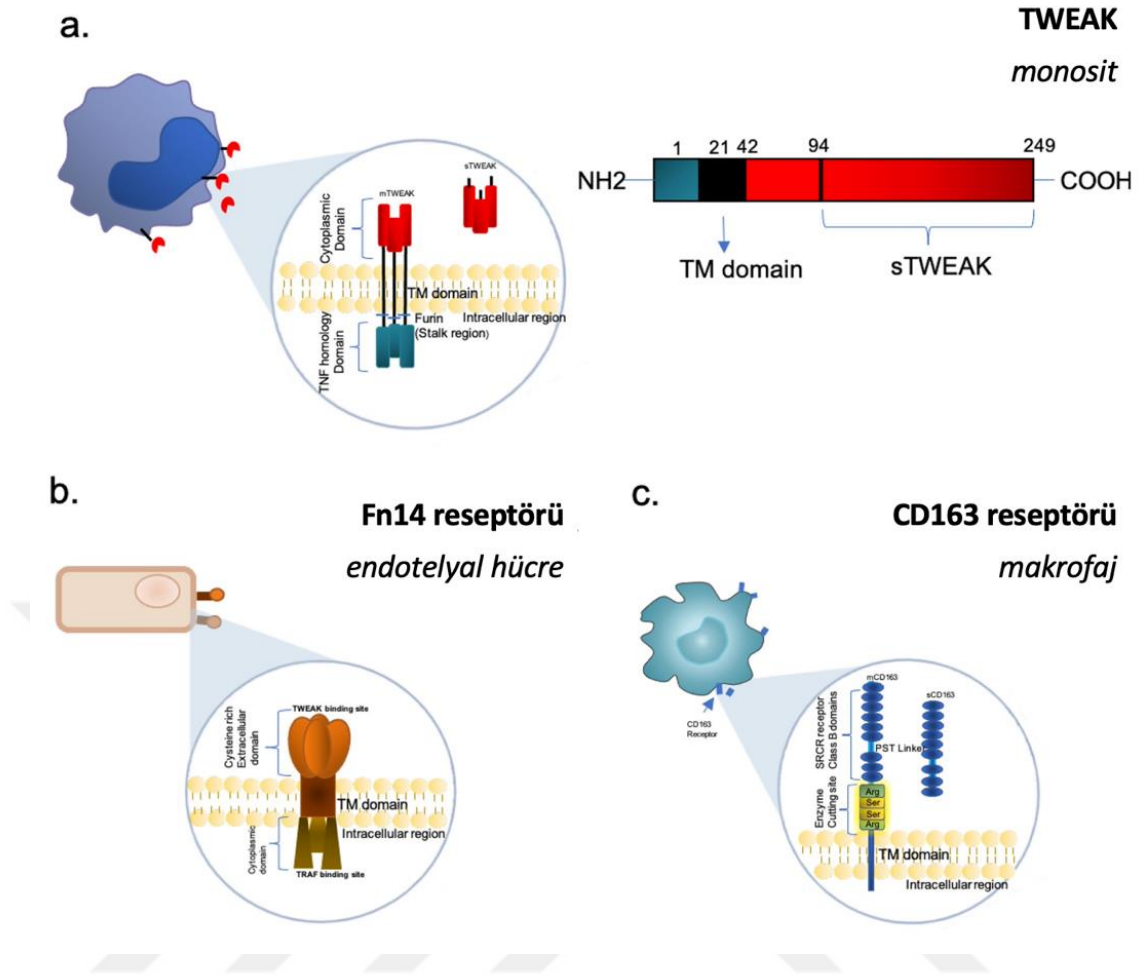
ESH, antikoagüle edilmiş dikey bir tüpte eritrositlerin bir saat içinde düştüğü mesafenin ölçümüdür (92). Başlıca akut faz reaktanlarından biri olan fibrinojen ESH üzerinde en büyük etkiye sahiptir (93). 1988'de Uluslararası Hematoloji Standardizasyon Komitesi, ESH'nin hem fibrinojene hem de immnoglobulinlere duyarlı olması nedeniyle kronik inflamatuvar süreçlerin izlenmesi için sağlam, uygun, hızlı ve ucuz bir test olabileceğini öne sürmüştür (94). Günümüzde kronik hastalıkların tanı ve takibine yardımcı olmak için rutin bir test olarak kullanılmaktadır (95). ESH, aterosklerozla ilişkili inflamatuvar yanıtın gücünü değerlendirmek için değerli bir araç olabilir ve uzun vadeli önemli prognostik bilgiler taşıyabilir. Orta yaşlı erkeklerde KAH mortalitesinin öngörücüsü olarak kullanılabilir ve aterosklerozun invaziv olmayan ölçümlerinden kabul edilen karotid plak ile ilişkilidir (90,96,97). ESH birçok faktörden (plazma protein değişiklikleri, eritrosit yapısını etkileyen hastalıklar, enfeksiyöz durumlar) etkilenebilir ve bu durum klinik uygulamada bazı zorluklara yol açabilir (98,99).

CRP; sitokinlerin varlığı ile uyarılan ve karaciğerde sentezlenen bir proteindir (100). CRP seviyesi inflamatuvar sürecin yoğunluğuyla orantılı olma eğilimindedir ve bu nedenle akut faz yanıtındaki hafif değişikliklere duyarlıdır (101). Koroner kalp hastalığının uzun vadeli tahmininde inflamatuvar belirteçlerin potansiyel kullanımını değerlendiren bir çalışmada CRP, ESH ve von Willebrand faktör (VWF) yüksekliğinin hastalığı tahmin etmede kullanılabilceği saptanmıştır (102).

Fibrinojen (ESH dolaylı bir ölçümdür) CRP'den çok daha uzun bir yarı ömre sahiptir. CRP seviyeleri doku hasarının düzelmesinden 3-7 gün sonra normale döner, oysa ESH'nin normale dönmesi haftalar alabilir (103). Bu nedenle akut enfeksiyon ve travmada hastalık aktivitesinin izlenmesi için CRP'nin kullanılması uygundur. Buna karşılık ESH; kronik inflamatuvar durumların ve kardiyovasküler hastalıklar gibi artan plazma protein/fibrinojen düzeylerini içeren hastalıkların izlenmesinde faydalıdır. Hem ESH hem de CRP'nin yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olmadığı bilinmektedir ve her ikisi de herhangi bir hastalık teşhisinde tek başına kullanılmamalıdır. Öykü ve fizik muayeneye ek olarak doğru şekilde kullanılırsa klinikte önemli bir rol oynayabilirler (103,104).

2.3.3. Tümör nekroz faktörü benzeri apoptozun zayıf indükleyicisi (TWEAK)

Doğal immünitede rol oynayan akut inflamatuvar cevabın ana mediatörü tümör nekroz faktörü (TNF) sitokindir. Tümör nekroz faktörü benzeri apoptozun zayıf indükleyicisi (TWEAK) (diğer adları ile Apo3L ya da TNFSF12) TNF süper ailesine ait bir proteindir ve ilk kez 1997'de tanımlanmıştır (4). Transmembran ve çözünür olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Transmembran formu 249 aminoasitten oluşan yüzey ilişkili bir tip 2 transmembran glikoproteindir. İntraselüler parça ve ekstraselüler parça olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir. Hücre dışı kısım sap bölgesi; TNF homolog bölge ve C-terminal bölgeden oluşurken, hücre içi kısım ise kısa bir N-terminal bölgeden oluşmaktadır (4,105) (Şekil 2.6a). TWEAK'in transmembran formu özellikle monositler, doğal katil (NK) hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerden salgılanmaktadır (106). Membrana bağlı olan form, interferon gama (IFN- γ) veya forbol myristat asetat uyarımı sonucu, furin ile proteolitik işleme uğramakta ve 156 aminoasitlik çözünür form (sTWEAK) olarak salınmaktadır (4,106). sTWEAK hem serumda hem de diğer vücut sıvılarında (beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı, idrar) saptanabilmektedir (107,108). TWEAK çok fonksiyonlu bir sitokindir. Etkilediği hücre tipine ve yerine göre; hücre ölümü veya büyümesinin uyarılması, anjiogenez, doku yapım-yıkımının düzenlenmesi, proinflamatuvar sitokinlerin (matriks metalloproteinazları (MMP-1), interlekin-6 (IL-6), interlekin-8 (IL-8)) salınımının uyarılması, kemik ve kıkırdak yıkımı gibi çeşitli işlevleri mevcuttur (5,109,110). TWEAK etkisini iki reseptör üzerinden göstermektedir (Şekil 2.6b ve 2.6c).



Şekil 2.6: TWEAK'ın yapısı ve reseptörleri (111)

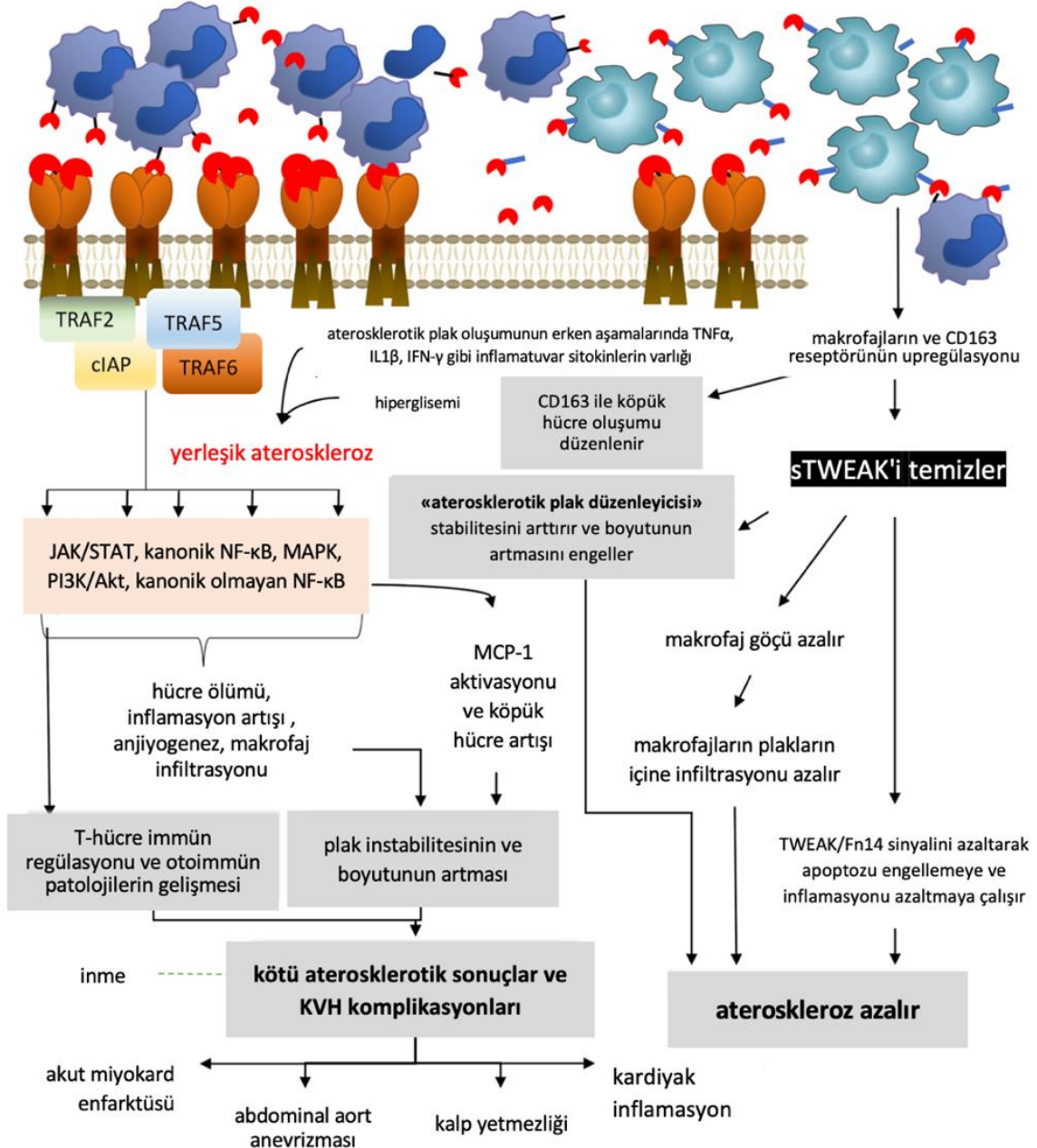
- a) başta monositler olmak üzere çok sayıda hücre tarafından salgılanan membrana bağlı ve çözünür TWEAK (sTWEAK)
- b) endotel hücreleri de dahil çeşitli hücrelerden eksprese edilen ve yalnızca hücrel stres veya yaralanma durumunda büyük miktarlarda tespit edilebilen membran Fn14 reseptörü
- c) yalnızca makrofajlarda ifade edilen ve sTWEAK'ı temizleyen CD163 reseptörü

Bunlardan ilk tanımlanan sağlıklı dokuda neredeyse tespit edilemeyecek düzeyde olan Fn14'tür (diğer adları ile TWEAK-reseptör (TWEAKR) ve TNF-reseptör süper ailesi 12A (TNFRSF12A)). Fn14 reseptörü ateroskleroz gibi bir doku hasarı ya da inflamasyonu sonucunda çeşitli sitokinlerin (IFN- γ , TNF, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β)) ve büyüme faktörlerinin (epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF)) salınması sonucunda salgılanır (106,112,113). Fn14 endotelial hücrelerde, vasküler düz kas hücrelerinde, böbrek, kalp, akciğer, dalak, beyinde monositler/makrofajlarda ve NK hücrelerinde bulunur; ancak B ya da T hücrelerinde bulunmaz. Fn14'e bağlanarak aktive edebilen tek sitokinin TWEAK olduğu bilinmektedir (114). Fn14 hücre dışı alanı TWEAK bağlanma bölgesini içerir. Hücre içi alan, potansiyel olarak fosforile edilmiş üç treonin içeren bir TNFR ile ilişkili faktör (TRAF) bağlama bölgesi içerir. TWEAK'ın Fn14 reseptörü ile etkileşimi TRAF2 ve TRAF5 gibi proteinler

üzerinden hücre içi sinyalizasyon yollarını aktive ederek bulunduğu ortama göre birçok farklı sonuç doğurabilmektedir (115). TWEAK-Fn14 bağlanması, hem kanonik hem de kanonik olmayan nükleer faktör kappa- β (NF κ B) yollarını, mitojenle aktifleşen protein kinaz yolunu (MAPK), PI3K/AKT, JAK/STAT sinyal yolunu ve TGF- β aktive edilen kinaz l'i içeren çeşitli sinyal iletim yollarını aktive eder (9,115–117). Fn14 akut stres (hipoksi, travma, oksidatif stres, tümör gelişimi ve inflamasyon) ile artmakta ve onarım için gerekli fonksiyonları (anjiogenez, diferansiyasyon, proliferasyon, migrasyon, inflamasyon, apoptoz) sağlamaktadır (110,118) (Şekil 2.7). Kardiyovasküler hastalıklarda (ateroskleroz, MI, kalp yetmezliği), serebral iskemide, akut böbrek yetmezliğinde, kronik karaciğer hasarında, otoimmün hastalıklarda (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multiple skleroz, hepatit, glomerülonefrit) ve kanserde (malign melanom, meme, prostat, karaciğer, kolorektal, özofagus, pankreas, over, küçük hücreli dışı akciğer kanseri) Fn14 düzeyinin arttığı saptanmıştır (118–121). Ateroskleroz patogeneğinde inflamasyon, endotel proliferasyonu, migrasyon, tromboz ve anjiogenez gibi çeşitli aşamalarda TWEAK/Fn14 yolağının rol aldığı görülmektedir (122,123). TWEAK, Fn14 ile etkileşim yoluyla interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin ekspresyonunu indükler. TWEAK ayrıca IL-8 ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) gibi kemokinlerin ekspresyonunu da indükler. TWEAK/Fn14 ekseninin aterosklerotik plak gelişiminin erken aşamalarında gözlenen intimal kalınlaşmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (124). Aterosklerotik plakların ilerlemesinde kronik inflamatuvar yanıtın varlığı önemlidir. NF κ B ise vasküler inflamasyonun önemli bir belirleyicisidir. Fn14, NF κ B de dahil olmak üzere adaptör moleküller olan TRAF'lar için bir bağlanma alanı içerir. TWEAK, çeşitli hücre tiplerinde NF κ B'yi aktive edebilir. Bu aktivasyon, aterogenezde rol oynayan IL-6, IL-8 ve RANTES (normal T hücresinde eksprese ve sekrete edilen, aktivasyonla düzenlenen) gibi çeşitli proinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu artırır (125).

İkinci reseptör ise CD163 reseptörüdür ve monosit yada makrofajlar tarafından salgılanmaktadır (126). CD163 ekspresyonu IL-6, IL-10 ve glukokortikoidler tarafından indüklenir (127). TWEAK'ın ortamdaki uzaklaştırılmasında görevlidir ve çöpçü reseptörü olarak bilinir. CD163 pozitif makrofajlar veya CD163'ün çözünabilir formu inflamasyonun çözülmesinde rol oynar (128) (Şekil 2.7). Bazı mikroorganizmaların bağlanmasında ve T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonunda da rol aldığı bilinmektedir (129). Çözünür CD163 (sCD163), CD163'ün hücre yüzeyinde proteolitik dökülmesinden kaynaklanır ve plazmadaki seviyeleri ölçülebilir (130). CD163'ün temel özelliği lezyon içi kanamalarda hemoglobin-haptogloblin kompleksleri için temizleyici reseptör görevi görmesidir (126).

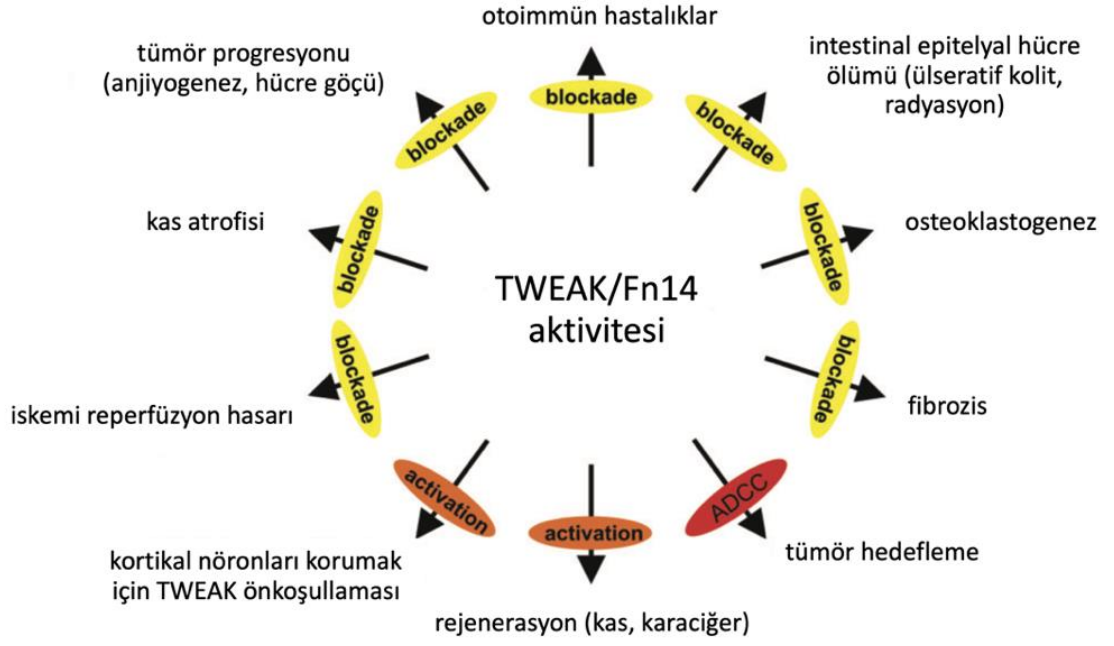
CD163 molekülünün de hemorajik aterom plaklarına alınmakta olduğu ve ateroskleroz ile ilişkili olarak serumda yükseldiği gösterilmiştir (131). sCD163'ün inflamatuvar durumlarda (otoimmün hastalıklar ve ateroskleroz gibi) potansiyel bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir (132).



Şekil 2.7: TWEAK/Fn14/CD163 yolağının kardiyovasküler hastalıklardaki etkisi (111)

TWEAK inhibisyonunun otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda faydalı olduğu gösterilmiştir (133–135). Anti-TWEAK antikoru ile tedavi farelerde aterosklerotik lezyon boyutu ve inflamatuvar tepki azalmaktadır (112). Çok yönlü etkileri göz önüne alındığında TWEAK/Fn14 aksının blokajı ya da uyarılması terapötik bir seçenek olabilir (Şekil 2.8). TWEAK ve Fn14'ü hedefleyen ilaç formatları şunlardır; anti-TWEAK antikorları, Fn14-Fc

(Fn14'ün ektodomain'inin insan IgG1'in Fc domaini ile füzyon proteini), anti-Fn14 antikorları, rekombinant sTWEAK ve Fc-TWEAK (136,137).



Şekil 2.8: TWEAK/Fn14 aksının blokajı ya da uyarılması (136)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel olarak kurgulanan bu tek merkezli çalışma Eylül 2021 ile Eylül 2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Cinsel işlev ve erektil fonksiyon IIEF anketi aracılığıyla ölçüldü. ED tanısı koymak ve ED'nin şiddetini değerlendirmek amacıyla IIEF-EF skoru kullanıldı. En az altı aydır ED şikayeti (IIEF-EF skoru <22) olan, bu nedenle androloji polikliniğe başvuran, 30 - 70 yaş arası erkekler (n=90) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu (n=90) sağlıklı, cinsel açıdan aktif, IIEF-EF skoru ≥ 22 olan heteroseksüel erkeklerden oluşturuldu. Tüm katılımcılardan ayrıntılı tıbbi ve psikoseksüel öykü alındı. Kullanılan ilaçları, sigara içme alışkanlıkları, yaşı, boy ve kilosu öğrenildi. Standart laboratuvar protokolleri kullanılarak tam kan sayımı, açlık kan şekeri, serum kreatinin, albumin, total protein, CRP, ESH, lipid profili (HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol), HbA1c, hormon profili (total testosteron, folikül stimulan hormon (FSH), LH, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4)) ölçümü yapıldı. Depresyon durumu 21 maddelik kendi kendine uygulanan bir anket olan BDE ile ölçüldü. BDE hem depresyonun taranması hem de depresif semptomatolojinin şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Minimal depresyon 0-9 puan, hafif depresyon 10-18 puan, orta depresyon 19-29 puan ve şiddetli depresyon 30-63 puanla temsil edilir (49,138). Şiddetli depresyon (BDE puanı >29) saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Çalışmanın dışlama kriterleri

- Koroner arter hastalığı veya eşdeğeri
- İnsülin bağımlı veya kontrolsüz DM (HbA1c >%7)
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Kalp yetmezliği
- Ciddi obezite (VKİ >35 kg/m²)
- Serebrovasküler hastalık
- Kronik böbrek yetmezliği (Evre >2, eGFR <60 ml/dak/1,73m²)
- Kronik karaciğer hastalığı
- Psikiyatrik hastalık
- Şiddetli depresyon (BDE puanı >29)

Tablo 3.1 (Devam): Çalışmanın dışlama kriterleri

- Malignite öyküsü
- Travma ya da cerrahi öyküsü (penil ya da pelvik)
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Antiagregan ya da antikoagülan ilaç kullanımı
- ED'ye neden olabilecek anatomik ya da yapısal bozukluk
- ED'ye neden olabilecek endokrinolojik bozukluk (örn: hipogonadizm, hiper/hipotirodizm, hiper/hipokortizolizm)
- ED'ye neden olabilecek ilaç kullanımı
- Son altı ay içinde ED nedeniyle tedavi öyküsü
- Üriner sistem enfeksiyonu

Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 2021/0402) ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütüldü (139).

3.1. SERUM STWEAK SEVİYELERİNİN ÖLÇÜMÜ

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden on iki saatlik açlığı takiben sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alınan kan örnekleri 2000-3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı; bu süpernatantlar inceleme yapılacak güne kadar -80°C'de muhafaza edildi. Tekrarlanan donma-çözülme döngülerinden kaçınıldı. Serum sTWEAK seviyelerinin ölçümünde 96 kuyu içeren ticari ELISA kitlerinin (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No E3823Hu, Shanghai, China) yönergesi kılavuz kabul edildi. Ölçümlerde kullanılacak tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi ve tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Standart kuyularına 50 µl standart ve 50 µl streptavidin-HRP; örnek kuyularına 40 µl serum örneği, 10 µl antikor ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. 37°C'de 60 dakika inkübasyon sağlandı. İnkübasyon tamamlandıktan sonra her plak 5 defa yıkandı. 50'şer µl substrat çözeltisi A ve B sırayla kuyulara ilave edildi, 37°C'de 10 dakika daha inkübe edildi. Bu ikinci inkübasyon da tamamlandıktan sonra kuyulara 50 µl durdurma solüsyonu eklendi, hazırlanan plaklar mikropalak okuyucuya 450 nm dalga boyunda okutuldu. TWEAK ng/ml olarak belirtildi. Değişim katsayıları (coefficient of variation) %7,1 (intra-assay) ve %7,9 (inter-assay) olarak hesaplandı.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı (versiyon 26.0, IBM Corp., Armonk, New York, ABD) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve maks değerleriyle; nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test; üç grup ve üzerindeki karşılaştırmalarında One-way Anova test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test; üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında Kruskal-wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare test; ED'yi öngörmede tanı tarama testleri ve ROC (receiver operating characteristic) eğrisi analiz kullanıldı. Multivariate değerlendirmelerde lojistik regresyon analizi uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

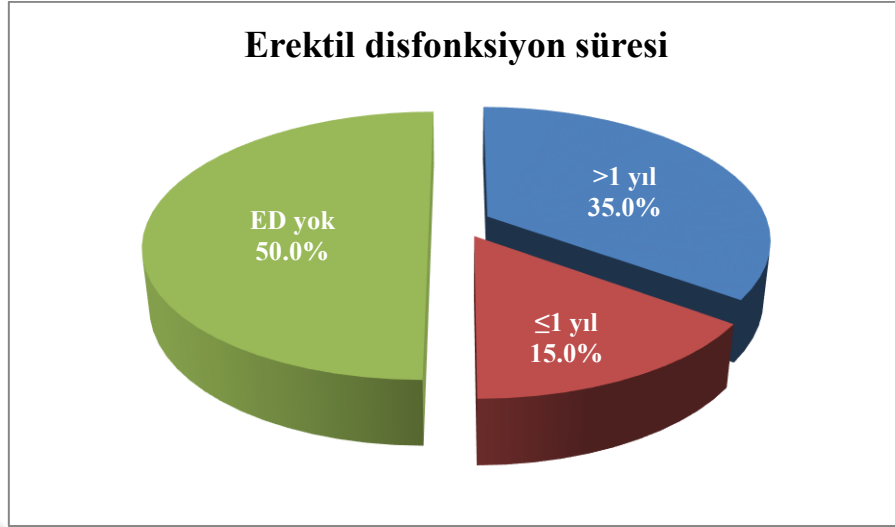
Çalışmaya toplam 180 katılımcı (90 hasta, 90 kontrol) dahil edildi. Katılımcıların yaşları 30 ile 70 arasında değişmekte olup; ortalaması $49,84 \pm 10,44$ 'tü. VKİ değerleri 21,2 ile $34,9 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup; ortalama $27,42 \pm 3,31 \text{ kg/m}^2$ idi. Olguların %15'inde (n=27) hipertansiyon, %11,7'sinde (n=21) diyabetes mellitus tanısı vardı. Araştırmaya katılan olguların sigara kullanım alışkanlıkları incelendiğinde; %46,1'inin (n=83) hiç sigara içmemiş olduğu, %18,9'unun (n=34) eski içici olduğu ve %35'inin (n=63) aktif içici olduğu görüldü. Eski içici ve aktif içicilerin ise toplam paket/yıl (p/y) sayısı 5 ile 50 arasında değişmekte olup; ortalama p/y sayısı $18,50 \pm 11,50$ 'ydi. Katılımcıların demografik verileri ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1: Katılımcıların demografik verileri ve tanımlayıcı özellikleri

Yaş (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	49,84±10,44
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	49 (30-70)
Boy (cm)	<i>Ort±Ss</i>	173,72±6,85
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	174 (158-194)
Ağırlık (kg)	<i>Ort±Ss</i>	82,82±11,61
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	81,5 (57-117)
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	<i>Ort±Ss</i>	27,42±3,31
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	27 (21,2-34,9)
Hipertansiyon (n,%)	Yok	153 (85,0)
	Var	27 (15,0)
Diyabetes mellitus (n,%)	Yok	159 (88,3)
	Var	21 (11,7)
Sigara kullanım alışkanlığı (n,%)	Hiç içmemiş	83 (46,1)
	Eski içici	34 (18,9)
	Aktif içici	63 (35,0)
Sigara kullanımı (p/y) (n=97)	<i>Ort±Ss</i>	18,50±11,50
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	20 (5-50)
Erektile disfonksiyon⁺ (n,%)	Yok	90 (50,0)
	Var	90 (50,0)
Erektile disfonksiyon süresi (n,%)	>1 yıl	63 (35,0)
	≤1 yıl	27 (15,0)
	ED yok	90 (50,0)
Erektile disfonksiyon süresi (ay) (n=90)	<i>Ort±Ss</i>	26,96±17,24
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	24 (6-60)
Erektile disfonksiyon düzeyi (n,%)	Ağır	43 (23,9)
	Hafif – Orta	47 (26,1)
	ED yok	90 (50,0)

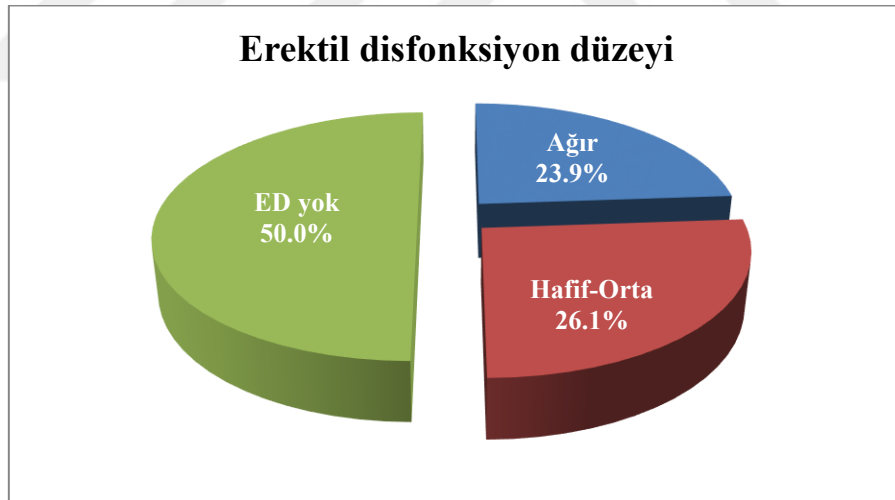
Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, p/y: paket/yıl, ED: erektile disfonksiyon +IIIEF-EF < 22 olarak tanımlandı

Katılımcıların %50'sinde (n=90) ED saptandı; hastalığı 1 yıldan uzun süredir olan 63 hasta (%35), 1 yıl ve daha kısa süredir olan 27 hasta (%15) görüldü (Şekil 4.1). ED süreleri 6 ile 60 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre $26,96 \pm 17,24$ aydı.



Şekil 4.1: Erektile disfonksiyon sürelerinin dağılımı

Katılımcıların ED düzeyleri ise %23,9'unda (n=43) ağır, %26,1'inde (n=47) hafif-ortaydı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Erektile disfonksiyon düzeylerinin dağılımı

4.1. EREKTİL DİSFONKSİYON VARLIĞINA GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR

ED görülme durumuna göre katılımcıların yaşları, VKİ değerleri ve HT varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$). ED görülen hastalarda DM tanısı istatistiksel olarak anlamlı seviyede fazla saptandı ($p = 0,037$; $p < 0,05$). ED görülme durumuna göre katılımcıların sigara kullanım alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,006$; $p < 0,01$). Eski içicilerde ED görülme oranı daha

fazlayken, aktif içicilerde daha azdı. ED varlığına göre demografik ve tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2: ED⁺ varlığına göre demografik ve tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

		ED		p
		Yok (n=90)	Var (n=90)	
Yaş (yıl)	Ort±Ss	49,11±9,55	50,57±11,26	^a 0,351
	Medyan (Min-Maks)	47 (30-70)	51,5 (30-70)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Ort±Ss	27,56±3,49	27,28±3,13	^a 0,576
	Medyan (Min-Maks)	27 (21,5-34,9)	27 (21,2-34,9)	
Hipertansiyon (n,%)		11 (12,2)	16 (17,8)	^b 0,297
Diabetes mellitus (n,%)		6 (6,7)	15 (16,7)	^b 0,037*
Sigara kullanım alışkanlığı (n,%)	Hiç içmemiş	43 (47,8)	40 (44,4)	^b 0,006**
	Eski içici	9 (10,0)	25 (27,8)	
	Aktif içici	38 (42,2)	25 (27,8)	
Sigara kullanımı (p/y) (n=97)	Ort±Ss	18,09±10,30	18,9±12,34	^c 0,968
	Medyan (Min-Maks)	15 (5-40)	20 (5-50)	

ED: erektil disfonksiyon, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, p/y: paket/yıl +IIEF-EF < 22 olarak tanımlandı

^aStudent-t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cMann Whitney-U Test

**p<0,01 *p<0,05

ED görülen katılımcıların BDE puanı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,001; p<0,01). ED görülen hastalarda IIEF erektil fonksiyon (EF), IIEF orgazmik işlev (Oİ), IIEF cinsel istek (Cİ), IIEF cinsel memnuniyet (CM), IIEF genel memnuniyet (GM) skorları istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptandı (p=0,001; p<0,01) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: ED⁺ varlığına göre BDE ve IIEF skorlarının karşılaştırılması

		ED		p
		Yok (n=90)	Var (n=90)	
BDE puanı	Ort±Ss	11,62±7,30	8,40±5,15	^c 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	10 (1-29)	8 (1-29)	
IIEF-EF	Ort±Ss	18,54±8,70	25,87±2,92	^c 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	21,5 (2-30)	26 (22-30)	
IIEF-Oİ	Ort±Ss	6,56±3,04	8,69±1,40	^c 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	7 (0-10)	9 (4-10)	
IIEF-Cİ	Ort±Ss	6,22±2,13	7,31±1,43	^c 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	7 (2-10)	7 (3-10)	
IIEF-CM	Ort±Ss	7,92±4,34	11,31±2,10	^c 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	8 (0-15)	12 (6-15)	
IIEF-GM	Ort±Ss	6,29±2,65	8,14±1,57	^c 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	7 (2-10)	8 (3-10)	

ED: erektil disfonksiyon, BDE: Beck Depresyon Envanteri, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, IIEF: Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi, EF: Eretil fonksiyon, Oİ: Orgazmik işlev, Cİ: Cinsel istek, CM: Cinsel memnuniyet, GM: Genel memnuniyet +IIEF-EF < 22 olarak tanımlandı

^aStudent-t Test

^cMann Whitney-U Test

**p<0,01

ED görülen olguların sTWEAK düzeyi istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). ED görülen olguların nötrofil lenfosit oranı (NLR) ED görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptandı ($p=0,017$). ED görülen olguların ESH, HDL ve prolaktin düzeyleri ED görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,035$). ED görülme durumuna göre olguların hemoglobin (HGB), lökosit (WBC), glukoz, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), albumin, total protein, CRP, LDL, trigliserid, total kolesterol, HbA1c, total testosteron, FSH, LH, TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: ED⁺ varlığına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

			ED		<i>p</i>
			Yok (n=90)	Var (n=90)	
HGB (g/dl)	<i>Ort±Ss</i>	15,07±1,26	15,07±1,06	15,07±1,44	^a 0,962
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	15,2 (10,2-18,4)	15,2 (11,9-17,5)	15,2 (10,2-18,4)	
WBC (x10³/µl)	<i>Ort±Ss</i>	7,72±1,84	8,07±2,07	7,37±1,50	^c 0,054
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7,6 (3,9-13,1)	7,7 (4,5-13,1)	7,4 (3,9-11,2)	
NLR	<i>Ort±Ss</i>	2,10±0,87	2,23±0,88	1,98±0,85	^c 0,017*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,9 (0,7-6,3)	2,1 (0,9-6,3)	1,8 (0,7-4,8)	
sTWEAK (ng/ml)	<i>Ort±Ss</i>	5,54±1,58	4,82±1,39	6,26±1,42	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5,4 (1,4-10,3)	4,6 (1,4-8,2)	6,2 (3,8-10,3)	
Glukoz (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i>	101,48±18,07	101,47±18,68	101,49±17,53	^c 0,885
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	98 (65-160)	97 (65-150)	98 (79-160)	
eGFR (ml/dk/1,73m²)	<i>Ort±Ss</i>	93,39±14,54	92,03±16,78	94,76±11,83	^a 0,210
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	95 (60-129)	92,5 (60-129)	95 (72-122)	
Albumin (g/dl)	<i>Ort±Ss</i>	4,67±0,40	4,67±0,43	4,67±0,37	^c 0,754
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4,7 (3,6-5,5)	4,8 (3,6-5,5)	4,7 (3,6-5,5)	
Total Protein (g/dl)	<i>Ort±Ss</i>	7,07±0,43	7,04±0,46	7,11±0,40	^a 0,302
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7 (6-8,3)	7 (6-8,3)	7,1 (6,1-8,1)	
CRP (mg/l)	<i>Ort±Ss</i>	3,12±3,38	3,54±3,67	2,69±3,03	^c 0,245
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,8 (0,2-20)	1,8 (0,2-17)	1,8 (0,2-20)	
ESH (mm/saat)	<i>Ort±Ss</i>	9,82±9,57	6,76±5,57	12,88±11,58	^c 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6 (2-50)	5 (2-27)	8 (2-50)	
HDL (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i>	43,30±9,58	41,06±9,17	45,54±9,50	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	42,5 (23-77)	40,5 (23-77)	44 (27-68)	
LDL (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i>	122,46±30,97	124,36±29,99	120,56±31,32	^a 0,407
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	119 (53-205)	119,5 (62-196)	118 (53-205)	
Trigliserid (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i>	146,72±63,54	150,52±63,54	142,91±62,66	^c 0,480
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	134,5 (43-304)	134 (43-295)	135 (51-304)	
Total Kolesterol (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i>	196,32±36,44	197,57±36,72	195,07±35,59	^c 0,712
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	191 (113-305)	190,5 (113-294)	191 (121-305)	
HbA1c (%)	<i>Ort±Ss</i>	5,68±0,49	5,65±0,49	5,71±0,49	^c 0,403
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5,6 (4,4-7)	5,6 (4,4-7)	5,7 (4,6-6,9)	
Total Testosteron (ng/ml)	<i>Ort±Ss</i>	4,34±1,50	4,34±1,38	4,33±1,61	^c 0,718
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (2-9,2)	4 (2-9,2)	4 (2-8,6)	
FSH (IU/L)	<i>Ort±Ss</i>	5,52±3,51	5,39±3,25	5,65±3,76	^c 0,839
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4,5 (0,9-21)	4,5 (1,1-16)	4,5 (0,9-21)	
LH (IU/L)	<i>Ort±Ss</i>	6,07±2,35	5,78±2,09	6,37±2,56	^a 0,094
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5,7 (1,8-13)	5,4 (2,5-10,8)	6,1 (1,8-13)	
Prolaktin (µg/L)	<i>Ort±Ss</i>	9,56±3,78	8,88±3,25	10,24±4,16	^c 0,035*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9 (2,8-20,4)	8,3 (3,6-18)	9,5 (2,8-20,4)	
TSH (mIU/L)	<i>Ort±Ss</i>	1,69±1,00	1,54±0,82	1,83±1,14	^c 0,161
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,5 (0,2-6,1)	1,4 (0,3-4,4)	1,6 (0,2-6,1)	

Tablo 4.4 (Devam): ED⁺ varlığına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

			ED		<i>p</i>
			Yok (n=90)	Var (n=90)	
sT3 (pg/ml)	<i>Ort±Ss</i>	3,30±0,44	3,30±0,43	3,30±0,46	^a 0,991
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3,3 (1,9-4,5)	3,3 (2,2-4,4)	3,3 (1,9-4,5)	
sT4 (ng/dl)	<i>Ort±Ss</i>	1,20±0,18	1,19±0,16	1,21±0,20	^a 0,434
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,2 (0,7-2,1)	1,2 (0,9-1,7)	1,2 (0,7-2,1)	

ED: erektil disfonksiyon, HGB: hemoglobin, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, WBC: lökosit, NLR: nötrofil lenfosit oranı, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: luteinleştirici hormon, TSH: tiroid stimulan hormon, sT3: serbest T3 hormonu, sT4: serbest T4 hormonu

+IIEF-EF < 22 olarak tanımlandı

^a*Student-t Test*

^c*Mann Whitney-U Test*

^{**}*p<0,01* ^{*}*p<0,05*

Tablo 4.5: Erektile disfonksiyonu⁺ öngörmede sTWEAK, ESH, prolaktin ve ROC eğrisi sonuçları

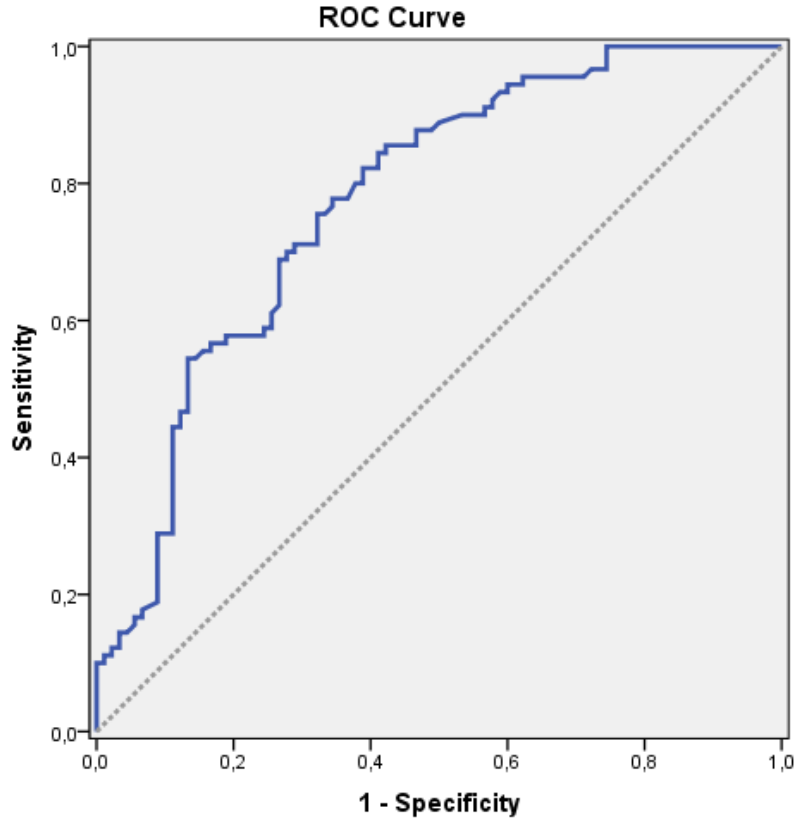
	Diagnostic Scan				ROC Eğrisi		<i>p</i>
	Kestirim değeri	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Alan 95% GA	
sTWEAK (ng/ml)	≥5,41	71,11	71,11	71,11	71,11	0,776 0,708 – 0,844	0,001**
ESH (mm/saat)	≥6	67,78	54,44	59,80	62,80	0,673 0,596 – 0,751	0,001**
Prolaktin (µg/L)	≥11,5	34,44	78,89	62,00	54,62	0,591 0,508 – 0,674	0,035*

ED: erektil disfonksiyon, GA: güven aralığı, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

+IIEF-EF < 22 olarak tanımlandı

^{**}*p<0,01* ^{*}*p<0,05*

ED varlığını öngörmede sTWEAK 5,41 ng/ml kesme değeri için; duyarlılık %71,11; özgüllük %71,11; pozitif kestirim değeri %71,11 ve negatif kestirim değeri %71,11'di. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %77,6 standart hatası %3,5 olarak saptandı (Tablo 4.5) (Şekil 4.3). ED varlığını öngörmede sTWEAK 5,41 ng/ml kesme değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). sTWEAK değeri 5,41 ng/ml ve üzeri olan olgularda ED saptama olasılığı 6,059 kat fazladır diyebiliriz. sTWEAK için ODDS oranı 6,059 (%95 GA: 3,18-11,54)'du.

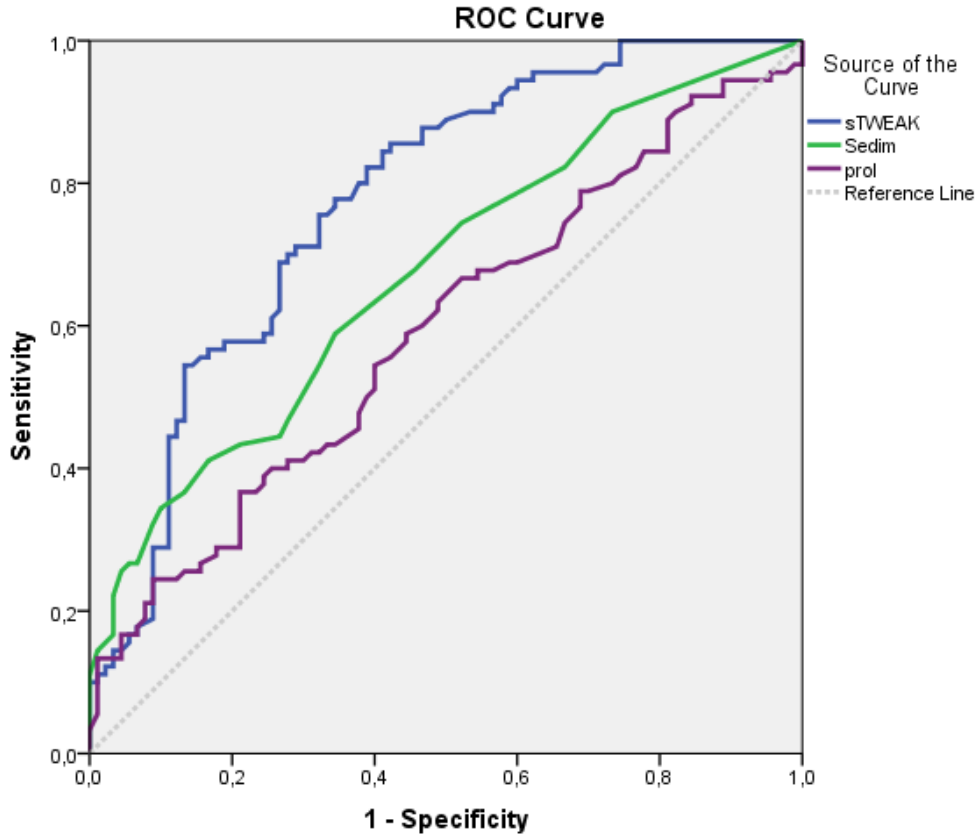


Şekil 4.3: ED⁺ varlığını öngörmeye sTWEAK düzeylerinin ROC eğrisi

+HIEF-EF < 22 olarak tanımlandı

ED varlığını öngörmeye ESH 6 mm/saat kesme değeri için; duyarlılık %67,78; özgüllük %54,44; pozitif kestirim değeri %59,80 ve negatif kestirim değeri %62,80'di. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %67,3 standart hatası %4 olarak saptandı (Tablo 4.5) (Şekil 4.4). ED varlığını öngörmeye ESH 6 mm/saat kesme değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). ESH 6 mm/saat ve üzerinde olan olgularda ED saptama olasılığı 2,514 kat fazladır diyebiliriz. ESH için ODDS oranı 2,514 (%95 GA: 1,37-4,61)'tü.

ED varlığını öngörmeye prolaktin 11,5 $\mu\text{g/L}$ kesme değeri için; duyarlılık %34,44; özgüllük %78,9; pozitif kestirim değeri %62 ve negatif kestirim değeri %54,62'ydi. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %59,1 standart hatası %4,2 olarak saptandı (Tablo 4.5) (Şekil 4.4). ED varlığını öngörmeye prolaktin 11,5 $\mu\text{g/L}$ kesme değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Prolaktin 11,5 $\mu\text{g/L}$ ve üzerinde olan olgularda ED saptama olasılığı 1,963 kat fazladır diyebiliriz. Prolaktin için ODDS oranı 1,963 (%95 GA: 1,01-3,83)'tü.



Şekil 4.4: ED⁺ varlığını öngörmekte sTWEAK, sedimentasyon, prolaktin düzeylerinin ROC eğrisi

+IIEF-EF < 22 olarak tanımlandı

ED üzerine etkili risk faktörleri için lojistik regresyon analizi ED üzerinde değişkenlerin etkilerini değerlendirdiğimiz Tablo 4.2, 4.3 ve 4.4'ün sonuçlarından yararlandık; anlamlılık olan değişkenleri lojistik regresyon analizine dahil ederek değerlendirme yaptık. Buna göre risk faktörlerinden DM, BDE puanı, sTWEAK, prolaktin ve ESH düzeylerini Backward Stepwise lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye tabii tuttuk (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Erektile disfonksiyon⁺'a etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

	B	p	ODDS	95% CI for ODDS	
				Lower	Upper
Diyabetes mellitus (+)	1,438	0,024*	4,211	1,212	14,629
BDE puanı (≥10)	1,759	0,000**	5,805	2,707	12,451
sTWEAK (≥5,41 ng/ml)	1,836	0,000**	6,270	2,974	13,222
Prolaktin (≥11,5 µg/L)	0,840	0,049*	2,316	1,004	5,341
ESH (≥6 mm/saat)	1,146	0,003**	3,145	1,478	6,692

BDE: Beck Depresyon Envanteri, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

+IIEF-EF < 22 olarak tanımlandı

*p<0,05

**p<0,01

ED üzerine DM, BDE puanı, sTWEAK, prolaktin ve ESH düzeylerinin etkilerini Backward Stepwise lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde 3. step sonunda nihai model elde edilmiş olup; modelin anlamlı bulunduğu ($F=70,809$; $p<0,01$) ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%73,9) iyi düzeyde olduğu görüldü. Modelde DM olmasının, BDE puanının 10 ve üzerinde olmasının, sTWEAK 5,41 ng/ml ve üzerinde olmasının, prolaktinin 11,5 µg/L ve üzerinde olmasının, ESH 6 mm/saat ve üzerinde olmasının etkileri anlamlı olarak kalmakta olup, diğer değişkenlerin etkileri anlamlı bulunmadı. Olgularda DM varlığının ED üzerine etkisinin ODDS oranı 4,211 (%95 GA: 1,212-14,629); BDE puanı 10 ve üstünde olmasının ED üzerine etkisinin ODDS oranı 5,805 (%95 GA: 2,707-12,451); sTWEAK değerinin 5,41 ng/ml ve üzerinde olmasının ED üzerine etkisinin ODDS oranı 6,270 (%95 GA: 2,974-13,222); prolaktin düzeyinin 11,5 µg/L ve üzerinde olmasının ED üzerine etkisinin ODDS oranı 2,316 (%95 GA: 1,004-5,341) ve ESH düzeyinin 6 mm/saat ve üzerinde olmasının ED üzerine etkisinin ODDS oranı 3,145 (%95 GA: 1,478-6,692) olarak saptandı. DM, BDE puanı, sTWEAK, prolaktin ve ESH erektil disfonksiyon için bağımsız risk faktörleriydi. HDL ve NLR univariate değerlendirmelerde anlamlı olmasına rağmen multivariate değerlendirmede anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

4.2. EREKTİL DİSFONKSİYON ŞİDDETİNE GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR

ED şiddetine göre olguların yaşları, VKİ değerleri, HT ve DM görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). ED düzeyine göre olguların sigara kullanım alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,030$; $p<0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: ED şiddetine⁺ göre demografik ve tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

		ED şiddeti			p
		Ağır (n=43)	Hafif-Orta (n=47)	Yok (n=90)	
Yaş (yıl)	Ort±Ss	53,28±12,38	48,09±9,60	49,11±9,55	^d 0,059
	Medyan (Min-Maks)	56 (30-70)	48 (30-64)	47 (30-70)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Ort±Ss	26,56±2,99	27,94±3,14	27,56±3,49	^d 0,121
	Medyan (Min-Maks)	26,7 (21,2-34,6)	27,6 (21,5-34,9)	27 (21,5-34,9)	
Hipertansiyon (n,%)		11 (25,6)	5 (10,6)	11 (12,2)	^b 0,081
Diyabetes mellitus (n,%)		7 (16,3)	8 (17,0)	6 (6,7)	^b 0,117
Sigara kullanım alışkanlığı (n,%)	Hiç içmemiş	19 (44,2)	21 (44,7)	43 (47,8)	^b 0,030*
	Eski içici	11 (25,6)	14 (29,8)	9 (10,0)	
	Aktif içici	13 (30,2)	12 (25,5)	38 (42,2)	
Sigara kullanımı (p/y) (n=97)	Ort±Ss	18,96±10,93	18,85±13,73	18,09±10,3	^e 0,937
	Medyan (Min-Maks)	20 (5-50)	17,5 (5-50)	15 (5-40)	

ED: erektil disfonksiyon, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, p/y: paket/yıl
+IIIEF-EF 2-10: Ağır ED, 11-21: Hafif-Orta ED, 22-30: ED yok

^dOne-Way ANOVA Test

^bPearson Chi-Square Test

^eKruskal Wallis Test

* $p<0,05$

ED şiddetine göre olguların BDE puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin BDE puanı ağır ve hafif-orta ED'li hastalardan düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). ED şiddetine göre olguların IIEF-EF skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin IIEF-EF skoru ağır ve hafif-orta ED'li hastalardan yüksekti ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). ED hafif-orta ED'li hastaların IIEF-EF skoru ise ağır ED olanlardan yüksekti ($p=0,001$; $p<0,01$). ED düzeyine göre olguların IIEF-Oİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin IIEF-Oİ skoru ağır ve hafif-orta ED'li hastalardan yüksekti ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). ED hafif-orta olanların IIEF-Oİ skoru ise ağır ED olanlardan anlamlı yüksekti ($p=0,001$; $p<0,01$). ED düzeyine göre olguların IIEF-Cİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin IIEF-Cİ skoru ağır ve hafif-orta ED'li hastalardan yüksekti ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). ED düzeyine göre olguların IIEF-CM skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin IIEF-CM skoru ağır ve hafif-orta ED'li hastalardan yüksekti ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Hafif-orta ED olanların IIEF-CM skoru ise ağır ED olanlardan yüksekti ($p=0,001$; $p<0,01$). ED düzeyine göre olguların IIEF-GM skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin IIEF-GM skoru ağır ve hafif-orta ED'li hastalardan yüksekti ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Hafif-orta ED olan hastaların IIEF-GM skoru ise ağır ED olanlardan yüksekti ($p=0,003$; $p<0,01$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: ED şiddetine göre BDE ve IIEF skorlarının karşılaştırılması

		ED şiddeti			p	Post Hoc
		¹ Ağır (n=43)	² Hafif-Orta (n=47)	³ Yok (n=90)		
BDE puanı	<i>Ort±Ss</i>	14,88±8,18	14,81±7,36	8,40±5,15	<i>e0,001**</i>	<i>3<1,2</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	14 (3-29)	15 (1-29)	8 (1-29)		
IIEF-EF	<i>Ort±Ss</i>	6,05±2,64	15,96±3,71	25,87±2,92	<i>e0,001**</i>	<i>3<1,2</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6 (2-10)	15 (11-21)	26 (22-30)		
IIEF-Oİ	<i>Ort±Ss</i>	2,74±2,33	5,96±2,07	8,69±1,40	<i>e0,001**</i>	<i>3<1,2</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-9)	6 (3-9)	9 (4-10)		
IIEF-Cİ	<i>Ort±Ss</i>	4,42±2,32	5,77±1,81	7,31±1,43	<i>e0,001**</i>	<i>3<1,2</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (2-9)	6 (3-10)	7 (3-10)		
IIEF-CM	<i>Ort±Ss</i>	2,33±1,86	6,53±2,81	11,31±2,10	<i>e0,001**</i>	<i>3<1,2</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-6)	6 (0-12)	12 (6-15)		
IIEF-GM	<i>Ort±Ss</i>	3,35±1,84	5,43±1,95	8,14±1,57	<i>e0,001**</i>	<i>3<1,2</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (2-8)	5 (2-9)	8 (3-10)		

ED: erektil disfonksiyon, BDE: Beck Depresyon Envanteri, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, IIEF: Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi, EF: Eretil fonksiyon, Oİ: Orgazmik işlev, Cİ: Cinsel istek, CM: Cinsel memnuniyet, GM: Genel memnuniyet

^aOne-Way ANOVA Test & Bonferroni Test

^eKruskal Wallis Test & Dunn-Bonferroni Test

****p<0,01**

ED düzeyine göre olguların sTWEAK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyen katılımcıların sTWEAK değeri ağır ve hafif-orta ED görülenlerden düşüktü (p=0,001; p=0,001; p<0,01). ED düzeyine göre olguların ESH değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin ESH değerleri, hafif-orta ED görülenlerden düşüktü (p=0,001; p<0,01). ED düzeyine göre olguların HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,005; p<0,01). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin HDL değerleri ağır ED görülenlerden düşüktü (p=0,007; p<0,01). ED düzeyine göre olguların HGB, WBC, NLR, glukoz, eGFR, albumin, total protein, CRP, LDL, trigliserid, total kolesterol, HbA1c, total testosteron, FSH, LH, prolaktin, TSH, sT3 ve sT4 değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (p>0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: ED şiddetine⁺ göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

		ED şiddeti			p
		Ağır (n=43)	Hafif-Orta (n=47)	Yok (n=90)	
HGB (g/dl)	Ort±Ss	14,86±1,66	15,27±1,18	15,07±1,06	^d 0,291
	Medyan (Min-Maks)	15,1 (10,2-18,4)	15,3 (12,3-18,1)	15,2 (11,9-17,5)	
WBC (x10³/µl)	Ort±Ss	7,56±1,76	7,20±1,21	8,07±2,07	^e 0,104
	Medyan (Min-Maks)	7,6 (3,9-11,2)	7,2 (5,1-10,2)	7,7 (4,5-13,1)	
NLR	Ort±Ss	2,02±1,02	1,94±0,67	2,23±0,88	^e 0,052
	Medyan (Min-Maks)	1,7 (0,7-4,8)	1,9 (0,7-4,5)	2,1 (0,9-6,3)	
sTWEAK (ng/ml)	Ort±Ss	6,60±1,55	5,96±1,23	4,82±1,39	^d 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	6,3 (3,8-10,3)	5,8 (3,9-9,4)	4,6 (1,4-8,2)	
Glukoz (mg/dl)	Ort±Ss	101,67±16,72	101,32±18,42	101,47±18,68	^e 0,967
	Medyan (Min-Maks)	98 (80-150)	98 (79-160)	97 (65-150)	
eGFR (ml/dak/1,73m²)	Ort±Ss	94,7±11,51	94,81±12,24	92,03±16,78	^d 0,457
	Medyan (Min-Maks)	95 (75-122)	95 (72-120)	92,5 (60-129)	
Albumin (g/dl)	Ort±Ss	4,65±0,4	4,7±0,34	4,67±0,43	^e 0,844
	Medyan (Min-Maks)	4,7 (3,6-5,5)	4,7 (3,7-5,4)	4,8 (3,6-5,5)	
Total Protein (g/dl)	Ort±Ss	7,09±0,42	7,12±0,39	7,04±0,46	^e 0,528
	Medyan (Min-Maks)	7 (6,1-8,1)	7,1 (6,2-7,9)	7 (6-8,3)	
CRP (mg/l)	Ort±Ss	2,89±3,85	2,51±2,05	3,54±3,67	^e 0,485
	Medyan (Min-Maks)	1,7 (0,4-20)	2 (0,2-9,2)	1,8 (0,2-17)	
ESH (mm/sa)	Ort±Ss	13,6±14,65	12,21±7,91	6,76±5,57	^e 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	6 (2-50)	10 (2-32)	5 (2-27)	
HDL (mg/dl)	Ort±Ss	46,42±10,25	44,74±8,80	41,06±9,17	^d 0,005**
	Medyan (Min-Maks)	46 (31-68)	44 (27-65)	40,5 (23-77)	
LDL (mg/dl)	Ort±Ss	116,35±35,64	124,4±26,58	124,36±29,99	^d 0,327
	Medyan (Min-Maks)	118 (53-204)	118 (87-205)	119,5 (62-196)	
Trigliserid (mg/dl)	Ort±Ss	133,09±56,48	151,89±67,16	150,52±63,54	^e 0,300
	Medyan (Min-Maks)	130 (57-304)	138 (51-296)	134 (43-295)	
Total kolesterol (mg/dl)	Ort±Ss	189,72±36,77	199,96±34,13	197,57±36,72	^e 0,539
	Medyan (Min-Maks)	191 (121-277)	191 (149-305)	190,5 (113-294)	
HbA1c (%)	Ort±Ss	5,71±0,48	5,70±0,50	5,65±0,49	^e 0,703
	Medyan (Min-Maks)	5,7 (5-6,9)	5,7 (4,6-6,9)	5,6 (4,4-7)	
Total Testosteron (ng/ml)	Ort±Ss	4,46±1,58	4,22±1,65	4,34±1,38	^e 0,573
	Medyan (Min-Maks)	4,3 (2-8)	3,8 (2-8,6)	4 (2-9,2)	
FSH (IU/L)	Ort±Ss	6,03±4,48	5,30±2,96	5,39±3,25	^e 0,975
	Medyan (Min-Maks)	4,2 (0,9-21)	4,7 (1,8-16,4)	4,5 (1,1-16)	
LH (IU/L)	Ort±Ss	6,48±2,67	6,27±2,48	5,78±2,09	^d 0,225
	Medyan (Min-Maks)	6,1 (1,8-13)	5,8 (2-11,7)	5,4 (2,5-10,8)	
Prolaktin (µg/L)	Ort±Ss	10,13±4,08	10,34±4,26	8,88±3,25	^e 0,100
	Medyan (Min-Maks)	9,2 (3,5-20,4)	9,8 (2,8-18,1)	8,3 (3,6-18)	
TSH (mIU/L)	Ort±Ss	1,75±1,10	1,91±1,19	1,54±0,82	^e 0,333
	Medyan (Min-Maks)	1,5 (0,4-6,1)	1,6 (0,2-5,1)	1,4 (0,3-4,4)	
sT3 (pg/mL)	Ort±Ss	3,28±0,52	3,32±0,39	3,30±0,43	^d 0,912
	Medyan (Min-Maks)	3,3 (1,9-4,5)	3,3 (2,3-4,1)	3,3 (2,2-4,4)	
sT4 (ng/dl)	Ort±Ss	1,22±0,23	1,21±0,18	1,19±0,16	^d 0,727
	Medyan (Min-Maks)	1,2 (0,8-2,1)	1,2 (0,7-1,7)	1,2 (0,9-1,7)	

ED: erektil disfonksiyon, HGB: hemoglobin, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, WBC: lökosit, NLR: nötrofil lenfosit oranı, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: luteinleştirici hormon, TSH: tiroid stimulan hormon, sT3: serbest T3 hormonu, sT4: serbest T4 hormonu

+IIIEF-EF 2-10: Ağır ED, 11-21: Hafif-Orta ED, 22-30: ED yok

^dOne-Way ANOVA Test & Bonferroni Test

^eKruskal Wallis Test & Dunn-Bonferroni Test

**p<0,01

*p<0,05

4.3. EREKTİL DİSFONKSİYON SÜRESİNE GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR

ED süresine göre hastalar ikiye ayrıldı; uzun süredir (1 yıldan fazla) şikayeti olanlar ve kısa süredir (1 yıl ve daha az) şikayeti olanlar. ED süresine göre olguların BDE puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin BDE puanı; uzun süredir ve kısa süredir ED görülenlerden anlamlı düşüktü ($p=0,001$; $p=0,006$; $p<0,01$). ED şikayeti kısa süredir ve uzun süredir olanların BDE puanı açısından aralarında anlamlılık saptanmadı ($p=0,938$; $p>0,05$). ED sürelerine göre olguların sTWEAK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin sTWEAK değeri uzun süredir ve kısa süredir ED görülenlerden anlamlı düşüktü ($p=0,001$; $p=0,012$; $p<0,05$). ED şikayeti uzun süredir olanların sTWEAK değerleri ise kısa süredir olanlardan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,039$; $p<0,05$). ED süresine göre NLR ve CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). ED sürelerine göre olguların ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; ED görülmeyenlerin ESH değerleri, uzun süredir ve kısa süredir ED görülenlerden düşüktü ($p=0,002$; $p=0,006$; $p<0,01$). ED süresi kısa ve uzun olanların ESH açısından aralarında anlamlılık saptanmadı ($p=0,635$; $p>0,05$). ED süresine göre olguların prolaktin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,013$; $p<0,05$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; kısa süredir ED görülenlerin prolaktin değerleri uzun süredir ED'si olanlardan ve ED görülmeyenlerden yüksek bulundu ($p=0,041$; $p=0,003$; $p<0,05$). Uzun süredir ED'si olanlar ile ED'si olmayanların prolaktin düzeyleri açısından aralarında anlamlılık saptanmadı ($p=0,293$; $p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: ED⁺ süresine göre BDE puanı ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

		ED süresi			<i>p</i>
		>1 yıl (n=63)	≤1 yıl (n=27)	ED yok (n=90)	
BDE puanı	<i>Ort±Ss</i>	15,49±7,90	13,33±7,18	8,40±5,15	^e 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	15(3-29)	13 (1-25)	8 (1-29)	
sTWEAK (ng/ml)	<i>Ort±Ss</i>	6,50±1,49	5,70±1,05	4,82±1,38	^d 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6,3 (3,8-10,3)	5,6 (3,9-7,9)	4,6 (1,4-8,2)	
NLR	<i>Ort±Ss</i>	2,96±0,88	2,02±0,79	2,23±0,88	^e 0,053
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,8 (0,7-4,8)	1,8 (1,2-4,5)	2,1 (0,9-6,3)	
CRP (mg/L)	<i>Ort±Ss</i>	2,89±3,16	2,36±2,73	3,54±3,67	^e 0,494
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,7 (0,2-20)	1,9 (0,3-15)	1,8 (0,2-17)	
ESH (mm/saat)	<i>Ort±Ss</i>	13,67±11,89	13,37±11,02	6,76±5,57	^e 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (2-50)	12 (2-46)	5 (2-27)	
Prolaktin (µg/L)	<i>Ort±Ss</i>	9,68±4,09	11,53±4,07	8,88±3,25	^e 0,013*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9,4 (2,8-19,0)	10,9 (5,7-20,4)	8,3 (3,6-18)	

ED: erektil disfonksiyon, BDE: Beck Depresyon Envanteri, Ort: ortalama, Ss: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, NLR: nötrofil lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

+IIIEF-EF < 22 olarak tanımlandı

^dOne-Way ANOVA Test & Bonferroni Test

^eKruskal Wallis Test & Dunn-Bonferroni Test

***p*<0,01

**p*<0,05

5. TARTIŞMA

5.1. EREKTİL DİSFONKSİYON PREVALANSI VE TANIDA KULLANILAN IIEF-EF KESTİRİM SKORU

Dünya genelinde yapılan epidemiyolojik araştırmalara göre cinsel işlev bozukluğu erkek popülasyonunun yaklaşık %20-30'unda görülür (140). ED ile ilişkili komorbiditelerin artmasıyla birlikte prevalansın keskin bir şekilde artacağı ve ED'nin 2025 yılına kadar yaklaşık 320 milyon erkeği etkileyeceği tahmin edilmektedir (141). Kırk yaş ve üzerindeki Türk erkeklerinde yapılan 2017 tarihli araştırmada Çayan ve ark. ED prevalansını %33 olarak rapor etmiştir. ED'nin varlığı ve şiddetinin temel belirleyicisinin yaş olduğu gösterilmiştir. ED prevalansı yaşa göre gruplandırıldığında; 40-49 yaş arası erkeklerde %17, 50-59 yaş grubunda %35,5, 60-69 yaş grubunda %68,8 ve 70 yaş ve üzeri erkeklerde %82,9 idi (142).

Erektile disfonksiyon genellikle IIEF-EF skorunun <26 olmasıyla tanımlanır (143). Ancak IIEF-15 ve IIEF-5'in ED taraması için optimal kestirim skorunun ne olması gerektiği konusunda bir belirsizlik vardır, daha önce birden fazla optimal kestirim skoru rapor edilmiştir. Briganti ve ark. radikal prostatektomi (RP) sonrası erkeklerde IIEF-EF skoru kestirim skoruna ilişkin veriler sunmuş ve RP'den sonra hastanın cinsel memnuniyetinin hafif ED'si olan hastalar (skoru 22-25) ve ED'si olmayan erkekler (skoru ≥ 26) için eşdeğer olduğunu göstermiştir (144). Daha sonra bu kestirim noktası radikal prostatektomiye takiben yapılan erektile rehabilitasyon çalışmalarında da kullanılmıştır (145,146). RP'yi takiben 178 hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada "fonksiyonel" ereksiyonu tanımlayan geçerli bir kestirim noktası olarak 24'lük IIEF-EF skoru desteklenmektedir (147). Cappelleri ve ark. ED tanısında ve şiddetinin derecelendirilmesinde IIEF-EF skorunun geçerliliğini göstermiştir. Toplam 1151 erkeğin (1035 ED, 116 kontrol) verileri değerlendirilerek yapılan bu çalışmada ED tanısı için %30 prevalansta IIEF-EF skoru kestirim değeri 22 (duyarlılık %89, özgüllük %93) olarak hesaplanmıştır (143). Çalışmamızda ülkemizdeki ED prevalansı ile olguların yaş ortalaması ($49,84 \pm 10,44$) göz önüne alındı ve ED tanısı için IIEF-EF kestirim değeri 22 olarak belirlendi. ED varlığına göre yapılan karşılaştırmalar sonrası IIEF-

EF skoru medyan değerleri ED grubunda 11 ve kontrol grubunda 26 olarak görüldü (p=0,001).

5.2. EREKT L D SFONKSİYON İLE İLİŐK L  HASTALIKLAR

ED'nin patogenezinde endotel disfonksiyonu ve mikrovasküler hastalık dahil birçok faktör rol oynar ve KVH ile çok sayıda ortak risk faktörü bulunur (148). Montorsi ve ark. yaptıkları çalışmada ED'ye bağlı sorunların kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkmasından 2-5 yıl önce başladığını bildirirken, Ponholzer ve ark. bu tür sorunların fel ten 10 yıl önce başladığını bildirmişlerdir (149,150). Bunun nedenleri açıklanırken arter çapı hipotezi kullanılır. Bu hipoteze göre penil arterlerin boyutu (1-2 mm) koroner arterlere (3-4 mm) göre küçük olduğundan aynı düzeydeki aterosklerotik endotel hasarı erektile dokudaki perfüzyonda daha fazla azalmaya neden olur. Sonuç olarak ED, sistemik aterosklerozun ilk göstergesi olarak erektile dokuda ortaya çıkabilir (151). Çalışmamıza alınan olgular kardiyak risk sınıflaması (2. ve 3. Princeton Konsensusu'na göre) ile değerlendirildi ve düşük riskli hastalar çalışmaya dahil edildi. KAH ve serebrovasküler hastalık tanısı almış olmak dışlama kriteriydi.

Cinsel fonksiyon bozukluğu olan erkeklerde en sık görülen endokrinolojik değişiklik hipogonadizmdir. Hipogonadizme bağlı ED prevalansı %2 ile %21 arasında değişmektedir. (152,153). Çalışmamızda hipogonadizm tanısı olan hastalar dışlandı. Grupların testosteron düzeyleri eşitti. Bir diğer ED nedeni hastalık ise gonadotropin salgılayan hormonların inhibisyonuna neden olan ve testosteron düzeyini azaltabilen hiperprolaktinemidir (154). Prolaktinin normal değer aralığı 5-20 µg/L olarak kabul edilir (155). Olası karıştırıcı etkilerini dışlamak için normal değerlerin üstündeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi ancak buna rağmen ED tanısı alan hastalarda prolaktin anlamlı derecede yüksekti (p=0,035). Çalışmamızda prolaktin değeri 11,5 µg/L ve üzerinde olan olgularda ED tanısı saptama riski 1,963 kat fazla olarak görüldü. Bu veriler ışığında; ED değerlendirmesinde prolaktin düzeyi “normal değer” sınırlarında olsa bile bir risk faktörü olabilir. ED için yeni bir kestirim değeri oluşturmak gerekebilir. Bu yönde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endokrinolojik bozukluklar arasında hipogonadizm ve hiperprolaktinemisinin yanı sıra DM ve bozulmuş glukoz toleransı da ED gelişiminde rol oynar (154). Tip 2 DM ED için ikinci en yaygın risk faktörüdür ve ED diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre üç kat daha sık görülür. Diyabetik erkeklerde zayıf glisemik kontrolün ED için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (156). Weinberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada en yüksek ED oranları, glisemik kontrolü en zayıf olan (HbA1c >%7,5) ve insülin direncinin en şiddetli

olduğu hastalarda bulunmuştur (157). Buradan yola çıkarak; DM'in kafa karıştırıcı etkilerden kurtulmak amacıyla insülin bağımlı veya kontrolsüz DM (HbA1c >%7) saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza alınan katılımcıların yalnızca %11,7'si diyabetikti. Olgular ED varlığına ve ED şiddetine göre gruplandığında da HbA1c değerleri açısından fark görülmedi.

Mazilli ve ark.'nın 1077 ED tanılı hastayı değerlendirdiği çalışmada önceden bilinmeyen endokrinolojik ve glisemik bozuklukların prevalansı %30 saptanmıştır. Hastaların %58,8'inde hipogonadizm, %4,2'sinde yüksek estradiol düzeyi mevcuttur. Yeni glisemik değişikliklerin (DM ve prediyabet) prevalansı ise %17,3'tür. Hastaların %12,3'ünde tiroid fonksiyon bozukluğu, %11,5'inde hiperprolaktinemi gözlenmiştir. Böylece bu çalışma sayesinde ED hastalarının tanısında endokrinolojik bozuklukların taranmasının gerekliliği gösterilmiştir (158). Biz de çalışmamızda ED'ye neden olabilecek endokrinolojik bozuklukları taradık ve uygun olmayan hastaları dışladık. Çalışmamızda gruplar arasında total testosteron, FSH, LH, TSH, sT3 ve sT4 düzeyi benzerdi.

Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen depresyonun genel sıklığı %8,7 - %43,1 arasında değişmektedir ve ED hastalarında oldukça yaygındır (159–161). 2018'de yayınlanan meta-analize göre depresyona maruz kalmak ED riskini 1,39 kat artırır. ED'ye maruz kalmanın da depresyon riskini 2,92 kat artırdığı gösterilmiştir. Kırk dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede ED'nin genellikle (%70) IIEF sorgulaması ile, depresyonun da en sık olarak (%26) BDE ile değerlendirildiği ortaya kondu (41). Literatürle benzer şekilde depresyon durumunu BDE aracılığı ile ölçtüğümüz çalışmada şiddetli depresyon (BDE puanı >29) saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. ED tanılı hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında BDE puanı (sırayla medyan 15 ve 8, p=0,001) yüksekti. Sonuçlar literatür ile uyumludur. Verilerimize göre BDE puanının 10 ve üstünde olması da erektil disfonksiyon için bağımsız risk faktörüdür.

5.3. EREKTİL DİSFONKSİYON İÇİN BİYOBELİRTEÇ ARAYIŞLARI

Sağlıklı damar endotelinin antiinflamatuvar özellikleri vardır (162). İnflamasyon ve oksidatif stresin artması durumunda endotel fonksiyonu bozulur, ereksiyon için gerekli olan vazodilatasyon sağlanamaz (163). Önceki çalışmalarda ED'yi saptamak için subklinik inflamasyonun bazı belirteçleri test edilmişti, ancak bu belirteçlerin çoğu spesifik değildi ve rutin klinik uygulama için uygun görünmüyordu (162). Vlachopoulos ve ark. ED

biyobelirteci olarak fibrinojen ve IL-6'yı öne sürmüştür (164). Bu çalışmada IIEF-5 skorunun fibrinojen, IL-1 β , VWF ve IL-6 gibi dolaşımdaki endotelyal protrombotik ve inflamatuvar faktörlerin seviyeleri ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur (164). Bocchio ve ark. ICAM ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) seviyelerinin ED şikayeti olan ancak kardiyovasküler risk faktörleri veya belirgin vasküler hasar olmayan erkeklerde arttığını göstermiştir (165). Literatürdeki çalışmaların heterojenliği ve düşük kalitesi nedeniyle hiçbir belirteç rutinde kullanılmamaktadır. Günümüzde klinisyenler ED teşhisi ve takibi için herhangi bir biyokimyasal belirtece güvenemezler (164).

On iki çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde erektil disfonksiyonu olan hastalarda CRP seviyelerinin sağlıklılara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve PDE-5 inhibitörü tedavisinden sonra da azaldığını gösterilmiştir (166). Bizim çalışmamızda ED saptanan hastalarda kontrol grubuna göre CRP seviyesi benzer iken ESH yüksekti ($p=0,001$). ESH düzeyi; ED'nin şiddeti ve süresi ile de korelasyon göstermekteydi. Aynı zamanda ESH düzeyinin 6 mm/saat ve üzerinde olması ED için bağımsız risk faktörüydü. ED'nin inflamasyon ile ilişkisi, ESH'nin kronik inflamatuvar olaylarda CRP'ye göre daha kullanışlı olduğu bilgisi ve çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında; ESH doğru şekilde kullanırsa ED'de biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızın bu yönde yapılacak araştırmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen NLR; sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabilir ve subklinik inflamasyonun biyobelirteçlerinden biri olarak önerilmiştir (167,168). Normal lökosit sayım aralığında bile yüksek NLR aterosklerotik olaylar ve endotelyal disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir (169,170). ED ve KVH hemen hemen aynı patofizyolojiyi paylaşır, bunun sonucu olarak da NLR'nin KAH ve ED'de önemli ölçüde yükseldiğini gösterilmiştir (171–173). Tam tersine ED'de NLR'nin daha düşük bulunduğu ($p<0,001$) 250 vakalık (124 ED, 126 kontrol) bir çalışma da literatürde mevcuttur ancak bir neden-sonuç ilişkisi ortaya konamamıştır (174). Bu çalışmaya benzer şekilde biz de ED grubunda NLR düzeyini düşük bulduk ancak olgular ED süresi ve düzeyine göre kıyaslandığında herhangi bir fark saptamadık. Bu sonuç yorumlanırken çalışmamızın dışlama kriterlerinin arasında akut faz reaktanlarında yükseklik ve olası akut inflamatuvar durumların olduğu unutulmamalıdır.

LDL, total kolesterol ve trigliserid yüksekliği KVH riskini öngörmede yararlı araçlar olarak önerilmiştir (175). HDL; KVH için belirlenmiş bir diğer risk belirteçidir ve düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riski ile ters ilişkili olduğu gösterilse de nedensel rolü

tartışmalıdır (176). HDL düzeylerini yükseltmeyi amaçlayan müdahalelerin kardiyovasküler hastalıklara karşı fayda sağlamadığını gösteren çalışmalar vardır. Üstelik HDL düzeylerinin her zaman ateroskleroz riskinin azalmasıyla ilişkili olmadığı da gösterilmiştir (177,178). Yüksek HDL'nin kardiyovasküler hastalıklara karşı kesin koruyucu olmadığı ve hatta aşırı yüksek miktarlarda zararlı olabileceği düşünülmektedir (179). Kardiyovasküler hastalığa ilişkin prognoz HDL düzeylerine göre değerlendirilmemelidir ve lipid tedavisinin temel hedefi HDL artırmak yerine LDL kolesterolü azaltmak olmalıdır (179,180). Ciddi komorbidite ve dislipideminin dışlama kriteri olduğu çalışmamızda gruplar arasında LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyi açısından fark yoktu. Çalışmamızda ED saptanan olgularda HDL düzeyi yüksekti ($p=0,001$) ve ED şiddeti arttıkça HDL düzeyi de artmaktaydı ($p=0,005$). HDL; ED'ye etki eden risk faktörleri için yapılan univariate değerlendirmelerde anlamlı olmasına rağmen multivariate değerlendirmede anlamlı bulunmadı. Şüphesiz ki HDL düzeyi ile ED arasında direkt ilişki kurmak güçtür ancak çalışmaya dahil edilen katılımcıların HDL düzeyi (23-77 mg/dl) de göz önüne alındığında oldukça ilginç olan bu sonuç bize HDL'nin ED üzerine olan etkileri konusunda ileri araştırmalar gerektiğini düşündürmektedir.

5.4. TWEAK VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

İnflamatuvar yanıt ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan iyi bilinen bir faktördür (181). TWEAK de bu inflamatuvar süreçte önemli bir rol oynar. Bazı hayvan çalışmaları TWEAK'in aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunan protrombotik tepkileri şiddetlendirdiğini göstermiştir (182,183). Ayrıca anti-TWEAK tedavisinin hayvan modellerinde aterosklerotik plak ilerlemesini ve inflamasyonu azalttığı bulunmuştur (182,184). TWEAK'in ateroskleroz patogeneğinde önemli bir rol oynadığının ortaya konulmuş olması nedeniyle teorik olarak kardiyovasküler hastalıklarda sTWEAK düzeyinin yüksek olması beklenir. 2014'te yüksek düzeyde sTWEAK'in kronik koroner sendromlu hastalarda KAH'ın ciddiyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Koroner yavaş akım (KYA) koroner arterlerde obstrüksiyon görülmesizin anjiyografi sırasında verilen opak maddenin distal vasküler yapılara geçişinin yavaş olmasıyla karakterize mikrovasküler bir bozukluktur ve aterosklerozun erken evresi olarak öne sürülmektedir (185). 2022'de yayınlanan prospektif bir çalışmada akut koroner sendrom dışında herhangi bir nedenle invaziv koroner anjiyografi uygulanan KBY'li 93 hasta değerlendirilmiştir. Koroner anjiyografide KYA saptanan hastalarda sTWEAK anlamlı

düzeyde daha yüksektir. Yavaş akımlı koroner arter sayısı arttıkça TWEAK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. Bu çalışma plazma TWEAK düzeylerinin KYA için bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermiştir (186). Bizim çalışmamızda da sTWEAK ED şikayeti olan hastalarda yüksekti ve düzeyi hastalığın hem süresi hem de şiddeti ile artmaktaydı. Çalışmamızın sonuçları bu araştırmanın sonuçları ile örtüşmektedir.

Literatür incelendiğinde, beklentilerin aksine ve ilk kez 2007'de Blanco-Colio ve ark. tarafından aterosklerotik hastalığı olan hastalarda sTWEAK düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bildirilmişti (123). Yakın zamana kadar artan TWEAK seviyelerinin sağlıklı arterleri temsil ettiği görüşü hakimdi (9,187). Literatürdeki çalışmalarda ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinen DM, KBY, HT, periferik arter hastalığı, sistolik kalp yetmezliği ve abdominal aort anevrizması gibi durumlarda sTWEAK düzeylerinde azalma tespit edilmiş; MI, iskemik inme ve kardiyomiyopati gibi durumlarda ise artma olduğu saptanmıştır (5,8,194–196,9,131,188–193). Daha düşük sTWEAK seviyelerinin daha yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskiyle ilişkilendirildiği çalışmalar da vardır (9,111,197). Bu çalışmalarda genel olarak sTWEAK'ın damar hasarı ile serumda yükselen Fn14 reseptörü veya çöpçü reseptör olan CD163 ile bağlanarak azaldığı hipotezi öne sürülmüştür (115). sTWEAK ile ateroskleroz-kalp hastalıkları ilişkisi halen ileri araştırma gerektirir, patofizyolojisi net ortaya konamamıştır.

5.5. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızda bazı sınırlamalar vardır. İlk olarak ED tanısı penil arter doppler USG gibi objektif bir yöntem yerine hasta tarafından doldurulan IIEF-15'e dayanıyordu. USG uygulaması invaziv bir işlem olup her hasta için uygun olmaması, maliyeti ve kılavuzlarda rutin olarak önerilmemesi nedeniyle kullanılmadı. Çalışmamızın kısıtlılıklarından birinin de kesitsel tasarımı olduğunun bilincindeyiz; dolayısıyla nedensellik konusunda herhangi bir çıkarım yapılamaz. Patofizyolojik mekanizmaları değil, yalnızca çeşitli parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirebildik. Tek merkezli olan ve takip içermeyen çalışmamızda biyobelirteçlerin tedaviye cevabı öngörüp öngöremeyeceği tayin edilememiştir. Bu, kuşkusuz ilerleyen dönemde yapılacak çalışmaların konusu olacaktır.

Literatürdeki çalışmalarda sTWEAK çok farklı normal değer aralıklarında görülmektedir. Günümüz verileri ile evrensel bir normal değer aralığı vermek mümkün değildir. Sağlıklı kontrol deneklerinde sTWEAK seviyelerinde gözlenen farklılıklar muhtemelen çok sayıda parametreye bağlıdır; çalışmaların metodolojisindeki farklılıklar,

Çalışma grupları arasında farklılıklar (yaş/cinsiyet/etnik köken/komorbidite), analiz öncesi fiziki durum ve numune saklama koşulları, ticari kitlerin teknik özellikleri (6).

Diğer bir limitasyon da Fn14 ve CD163 reseptörlerinin çalışılmamasıydı. Böylece ED hastalarında sTWEAK düzeyinin yüksek olmasının gerçek sebebini daha net bir şekilde ortaya konabilirdi. Çalışmamızın sonuçları sayesinde bu yönde araştırmalara kapı açılmıştır. Bu araştırmada biyobelirteç olarak tanımladığımız sTWEAK'ın serum düzeyleri ELISA ile değerlendirildi. Elde ettiğimiz sonuçların farklı analiz metotları kullanılarak doğrulanması kuşkusuz güvenilirliği arttıracaktır.

Daha önce hiçbir çalışmada serum sTWEAK seviyeleri ile ED düzeyi veya süresi arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bu nedenle oldukça özgün olan bu çalışmanın diğer güçlü yönleri; dahil etme - hariç tutma kriterlerinin iyi tanımlanmış olması ve iyi seçilmiş kontrol grubunun varlığıdır. ED'nin biyobelirteçlerle ilişkisi ortaya koyan araştırmalar çoğunlukla hasta popülasyonlarda (obezite, DM, KAH veya HT tanısı olan kişiler) yürütülmüştür. Çalışmamızın kontrol ve hasta grubunun komorbiditeleri benzer olduğundan sonuçlarımız son derece değerlidir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda serum sTWEAK düzeylerinin ED risk faktörleri (yaş, obezite, DM, KVVH) için düzeltmeler yapıldıktan sonra, ED şiddeti ve süresi ile ilişkili olduğunu gözlemledik. Bu bulgulardan yola çıkarak sTWEAK'ın ED riskinin değerlendirilmesinde inflamatuvar bir belirteç olarak değerli olabileceğini ve ED etiolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın sonuçlarının ED fizyopatolojisi ile ilişkili yolların aydınlatılması ve potansiyel tedavi stratejileri geliştirilmesi açısından yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB (1994) Impotence and Its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 151:54–61
2. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E (2004) Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 43:1405–11
3. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69:89–95
4. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, Garcia I, Browning JL (1997) TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem* 272:32401–32410
5. Llauradó G, González-Clemente JM, Maymó-Masip E, Subías D, Vendrell J, Chacón MR (2012) Serum levels of TWEAK and scavenger receptor CD163 in type 1 diabetes mellitus: Relationship with cardiovascular risk factors. A case-control study. *PLoS One* 7:1–8
6. Bertin D, Stephan D, Khrestchatisky M, Desplat-Jégo S (2013) Is TWEAK a biomarker for autoimmune/chronic inflammatory diseases? *Front Immunol* 4:1–5
7. Azak A, Akdoğan MF, Denizli N, et al (2014) Soluble TWEAK levels are independently associated with coronary artery disease severity in patients with stage 2-3 kidney disease. *Int Urol Nephrol* 46:411–5
8. Chorianopoulos E, Rosenberg M, Zugck C, Wolf J, Katus HA, Frey N (2009) Decreased soluble TWEAK levels predict an adverse prognosis in patients with chronic stable heart failure. *Eur J Heart Fail* 11:1050–1056
9. Fernández-Laso V, Méndez-Barbero N, Valdivielso JM, Betriu A, Fernández E, Egido J, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM (2017) Soluble TWEAK and atheromatosis progression in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 260:130–137
10. Giuliano F, Rampin O (2004) Neural control of erection. *Physiol Behav* 83:189–201
11. Giuliano F, Rampin O, Bernabé J, Rousseau J-P (1995) Neural control of penile erection in the rat. *J Auton Nerv Syst* 55:36–44
12. Martínez-salamanca JI, Martínez-ballesteros C, Portillo L, Gabancho S, Moncada I, Carballido J (2010) PHYSIOLOGY OF ERECTION Juan I. Martínez-Salamanca, Claudio Martínez-Ballesteros, Luis Portillo, Sonia Gabancho, Ignacio Moncada I and Joaquín Carballido. *Arch Esp Urol* 63:581–588
13. Berridge MJ (1993) Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 361:315–325
14. Cellek S, Rees RW, Kalsi J (2002) A Rho-kinase inhibitor, soluble guanylate cyclase activator and nitric oxide-releasing PDE5 inhibitor: novel approaches to erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 11:1563–1573
15. Christ GJ, Spray DC, Brink PR (1993) Characterization of K currents in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Androl* 14:319–28
16. Hobbs AJ (1997) Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling. *Trends Pharmacol Sci* 18:484–491
17. Dahiya R, Trigo-Rocha F, Brock G, Narayan P, Lue TF (1993) Sodium nitroprusside and neurostimulation cause increased levels of cyclic guanosine monophosphate and not cyclic adenosine monophosphate during canine penile erection. *Biochem Mol Biol Int* 29:167–73
18. Daley JT, Brown ML, Watkins T, Traish AM, Huang YH, Moreland RB, De Tejada IS (1996) Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. regulation by oxygen tension. *J Urol* 155:1482–7

19. Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, Alm P, Hofmann F, Ahmad M, Fässler R, Andersson K-E (2000) Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci* 97:2349–2354
20. Lue TF (2000) Erectile Dysfunction. *N Engl J Med* 342:1802–1813
21. (1993) Impotence. *JAMA* 270:83
22. Salonia A, Castagna G, Saccà A, Ferrari M, Capitanio U, Castiglione F, Rocchini L, Briganti A, Rigatti P, Montorsi F (2012) Is Erectile Dysfunction a Reliable Proxy of General Male Health Status? The Case for the International Index of Erectile Function—Erectile Function Domain. *J Sex Med* 9:2708–2715
23. Vlachopoulos C V., Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI (2013) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 6:99–109
24. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C (2014) A Systematic Review of the Association Between Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Eur Urol* 65:968–978
25. Zhao B, Hong Z, Wei Y, Yu D, Xu J, Zhang W (2019) Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events as an Independent Risk Factor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 16:1005–1017
26. Pastuszak AW, Hyman DA, Yadav N, Godoy G, Lipshultz LI, Araujo AB, Khera M (2015) Erectile dysfunction as a marker for cardiovascular disease diagnosis and intervention: A cost analysis. *J Sex Med* 12:975–984
27. EAU Guidelines (2023) Sexual and Reproductive Health. Edn. Present. EAU Annu. Congr. Milan 2023 ISBN 978-9:
28. Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E (2015) The Relationship Between Metabolic Syndrome, Its Components, and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and a Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med* 12:1309–1318
29. El-Shahawy O, Shah T, Obisesan OH, et al (2022) Association of E-Cigarettes With Erectile Dysfunction: The Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Am J Prev Med* 62:26–38
30. Alberti L, Torlasco C, Lauretta L, Loffi M, Maranta F, Salonia A, Margonato A, Montorsi F, Fragasso G (2013) Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. *Andrology* 1:177–191
31. Trinchieri M, Trinchieri M, Perletti G, Magri V, Stamatiou K, Cai T, Montanari E, Trinchieri A (2021) Erectile and Ejaculatory Dysfunction Associated with Use of Psychotropic Drugs: A Systematic Review. *J Sex Med* 18:1354–1363
32. Lin W-Y, Lin C-S, Lin C-L, Cheng S-M, Lin W-S, Kao C-H (2015) Atrial fibrillation is associated with increased risk of erectile dysfunction: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol* 190:106–110
33. Caretta N, de Kreutzenberg SV, Valente U, Guarneri G, Ferlin A, Avogaro A, Foresta C (2016) Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Endocrine* 53:831–838
34. Salem S, Mehra A, Heydari R, Pourmand G (2014) Serum uric acid as a risk predictor for erectile dysfunction. *J Sex Med* 11:1118–1124
35. Velurajah R, Brunckhorst O, Waqar M, McMullen I, Ahmed K (2022) Erectile dysfunction in patients with anxiety disorders: a systematic review. *Int J Impot Res* 34:177–186
36. Perez-Garcia LF, te Winkel B, Carrizales JP, Bramer W, Vorstenbosch S, van Puijenbroek E, Hazes JMW, Dolhain RJEM (2020) Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 50:557–573
37. Zhao S, Wu W, Wu P, Ding C, Xiao B, Xu Z, Hu Y, Shen M, Feng L (2021) Significant Increase of Erectile Dysfunction in Men With Post-stroke: A Comprehensive Review. *Front Neurol*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.671738>
38. Luo L, Zhao S, Wang J, Liu Y, Zhu Z, Xiang Q, Zhao Z (2020) Association between chronic obstructive pulmonary disease and risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 32:159–166

39. Wu X, Zhang Y, Zhang W, Liu G, Huang H, Jiang H, Zhang X (2022) The Prevalence and Associated Risk Factors of Erectile Dysfunction in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Sex Med* 19:950–960
40. Zhang Y, Zhang W, Dai Y, Jiang H, Zhang X (2021) Serum Folic Acid and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med* 9:100356
41. Liu Q, Zhang Y, Wang J, Li S, Cheng Y, Guo J, Tang Y, Zeng H, Zhu Z (2018) Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 15:1073–1082
42. Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett AL, Maggi M (2016) Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med* 13:317–337
43. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L (2013) Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract* 67:32–45
44. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, et al (2010) Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 7:445–475
45. Hatzichristou D, Kirana P-S, Banner L, Althof SE, Lonnee-Hoffmann RAM, Dennerstein L, Rosen RC (2016) Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires. *J Sex Med* 13:1166–1182
46. Althof SE, Rosen RC, Perelman MA, Rubio-Aurioles E (2013) Standard Operating Procedures for Taking a Sexual History. *J Sex Med* 10:26–35
47. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A (1997) The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49:822–830
48. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N (2002) The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 14:226–244
49. Beck A, Steer R BG (1996) Beck Depression Inventory. Second ed San Antonio, TX, E.U. Psychol. Corp.
50. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A (2013) SOP: Physical Examination and Laboratory Testing for Men with Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 10:108–110
51. Miner M, Esposito K, Guay A, Montorsi P, Goldstein I (2012) Cardiometabolic Risk and Female Sexual Health: The Princeton III Summary (CME). *J Sex Med* 9:641–651
52. Fang SC, Rosen RC, Vita JA, Ganz P, Kupelian V (2015) Changes in Erectile Dysfunction Over Time in Relation to Framingham Cardiovascular Risk in the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *J Sex Med* 12:100–108
53. Ahmed Memon S, Adil M, Raja Khan F, Ullah S, Rehmat S, Zad Gul N (2022) Association between erectile dysfunction, cardiovascular risk factors, and coronary artery disease: Role of exercise stress testing and International Index of Erectile Function (IIEF-5) questionnaire. *IJC Hear Vasc* 40:101033
54. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al (2012) The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 87:766–778
55. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al (2005) Sexual Dysfunction and Cardiac Risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 96:313–321
56. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P (2013) Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 34:2034–2046
57. Li K, Liang S, Shi Y, Zhou Y, Xie L, Feng J, Chen Z, Li Q, Gan Z (2021) The Relationships of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Erectile Function and General Psychological Health. *Sex Med* 9:100386–100386
58. Carvalho J, Campos P, Carrito M, Moura C, Quinta-Gomes A, Tavares I, Nobre P (2021) The Relationship Between COVID-19 Confinement, Psychological Adjustment, and Sexual Functioning, in a Sample of Portuguese Men and Women. *J Sex Med* 18:1191–1197
59. McCabe MP, Althof SE (2014) A Systematic Review of the Psychosocial Outcomes Associated with Erectile Dysfunction: Does the Impact of Erectile Dysfunction Extend Beyond a Man's Inability to Have Sex? *J Sex Med* 11:347–363

60. Rosen RC, Heiman JR, Long JS, Fisher WA, Sand MS (2016) Men with Sexual Problems and Their Partners: Findings from the International Survey of Relationships. *Arch Sex Behav* 45:159–173
61. Tavares IM, Moura C V., Nobre PJ (2020) The Role of Cognitive Processing Factors in Sexual Function and Dysfunction in Women and Men: A Systematic Review. *Sex Med Rev* 8:403–430
62. Ejder Apay S, Özorhan EY, Arslan S, Özkan H, Koc E, Özbey I (2015) The Sexual Beliefs of Turkish Men: Comparing the Beliefs of Men With and Without Erectile Dysfunction. *J Sex Marital Ther* 41:661–671
63. Brotto L, Atallah S, Johnson-Agbakwu C, Rosenbaum T, Abdo C, Byers ES, Graham C, Nobre P, Wylie K (2016) Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med* 13:538–571
64. Frühauf S, Gerger H, Schmidt HM, Munder T, Barth J (2013) Efficacy of Psychological Interventions for Sexual Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Sex Behav* 42:915–933
65. Gupta BP (2011) The Effect of Lifestyle Modification and Cardiovascular Risk Factor Reduction on Erectile Dysfunction. *Arch Intern Med* 171:1797
66. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO (2013) Hormonal Causes of Male Sexual Dysfunctions and Their Management (Hyperprolactinemia, Thyroid Disorders, GH Disorders, and DHEA). *J Sex Med* 10:661–677
67. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, Porst H, Salonia A, Traish AM, Maggi M (2014) A Critical Analysis of the Role of Testosterone in Erectile Function: From Pathophysiology to Treatment—A Systematic Review. *Eur Urol* 65:99–112
68. Yuan J, Zhang R, Yang Z, et al (2013) Comparative Effectiveness and Safety of Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 63:902–912
69. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, McCullough A, Torres LO, Khera M (2016) Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 13:465–488
70. Padma-Nathan H, Yeager JL (2006) An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology* 68:386–391
71. Rizk PJ, Kohn TP, Pastuszak AW, Khera M (2017) Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. *Curr Opin Urol* 27:511–515
72. Yuan J, Hoang AN, Romero CA, Lin H, Dai Y, Wang R (2010) Vacuum therapy in erectile dysfunction—science and clinical evidence. *Int J Impot Res* 22:211–219
73. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, Munarriz R, Lee SW (2010) Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 7:524–540
74. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I (2000) Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional ACTIS: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology* 55:109–113
75. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP (2012) A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int* 110:1787–1791
76. Capogrosso P, Frey A, Jensen CFS, Rastrelli G, Russo GI, Torremade J, Albersen M, Gruenwald I, Reisman Y, Corona G (2019) Low-Intensity Shock Wave Therapy in Sexual Medicine—Clinical Recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med* 16:1490–1505
77. (2017) Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? *Nat Rev Urol* 14:593–606
78. Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Massarwa O, Vardi Y (2016) Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. *J Urol* 195:1550–1555
79. Matz EL, Pearlman AM, Terlecki RP (2018) Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol* 59:61

80. Poullos E, Mykoniatis I, Pyrgidis N, Zilotis F, Kapoteli P, Kotsiris D, Kalyvianakis D, Hatzichristou D (2021) Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med* 18:926–935
81. Alkandari MH, Touma N, Carrier S (2022) Platelet-Rich Plasma Injections for Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease: A Systematic Review of Evidence. *Sex Med Rev* 10:341–352
82. Reddy AG, Dick BP, Natale C, Akula KP, Yousif A, Hellstrom WJG (2021) Application of Botulinum Neurotoxin in Male Sexual Dysfunction: Where Are We Now? *Sex Med Rev* 9:320–330
83. Lee HW, Lee MS, Kim T-H, Alraek T, Zaslowski C, Kim JW, Moon DG (2022) Ginseng for Erectile Dysfunction: A Cochrane Systematic Review. *World J Mens Health* 40:264
84. Xu J, Xu Z, Ge N, Wang C, Hu C, Chen Z, Ouyang J, Pei C (2021) Association between folic acid, homocysteine, vitamin B12 and erectile dysfunction—A cross-sectional study. *Andrologia*. <https://doi.org/10.1111/and.14234>
85. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S (2013) Standard Operating Procedures for Vascular Surgery in Erectile Dysfunction: Revascularization and Venous Procedures. *J Sex Med* 10:172–179
86. Antonini G, Busetto GM, De Berardinis E, Giovannone R, Vicini P, Del Giudice F, Conti SL, Gentile V, Perito PE (2016) Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. *Int J Impot Res* 28:4–8
87. Akakpo W, Pineda MA, Burnett AL (2017) Critical Analysis of Satisfaction Assessment After Penile Prosthesis Surgery. *Sex Med Rev* 5:244–251
88. Ross R (1999) Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 340:115–126
89. Hwang S-J, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, Boerwinkle E (1997) Circulating Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in Carotid Atherosclerosis and Incident Coronary Heart Disease Cases. *Circulation* 96:4219–4225
90. Singh AS, Atam V, Yathish BE, Das L, Koonwar S (2014) Role of erythrocyte sedimentation rate in ischemic stroke as an inflammatory marker of carotid atherosclerosis. *J Neurosci Rural Pract* 5:40–45
91. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ, Yale SH (2016) Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *Wis Med J* 115:317–321
92. Brigden ML (1999) Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician* 60:1443–50
93. Kamath S, Lip GYH (2003) Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM* 96:711–729
94. (1988) Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. International Committee for Standardization in Haematology (expert panel on blood rheology). *J Clin Pathol* 41:1203–1212
95. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E (2003) Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J* 24:639–48
96. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J V., Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J (2000) Erythrocyte sedimentation rate: A possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 21:1614–1620
97. Rafnsson V, Bengtsson C (1982) Erythrocyte sedimentation rate and cardiovascular disease. Results from a population study of women in Göteborg, Sweden. *Atherosclerosis* 42:97–107
98. Colombet I, Pouchot J, Kronz V, Hanras X, Capron L, Durieux P, Wyplosz B (2010) Agreement between Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Hospital Practice. *Am J Med* 123:863.e7–863.e13
99. Olshaker JS, Jerrard DA (1997) The erythrocyte sedimentation rate. *J Emerg Med* 15:869–874
100. JAYE DL, WAITES KB (1997) Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 16:735–747
101. Markanday A (2015) Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv098>

102. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GDO, Pepys MB, Gudnason V (2004) C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350:1387–97
103. Litao MKS, Kamat D (2014) Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: How best to use them in clinical practice. *Pediatr Ann* 43:417–420
104. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y (2008) Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 26:814–9
105. Xu WD, Zhao Y, Liu Y (2016) Role of the TWEAK/Fn14 pathway in autoimmune diseases. *Immunol Res* 64:44–50
106. Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel F, et al (2005) TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity. *Cell* 123:931–944
107. Dharmapatri AA, Smith MD, Crotti TN, et al (2011) TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 13:R51
108. Schwartz N, Su L, Burkly LC, Mackay M, Aranow C, Kollaros M, Michaelson JS, Rovin B, Putterman C (2006) Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis. *J Autoimmun* 27:242–250
109. Wiley SR, Winkles JA (2003) TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor. *Cytokine Growth Factor Rev* 14:241–249
110. Ortiz A, Sanz AB, García BM, Moreno JA, Niño MDS, Martín-Ventura JL, Egido J, Blanco-Colio LM (2009) Considering TWEAK as a target for therapy in renal and vascular injury. *Cytokine Growth Factor Rev* 20:251–258
111. Ratajczak W, Atkinson SD, Kelly C (2022) The TWEAK/Fn14/CD163 axis-implications for metabolic disease. *Rev Endocr Metab Disord* 23:449–462
112. Blanco-Colio LM (2014) TWEAK/Fn14 axis: A promising target for the treatment of cardiovascular diseases. *Front Immunol* 5:1–13
113. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, Liu H, Daniel TO, Smith CA, Fanslow WC (2001) A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity* 15:837–846
114. Bossen C, Ingold K, Tardivel A, Bodmer J-L, Gaide O, Hertig S, Ambrose C, Tschopp J, Schneider P (2006) Interactions of Tumor Necrosis Factor (TNF) and TNF Receptor Family Members in the Mouse and Human. *J Biol Chem* 281:13964–13971
115. Winkles JA (2008) The TWEAK–Fn14 cytokine–receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov* 7:411–425
116. Poveda J, Vázquez-Sánchez S, Sanz AB, Ortiz A, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G (2021) TWEAK-Fn14 as a common pathway in the heart and the kidneys in cardiorenal syndrome. *J Pathol* 254:5–19
117. Saitoh T, Nakayama M, Nakano H, Yagita H, Yamamoto N, Yamaoka S (2003) TWEAK induces NF-kappaB2 p100 processing and long lasting NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 278:36005–12
118. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ortiz A (2011) TWEAK, a multifunctional cytokine in kidney injury. *Kidney Int* 80:708–718
119. Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Martínez E, Sánchez S, Hernández G, Ortega L, Ortiz A, Egido J, Blanco-Colio LM (2006) Fn14 Is Upregulated in Cytokine-Stimulated Vascular Smooth Muscle Cells and Is Expressed in Human Carotid Atherosclerotic Plaques. *Stroke* 37:2044–2053
120. Whitsett TG, Cheng E, Inge L, et al (2012) Elevated Expression of Fn14 in Non-Small Cell Lung Cancer Correlates with Activated EGFR and Promotes Tumor Cell Migration and Invasion. *Am J Pathol* 181:111–120
121. Hu G, Zeng W, Xia Y (2017) TWEAK/Fn14 signaling in tumors. *Tumour Biol* 39:1010428317714624
122. Valdivielso JM, Coll B, Martín-Ventura JL, Moreno JA, Egido J, Fernández E, Blanco-Colio LM (2013) Soluble TWEAK is associated with atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 26:1105–1113

123. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel JB, Ortiz A, Meilhac O, Egido J (2007) Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:916–922
124. Harada N, Nakayama M, Nakano H, Fukuchi Y, Yagita H, Okumura K (2002) Pro-inflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 299:488–93
125. Brown SAN, Richards CM, Hanscom HN, Feng S-LY, Winkles JA (2003) The Fn14 cytoplasmic tail binds tumour-necrosis-factor-receptor-associated factors 1, 2, 3 and 5 and mediates nuclear factor-kappaB activation. *Biochem J* 371:395–403
126. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman H-J, Law SKA, Moestrup SK (2001) Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature* 409:198–201
127. Fabrick BO, Dijkstra CD, van den Berg TK (2005) The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology* 210:153–60
128. Abraham NG, Drummond G (2006) CD163-Mediated hemoglobin-heme uptake activates macrophage HO-1, providing an antiinflammatory function. *Circ Res* 99:911–4
129. Kneidl J, Löffler B, Erat MC, Kalinka J, Peters G, Roth J, Barczyk K (2012) Soluble CD163 promotes recognition, phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* via binding of specific fibronectin peptides. *Cell Microbiol* 14:914–936
130. Graversen JH, Madsen M, Moestrup SK (2002) CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma. *Int J Biochem Cell Biol* 34:309–14
131. Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, Ghervan L, Moldovan D, Potra A, Patiu IM, Bondor C, Caprioara MG (2015) The association of high sCD163/sTWEAK ratio with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 47:2023–2030
132. Aristoteli LP, Møller HJ, Bailey B, Moestrup SK, Kritharides L (2006) The monocytic lineage specific soluble CD163 is a plasma marker of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 184:342–7
133. Park J-S, Kim S-M, Jung K-A, Lee J, Kwok S-K, Cho M-L, Park S-H (2017) Inhibition of the TWEAK/Fn14 pathway attenuates autoimmune arthritis in a SKG mouse model. *Histol Histopathol* 32:481–490
134. Zhao Z, Burkly LC, Campbell S, Schwartz N, Molano A, Choudhury A, Eisenberg RA, Michaelson JS, Putterman C (2007) TWEAK/Fn14 interactions are instrumental in the pathogenesis of nephritis in the chronic graft-versus-host model of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 179:7949–58
135. Desplat-Jégo S, Creidy R, Varriale S, Allaire N, Luo Y, Bernard D, Hahm K, Burkly L, Boucraut J (2005) Anti-TWEAK monoclonal antibodies reduce immune cell infiltration in the central nervous system and severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Immunol* 117:15–23
136. Wajant H (2013) The TWEAK-Fn14 system as a potential drug target. *Br J Pharmacol* 170:748–64
137. Burkly LC, Michaelson JS, Hahm K, Jakubowski A, Zheng TS (2007) TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. *Cytokine* 40:1–16
138. BECK AT (1961) An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561
139. Review C, Communication S, Principles G (2014) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent* 81:14–18
140. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, Rellini AH, Segraves T (2010) Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 7:1598–607
141. Pallangyo P, Nicholas P, Kisenge P, Mayala H, Swai N, Janabi M (2016) A community-based study on prevalence and correlates of erectile dysfunction among Kinondoni District Residents, Dar Es Salaam, Tanzania. *Reprod Health* 13:140
142. Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşçı R, Orhan İ, Usta MF, Ekmekçioglu O, Kadioğlu A (2017) Türkiye’de 40 yaş üstü erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansı: Türk Androloji Derneği Erkek Seksüel Sağlığı Çalışma Grubu sonuçları. *Turk Urol Derg* 43:122–129
143. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH (1999) Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 54:346–51

144. Briganti A, Gallina A, Suardi N, et al (2011) What is the definition of a satisfactory erectile function after bilateral nerve sparing radical prostatectomy? *J Sex Med* 8:1210–7
145. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C (2008) Effect of Nightly versus On-Demand Vardenafil on Recovery of Erectile Function in Men Following Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 54:924–931
146. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg J-U, et al (2014) Effects of Tadalafil Treatment on Erectile Function Recovery Following Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy: A Randomised Placebo-controlled Study (REACTT). *Eur Urol* 65:587–596
147. Terrier JE, Mulhall JP, Nelson CJ (2017) Exploring the Optimal Erectile Function Domain Score Cutoff That Defines Sexual Satisfaction After Radical Prostatectomy. *J Sex Med* 14:804–809
148. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F (2006) Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol* 50:721–31
149. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC (2003) Is Erectile Dysfunction the “Tip of the Iceberg” of a Systemic Vascular Disorder? *Eur Urol* 44:352–354
150. Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, Wehrberger C, Madersbacher S (2005) Is Erectile Dysfunction an Indicator for Increased Risk of Coronary Heart Disease and Stroke? *Eur Urol* 48:512–518
151. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ (2004) Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 43:179–84
152. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M (2011) Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 165:687–701
153. Corona G, Lee DM, Forti G, et al (2010) Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med* 7:1362–80
154. Shamloul R, Ghanem H (2013) Erectile dysfunction. *Lancet* 381:153–165
155. Luciano AA (1999) Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 44:1085–90
156. Binmoammar TA, Hassounah S, Alsaad S, Rawaf S, Majeed A (2016) The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *JRSM open* 7:2054270415622602
157. Weinberg AE, Eisenberg M, Patel CJ, Chertow GM, Leppert JT (2013) Diabetes severity, metabolic syndrome, and the risk of erectile dysfunction. *J Sex Med* 10:3102–9
158. Mazzilli R, Zamponi V, Olana S, Mikovic N, Cimadomo D, Defeudis G, Faggiano A (2022) Erectile dysfunction as a marker of endocrine and glycemic disorders. *J Endocrinol Invest* 45:1527–1534
159. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R (2001) Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 166:569–74; discussion 574–5
160. Weber MF, Smith DP, O’Connell DL, Patel MI, de Souza PL, Sitas F, Banks E (2013) Risk factors for erectile dysfunction in a cohort of 108 477 Australian men. *Med J Aust* 199:107–11
161. Pietrzyk B, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek A, Gabryelewicz T, Almgren-Rachtan A, Prajsner A, Chudek J (2015) Depressive symptoms in patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 47:431–40
162. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Stefanadis C (2007) Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: common links. *Eur Urol* 52:1590–600
163. Castela Â, Costa C (2016) Molecular mechanisms associated with diabetic endothelial-erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 13:266–74
164. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vasiliadou C, Alexopoulos N, Stefanadi E, Askitis A, Stefanadis C (2006) Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J* 27:2640–8
165. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P, Necozone S, Properzi G, Spartera C, Francavilla F, Ferri C, Francavilla S (2004) Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol* 171:1601–4

166. Liu G, Zhang Y, Zhang W, Wu X, Jiang H, Huang H, Zhang X (2022) Novel predictive risk factor for erectile dysfunction: Serum high-sensitivity C-reactive protein. *Andrology* 10:1096–1106
167. Balta S, Demirkol S, Unlu M, Arslan Z, Celik T (2013) Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions. *Br J Cancer* 109:3125–6
168. Sambel M, Kilic M, Demirbas M, Onen E, Oner S, Erdogan A, Aydos MM (2018) Relationship between erectile dysfunction and the neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios. *Int J Impot Res* 30:27–35
169. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB, Intermountain Heart Collaborative Study Group (2005) Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 45:1638–43
170. Balta S, Kurtoglu E, Kucuk U, Demirkol S, Ozturk C (2014) Neutrophil-lymphocyte ratio as an important assessment tool. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 12:537–8
171. Erdogan A, Keskin E, Sambel M (2022) Red blood cell distribution width values in erectile dysfunction. *Rev Int Androl* 20:24–30
172. Zhang Y, Feng X, Wu X, Zhang W, Dai Y, Jiang H, Zhang X (2022) A systematic review and meta-analysis of the relationship between erectile dysfunction and the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Andrologia* 54:e14337
173. Liao Z, Tang Y, Li X, Li D (2021) The Relationship Between Hematologic Parameters and Erectile Dysfunction. *Sex Med* 9:100401
174. Ermis E, Ozbay Ozyilmaz S, Salabas E, Senol C, Cengiz M, Allahverdiyev S, Ucar H (2020) The relationship between erectile dysfunction and the Atherogenic Index of Plasma. *Int J Impot Res* 32:462–468
175. Velioglu Y, Yuksel A (2019) Complete blood count parameters in peripheral arterial disease. *Aging Male* 22:187–191
176. Rader DJ, Hovingh GK (2014) HDL and cardiovascular disease. *Lancet (London, England)* 384:618–625
177. Hewing B, Moore KJ, Fisher EA (2012) HDL and cardiovascular risk: time to call the plumber? *Circ Res* 111:1117–20
178. Trigatti BL (2017) SR-B1 and PDZK1: partners in HDL regulation. *Curr Opin Lipidol* 28:201–208
179. Franczyk B, Rysz J, Ławiński J, Rysz-Górzyńska M, Gluba-Brzózka A (2021) Is a High HDL-Cholesterol Level Always Beneficial? *Biomedicines*. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091083>
180. März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, Parhofer KG, von Eckardstein A, Landmesser U, Laufs U (2017) HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol* 106:663–675
181. Silverman MG, Harkness JR, Blankstein R, Budoff MJ, Agatston AS, Carr JJ, Lima JA, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ (2014) Baseline subclinical atherosclerosis burden and distribution are associated with frequency and mode of future coronary revascularization: multi-ethnic study of atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 7:476–486
182. Sastre C, Fernández-Laso V, Madrigal-Matute J, et al (2014) Genetic deletion or TWEAK blocking antibody administration reduce atherosclerosis and enhance plaque stability in mice. *J Cell Mol Med* 18:721–34
183. Muñoz-García B, Moreno JA, López-Franco O, et al (2009) Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances vascular and renal damage induced by hyperlipidemic diet in ApoE-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:2061–8
184. Schapira K, Burkly LC, Zheng TS, Wu P, Groeneweg M, Rousch M, Kockx MM, Daemen MJAP, Heeneman S (2009) Fn14-Fc fusion protein regulates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice and inhibits macrophage lipid uptake in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:2021–7
185. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barillà F, Avella A, Martinotti A, Dell'Italia LJ, Scibilia G, Motta P, Campa PP (1996) Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 37:375–81
186. Tatlisu MA, Atici A, Ozcan FB, Kirac E, Baycan OF, Caliskan M (2022) Can plasma TWEAK levels predict coronary slow flow in patients with chronic kidney disease? *Am J Med Sci* 364:595–600

187. Yilmaz MI, Carrero JJ, Ortiz A, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Yenicesu M, Egido J, Blanco-Colio LM (2009) Soluble TWEAK Plasma Levels as a Novel Biomarker of Endothelial Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1716–1723
188. Kralisch S, Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lössner U, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M (2008) Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 199:440–444
189. Chorianopoulos E, Jarr K, Steen H, Giannitsis E, Frey N, Katus HA (2010) Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and related to an adverse short-term outcome. *Atherosclerosis* 211:322–6
190. Inta I, Frauenknecht K, Dörr H, et al (2008) Induction of the cytokine TWEAK and its receptor Fn14 in ischemic stroke. *J Neurol Sci* 275:117–120
191. Comertpay E, Vural S, Eroğlu O, Dindar Badem N, Karadeniz Bilgili Y, Coşkun F (2020) The Diagnostic Value of sTWEAK in Acute Ischemic Stroke. *Balkan Med J* 37:336–340
192. Bozic M, Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Betriu A, Egido J, Fernández E, Martín-Ventura JL, Valdivielso JM, Blanco-Colio LM, investigators from the NEFRONA study (2018) Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 270:13–20
193. Jelić-Ivanović Z, Bujisić N, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Spasojević-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljević J (2009) Circulating sTWEAK improves the prediction of coronary artery disease. *Clin Biochem* 42:1381–6
194. Jain M, Jakubowski A, Cui L, et al (2009) A novel role for tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in the development of cardiac dysfunction and failure. *Circulation* 119:2058–68
195. Dereke J, Nilsson J, Nilsson C, Strevens H, Landin-Olsson M, Hillman M (2019) Soluble CD163 and TWEAK in early pregnancy gestational diabetes and later glucose intolerance. *PLoS One* 14:e0216728
196. Møller HJ, Frikke-Schmidt R, Moestrup SK, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A (2011) Serum soluble CD163 predicts risk of type 2 diabetes in the general population. *Clin Chem* 57:291–7
197. Fernández-Laso V, Sastre C, Valdivielso JM, Betriu A, Fernández E, Egido J, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM (2016) Soluble TWEAK and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:413–422

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 09.08.2021		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Erektile Disfonksiyon tanılı hastalarda serum TWEAK düzeyinin değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Asif Yıldırım- Uzm Dr Özgür Efiloglu- Uzm Dr Hayriye Erman- Dr Ayberk İplikçi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Retrospektif	☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0402	Tarih: 09.08.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı: Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 09.08.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erektile Disfonksiyon tanılı hastalarda serum TWEAK düzeyinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

T.C. S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
A. H. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
Tıbbi Farmakoloji
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

EK 2: IIEF-15 FORMU

ULUSLAR ARASI EREKTİL İŞLEV FORMU

(International Index of Erectile Function -IIEF)

Cinsel ilişki:** Eşin haznesine giriş (duhul). *Cinsel faaliyet:** Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dâhil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler. *****Boşalma:** Meninin boşalması ya da boşalma hissi. ******Cinsel uyarılma:** Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar.

1. **Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz ** sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu?**
 - 0 Cinsel faaliyet olmadı
 - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
 - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
2. **Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla **** oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?**
 - 0 Cinsel uyarılma olmadı
 - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
 - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
3. **Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?**
 - 0 Cinsel uyarılma olmadı
 - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
 - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
4. **Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler* sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?**
 - 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
 - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
 - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)

- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri* tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?**
- 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
- 5 Hiç zorlanmadım
- 4 Biraz zorlandım
- 3 Zorlandım
- 2 Çok zorlandım
- 1 Aşırı zorlandım
- 6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki* girişiminde bulundunuz?**
- 0 Hiç girişimde bulunmadım
- 1 1-2
- 2 3-4
- 3 5-6
- 4 7-10
- 5 10'dan fazla
- 7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?**
- 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden* ne kadar zevk aldınız**
- 0 Cinsel ilişki olmadı
- 5 Son derece zevk aldım
- 4 Çok zevk aldım
- 3 Az derecede zevk aldım
- 2 Pek zevk almadım
- 1 Hiç zevk almadım
- 9. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma**** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla boşaldınız***?**
- 0 Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma**** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) hissi yaşadınız?**
- 0 Cinsel uyarılma veya cinsel girişim olmadı
 - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
 - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duydunuz?**
- 5 Her zaman
 - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- 12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?**
- 5 Çok fazla
 - 4 Fazla
 - 3 Orta
 - 2 Az
 - 1 Çok az ya da hiç yok
- 13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?**
- 5 Çok tatminkârdı
 - 4 Orta derecede tatminkârdı
 - 3 Ne tatminkârdı, ne değildi
 - 2 Pek tatminkâr değildi
 - 1 Hiç tatminkâr değildi
- 14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz* ne kadar tatminkardı?**
- 5 Çok tatminkârdı
 - 4 Orta derecede tatminkârdı
 - 3 Ne tatminkârdı, ne değildi
 - 2 Pek tatminkâr değildi
 - 1 Hiç tatminkâr değildi

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

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

Alan	Sorular	Toplam skor
Eretil fonksiyon	1, 2, 3, 4, 5, 15	1-30 0-10= ciddi 11-16=orta 17-21=hafif-orta 22-25=hafif 26-30=yok
Orgazmik işlev	9, 10	0-10
Cinsel istek	11, 12	2-10
Cinsel memnuniyet	6, 7, 8	0-15
Genel memnuniyet	13, 14	2-10

EK 3: BECK DEPRESYON ENVANTERİ

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
 1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.

2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
 1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
 1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
 1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
 1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
 1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
 1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
 1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
 1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
 1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.

2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.
- 19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
 1. İki kilodan fazla kilo verdim.
 2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
 3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
 1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
 2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
 3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
 1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
 2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
 3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi	Toplam
• Minimal depresyon	0 - 9
• Hafif depresyon	10 - 18
• Orta depresyon	19 - 29
• Şiddetli depresyon	30 - 63

EK 4: KATILIMCI ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katılmış olduğunuz çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Eretil Disfonksiyon tanılı hastalarda serum TWEAK düzeyinin değerlendirilmesi” dir.

Erkeklerde sertleşme bozukluğu (Eretil Disfonksiyon) genellikle ilerleyen yaş ile birlikte görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; 40 yaş üstü erkeklerde görülme sıklığı %50-70 arasında değişmektedir. Hastalığı değerlendirmede ilk adım, mümkünse partnerleri ile birlikte, her zaman hastaların ayrıntılı tıbbi ve cinsel öyküsünün alınmasıdır. Kan testleri aracılığı ile şeker hastalığı, kolesterol metabolizması bozuklukları ve hormonal hastalıklar değerlendirilir. Hastaların fizik muayenesi ve laboratuvar değerlendirmesi çoğu olguda kesin tanıyı ortaya koymasa da hastalık teşhis ve tedavisi açısından ipuçları verebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda aterosklerozda (damarlarda kolesterol plakları toplanması/damar sertliği) “TWEAK” isimli kan belirteçlerinin kandaki düzeylerinde değişiklikler saptanmıştır. Eretil disfonksiyonda ise henüz herhangi bir kan belirteci yoktur ancak hastalığın ateroskleroz ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastalığın tanı ve takibini kolaylaştıracak, tedaviyi daha iyi kontrol etmeye yardımcı olacak yeni belirteçlerin gelişimi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada sertleşme bozukluğu olan hastaların bilgileri, dosyaları ve hastane kayıtları incelenecek, kan örnekleri toplanacaktır. Tek merkezden (İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi) kontrol grubu da (sağlıklı erkekler) dahil olmak üzere üroloji polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alınacaktır. Araştırmada hastaların kan (serum) örnekleri kullanılacağından herhangi bir zarar görmeniz beklenmemektedir. Kan alınırken işlemle ilişkili deri ve deri altı kanamaları meydana gelebilir, kısa zamanda sekelsiz iyileşmesi beklenir. Ayrıca yaklaşık 10 dakikada cevaplanabilecek iki adet sorgu formu tarafımızca sorularak doldurulacaktır.

Bu araştırmada yeni denenecek herhangi bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Eretil disfonksiyon için rutin olarak kullanılan tedavi yöntemleri uygulanacaktır. Bu çalışmada hastalığın tedavisi için gerekli olan tedavi yöntemlerinin komplikasyonları haricinde hastalar için çalışma kaynaklı herhangi bir risk veya rahatsızlık bulunmamaktadır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler alabilmek için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için doktorunuza ulaşabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden hiçbir ek ücret istenmeyecektir. Bu araştırmaya katılım isteğe bağlıdır ve onay formunu imzaladığınız tarihten itibaren 30 gün içinde çalışmadan çekilebilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel olacak bir duruma yol açmayacaktır. Neden çekilmek istediğinize dair bir sebep belirtmenize gerek yoktur ve bunu yapmak tedavinizi etkilemeyecektir. Araştırmanın sonuçları bilimsel olarak kullanılacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Başka sorularınız varsa, lütfen bu çalışmanın herhangi bir yönü hakkında doktorunuza sormaktan çekinmeyin. Ayrıca e-posta adreslerimiz ve telefon numaralarımız aracılığı ile ekibimizle iletişime geçebilirsiniz.

E-posta: @gmail.com , @gmail.com

Telefon:

Araştırmacı Doktor

Katılımcı

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

EK 5: İNTİHAL RAPORU

Erektıl disfonksiyon tanılı hastalarda serum sTWEAK düzeylerinin değeriendirilmesi

ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	596 words — 5%
2	acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080 Internet	317 words — 2%
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet	254 words — 2%
4	openaccess.izu.edu.tr Internet	221 words — 2%
5	uroturk.org.tr Internet	193 words — 1%
6	docplayer.biz.tr Internet	157 words — 1%
7	www.utsakcongress.com Internet	77 words — 1%
8	acikerisim.dicle.edu.tr Internet	62 words — < 1%
9	acikerisim.aydin.edu.tr Internet	55 words — < 1%