

T1675



T.C  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

# YAŞLANAN ERKEKLERDE SEKSÜEL FONKSİYONLAR VE HORMONAL DEĞERLENDİRME

Dr. Şahin YİĞİT

Uzmanlık Tezi

T1675/1-1

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Metin SEVÜK

*“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”*

Antalya-2004

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve bilimsel gelişimim her an yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm Akdeniz Üniversitesi Uroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr Mehmet BAYKARA olmak üzere tüm öğretim üyeleri ve görevlilerine, 5 yıl boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tez çalışmalarına katkılarından dolayı Prof Dr Metin SEVÜK'e, Yrd Doç. Dr. Mustafa USTA'ya, Uzm Dr. Murat TURHAN'a çalışma arkadaşlarıma ve beni devamlı destekleyen sevgili eşime içtenlikle teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
<b>1.GİRİŞ</b>	1
1.1 EREKTİL DİSFONKSİYONUN TARİHÇESİ	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	5
<b>2.1 PENİSİN ANATOMİK YAPISI</b>	5
2.1.1 Arteriyel Sistem	6
2.1.2 Kavernoöz Sinüsler ( sinüsoidal boşluklar )	6
2.1.3 Venöz Sistem	7
<b>2.2 EREKSİYON FİZYOLOJİSİ</b>	9
2.2.1 Hücresel Mekanizmalar	9
2.2.2 Periferik Sinirsel Mekanizmalar	12
2.2.3 Supraspinal Mekanizmalar	15
<b>2.3 NORMAL EREKSİYON HEMODİNAMİĞİ</b>	16
2.3.1 Pasif Venooklüzyon	16
2.3.2 Aktif Venöz Kontraksiyon	16
2.3.3 Trombosit Tıkaçları	16
2.3.4 Perineal Çizgili Kasların Kontraksiyonu	17
<b>2.4 PENİL EREKSİYONUN EVRELERİ</b>	17
<b>2.5 EPİDEMİYOLOJİ</b>	20
<b>2.6 YAŞLANAN ERKEK VE SEKSÜALİTE</b>	22
2.6.1 Östrojen ve Beyinde Yaşlanma	25
2.6.2 Pitüiter Hacimde Azalma	25

2.6.3 Obezite	25
2.6.4 Kemik Direnci	25
2.6.5 Psikojenik Faktörler	26
2.6.6 Yaşlı Erkeklerde Seksüel Cevap	26
2.6.7 Yaşlı Erkeklerde Tanı Kriterleri	28
2.6.8 Yaşlı erkek Seksüalitesi ile İlgili Çalışmalar	29
<b>2.7 SAĞLIKLI YAŞLI ERKEKLERİN PSİKOBİYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ</b>	34
2.7.1 Yaş, Uyku ve Nokturnal Ereksiyonlar Arası İlişkiler	35
2.7.2 Yaş, Hormonal Değişiklikler ve Seksüel Fonksiyonlar Arası İlişkiler	35
2.7.3 Erektile Disfonksiyon derecesi ile Total Testosteron Serum Düzeyleri Arası İlişkiler	36
2.7.4 Hipogonadotropik Hipogonadizm ve Prematür Ejakülasyon Arası İlişki	37
2.7.5 Yaş ve Uyku Bozuklukları Arası İlişki	37
<b>2.8 YAŞLI ERKEKLERDE EREKTİL DİSFONKSİYONUN MEDİKAL SEBEPLERİ</b>	37
2.8.1 Kardiyovasküler Hastalıklar	37
2.8.2 Prostatektomi Sonrası ED	38
2.8.3 Diabetes Mellitus	38
2.8.4 Kanser	38
2.8.5 Nörojenik Hastalıklar	38
<b>2.9 YAŞLI ERKEKTE SEKSÜEL FONKSİYON ÜZERİNE İLAÇLARIN ETKİLERİ</b>	38
<b>2.10 YAŞLANAN ERKEKTE HORMONAL REPLASMAN TEDAVİSİ</b>	40
2.10.1 Tedavinin Amaçları ve Tedaviye Başlama Kriterleri	40
2.10.2 HRT Protokolleri	43

<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>48</b>
3.1 İstatistiksel Analiz	49
<b>4. BULGULAR</b>	<b>50</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>60</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>61</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>62</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ED:	Eretil disfonksiyon
DAG:	Diaçil gliserol
IP3:	İnisito trifosfat
ET-1:	Endotelin-1
M:	Muskulus
ET-A:	Endotelin -A
ET-B :	Endotelin-B
NO:	Nitröz oksit
PKG:	Protein kinaz G
Ca <sup>2</sup> :	Kalsiyum
K:	Potasyum
Na:	Sodyum
VIP:	Vazointestinal pepdit
PG:	Prostoglandin
PGD:	Prostoglandin D
PGE:	Prostoglandin E
PKA:	Protein kinaz A
PKC:	Protein kinaz C
PKG:	Protein kinaz G
NOS:	Nitrit oksit sentetaz
ATP:	Adenozin trifosfat
cAMP:	Siklik adenozin monofosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
GTP:	Guanozin trifosfat
NANK:	Non kolinerjik non adrenerjik
A <sub>CH</sub> :	Asetil kolin
α :	Alfa
β :	Beta
MPOA:	Medial preoptik area
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon

GABA:	Gamaamino butirik asit
NPGİ:	Nukleus paragigantosellularis
ADAM:	Androgen Decline in the Aging Male = Androgen Deficient Adult Men
PADAM:	Partial androgen Decline in the Aging Male
İGF:	İnsülin-like growth faktör
DHEA :	Dihidroepiandrestenedion -
DHEAS :	Dihidroepiandrestenedion sülfat
LH:	Lüteinize edici hormon
FSH:	Folikül stimüle edici hormon
SHGB:	Seks hormon bağlayıcı globulin
MMAS :	Massachusetts Male Aging Study
BMİ:	Body mass index ( vucut kitle indeksi )
NPT:	Nokturnal penil tımesans
REM:	Rapid Eye Movemets
HRT :	Hormon replasman tedavisi
PSA:	Prostat spesifik antijen
BPH:	Benign prostat hiperplazisi
DHT:	Dihidro testesteron
I I E F:	İnternational index erectil disfonction
IPSS:	International prostatic symptom scor
MSH:	Melanin stimüle edici hormon
PIN:	Prostatik intraepitelyal hiperplazi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1.A Penisin arteryel yapısı	8
Şekil 2.1.B Penisin venöz yapısı	8
Şekil 2.2. Penisin anatomisi	8
Şekil 2.3. Nitrik oksit-cGMP mekanizması	19
Şekil 2.4. Erkek erektil fonksiyonu etkileyen organik faktörler	19



## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Tablo 2.1.</b> PADAM (partial androjen defficiency of the aging men) skalası	29
<b>Tablo 4.1.</b> Grupların paremetrelerinin ortalamaları	51
<b>Şekil 4.2.</b> Gruplar arası sigara içimi, egzersiz yapma ve BPH dağılımları	52
<b>Tablo 4.3.</b> Gruplarda ek hastalık dağılımları	52

## 1. GİRİŞ

### 1.1 EREKTİL DİSFONKSİYONUN TARİHÇESİ

İmpotans terimi, cinsel ilişki için ereksiyonun sağlanmasının ve devam ettirilmesinin yetersiz olduğunu anlatmak amacı ile kullanılmıştır. Bu terim uzun zamandan beri kullanılıyor olmasına rağmen karışıklık yaratmamak için 1992'de 'Erektıl disfonksiyon (ED)' söylemi ile değiştirilmiştir.

ED'un modern toplumlarda sıklıkla karşılaşılan bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık tarih boyunca ED'na ilişkin kayıtlar bulmak mümkündür. İmpotence latinedeki "impotencia" kelimesinden köken alır ve güç eksikliği anlamına gelir. İlk olarak 1420'de Thomas Hoccleve (1370-1454) "De Regimine Principum" şiirinde kullanmıştır (1).

#### İlk Çağlarda ED

Yazılı en eski kaynakta Hindistan'da Sushruta'lı Samhita MÖ 8. yüzyılda ED'un istemli, konjenital, ejakülasyo prekoks ve genital organların hastalığına bağlı olabileceğini yazmıştır. Hintliler, Araplar, Çinliler, Mısırlılar ve Grekler tarih boyunca çeşitli bitkisel karışımlarla ED tedavi etmeye çalışmışlardır. Yunan mitolojisinde çocukluktaki seksüel anksiyetenin yetişkin dönemde ED'na neden olduğunu gösteren örnekler vardır. Hipokrat, ED'un uzun süre ata binenlerde gelişebileceğinden bahsetmiştir. Ortaçağda, ED'dan cadılar sorumlu tutulmuştur. "The Malleus Maleficarum" (Cadıların Çekici) 1486'da cadı avcıları tarafından yazılmış bir kitaptır ve cadıların erkekleri nasıl ED yaptıkları anlatılmış bunun için yapılması gerekenleri belirtmiştir. 13. ve 17. yüzyıllar arasında ED tek nedeniydi. Aslında ED'u olan bir erkeğin evlenmesi kiliseye göre ölümcül bir günahtı. 19. yüzyılda ED'un nedeni mastürbasyona ve istemsiz ejakülasyona (bunu 'spermatorrhoea' olarak adlandırmışlar) bağlı sperm kaybı olduğu düşünülmüş, bunun için aileleri bilgilendirici kitaplar yazarak çocuklarını bu şeytani eylemden uzak tutmaları gerektiği anlatılmıştır (1).

## **Bilim ve ED**

Leonardo da Vinci (1452-1519) penisin anatomisine ilgi göstermiştir. Peniste ereksiyonun hava tarafından sağladığı sanılmaktaydı; Da Vinci, rijit penisin, içine dolan abondan kan nedeniyle kırmızı gözüktüğünü yazmıştır. 1573'de Varolio, iskiokavernöz ve bulbokavernöz kasların penis kökünü konstrikte ederek ereksiyon oluştuğunu yazmıştır. Regnier de Graaf (1641-1673) kadavralarda hipogastrik artere sıvı enjeksiyonunun ereksiyona yol açtığını gözlemlemiştir. Eckhar, köpeklerde nervi erigentes'in elektriksel stimülasyonu ile ereksiyon oluşturmuştur. Lovén elektriksel stimülasyonun kavernöz doku arteriollerinde dilatasyon yaptığını göstermiştir. 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında venöz oklüzyonun ereksiyonda baskın mekanizma olduğu düşünülmüştür. 1933'de Howell, arterial sistemin rolünü ortaya koymuştur. Aynı yıllarda Oswald Lowsey köpekte iskiokavernöz ve bulbokavernöz kas ablasyonu sonrası ereksiyon olmadığını, bu kasların katgüt ile separe pilikasyonu sonucu ereksiyonun kolaylıkla gerçekleştiğini ve pilikasyonun sık aralıklı yapılmasının priapizme neden olduğunu göstermiştir (1).

## **Endokrinoloji, Transplantasyon ve Testosteronun Keşfi**

Penil ereksiyonun endokrinolojisi hakkında ilk çalışma Brown-Séquard (1817-1894) tarafından yapılmıştır. Köpek testis ekstresini kendisine enjekte eden Brown-Séquard, fizik ve mental beceride artış, daha kuvvetli idrar akımı ve konstipasyonun kaybolduğunu yazmıştır. 1902'de Ancel ve Boulin tavşanlarda duktus deferensi bağlamışlar ve seminal epitelde atrofi olduğunu buna karşı leydig hücrelerinin bu durumdan etkilenmediğini ve tavşanların çoğunun seksüel aktivitesi arttığını gözlemlemişlerdir. Eugen Steinach (1861-1944) 1920'lerde vasoligasyonu birçok hayvanda denemiş ve bu operasyon 1920'lerde kendi adıyla popüler olmuştur. Sigmund Freud ve William Yeats'in de bu operasyonu kendilerine yaptırdıkları yazılmıştır. 1918'de Serge Voronoff (1866-1951) maymun testisinin erkekler implantasyonunun erkekleri "gençleştirdiğini" bildirmiştir. 1935'de Hollanda'da yeni bir hormon tanımlanmış ve buna testosteron (testo=testos, ster=sterol, one=ketone) denilmiştir. Aynı yıl hormon sentetik olarak üretilmiştir (1).

## **Afrodisyaklar**

Adını yunan aşk tanrısı Aphrodite'den alan ve libidoyu arttırmak için kullanılan ilaçlardır. Romalılar ve Çinliler erektil disfonksiyon tedavisi için çeşitli hayvanların penisinden ve kanından çeşitli yemekler ve kremler yapmışlar. Aristho, cantharides'den afrodisyak olarak bahseden ilk kişidir. Aktif madde "cantharidin spanish fly" diye bilinen bir böcekten ekstrakte edilerek afrodisyak olarak kullanılmıştır (1).

## **Protezler**

Organik ED'u olan hastaların tedavisinde en çok kullanılan yöntem protez implantasyonudur. Nicolai Borgoras, kaburga kemiği kullanarak ilk penis rekonstrüksiyonu yapmıştır. Çoğu hayvanda peniste kemik bulunur (os penis). Bu kemik, köpeklerde üretra için bir kanal oluşturmada görev alırken ayılarda ve kurtlarda zayıf erektil dokulara yardımcı olarak ereksiyonun sağlanmasına katkıda bulunur. 1950'de Scardino, sentetik materyal implantasyonu yapmıştır. 1966'da Beheri her iki kavernöz cisme birer adet polietilen protez yerleştirmiştir. 1973'de Small silikon implantları intrakavernöz cisme yerleştirmiştir. Aynı yıllarda Scott şişirilebilir (inflatable) silikon silindirlere oluşan bir protez geliştirmiştir. Son zamanlarda bağımsız erekte olabilen protezler "Flexiflate" ve "Hydroflex" uygulamaya girmiştir (1).

## **ED İçin Yeni Tedaviler**

Son 40 yılda ED tedavisi için bulunan yeni tedaviler giderek artmıştır. Geddings Osbon 1970'lerde bir vakum cihazı ile ereksiyonu sağlamıştır ve 1982'de ErecAid adıyla FDA onayı alınarak hastalara uygulanmaya başlanmıştır. Ronald Virag 1980'de intrakavernöz papaverin enjeksiyonunu tanımlamıştır. İlk anti-ED ilaç olan alprostadilin lokal enjeksiyon formu 1995'de piyasaya çıkmıştır. 1991'de sildenafil sitrat ile kardiyak hastalığı olanlarda yapılan bir çalışmada yan etki olarak ereksiyon oluştuğunu gözlemleyen araştırmacılar 1998'de FDA onayı alarak bu ilacın kullanımına başlamışlardır. Daha sonra değişik etken maddeli ilaçların kullanımına başlanmıştır. Son olarak da daha kısa sürede ereksiyon sağlayan ve daha az yan etkisi olan apomorfin kullanılmaya başlanmıştır(1)

Son çalışmalarda dünya çapında 152 milyon erkekte ED olduğu tesbit edilmiş olup 25 yıl içinde bu sayının iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. ED'un tarihi birkaç yıl öncesine kadar psikolojik ve doğaüstü nedenlere bağlandığını gösterirken artık bugün hasta ve doktorların tedavi için çeşitli seçenekleri mevcuttur (1).

Yaşlanmaya paralel olarak ED oranı artmakla birlikte ED yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir. Yaşla birlikte özellikle ateroskleroza, hormonal ve nörojenik yaşlanmaya bağlı bazı değişiklikler olmaktadır. Ereksiyon vizüel, psikojenik ve nongenital uyarılardan çok taktil ve güçlü uyarılara yanıt veren bir duruma gelmektedir.

Yaşlanma ile beraber LH, FSH, total testosteron ve testosteron düzeyinde değişme olup olmadığı uzun süredir tartışmalıdır. Altmış ve yetmişli yıllarda yaşlı erkeklerdeki azalmış plazma testosteron düzeyini bildiren geniş çalışmalar yayımlanmıştır. Buna karşılık sağlıklı olan erkeklerde total testosteron düzeyinin yaşla beraber azalmadığını gösteren çalışmalar da vardır.

Çalışmamızda çeşitli yaş grubundaki erkeklerde değişen yaşla birlikte seksüel fonksiyonlarda değişim ve hormonal düzeylerde farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda toplam 202 erkek 4 ayı gruba ayrılarak araştırılmıştır. Özellikle hormonal farklılıkları belirlemek için 20-50 yaş arasındaki sağlıklı genç grup kontrol grubu olarak alınmıştır. Ayrıca ilaç kullanımı ya da ek hastalığı olmayan 50 yaş üzerindeki erkeklerde aynı yaş grupları için kontrol grubu olarak düşünülmüştür. Çalışmamızda 50 yaş altındaki sağlıklı genç erkekler, 50 yaş üzeri sağlıklı erkekler, ek hastalığı olan 50 yaş üzeri erkekler ve erektil disfonksiyonu olan 50 yaş üzeri erkeklerden oluşan 4 hasta grubunda yaş ile beraber cinsel fonksiyonlarda ve androjenlerdeki olası değişimler değerlendirilmiştir. Aynı zamanda sağlıklı erkek grubu ile erektil disfonksiyonu ve ek hastalığı olan gruplar arasında alt üriner sistem semptomları ve yaşam tarzı ( sigara, egzersiz ) açısından farklılıklar olup olmadığı ve bu parametreler arasında ilişki olup olmadığı amaç alınarak çalışma planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 PENİSİN ANATOMİK YAPISI

Penis iki korpus kavernozum ve bir korpus spongiosumdan oluşan erektil bir organdır. Distalde birbirine yapışık iki korpus kavernozum simfisis pubis altında ayrılarak, krusları oluşturur ve kruslar iskiion pubis altındaki tüberositas iskiye yapışır. Simfisis pubis ile korpus kavernozumlar arasında yer alan ligamentum suspansoryum penis aracılığıyla ikinci bir fiksasyon noktası oluşur. Bu iki fiksasyon noktası, koitus sırasında penise binen yükün travmatik etkisini önler. Kruslar M.iskiokavernozauslarla sarılıdır. Kavernöz cisimlerin birbirine yapışık seyretmesiyle ventral yüzde oluşan olukta korpus spongiosum yer alır ve içinden uretra geçer. Membranöz uretranın başladığı yerde, korpus spongiosum genişleyerek ürogenital diyaframın alt yüzüne yapışır. Bu bölge M. bulbukavernozausla sarılıdır (2).

Korpus kavernozumlar elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin, elastik kapasitesi sınırlı, tunika albuginea fasyasıyla sarılıdır. Tunika albuginea ereksiyon sırasında ancak kollajen liflerin izin verdiği kadar genişler ve içinden geçen perforan venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller ve rijit ereksiyona katkıda bulunur. M.bulbukavernozaus ve iskiokavernozaus da istemli olarak kasılarak ereksiyon sertliğini artırabilirler. Tunika albugineanın oluşturduğu septal uzantılar korpusların içinde trabeküller oluşturur ve bunların içinde sinüzoidal erektil doku bulunur (2).

Kavernöz cisimler tunika albuginea dışında Buck fasyası adlı ikinci bir fibröz kılıfla sarılır. Buck fasyası korpus kavernozumlar arasına girerek onları korpus spongiosumdan ayırır. Ereksiyon sırasında Tunika albuginea ve Buck fasyası arasında derin dorsal ven ve sirkumfleks venler sıkışarak venöz dönüş bu aşamada da engellenir. Korpus spongiosumun tunika albugineası zayıf olduğundan ereksiyon sırasında kompresyonla içindeki kanı venöz sisteme verebilir (2).

Penis derialtı yağ dokusundan yoksun olup, hemen deri altında gevşek ve areoler yapıdaki Kolles fasyası yer alır. Bu fasya glansın altından başlayarak

skrotumu da sarar ve ürogenital diyaframa kadar uzanıp skarpa fasyasına dağılır. olur (2). (Şekil 2)

### 2.1.1 Arteriyel Sistem

Penisin gerek nutrisyonel gerekse erektil amaçlı kan akımı A. iliaca interna'nın dalı olan A. pudenda internadan gelir. A. pudenda interna önce bulber ve üretral arterleri verir ve krusların 1/3 arka kısmından girerek kavernozaal arterleri oluştururken, bir dal da penis sırtında yüzeysel dorsal arter olarak seyredet.

Korpus spongiosumun ereksiyonu bulber ve üretral arterlerce sağlanır. Glansa yüzeysel dorsal arterden de kan gelir. Korpus kavernozaal erektil amaçlı kanın %70'i kavernozaal arterlerden gelir ve % 30'u yüzeysel dorsal arter tarafından sağlanır. Gençlerde dorsal arterin kesilmesi ereksiyonu bozmaz ancak yaşlılarda kavernozaal arterler ereksiyona tek başına yetmeyebilir(şekil 1A)

Penis dokusunda iki dorsal sinir, iki dorsal arter ve bir derin dorsal ven, nörovasküler bantı oluşturarak Buck fasyası altında seyredetler (2) (Şekil2).

### 2.1.2 Kavernozaal Sinüsler (sinüsodial boşluklar)

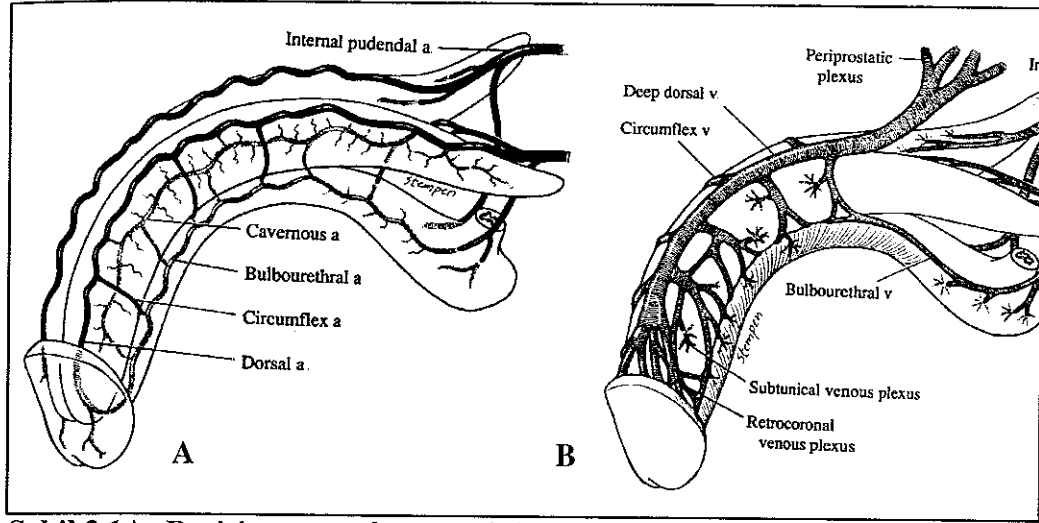
Erektil doku içinde seyreden arterler giderek incelik ve sonuçta spiral şeklindeki helisin arterler meydana gelir. Helisin arterlerin son noktaları genişleyerek düz kas, endotel ve kollajen liflerden oluşan sinüsodial boşlukları meydana getirir (Şekil 2). Ereksiyonda kanı depolayan ana yapı burasıdır. İntrapevil arterlerden ayrıca küçük dallar çıkarak nutrisyonel amaçlı bir kapiller yatak oluştururlar. Sinüsodial boşlukların venöz dönüşü postkavernozaal venüller ile olur. Nutrisyonel amaçlı kapiller yatakta subalbugineal venöz pleksusu oluşturarak postkavernozaal venüllere açılır. Bu venüllerin birleşmesiyle oluşan perforan emisser venler tunika albugineayı delerek Buck fasyası altında balık kılıçığı görünümü veren sirkumfleks venleri meydana getirir. Bunların birleşmesiyle derin dorsal ven ve diğer perforan venlerin birleşmesiyle de diğer ana venler oluşur (2).

### 2.1.3 Venöz Sistem

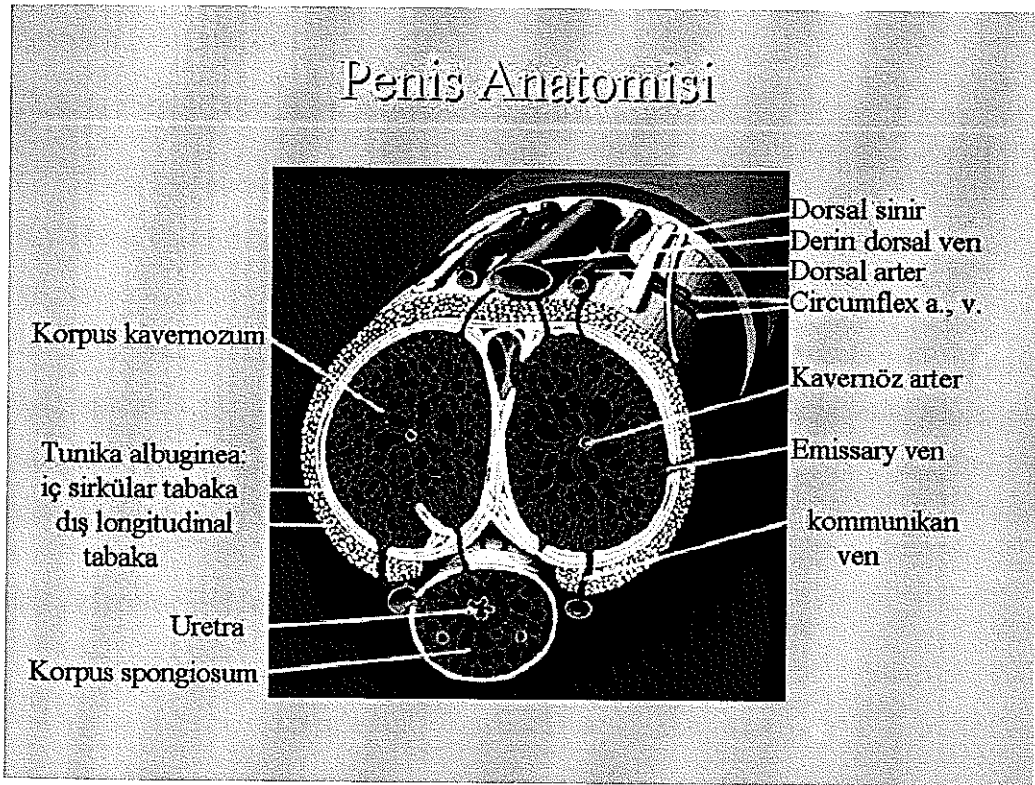
Yüzeysel dorsal ven glanstan az miktarda, esas olarak prepişyumdan, aldığı kanı eksternal spermatik vene boşaltır. Derin dorsal ven tek bir ven halinde penil kanın 2/3'ünü taşır ve simfizis pubis altından geçerek preprostatik pleksusa dökülür. Kavernoza venler kruslardan çıkarak pudenda internal ven aracılığıyla viliaka internaya dökülür. Bulber ve üretral venler de pudenda vene açılır. Tüm ven sistemleri arasında anastomozlar mevcuttur (3) (Şekil1B).

Glansta çok sayıda büyüklü küçüklü ven bulunur. Bunlar serbestçe derin dorsal ve üretral venlere açılır. Bu venler fonksiyonel olarak korpus kavernozaumdaki gibi tıkanma mekanizmalarına sahip olmadıklarından, doğal birer arteriovenöz fistül yapısındadır. Bu nedenle ereksiyonda glans kompresyonla boşalır (3)





Şekil 2.1A: Penisin arteriyel yapısı, 2.1B : Penisin venöz yapısı



Şekil 2.2: Penisin anatomisi

## 2.2 EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Günümüzden 25 yıl öncesine kadar erektil disfonksiyonların % 95 oranında pür psikojenik olarak kabul edilmesi, tanı ve tedavi olanaklarının çok kısıtlı olması, ürologların konuya ilgi duymaması sonucunu getirmişti. Ancak günümüzde 40 yaş altı ereksiyon bozukluklarının yarısının ve 40 yaş üstünde ise % 85'inin organik bir nedene bağlı olduğunun bilinmesi, konuya olan ilgiyi çok artırmıştır (2) (Şekil 4).

### 2.2.1 Hücresel Mekanizmalar

Penil arterler ve kavernozaal düz kasların kasılıp gevşemesi çeşitli faktörlerle düzenlenir. Bunlar, nörotransmitterler, hormonlar, endotelden salınan faktörler, yeterli ve sağlam reseptörler, kesintisiz bir iletim, kalsiyum homeostazisi, düz kas hücreleri arasındaki bağlantılar (GAP bileşkeler) ve kontraktıl proteinlerdir.

#### 2.2.1.A Penil Düz Kas Kontraksiyonu

Düz kas hücresinde farklı kalınlıkta 3 tip kontraktıl lif bulunmaktadır. İnce lifler aktin, kalın lifler miyosin, orta kalınlıktaki lifler ise desmin ya da vimentin yapısındadır. Aktin ve miyosin liflerinin baş kısımları arasında oluşan köprüler düz kasın tonusunu sağlar. Bu tonusun sürmesi için gereken enerji düzeyi çok düşük olmakla beraber yüksek düzeyde serbest, hücre içi kalsiyum gereklidir. Hücre içi serbest  $Ca^{2+}$  ya ekstrasellüler bölümde ya da hücre içi organellerden, özellikle sakroplazmik retikulumdan sağlanır (2,3).

#### Alfa Adrenerjik Mekanizmalar

Detümesansı sağlayan ve sürdüren ana nöromediatör adrenerjik sinir ucundan salınan noradrenalindir. Kavernozaal arter kontraksiyonu  $\alpha_2$ , trabeküler düz kas kontraksiyonu ise  $\alpha_1$  reseptörlerin uyarılmasına bağlıdır.  $\alpha$  reseptörler aynı zamanda kan yoluyla gelen katekolaminlerden de etkilenir. Aslında penil damarlar ve kavernozaal düz kaslarda  $\beta$  reseptörler de mevcuttur. Ancak  $\alpha$  reseptörler 5 kat fazla olduğundan, dolaşımdaki katekolaminlerin  $\beta$  reseptörler üzerindeki gevşetici etkisi  $\alpha$  reseptörlerin baskın etkilenmesiyle gölgelenir (2-3).

Noradrenalinin düz kas hücresi membranındaki  $\alpha$  reseptörü uyarmasıyla birlikte fosfolipaz C enzimi aktive olarak fosfotidin inositolü (PIP) inositol trifosfat (IP3) ve diasil gliserole ayırır (DAG). İnositol trifosfat sarkoplazmik retikulumdan hücre içine  $Ca^{2+}$  salgılatırken DAG protein kinaz C'yi aktive ederek hücre içine dıştan  $Ca^{2+}$  girişini artırır (2-3)

### **Peptiderjik Mekanizma**

Bir peptid olan endotelin ve bazı prostanoidler (prostaglandin F  $2\alpha$ , PGH 2, tromboksan A 2) düz kasın kasılmasına katkıda bulunurlar. Endotelin-1 (ET-1) hem endotelde hem düz kas hücresinde sentezlenir. ET-1 doğrudan kasılmaya yol açtığı gibi katekolaminlerin etkisini de potansiyalize eder. Endotelin damar dokusundaki etkilerini ET-A ve ET-B reseptörlerini etkileyerek yapmaktadır. ET-A, uyarımı doğrudan kasılma etkisi yaparken ET-B'nin uyarılması endotel bağımlı gevşetici etkiyi inhibe etmektedir. Endotelinin etkisi de noradrenalin gibi PIP ve PKG üzerindedir (2,3).

### **2.2.1.B Penil Düz Kas Relaksasyonu**

Penil düz kasların relaksasyonu endokrin (dolaşımdaki maddeler), parakrin (nörojen ve endotelial maddeler) ve otokrin (düz kasta yapıp salınan maddeler) mekanizmalarına bağlıdır.

### **Nitrik Oksit-Guanosin Monofosfat (GMP) Yolu**

Serbest bir radikal ve çok reaktif, anstabil bir madde olan NO ( Nitroz oksit ) sinirler ve endotelde bulunan nitrik oksit sentetaz (nNOS, eNOS) etkisiyle L-Arginin'den moleküler oksijeni kullanarak sentezlenir(Şekil 3). NO'in hücre membranında spesifik bir reseptörü yoktur ve doğrudan hücre zarından geçerek hücreye girer. Hücre içindeki NO, guanilat siklaz enzimini aktive eder ve guanosin trifosfat (GTP), siklik guanosin monofosfata (cGMP) proteinkinaz G'yi (PKG) uyarır ve önce hücre hiperpolarize olarak voltaj aktif  $Ca^{2+}$  kanalları kapanır, ayrıca hücre içi organelerde  $Ca^{2+}$  sekestre olur ve hücre içi  $Ca^{2+}$  düşer (2,3)

## **Siklik Adenosin Monofosfat (cAMP) Yolu**

Otonomik sinirlerdeki vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), düz kasta sentezlenen prostaglandin E1 ve E2 (PGE 1, PGE 2), adenilat siklazı aktive ederek adenozin trifosfattan (ATP) siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluştururlar. cAMP proteinkinaz A'yı (PK-A) uyararak cGMP benzeri bir mekanizmayla düz kası gevşetir. Kavernoza dokudaki sinirlerde VIP ve nNOS birlikte bulunmakta, VIP ve NO düz kas relaksasyonunu farklı yollardan ancak sinerjik şekilde başlatmaktadırlar. NO düşük uyarılarda bile salınırken, VIP ancak yüksek uyarılarda yoğun olarak salınmaktadır (4).

Penis düz kaslarının gevşemesinde cAMP ve cGMP yollarının etki mekanizmasının önemli bir parçası da potasyum (K<sup>+</sup>) kanallarının açılması yoluyla hücrenin hiperpolarize olmasıdır. K<sup>+</sup> kanallarının açılması PK-A ve PK-G etkisiyle olmaktadır. PGE özellikle maks K tipi kanalları açmaktadır. Yine Ca<sup>2+</sup> bağımlı K<sup>+</sup> kanallarının blokajının penil arterlerde gevşeme güçlüğüne yol açtığı gösterilmiştir. Sonuçta hiperpolarizasyon, voltaj bağımlı Ca<sup>2+</sup> kanallarını kapatarak ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girişini önlemekte ve relaksasyona yol açmaktadır (4).

Bu mekanizmadan bağımsız olarak NO, doğrudan K<sup>+</sup> kanallarının açılımını ve sodyum pompalarını (Na-K ATPase) uyarmaktadır. Bu pompalar elektrojenik olup, hücrede +3 şarj ekstre ederken yalnız +2 şarj girişine izin vermekte ve böylece düz kas hücresi hiperpolarize olmakta, K<sup>+</sup> kanalları açılırken Ca<sup>2+</sup> kanalları kapanmaktadır (4).

## **Düz Kas Tonusunda Moleküler Oksijen**

Ereksiyonun olmadığı flask evrede kavernoza sinüslerdeki kanın parsiyel oksijen basıncı (PO<sub>2</sub>) venöz kandakine eşittir (35 mm-Hg). Ereksiyonda sinüsoidal boşluklara arteriyel kan girişiyle PO<sub>2</sub> 100 mm-Hg'ye kadar çıkar. Bu durum korpus kavernoza arterilizasyonu olarak nitelendirilir. Moleküler oksijen, L-arginininden NO sentezinde doğrudan olaya katılır. Kavernoza dokuda NO sentezi doğrudan oksijen konsantrasyonuyla düzenlenir. Flask evrede düşük oksijen nedeniyle kavernoza dokuda NO sentezi inhibe olur. Bu durum penil flaksisitenin süreğenliğini sağlar. Arteriyel vazodilatasyon olunca kavernoza

oksijen düzeyi artar ve NO sentezi için en alt düzey olan 50-60 mm-Hg'ye ulaşır. Düzey daha düşük olursa relaksasyon da daha az olur. Bu duruma paralel olarak kavernoza oksijen konsantrasyonu prostanoitlerin sentezini de regüle etmektedir. Prostaglandin H sentetaz (siklooksijenaz) da prostanoit sentezinde oksijen kullanan bir enzimdir. Relaksan bir PG olan PGE1 sentezi de doğrudan oksijen konsantrasyonu ile ilgilidir (4).

Düz kas tonusunu artıran endotelin sentezi, yüksek oksijen yoğunluğunda azalırken düşük oksijen düzeyinde artar.

### **Düz Kas Gevşemesinde Rol Alan İkincil Mediatörler**

Düz kas kontraksiyonunu sağlayan ana nöromediatörler noradrenalin ve NANK mediatör endotelin iken, kas gevşemesinde NO, PG'ler, ve VIP yanında kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) substans P, pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP), nöropeptid-Y gibi birçok nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK), mediatör rol oynamaktadır. Bunlardan nöropeptid Y bir taraftan kavernoza düz kaslarda kontraksiyon yaparak ereksiyonu inhibe ederken diğer taraftan emisser ve subtunikal venlerde düz kas kontraksiyonu sonucu venöz dönüşü engellediğinden ereksiyona katkıda bulunmaktadır (2,3).

## **2.2.2 Periferik Sinirsel Mekanizmalar**

### **2.2.2.A Parasempatik ve somatik akım**

Ereksiyonu sağlayan ana sinirsel akım parasempatik sistemle penise taşınır. Refleks ereksiyon merkezi Torakal 12-lomber 2 vertebra korpusları içinde yer alan Sakral 2-4 segmentlerdedir. Bu segmentlerde intermediolateral çekirdeklerden çıkan aksonlar birleşerek Nervus pelvikusu oluştururlar ve bu sinir pleksus pelvikusa katılır. Buradan çıkan kavernoza sinir penise, diğer lifler ise sfinkter ve diğer pelvik organlara dağılır. Penisten duyuları taşıyan dorsal penil sinir, diğer organlardan duyuları taşıyan pudendal sinire katılarak sakral 2-4 merkeze döner. Böylece refleks ark tamamlanmış olur. Kavernoza sinir prostatik üretra düzeyinde saat 5-7'den, sfinkter düzeyinde saat 3-9'dan, bulber üretra düzeyinde saat 1-11 pozisyonlarından geçer. Bazı radikal pelvik girişimlerde ve

özellikle radikal prostatektomilerde bu sinirin kesilmemesi seyrinin bilinmesine bağlıdır (2).

Parasempatik sinirin preganglionik nöronu ucundan asetil kolin (ACh) salınır. Önceleri ikinci nöron ucundan da salınan ve düz kas gevşemesini sağlayan ana nöromediatörün ACh olduğu düşünülmüştür. Ancak artık düz kas relaksasyonunun birçok NANK mediatörle sağlandığı bilinmektedir. Ayrıca 2. nörondan salınan ACh doğrudan relaksan olmayıp endotelden NO salınımını uyarmaktadır.

Kavernozal dokudaki parasempatik sinirler diğer nöroefektör sistemler üzerinde de modüle edici rol oynamaktadır. ACh, sempatik sinirlerden noradrenalin salınımını azaltmaktadır. Böylece kolinerjik sinirler hem adrenerjik tonusu azaltarak hem de NANK yollu relaksasyonu uyararak ereksiyona katkıda bulunmaktadır (2).

### **Sempatik akım**

Medulla spinalisten Torakal 10- Lomber 3 vertebra düzeyinde intermedier zondan çıkan sempatik lifler lomber splanknik sinirler aracılığıyla inferior mezenterik pleksus ve superior hipogastrik pleksusa gelir. Superior hipogastrik pleksustan çıkan hipogastrik sinir (nervus presakralis), parasempatik sinirlerin oluşturduğu pelvik pleksusa katılır. Buradan kavernoza sinirle penise ulaşır, yani kavernoza sinir içinde hem parasempatik hem de sempatik lifler vardır (2,5).

Sempatik akımla düz kasların kasılmasına yol açan ana nöromediatör noradrenalin olmakla birlikte adrenerjik aktivite üzerinde prostanoidlerin de etkisi vardır. Düz kasta en yoğun olarak salınan prostanoidler PGE 1 ve PGE 2 olup cAMP üzerinden gevşetici etkilerine ek olarak PGE 1 ayrıca adrenerjik sinirden Na salınımını inhibe ederek ereksiyona ikincil bir katkı sağlamaktadır. PGD 2 ise sempatik sinirlerden sodyum (Na) salınımını artırmaktadır (2,5).

NANK sinirlerin ikinci nöron regülasyonunun alfa 2 ( $\alpha$  2) adreno reseptörlerle olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla  $\alpha$  2 reseptör uyarımı NANK sinirin düz kas gevşetici etkisini inhibe eder. Bu bilgilere göre adrenerjik aktivite artımıyla ereksiyonun önlenmesi iki yolla olmaktadır. Birincisini  $\alpha$  1 reseptör aracılığıyla doğrudan kasılma, ikincisi ise NANK sinirin  $\alpha$  2 uyarımıyla inhibe olarak gevşetici etkisinin kalkmasıdır (2,5).

### 2.2.2.B Spinal Mekanizmalar

Medulla spinalis penisten ve santral sinir sisteminden gelen uyarıların çapraz yaptığı ve penise giden motor sinirlerin çıktığı bir kavşak bölgesidir.

Supraspinal merkezler genelde medulla spinalis üzerinde inhibe edici görev yaparlar. Paraplejiklerde bu inhibisyonun kalkması sonucu intrakavernozal ajanlara karşı ereksiyon yanıtı artar ve hatta priapizm riski doğar. Ancak bazı üst merkezlerden ve özellikle medial preoptik areadan (MPOA) medulla spinalise uyarıcı impulslar da taşınır. Mekanizmaların eşgüdümlü ve sağlıklı çalışması; proerektıl yolların uyarılması sırasında antierektıl yolların baskılanmasına bağlıdır. Bu koordinasyon, medulla spinalisteki parasempatik ve sempatik nükleuslar arasında uzanan ara nöronlar ile sağlanmaktadır. Yukarı merkezlerden gelen etkiler de bu ara nöronlar üzerinedir.

Medulla spinaliste iletimin sağlanmasında pek çok mediatör rol alır. Medulladaki yollarda katekolaminler, 5 hidroksi triptamin (serotonin), gama aminobütirik asit (GABA), oksitosin, prolaktin, dopamin, melanin stimulan hormon ( MSH ), ACTH ve opioid nörotransmitterler bulunmaktadır. Bunların içinde en önemli ajan olan serotonin preganglionik sempatik ganglionları aktive ederken parasempatikleri inhibe etmektedir. Serotoninin inhibitör etkisi periferik sinirlerde de gösterilmiştir. İnsanlarda antiserotoninerjik bir ajan olan trazadonun ereksiyon yapıcı etkisi vardır. Oksitosin santral sinir sisteminde ve medulla spinaliste preganglionik sempatik nöronları inhibe ederek proerektıl etki yapmaktadır. GABA, preganglionik parasempatik nöronları inhibe ederek antierektıl rol oynar. Dopaminin santral ve periferik etkileri farklıdır. Periferik etkisi antierektıl olduğundan priapizm tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak santral etkisi proerektıldır ve hiperprolaktinemi, supraspinal dopaminerjik nörotransmisyonu bozarak ereksiyonu geriletir. MSH'in subkutan verilmesi insanda erektıl etkiler yaratmaktadır (2,3,5)

### 2.2.3 Supraspinal mekanizmalar

#### Medulla ve Pons

Buradaki en önemli nukleus, nukleus paragigantosellularistır (NPGİ). Buradan medulla spinalise uzanan nöronların çoğu serotoninerjiktir ve uyarımı antieretil etki yapar. Serotoninerjik nöronlar uyanıklık ve hafif uykuda aktifken REM (Rapid Eye Movemets) uykusunda inaktif olduğundan nokturnal ereksiyonlar meydana gelir.

#### Diensefalon:

Buradaki paraventriküler nukleus, tuberal bölge, MPOA ve dorsal hipotalamik bölgeden penise uzanan nöronlar çıkar. MPOA'da seksüel motivasyon, davranış ve performansın ayarı yapılıır. MPOA'nın uyarılması NPGİ'ni inhibe ederek spinal refleks üzerindeki baskılayıcı etkisini kaldırır. MPOA'nın uyarılması doğrudan ereksiyonla sonlanır. MPOA lezyonlarında refleks ereksiyonlar sürer ancak dişiye olan ilgi azalır. Bu bölge erkeklerde çok daha büyüktür ve bu durum erkeklerin farklı davranışlarını da açıklar.

#### Korteks ve Talamus

Korteks genel olarak erektil aktivitenin baskılanmasını sağlar. Priform korteks ve altındaki yapıların bozulduğu durumlarda (Kluver-Bucy sendromu), patolojik ereksiyonlar ve hiperseksüelite oluşmaktadır (5).

#### Hormonal Mekanizmalar

Androjenler hipotalamustaki MPOA üzerinde etkili olarak libidoyu sağlar. Erişkinde testosteron yetmezliği seksüel ilgi ve seminal emisyonu azaltır. Hiperprolaktinemi de testosteronun baskılanması bu durumun tipik bir örneğidir. Yetmişli yaşlarda testosteronun azalması kısmen testiküler yetmezliğe, kısmen de hipotalamohipofizer disfonksiyona bağlıdır. Bunlarda testosteron verilmesi libidoyu artırmaz. Ancak testosteronu normal olan bazı erkeklerde testosteron



verilmesinin libido ve ereksiyona katkısı olmaktadır. Bunun olası nedeni L-argininden NO oluşumunda testosteronun görev almasıdır (5)

## **2.3 NORMAL EREKSİYON HEMODİNAMİĞİ**

Normal ereksiyon, yukarıda belirtildiği gibi sinir sistemiyle (santral, spinal, periferik) lokal faktörlerin (sinüsodial düz kaslar ve endotel) arasındaki etkileşimler ve bunları modüle eden birçok mediatörün katkısıyla gelişen hemodinamik bir olaydır. Normal ereksiyon iki fonksiyonun bütünleşmesine bağlıdır:

Kavernozal arterlerin genişlemesi ve trabeküler düz kasların tam gevşemesiyle sinüsodial boşluklara kan girişinin artması,

Penise dolan kanın venöz dönüşünün engellenerek orgazma kadar geçen sürede ereksiyonun sürdürülmesi.

Venöz dönüşün engellenmesinde birçok mekanizma rol oynamaktadır:

### **2.3.1. Pasif venooklüzyon (flep valv mekanizma)**

Düz kas gevşemesiyle genişleyen ve dolan sinüsodial boşluklar tunika albuginea altındaki subtunikal venülleri, tunika abugineanın gerilerek içinden geçen emisser venleri, genişleyen kavernöz cisimlerin üzerindeki tunika albugineayla Buck fasiası arasında seyreden sirkumfleks ve derin dorsal venleri sıkıştırması pasif bir venooklüzyon oluşturur.

### **2.3.2. Aktif venöz kontraksiyon**

Özellikle emisser venlerin yakınında yoğun olarak bulunan nöropeptid-Y aktif ven kontraksiyonu oluşturmaktadır.

### **2.3.3. Trombosit tıkaçları**

İlk kez 1952'de Conti (76) , kadavra diseksiyonlarında, ince penil arter ve venlerde polster adını verdiği yastıkçıklar göstermiş ve bu yastıkçıklar eşgüdümlü kasılma ya da gevşemesiyle ereksiyon ve detümesans olaylarının geliştiğini bildirmiştir. Bu yapıların yeni doğanda bulunmaması, aslında polsterlerin erken aterosklerozun bir belirtisi olduğu görüşünü güçlendirmiştir. Son zamanlarda

yapılan elektronmikroskopik çalışmalar, sinüsoidal boşlukların, arter ve ven taraflarında polstere benzer kas yastıkçıklarının bulunduğunu göstermiştir. Ancak venöz tarafta bunların gevşemesi lümeni tümüyle kapatmamakta, daralan lümen trombositlerin birikimiyle tıkanarak venöz dönüş engellenmektedir. Gerçekten de sinüsoidal kanda trombosit sayısı periferdekinden çok fazladır. Olasılıkla, sinüsoidlerin içini döşeyen endotel hücreleri birer stem cell görevi yapmakta, gerektiğinde hızla trombosit dönüşebilmektedir (2)

#### **2.3.4. Perineal çizgili kasların kontraksiyonu**

Ereksiyonun rijiditesini artırmada venöz dönüşü engelleyerek katkıda bulunurlar. Ancak vasküler sistemi normal olanlarda bu kasılmaların olmaması, koit için yeterli ereksiyon olmasını engellemez. Kavernoöz venlerin krusları adalesiz bir bölgeden terk etmesi, bu venooklüzyonun M.bulbokavernozus ve M.iskiokavernozusun izole kasılmasından çok tüm perine tabanının kasılmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir (2).

### **2.4 PENİL EREKSİYONUN EVRELERİ**

#### **Flask evre**

Detümesanstaki durumu yansıtır ve yalnız nutrisyonel amaçlı dolaşım mevcuttur. Kan gazları venöz kandakine eşittir.

#### **Latent (dolum) evresi**

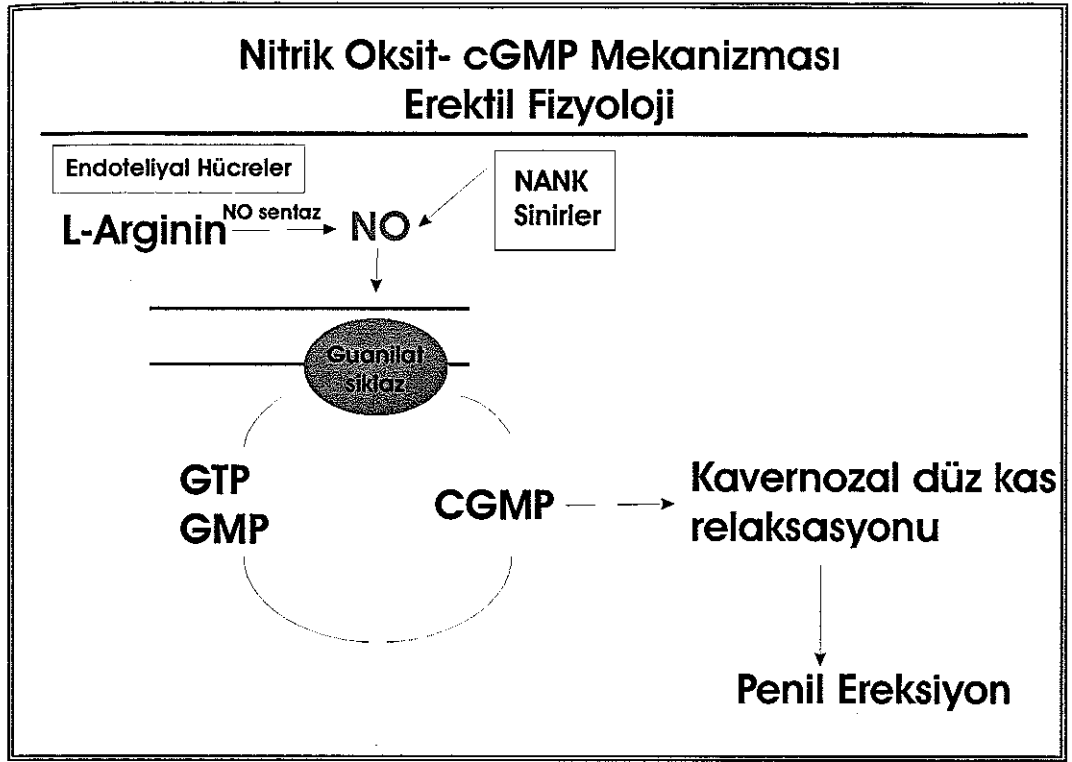
Erotik uyarıyla birlikte internal pudendal arterde sistolik ve diastolik akım artmış, basınç düşmüştür. Yani korpus kavernozumaya hem sistol hem de diastolde kan girer. Penisin boyu uzamakta olduğundan intrakavernozal basınç henüz artmamıştır. Bu faz kişinin arter yapısı ve penis hacmine bağlı olarak 30 saniyeyle birkaç dakika arasında değişir.

#### **Tümesans evresi**

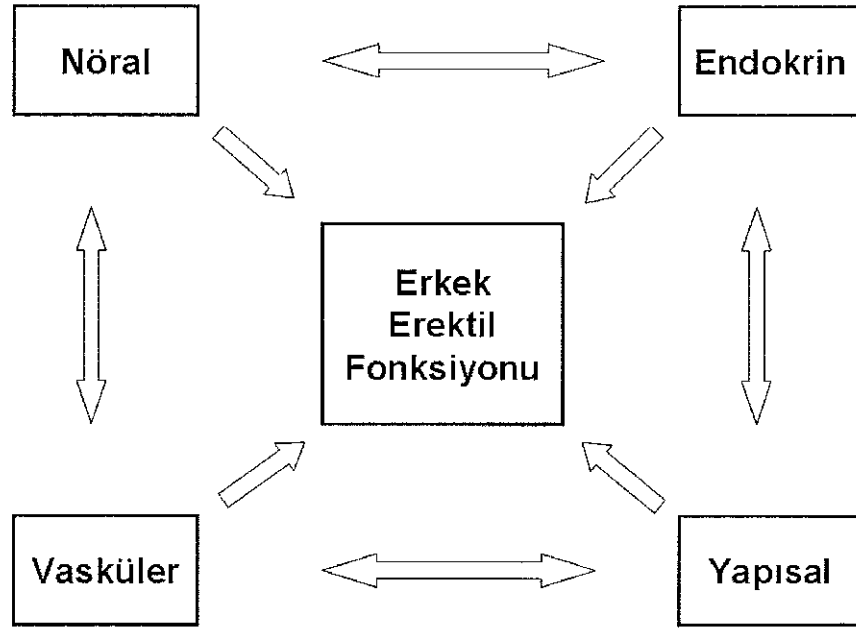
Tam ereksiyon gelişene kadar intrakavernozal basınç sürekli artar. Penis daha uzun, geniş ve pulsatıldır. İntrakavernozal basınç arttıkça arteryel akım düşer ve intrakavernozal basınç diastolik basıncın üzerine çıkınca sadece sistolde kan girer.

### **Tam ereksiyon evresi**

İntrakavernozal basınç sistolik basıncın % 85'ine ulaşır. İnternal ve pudental arter basıncı yükselir ancak latent evredekinden düşüktür. Venöz kanalların çoğu komprese olmuştur. Kan gazları arteriyel kandakine eşittir.



Şekil 2.3. Nitrit oksit-cGMP mekanizması



Şekil 2.4. Erkek eretil fonksiyonu etkileyen organik faktörler

### **Rijit ereksiyon evresi**

Kavernozal sinir uyarımıyla tam ereksiyon sağlandıktan sonra pudental sinir uyarımıyla iskiokavernozal kaslar kasılır ve intrakavernozal basınç sistolik basıncın üzerine çıkar, kavernozal arter içindeki akım durur. Bu evre priapismusun kısa bir fizyolojik örneğidir. Orgazm öncesindeki kısa bir süreyi kapsadığından iskemi ve doku harabiyeti olmaz. Detümesans evresi erotik uyarının kesilmesi ya da orgazm ve ejakulasyonun oluşuyla sempatik tonusun geri dönmesi, sinüsodial ve arteriyel düz kaslarda kasılmaya yol açarak, arteriyel akım flask evredeki düzeye iner. Sinüsoidlerdeki kan boşalır, venler açılır ve penis flask durumuna döner (2)

## **2.5 EPİDEMİYOLOJİ**

Erkek cinsel fonksiyon bozuklukları içinde yer alan erken ejakulasyon ve orgazm sorunları yanında asıl büyük oran ED'ye aittir. Kinsey ( 6 ) 1948 yılında ABD'de yaptığı çalışmada, 45 yaş altında %3, 45-55 yaş arası % 6-7, 55-65 yaş arasında % 25, 65-80 yaş arasında da % 75 erektil disfonksiyon bildirmiştir. Yine ABD'de 1994 yılında yapılan Massachusetts Male Aging Study (MMAS) çalışmasında 40-70 yaş arasında hafif, orta ve ağır ED oranı % 52 olarak bildirilmiştir (7).

Ülkemizde 1988 yılında Türk Androloji Derneği tarafından yapılan çalışmada 40-70 yaş arası 2071 erkekte ED oranı % 69,2 bulunmuştur (2)

Kadın menopozundaki sayısız çalışmanın aksine erkek andropozu ile ilgili çalışmalar son yıllarda gündeme gelmiştir. Aslında andropoz veya erkek menopozu terimi üzerinde araştırmacılar arasında hala belirli bir fikir birliği yoktur. Erkek semptomları kadınlardakine çok benzer. Gerçekten de yaşlanan erkeklerde kadın menopozuna benzer olaylar aynı şekilde meydana gelmektedir. Bununla birlikte isteksizlik, konsantrasyon azalması, uykusuzluk, depresyon, sıcak basması ve terleme, taşikardi, deri atrofisi, vücut kitlesinde azalma, kalça kırıklarına sebep olabilecek kemik kitlesinde azalma, potens ve libido kaybı gibi klinik semptomlar gösteren erkeklere ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Ancak kadınların menopozu üremenin geri dönüşümsüz son evresi olmasına karşılık

erkeklerde üreme fonksiyonları devam edebilmektedir. Erkek menopoza her erkeği etkilemez ya da aynı derecede etkilemez. Literatürlerde 95 yaş üstü erkek fertilité vakaları dökümente edilmiştir. Erkekler ayrıca prostat kanseri sonrasında uygulanan orşiektomide olduğu gibi kastrasyon düzeylerindeki testosteron azalmasına kadar vazoaktif dengesizlikten rahatsızlık duymamaktadır.

Testosteron, yaklaşık 7000 mg/gün oranında testislerden sekrete edilmektedir. Dolaşımdaki testosteronun büyük kısmı proteinlere bağlıdır. Testosteronun % 55'i seks hormon bağlıyan globüline % 42'si ise albümine bağlıdır. Böylece sadece % 2-3'lük bir kısmı serbest olarak bulunmaktadır bu da hücrel androjen reseptörlerine bağlanarak fizyolojik etkilerini göstermektedir. Serbest testosteronun normal serum düzeyi erkekte 10-30 ng/dL'dir. Total testosteron ise prepubertal dönemde 100 ng/dL'in altında iken yetişkin erkekte 300-1000 ng/dL arasındadır (17).

Yaşlanmaya paralel olarak ED oranı artmakla birlikte ED yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir. Yaşla birlikte özellikle ateroskleroza hormonal ve nörojenik yaşlanmaya bağlı bazı değişiklikler olmaktadır. Orgazmik adale kasılmaları zayıflamakta, ejakulasyon ve orgazm süresi uzamakta, ejakulat atım gücü düşmektedir. Ereksiyon vizüel, psikojenik ve nongenital uyarılardan çok taktil ve güçlü uyarılara yanıt veren bir duruma gelmektedir.

Yaşlanma ile beraber plazma testosteron düzeyinde azalma olup olmadığı uzun süredir tartışmalıdır. Altmış ve yetmişli yıllarda yaşlı erkeklerdeki azalmış plazma düzeyini bildiren geniş çalışmalar yayımlanmıştır. Buna karşılık sağlıklı olan erkeklerde total testosteron düzeyinin yaşla beraber azalmadığını gösteren çalışmalar da vardır.

Harman ve Tsitouras (8), 1980'de total ve serbest testosteronda yaşa bağlı değişim olmadığını bildirmiştir.

Libidonun yaşla azalması sadece gonadal testosteronun düşmesine bağlı olmayıp aynı zamanda androjen reseptör duyarlılığının azalması ve gerek santral gerekse periferik mediatörlerdeki değişmelere de bağlıdır. Sinir sisteminin fizyolojik yaşlanmasıyla dokunma duygusu değişmezken vibrasyon hissi azalır. Yaşla birlikte korporeal düz kaslardaki gevşetici beta sempatik reseptörler azalır ve rölatif olarak  $\alpha$  1 reseptörler artar. Kolinerjik ve NANK liflerde de bir azalma

görülür, böylece düz kas tonusu artmış olur. Yaşlanmayla beraber kavernoza düz kas / kollajen oranı kollajen lehine değişir, ayrıca yaşlandıkça kollajenin yapısı da değişerek daha az gerilebilir bir kollajene replase olur. Böylece korporeal kasları gevşetmek güçleşirken kollajen gerilebilirliğinin azalması subtunikal ve emisser venlerin oklüzyonunu bozduğundan venoklüziv ED ortaya çıkar. Ayrıca, kollajen artımıyla düz kas hücrelerinin aralanması, nöromüsküler sinaps ve GAP bileşkelerde iletimi de bozar (14).

Yaşlanan erkeklerin serum hipofiz ve gonad hormon düzeylerindeki yaşla ilgili değişiklikler son yıllarda çeşitli parametreler ile değerlendirilerek yayımlanmıştır. İnsanda ve diğer türlerin erkeklerinde seksüel ve psikolojik davranışın düzenlenmesinde testosteron önemli rol oynadığından yaşlanan erkekte azalan seksüel fonksiyon ve depresyona kayan psikiyatrik davranışlardan androjen eksikliği sendromunun sorumlu olduğu hipotezi sıkça ileri sürülmüş ancak kanıtlanamamıştır. Erkeklerde ortaya çıkan bu durum "**andropoz**", "**klimakterik erkek**", "**erkek menopoza**" gibi isimlerle anıldığı gibi son yayınlarda "**ADAM**" (Androgen Decline in the Aging Male = Androgen Deficient Adult Men = yaşlanan erkekte androjen azalması), PADAM ( Partial androgen Decline in the Aging Male ) tabiri sık olarak kullanılmaya başlanmıştır (14).

Werner (9) 1939'da kadın klimakterik dönemine paralel bir dönemin erkeklerde de olduğunu öne sürmüştü ve tanımında bu dönemin psikozuna bağlı taşikardi ve dispne de oluştuğunu bildirmiştir. Myers ve Heller ( 10 ) 1944'te erkek klimakterik döneminde bu döneme ait libido kaybı, sıcak basması, göğüs ağrısı, halsizlik, moralsizlik ve depresyon, organik beyin yetmezliği ve gerçek psikoz gibi semptomlar olduğunu bildirmişler. Yine Werner (11) 1946'da bu yakınmaların hormonal değişikliklere sekonder olarak geliştiğini öne sürmüştü ve bu tanım geçerliliğini hala korumaktadır.

## 2.6 YAŞLANAN ERKEK VE SEKSÜALİTE

Yaşam süresi gelişmiş ülkelerde dramatik olarak uzamaktadır. Bu yüzyılın başında ömür, ABD'de 50 yılın altındayken 1980'lerde doğan erkek infantda bu değer 80 yıla yükselmiştir (12). Yaşam süresindeki bu uzama ileri yaşa erişen bazı

bireylerdeki problemlerde belirgin artış ile birliktedir. Seksüel aktivitenin yaşla düşmesine rağmen bazen yaşamın sekizinci dekatında hala seksüel aktif kişiler olabilmekte ve hatta daha yaşlı bazı bireylerde seksüel istek hala bulunabilmektedir. Dokuzuncu dekatta bile erkeklerin yarısında hala devam eden seksüel ilgi bildirilmiş ancak bunların %15'inden azı seksüel aktif olarak saptanmıştır(13). Geçtiğimiz 10 yılın içinde seksüellikle ilgili görüşlerin değişmesi yaşlı erkeklerde seksüel danışma ihtiyacının oranının artması ve buna bağlı olarak ED tedavisinin öneminin artmasına yol açmıştır. ED araştırmalarındaki ilerlemeler ve patofizyolojinin anlaşılması ile yaşlanma, hastalık ve ilaçların seksüel / erektil fonksiyonlara olan etkisinin anlaşılmasına olanak vermiş. Yaşlılardaki seksüel ve medikal problemler arasındaki sıkı ilişki daha ciddi olarak değerlendirilmeye başlanmıştır.

Gelecekteki geriatrik popülasyonun artacağı düşünülürse üroloji uzmanları yaşlı erkeklerdeki seksüel bozukluklar ve benzeri sorunlar ile çok daha sıklıkla karşılaşacaklardır. Günümüzde introkavernozal tedavi ve yeni implantların bir sonucu olarak yaşlı popülasyondaki seksüel aktivite belirgin olarak artmıştır.

Yaşlanmayla beraber hormonal düzen ile birlikte değişiklikler görülmektedir. Kadınlardakinin tersine erkeklerde yaşlanınca leydig hücre fonksiyonlarında hızlı bir düşüş veya üreme kapasitesinde irreversibl bir arrest oluşturmamaktadır (38,22) Ancak erkeklerde yaşlanma süreci ile testosteron, dehidroepiandrostenon, estrodiol, growth hormon, tiroid stimüle edici hormon ve insülin-like growth faktör 1 (IGF 1) hormonlarında azalma meydana gelmektedir. Kortizol seviyesi hayat boyu benzer kalmakla beraber DHEA ile oranı DHEA-S lehine değişmektedir. Prolaktin ve melatonin konsantrasyonları yalnızca gece azalmaktadır. Androjenlerin düşmesiyle beraber lüteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) geçici olarak artar bununla beraber prolaktin düşer (14). Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) yaşla beraber geçici olarak artmaktadır. Testosterondaki düşüş ikincil bir hipogonadik aşamayla sonuçlanır (14). Serbest androjenin yalnız % 2'si eksilirken geri kalanı albumine veya SHBG'e bağlı kalmaya devam eder. MMAS (14)( Massachusetts Male Aging Study ) aşağıda sıralanan hormonlarda 40 ile 70 yaş arasındaki düşüş oranlarını vermiştir:



Testosteron: % 0,4

Serbest testosteron: % 1,2

Albumine bağlı testosteron: % 1

Androstenedione (testosterona dönüşebilir): % 1,3

Androstanediol ve androstanediol-glukoronit: sırasıyla % 8 ve % 0,6

Testosteron seviyelerinin rutinde kullanılan kitlerle ölçümü çoğunlukla güvenilir olmaktadır. ABD Endokrin Derneği ve Yaşlı Erkek Çalışma Ulusal Derneği (ISSAM) serbest testosteron konsantrasyonunu hesaplamak için total testosteron, albumin ve SHBG'nin ölçümünü önermektedir (15,74). Genç erkeklerde testosteron seviyeleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Yüksek seviyelerde olan kişilerde, normal veya düşük seviyeleri olanlara göre hipogonadizm daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Genellemek gerekirse 40 ile 60 yaş arasında erkeklerin % 7'si, genç erkek seviyesinin altında iken, 60-80 yaş arası bu oran % 20'ye yükselir. Aynı zamanda yaş ile beraber sirkadiyen ritimde de azalma olur ki bu da sabah erken saatlerdeki testosteron seviyesinde azalma ile sonuçlanır (16).

60 yaşında bir erkekte DHEA-S'nin plazma seviyesi 20-25 yaşın 1/3'üne düşmüştür. Görüldüğü gibi, biyolojik aktif gonadal ve adrenal androjenler ve tüm fraksiyonları yaş ile beraber azalma göstermektedir, yani andropoz yerine yaşlı erkekte parsiyel androjen eksikliği (PADAM) daha uygun bir terminoloji olacaktır. Azalan androjen seviyeleriyle ilgili semptomlar şunlardır:

Genel iyi oluş halinde azalma,

Seksüel ilgide azalma,

Libidoda azalma,

Bilişsel fonksiyonlarda azalma,

Kırmızı kan hücre volumünde azalma,

Kas gücünde azalma,

İmmün kompetansta düşüş,

Yağ kütlelerinde artış ve yağ dağılım ve lokalizasyonunda değişimler,

Kardiovasküler olaylarda artış olmaktadır (14).

### 2.6.1 Östrojen ve Beyinde yaşlanma

Östrojen seviyeleri yaşlı erkeklerde postmenopozal kadınlarınkine göre belirgin olarak daha yüksektir. Östrojen kısa ve uzun dönem hafızanın devamı ile ilgili bir hormondur ve Alzheimer insidansını azaltır ve ortaya çıkış süresini geciktirir. Bu şekilde erkeklerde Alzheimer hastalığının daha geç yaşlarda ortaya çıkışını da açıklamak mümkündür (17).

### 2.6.2 Pitüiter Hacimde Azalma

Yaş ile beraber oluşan pitüiter hacimde azalma melatonin seviyelerinde de değişiklik meydana getirmektedir. Normal olarak melatonin seviyesi gece artar ve gün ışığı ile azalır. Bu da normal uyku paterniyle sonuçlanır. Yaşlanan erkekte melatoninin sirkadien ritminde bozulmalar olması ile uyku bozukluklarında da artış olmaktadır. Yaşlı erkeklerde uyku bu nedenle sığ ve kesintilidir. Derin uyku (yavaş dalga uykusu) ile ilişkili growth hormon sekresyonunda da etkilenme olmaktadır. Melatoninde azalma aynı zamanda davranış bozuklukları, bilişsel fonksiyonlarda yavaşlama, platelet iletiminde anormal düzenlenme, anti-kanser immün cevabında azalmaya da yol açmaktadır. Growth hormon ise 65-85 yaş arasında 20-34 yaş arası seviyelerinin % 50'sinin altına düşmektedir (17).

### 2.6.3 Obezite

Testosteronun azalmasıyla beraber özellikle visseral yağ dokusu ve vücut kitle indeksi (BMI) artar. BMI 25'in üzerindeyse kişi kilolu, 30'un üzerinde ise obez olarak adlandırılır. Bel/ kalça oranı ise visseral veya abdominal yağ oranının bir göstergesidir. Bu oran 0,9'un üzerinde ise kişi obezdir. BMI'da artış, kardiovasküler mortalite riskini artırır, insülin direncine, glukoz intoleransına, hiperglisemi ve tip II Diabetes mellitus oluşumuna yol açar (17).

### 2.6.4 Kemik Direnci

PADAM'da osteoporoz oranı % 25'tir. Erkeklerde kemik boyutları, kemik kitlesi ve direnci kadınlarınkinden fazla, trabeküler kemik dokusu ise azdır; bu nedenle kadınlardaki gibi postmenopozal kırıklar nadiren gözükür. Ancak yetersiz kalsiyum alımı, sigara içimi, alkol kullanımı ve fiziksel inaktivite erkeklerde de osteoporoz için risk faktörleridir (17).

### 2.6.5 Psikojenik Faktörler

Erektile disfonksiyonu etyolojik kökenine göre psikojenik ve organik olarak ayırmak olasıdır. Ancak her organik bozukluğa zaman içinde psikojenik bir komponentin eklenmesi de beklenmelidir. Psikojenik nedenler kişinin cinsellikle ilgili bilgileri, aile ve çevresel faktörler, kültür, önceki travmatik cinsel deneyimler, partnerin bilgisi ve afinitesi, kendine güven, cinsel rolde kuşular, cinsel mitler, kendi ve eşindeki fiziksel bozukluklar, çekiciliğın kaybolması birer erektil disfonksiyon nedeni olabilir. Stres faktörleri, parasal sorunlar, çevresel ilişkiler, cinsellik üzerinde yoğunlaşmayı önleyebilir (18,19). Anksiyete ve depresyonlar, örneğın gebe bırakma korkusu, bulaşıcı hastalık riskleri, eş dışı ilişkilerin doğurduğu korkular, özellikle ülkemizde bekaret ile ilgili törensel beklentilerin doğurduğu sorunlar ve uzun süre tek eşli yaşayıp dul kalanlarda başka kadınlara karşı duyulan performans anksiyetesi de erektil disfonksiyon nedenidir. Bütün bu sebepler çocuklukta yanlış cinsel eğitim ve eşten kaynaklanan stres ile birleşerek spesifik nörohormonal yapı üzerine etkiyerek karşımıza erektil bozukluk, geç ejakulasyon, anejakulasyon, erken ejakulasyon olarak çıkabilmektedir.

### 2.6.6 Yaşlanan Erkekde Seksüel Cevap

Master ve Johnson (20) yaptıkları çalışmada orta yaşla beraber seksüel istekte belirgin azalma olduğunu, erektil cevap ve penil duyarlılığın düştüğünü ve ereksiyon sağlamak için gereken sürenin uzadığını saptamışlardır. Ereksiyonlar daha çok penisin direkt fiziksel stimulasyonuna bağılı olarak meydana gelmektedir. Yüzeysel, psikolojik veya nongenital heyecanlara daha az cevap verilmektedir. Penil rijidite de yaşla beraber düşmektedir. Birçok erkeğın erektil rijiditesi vajinal giriş için yeterli olmakla beraber bazılarında erektil kapasite belirgin olarak düşmekte ve vajinal penetrasyon için daha fazla penil stimulasyon gerekmektedir (22). Yaşlanma aynı zamanda seksüel cevabın ejakulator fazını da etkilemektedir. Orgazmik muskular kontraksiyonlar sayıca daha az ve daha zayıftır. Ejakulasyon başına düşen semen volümü yavaş ancak kademeli bir düşüş göstermektedir. Ejakulasyona ulaşmak için daha fazla zaman gerekmektedir.

Orgazmı takip eden devam eden stimüle cevapsız refrakter periyod giderek uzar (20).

Yaşlanan erkeğin fizyolojik durumu patolojik olmayan yaşlanmanın seksüel fonksiyon üzerine fizyolojik etkileri primer olarak hormonal, nöral ve vasküler mekanizmalar ile yönlendirilmektedir.

Seksüel istek veya libido biyokimyasal, psikolojik ve sosyal durum ile şekillenen ve çok anlaşılmayan subjektif bir olaydır. Her ne kadar libidoda yaş ile ilgili düşüş açık olarak mültifaktoriyel ise de, gonadal fonksiyonlarda azalma ve dolaşımdaki testosteron seviyesindeki düşüş ile ilişkisi gün geçtikçe kuvvetlenmektedir. Seksüel istekteki azalma androjene reseptör sensitivitesindeki değişiklikler olmakla beraber santral ve olasılıkla periferik nörotransmitter etkileriyle de kuvvetlenmektedir. Azalan sirkülasyon androjenin seksüel istek üzerine etkisi sekonder olarak erektil fonksiyonlara etki etmektedir. Androjenlerin ereksiyon üzerine direkt etkisi azdır; androjenler penil ereksiyonu destekler fakat şart değildir (23,24). Sinir sisteminin patolojik olmayan yaşlanması yapısal, kimyasal ve fonksiyonel değişikliklerle direkt veya indirekt olarak seksüel davranış üzerine belirgin etki yapmaktadır. Potvin ve ark (25) nörolojik fonksiyonda yaş ile ilişkili belirgin azalmalar saptamışlardır. Dokunma, iki nokta diskriminasyonu ve pozisyonel duyu değişmemekle beraber, vibrasyon duyusu yaş ile belirgin düşme göstermektedir. Rowland ve arkadaşları (26) yaşlı erkeklere kıyasla genç erkeklerin penis cildinde daha düşük vibrotaktil eşik göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar vibrotaktil duyunun yaş ile en çok etkilenen nörolojik fonksiyon olduğunu göstermişlerdir. İlginç olarak, vibrotaktil eşikteki en büyük artış 20 ile 40 yaş arasında olmakta, fakat bu yaş grubunda seksüel aktivite ile bu artış korelasyon göstermemektedir. Buna karşılık olarak 60'lı yıllarda seksüel aktivite ile vibrotaktil eşik arasında güçlü bir negatif korelasyon mevcuttur. Bütün bu bulgular seksüel fonksiyonlarda duysal mekanizmaların önemli etkisi olduğunu göstermektedir.

Yaşlanmanın adrenerjik kolinerjik, nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) erektil kontrol mekanizmaları üzerindeki etkisi günümüzde tam olarak anlaşılamamıştır. Sinir liflerinin yoğunluğunda azalma, nörotransmitterlerin boyanmasında azalma, otonomik reaktivitedeki generalize değişiklikler ve bazal

catekolemin konsantrasyonlarındaki artış, ilerleyen yaş ile beraber ortaya çıkan değişikliklerdir.  $\alpha$  1 adrenerjik aktivitede artmış baskınlık (artmış korporal düz kas tonusu) yaş ile ilişkili  $\beta$  adrenerjik, kolinerjik reseptörler ve NANK liflerinde azalma sonucu olmaktadır. Bu durumda penil ereksiyonun başlaması ve muhafaza edilmesi gerekli korporal düz kas relaksasyonu daha uzun sürede ve daha zor olmaktadır. Bu faktörler aslında kardiyovasküler fonksiyonlar için yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir, ancak sağlıklı bireylerde erektil fonksiyonlarla ilişkili yaş ile ilgili değişiklikler olduğu fark edilmiştir. Ereksiyon ve detümesans oluşumu kanın vücutta diğer vasküler yataklardan birbirine akışını düzenleyen hemodinamik mekanizmalarla yönlendirilir. İnsan ereksiyonu otonomik sinir sistemiyle kontrol edilen vasküler bir olaydır. Önceki çalışmalar gösteriyor ki, korporal (trabeküler) düz kas tonusu erektil fonksiyonda ve disfonksiyonda primer rol oynamaktadır. Düz kas tonusunun düzeyini belirlemede gap-junction'lar ve iyon kanal mekanizmaları esas olarak rol oynamaktadır.

### 2.6.7 Yaşlanan Erkekde Tanı Kriterleri

Fizik muayene ve biyokimyasal ölçümler ile beraber fiziksel, psikolojik ve seksüel problemlerle ilgili soruları içeren bir anket ile skorlamamın yapılması gerekir (Şekil 4) (17). Aynı zamanda tedavi açısından kişinin herhangi bir risk faktörü taşıyıp taşımadığını da tanımlamak önemlidir. Biyokimyasal değerlendirmede total testosteron ile beraber FSH ve LH düzeyi ölçülmelidir. Serbest ve albumine bağlı testosteron (bioaktif) da ölçülebilir ancak bu yöntem diğer testlerden daha pahalıdır. Total testosteron, albumin ve SHBG ölçülüp "vermeulen" formülü kullanılarak serbest ve bioaktif testosteron hesaplanabilir. Yaş ve sirkadien ritimde yaşa bağlı varyasyonlar herhangi bir erkekte eksikliği saptamayı zorlaştırmaktadır.

Bu semptomların tümü androjen seviyelerinde düşme ile direkt ilişkili değildir, aynı zamanda androjen çevirim ürünlerindeki eş zamanlı düşüş ile de bağlantılı olabilir. Bu semptomlar çoğu erkekte 10 nmol testosteron ve altındaki seviyelerde ortaya çıkmaktadır ancak bazı olgularda 12-15 nmol seviyelerinde de oluşabilmektedir.

**Tablo 2.1. PADAM ( partial androjen defficiency of the aging men ) skalası (17):** Fiziksel + vazomotor skorların toplamı >5 , ruhsal problemler skoru >4, cinsel problemler skoru >8 ise tanı koydurucudur

	Her zaman 3 puan	Sık Sık 2 Puan	Bazen 1 Puan	Yok 0 Puan
<i>A. Fiziksel problemler</i>				
1-Fiziksel enerjide azalma				
2-Uyumsuzluk çekme				
3-İştah azlığı				
4-Nedensiz ağrı şikayetleri				
<i>B. Vazomotor problemler</i>				
5-Sıcak basması				
6-Terleme şikayetleri				
7-Çarpıntı				
<i>C. Ruhsal problemler</i>				
8-Unutkanlık				
9-Konsantrasyon bozukluğu				
10-Yersiz endişe ve korku				
11-Sinirlilik				
12-Yaşamdan zevk almama				
<i>D. Cinsel problemler</i>				
13-Cinsel isteksizlik				
14-Cinsel nesnelere duyarsızlık				
15-Sabah ereksiyonlarının yokluğu				
16-Başarısız cinsel ilişkiler				
17-İlişkide ereksiyon sorunları				

### 2.6.8 Yaşlı Erkek Seksüalitesi ile İlgili Çalışmalar

Davidson ( 27 ) yaşları 41-93 arasında değişen 220 erkek üzerinde yaptığı bir çalışmada dolaşımdaki pitüiter ve gonodal hormonların yaş ile ilgili değişimlerinin seksüalite üzerine etkisi incelemiştir. Çalışmada seksüel davranışların sıklığı (orgazm ile biten aktivite, masturbasyon, noktural / sabah ereksiyonları) 5 kategoride sınıflanmış: Haftada 1 ve 1'den fazla, ayda 1 veya fazla, ayda 1'den az, yılda 1-2 veya hiç. Libidonun derecesi seksüel heyecan, istek veya fantezilerin sıklığı ise 6 kategoride değerlendirilmiş (1 veya fazla/gün→ hiç). Bir diğer libido ile ilişkili ölçüt geçen 1 yıl içinde gerçekleştirilen seksüel

aktivitelerden zevk alma derecesi ise likert tipi skala ile değerlendirilmiş (1=hiç ile 5=hepsinde). Seksüel aktivitede kendinizi rahatça ifade edip keyif almanızı engelleyen nedir? Sorusuna verilen; düşük libido, erektil veya ejakulatör zorluklar, partnere ait sebepler gibi cevaplar ise diğer bir değerlendirme noktası olmuştur. Ayrıca hastaların ilaç kullanımı, operasyon öyküsü ve hastalıkları da ayrıntılı sorgulanmıştır.

Hayatın her dekatında seksüel fonksiyon ölçümlerinin skorları değerlendirilmiş: seksüel aktivite ve orgazm, sabah ereksiyonları, seksüel düşünceler ve seksten keyif alma gibi parametreler değerlendirilmiş. Bu parametrelerin hepsi yaş ile belirgin düşüş gösterirken, yalnızca masturbasyon sıklığının yaş ile en az düşüş gösterdiği görülmüştür (27).

Prolaktin ve estradiol dışında tüm hormonların seviyeleri yaş ile belirgin korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmadaki bütün parametreler ile LH, serbest testosteron / LH oranı, serbest testosteron / estradiol oranı ile korelasyon saptanmış ancak serbest testosteron zevk dışında tüm ölçümlerle korele bulunmuştur. Masturbasyonun ise hiçbir hormonal ölçütle korelasyonu bulunmamış (27).

1988'de Kinsey ve arkadaşları (6) 60 yaş ve üzeri erkeklerde yaptıkları çalışmada ilerleyen yaşla beraber seksüel aktivitenin tüm ölçütlerinde düşüş ve ED sıklığında artış bildirmişlerdir.

Duke Üniversitesi'nde Pfeiffer iki majör mültidisipliner çalışma yaparak Kinsey'in çalışması derinleştirilmiştir(28,29). Normal yaşlanma ve seksüel disfonksiyonun değerlendirilmesine yönelik başka bir çalışmanın sonuçları Pfeiffer (29) tarafından bildirilmiştir. Normal yaşlanma, hastalıkla ilgisi olmayan yaş ile ilgili değişimlerin olmasıdır. Fizyolojik değişimler kadar psikolojik değişimler de sağlıklı ve yaşlı olgularda seksüel fonksiyonlar üzerine etkilidir. Sağlıklı yaşlanma ve erkek seksüelitesine dair Pfeiffer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (29) erkek seksüelitesiyle ilgili sonuçlar şunlardır:

Yaş ile beraber seksüel aktivite azalmakta, seksüel ilgide bu oran daha az olmaktadır. 70 yaş üzerindeki erkeklerin önemli bir oranı seksüel aktiftir ve seksüel ilgi göstermeye devam etmektedir.

Tüm olgularda seksüel aktivitede progresif azalma karakteristik değildir, 10 yıl üzerindeki longitudinal bir periyotta incelenebilen olgularda seksüel fonksiyonlarda stabilite veya seksüel ilgi ve aktivitede belirgin bir artış da izlenebilmektedir.

Seksüel davranış ve ilgi seviyeleri evli olan ve olmayan erkeklerde farklılık göstermemektedir. Erkeklerdeki seksüel ihtiyaçta azalma ve erektil problemler en sık olarak her iki cinsteki seksüel aktivite kesintisine bağlıdır.

Eski seksüel deneyimler, subjektif ve objektif sağlık faktörleri ve sosyal durumun tümü seksüel davranışlardaki değişimler üzerinde etkilidir (29)

1981'de George ve Weiler ( 30 ) 170'i erkek, 278 evli kişi üzerinde yaptığı 6 yıllık takip periyodunu içeren longitudinal çalışmaların verilerini açıklamıştır. Bu zaman zarfında olguların çoğunluğunu stabil düzeyde ilişkisi olmuş; ancak %5'inde seksüel aktivitede artış tanımlarken, yaklaşık % 20'sinde ise seksüel aktivitede azalma veya kesintiler omluğu saptanmıştır. Buradaki seksüel sorular seksüel ilgi ve birliktelik üzerineymiş, mastürbasyon ve diğer seksüel aktiviteler sorgulanmamış. Seksüel ilişkinin kesintisine dair en sık açıklama " partnerin cinsellik göstermekteki yetersizliği"ymiş. Duke araştırmalarında ise medikal değerlendirme ve labaratuvar testleri de yapılmış fakat seksüel aktivite üzerine hastalıkların veya kişisel varyasyonların etkisi araştırılmamıştır.

Baltimore'da Gerontoloji Araştırma Merkezi'nde Martin (31) iyi eğitilmiş gönüllülerde bir çalışma yapmış; sorulan seksüel sorularda koitus, mastürbasyon, nokturnal işlev ve erektil kapasite mevcutmuş. 25 ile 85 yaş arası değişen 628 katılımcının verdiği bilgilerin kesitsel değerlendirmesinde total seksüel aktivitede olduğu gibi birleşmede de yaş ile ilgili düşüş meydana geldiği görülmüş. Parsiyel veya total ED yüzdesi 20 ile 30 yaş arası %7 iken, 70 ile 79 yaş arası bu oran %57'ye çıkmış. Maksimum solunum kapasitesi, bazal metabolik hız, ve serum kolesterol konsantrasyonları 65 ile 79 yaş arasında özellikli total seksüel aktivite ile ilişkili bulunmuş. Böylece ilerlemiş yaşta seksüel aktivitenin devamında fiziksel olarak sağlıklı olmanın önemli bir faktör olduğu Martin tarafından belirtilmiş (31)

Yalnızca davranış sıklığını değil, aynı zamanda seksüel tercihleri, zevkleri, seksüel tatmini, seksüel problemleri ve sorunları da sorgulayan anket çalışmaları



yapılmış. Brecher (32) olgulardaki sağlık profili; koroner kalp hastalığı, diyabet, prostat cerrahisi ve antihipertansif tedavilerin erkeğin seksüel aktivitesi üzerine olası etkilerini incelemek üzere sağlıktaki bozulmanın seks sıklığı ve keyfi üzerine etkisi olmasına rağmen, bunun seksüalite üzerine olan etkisinin beklendiği kadar büyük olmadığını göstermiştir. Bretschneider ve Mc Coy (32) 80 yaş ve üzerindeki sağlıklı beyaz erkek ve kadınların seksüel ilgi ve davranışlarını incelemişler; en sık seksüel aktivitenin seksüel birleşmeyle sona eren dokunma ve kucaklaşma olduğu, ve bunun da 80 yaştan 90 yaşa doğru azaldığını gözlemişler. Seks sonrası önemlilik seksüel birleşme, dokunma ve sarılma kavramlarının sıklığı ve bunlardan keyif almanın derecesi ile belirgin korelasyon gösteriyormuş.

Persson (33) İsveç'te yaptığı bir survey çalışmasında sistematik olarak seçilmiş 70 yaşındaki 176 erkeğin % 46'sının cinsel birleşmeye devam ettiğini göstermiş. Bu çalışmada seksüel aktivite ile ilişkili değişkenler şunlarmış: mental sağlık, seksüel aktiviteye yönelik pozitif girişimler, olguların gençlik yaşlarında seksüel isteğinin güçlü olması. Fiziksel sağlık ve birleşme sıklığı arasında ilişki saptanmamış. Marsiglio ve Donnelly (34) 60 yaş ve üzeri evli çiftlerde yaptığı bir ulusal survey çalışmasında seksüel davranışları incelemişler. 76 yaşından sonra en az haftada bir seksüel aktif olanların yüzdesinin % 53'ten % 24'e düştüğünü saptamışlar. Bu çalışmada seksüel davranış ile yaş belirgin korelasyon gösterirken, cinsiyet veya ırksal özelliklerin aylık seksüel insidans ve tüm sıklık üzerine etkisi olmadığı görülmüş. Sağlık ve kişinin kendinden memnuniyeti seksüel frekans ile pozitif korelasyon gösteriyormuş. Mulligan ve Moss (35) 30 ile 99 yaş arası randomize seçilmiş büyük bir grup gönüllü erkekte seksüel davranışları incelemişler ve seksüel fonksiyonları 1 ile 5 arası derecelendirmişler (1: hiç ilgi yok ile 5: oldukça ilgili). Seksüel frekans 30 ile 39 yaş arası ortalama 4 iken, 90-99 yaş arası ortalama 2'ye düşmüş. Vajinal birleşme en çok tercih edilen seksüel aktiviteymiş. Diokno ve arkadaşları (36) Michigan'da 60 yaş ve üzeri erkekleri incelemeye almış; evli erkeklerin % 73,8'i ve evli kadınların %55,8'i seksüel aktif iken, evli olmayanlarda bu oran sırasıyla % 31,1 ile % 5,3'müş.

Vermeulen ve Pardridge (37,38) yaşla beraber testosteron miktarının azaldığını, gonadotropin ve testosteron bağlayan globülin miktarının arttığını ve bundan dolayı serbest testosteron miktarının yaşla beraber daha fazla azaldığını

bildirmişler SHBG'ün bağlama kapasitesi de yaşlanma ile arttığından dolayı, serbest ve biyo-aktif testosteron oranları total testosterondan daha hızlı bir düşüş gösterir. testosteron düzeyi yaşla beraber azalmasına rağmen çok az bir aralıkta değişkenlik gösterir. 80 yaşındaki erkeğin testosteron seviyesi 20 yaşında erkekle aynı düzeyde olabilmesine rağmen çoğunlukla normalin alt sınırında saptanmıştır.

1980'lerde Nieschlag ve Tsitouras (39,40) yaşlanmanın kalıttan ziyade sekonder ekzojen faktörlerle meydana geldiğini savunmuşlardır. Buna rağmen Vermuelen'nin (38) yaptığı sağlıklı olduğundan emin olunulan poliklinik şartlarında kontrole gelen çevresel faktörleri aynı olan, seçilmiş 20-90 yaş arasında 100 erkek ve maymunlarda yapılan çalışmalarda testosteronun yaşla beraber azaldığı, LH'nin orta derecede arttığı ve bu değişikliklerin çevresel faktörlerle ilişkisi olmadığı saptanmıştır

Testiküler düzeydeki değişiklikler yanında hipotalamo-hipofizer aksta da değişiklikler olduğuna ilişkin bulgular vardır. Hipotalamo-hipofizer aksın testosterona duyarlılığı artarak, düşük doz androjenlere bile LH'yı ve neticede endojen testosteronu aşırı düşürerek yanıt verir hale gelir (41). Gerçekte yaşlı erkeklerde plazma testosteron konsantrasyonunda değişmelerin amplitüdü belirgin olarak azalmış ve bu durum olasılıkla LH düzeylerindeki değişikliğe bağlanmıştır. Radyo immün assey ile ölçülen LH seviyelerinde ortalama olarak yaşlılarda ılımlı bir yükseklik saptanmış. Zirkin (42), yaşlanma ile beraber leydig hücrelerinde LH stimülasyonuna cevabın azaldığını bundan dolayı ilerleyen yaşla LH'da yükselme olduğunu belirtmiştir.

Pirke ve ark (43) Oksijen ihtiyacının azalmış olduğu durumlarda invitro testlerle testosteron üretiminde değişmeler olduğunu saptamışlardır. Yaşlı erkeklerdeki testiküler hipoksemiyle ilgili yaptığı çalışmada, patent testiküler kapiller sayısında azalma ve buna bağlı yetersiz testiküler perfüzyon olduğunu göstermiştir. İntratestiküler testosteron düzeyinde değişme olmamasına rağmen, kan testosteron düzeyinin düşük saptanması testiküler perfüzyonun azaldığını kanıtlayabilir. Zirkin (42), yaşlı testislerde reaktif oksijen metabolitlerinin arttığını savunmuştur. Bu da testiküler hipoperfüzyon ve dolayısıyla hipoksi ile ilişkilidir.

Özet olarak, çalışmaların tümünde seksüel davranışların sıklığında yaş ile beraber azalma olmakla beraber, seksüel ilgide bu azalma daha az oranda

olmaktadır. Yaşlılıkla beraber seksüel disfonksiyon prevalansında artma bildirilmiş. Yaş gruplarında seksüel aktivitede kişisel farklılıklar mevcutmuş ve prospektif incelemelerde bazı bireylerde ilerleyen yaş ile beraber seksüel davranışlarda artma bile izlenmiş. Genç erkeklerde seksüel sıklık ve tatmindeki kişisel farklılıkların yaşlı bireylerdeki davranışsal farklılıklarla ilgili olabileceği gösterilmiş. 1982'de Tsitouras (40), az seksüel aktivite gösteren gruba nazaran yoğun seksüel aktivite gösteren yaşlı erkeklerde plazma testosteron düzeylerinde diğer gruba göre belirgin yükseklik saptamıştır. Ancak genç erkeklerde böyle bir ilişki saptamamıştır.

Sağlık, ilaçlar, psikopatoloji etkileri henüz tam net olmamakla beraber seksüel aktivitede yaş ile ilişkili değişikliklerle ilgisi saptanan faktörlerdir. Yaşlanma ile beraber seksüel stimülasyona genital ve ekstragenital reaksiyonlarda azalma olmakta, ancak bu değişimlerde psikobiyolojik etkilerin varlığı hala göz ardı edilmektedir.

Bazı çalışmalar incelendiğinde kan örnekleri alınma saatlerine dikkat edilmediği ve öğleden sonra alındığı görülmüş. Testosteron sirkadiyen ritim gösterdiğinden öğleden sonra alınan kan örneklerinde normalin altında değerler belirlenecektir. Bu değer farklılıkları gençlerde % 35 iken, yaşlılarda % 10 değişiklik göstermektedir. Bu farktan dolayı kan örneği öğleden sonra alınmışsa yaşlılar ile gençler arasındaki testosteron düzeyleri doğal olarak birbirine yakın saptanacaktır. Bu nedenle anlamlı fark saptanmayan çalışmalarda kan örneklerinin öğleden sonra alınmasının yeri olduğu düşünülmektedir.

## **2.7 SAĞLIKLI YAŞLI ERKEKLERİN PSİKOBİYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

45 ile 74 yaşları arası stabil seksüel ilişkileri olan sağlıklı erkeklerde davranışsal, hormonal ve psikobiyolojik verilerin araştırılması için bir çalışma yapılmış. Erkek olguların medikal ve ürolojik değerlendirmeleri, komple medikal ve psikolojik testleri tamamlanmış ve 4 gece uyku laboratuvarında takip edilip 4 gece hormonal değerlendirme için her 20 dakikada bir kan örneği alınmasından sonra 77 çift çok detaylı bir incelemeye alınmış (44).

Seksüel istek, seksüel tepki ve seksüel aktivite ile yaş belirgin ve negatif olarak korelasyon göstermektedir. Ancak tatmin olma derecesinde yaş ile beraber değişme olmamıştır. Yaş ile korelasyon gösteren ikinci durum erektil zorluk ve gecikmiş ejakulasyondur. Önceki çalışmalarla paralel olarak seksüel ilgi, sorumluluk ve aktivite daha yaşlı olgularda bile gözlenmeye devam etmektedir. Daha önceki çalışmalarla zıt olarak tüm çiftler seksüel ve ilişkiye ait bilgiler açısından değerlendirilmiştir(44).

### **2.7.1 Yaş, Uyku ve Noktürnal Ereksiyonlar Arası İlişkiler**

Seksüel fonksiyonda yaş ile ilgili değişiklikler için NPT objektif bir testtir. ED tanısında sıklıkla uygulanan bir metot olmasına rağmen NPT'nin sağlıklı yaşlı erkeklerde kullanımıyla ilgili çalışmaların sayısı azdır. Yaşla beraber uyku kalitesinde azalma meydana gelmekte, ancak REM uykusunda değişiklik olmamaktadır. Noktürnal erektil epizodlarda frekans, süre ve derece olarak yüksek oranda yaşla ilgili düşüşler izlenmiştir (45).

Bu düşüş anketteki seksüel parametrelerdeki düşüş ile korelasyon göstermiştir.

### **2.7.2. Yaş, Hormonal Değişiklikler ve Seksüel Fonksiyonlar Arası İlişkiler**

Yaş, serbest testosteron ile negatif korelasyon, LH ile pozitif korelasyon göstermektedir, total testosteron, estrodiol ve prolaktin ile ilişkili olmamaktadır. Birkaç seksüel davranış ölçüm çalışmasında serbest testosteronla yakın bir ilişki görüldüğü halde, total testosteron, estrodiol ve prolaktin ile hiç davranışsal ilişki görülmemiştir. Aynı çalışmada serbest testosteron ve NPT ölçümleri çok belirgin bir ilişki göstermiş ancak bu ilişki primer olarak yaşın etkisine bağlanmıştır(46). Yaşlı erkeklerde santral reseptör bölgelerinde testosteronun etkisinin düşmesi hem seksüel davranışlarda azalmaya hem de uyku ilişkili ereksiyonların azalmasında etkili olduğuna dair yapılacak çalışmalar bu konuya daha net ışık tutacaktır.

Yaş ile ilişkili olarak seksüel istek, seksüel arzu ve aktivitede belirgin azalma ve erektil problemlerde artma saptanmıştır. Yaşın bioaktif testosteron ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Luteinize edici hormon (LH) ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Total testosteron, estradiol ve prolaktin

ile yaş arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bioaktif testosteron ve bioaktif testosteronun LH'a oranı birçok seksüel davranış boyutu ile yakın ilişki gösterirken, total testosteron, estrodiol ve prolaktin çok az veya hiç davranışsal ilişki göstermemiş. Bioaktif testosteronun yaşla ilişkili etkisi, bioaktif testosteronun yaştan bağımsız etkisine göre, bildirilen davranışsal değişikliklerin daha önemli bir belirleyicisi olmuş. Sağlıklı yaşlı erkeklerde dolaşımdaki hormonlardaki değişikliklerin erektil bozukluğa etkili olduğuna dair bir bulguya rastlanmamıştır (47).

### **2.7.3 Erektile Disfonksiyon Derecesi ile Total Testosteron Serum Düzeyleri Arası İlişki**

ED ciddiyetiyle total testosteronun serum seviyeleri arasında korelasyon olup olmadığını göstermek amacı ile normal populasyonda Rhoden(48) bir çalışma yapmıştır. Prostat kanserinin erken tanısı için yapılan bir görüntüleme programı sırasında yaşları 40 ile 90 arası değişen 1071 erkeğe, erektil disfonksiyon tanısı ve sınıflaması için kullanılan basitleştirilmiş uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF-5) anketini uygulanmıştır. IIEF-5 skorlaması 1 ile 25 arası değişmekte ve erektil disfonksiyon bu skorlamaya göre 5 grup içinde sınıflandırılmıştır. Ciddi ED→1-7, orta ED→ 8-11, hafif-orta ED→ 12-16, hafif ED→ 17-21, ve hiç ED→22-25 puan olarak kabul edilmiştir. Anketin yanı sıra tüm olgulardan saat 08:00 ve 10:00 arasında kan örneği alınarak total testosteronun serum seviyelerine bakılmıştır. Değişik derecelerdeki ED oranları ile total testosteron seviyeleri arasındaki ilişki analiz edilmiş. Başta sözü edilen 1071 erkeğin 965'i çalışmaya dahil edilmiş (%90.1). Populasyonun ortalama yaşı 60,7 imiş. Total ED % 53,9 saptanmıştır; hafif ED oranı % 21.5, hafif-orta ED % 14,3, orta ED % 6,3, ciddi ED %11.9 olarak saptanmıştır. Değişik yaş grupları içinde total testosteronun serum konsantrasyonları varyasyonları benzer saptanmıştır. Daha da ötesi, total testosteronun serum seviyeleri erektil disfonksiyonu olan ve olmayan olgularda farklı saptanmamıştır. Değişik derecedeki erektil disfonksiyonu olan olgularda da total testosteron konsantrasyonları arasında farklılık saptanmamıştır. Sadece 1 erkekte % 0,7 maksimal skoru varken, subnormal total testosteron seviyeleri göstermiştir. Bu

çalışmada erektil disfonksiyonun olgunun yaşı ile açık bir ilişki gösterdiği, ancak total testosteron seviyeleri ile erektil disfonksiyon varlığının veya derecesinin korelasyon göstermediği saptanmıştır(48)

#### **2.7.4 Hipogonodotropik Hipogonadizm ve Prematür Ejakülasyon Arası İlişki**

Prematür ejakulasyonu olan 12 hastada, hormonal anomali olup olmadığını göstermek için hipotalamik anterior pituiter-testiküler aks değerlendirilmiştir. Plazma testosteron ve serbest testosteron seviyeleri LH ve FSH seviyelerinin azaldığı saptanmıştır. Prematür ejakulasyonu olan 12 hastadan 4'ünde prolaktin seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır. 24-57 yaş arası bu erkeklerde testosteron düşük olduğu halde gonadotropinlerde beklenen artışın olmaması hipogonadal durumun oluşumunda hipotalamik pituiter disfonksiyonun bir faktör olduğuna işaret etmektedir. Bu konuda diğer olası klinik korelasyonları ve bahsettiğimiz bu ilişkiyi göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (49).

#### **2.7.5 Yaş ve uyku Bozuklukları Arası İlişki**

Uyku bozukluklarının erektil disfonksiyon patogenezindeki yerine ait bulgu saptanmamıştır (50).

### **2.8 YAŞLI ERKEKLERDE EREKTİL DİSFONKSİYONUN MEDİKAL SEBEPLERİ**

Halsizlik, ateş veya ağrıya beraber olan herhangi bir hastalığın genel durum ve seksüel fonksiyon üzerine nonspesifik etkisi vardır. Medikal bozukluklar aynı zamanda daha önce belirtilen ve seksüel mekanizmalara cevabı yönlendiren endokrin, nöral ve vasküler mekanizmalarla direkt etkileşmektedir.

#### **2.8.1 Kardiyovasküler Hastalıklar**

Koroner arterleri tutan ateroskleroz genellikle penil arterleri de tutmaktadır. Kaiser ve arkadaşları (51) anormal penil brakriyel basıncı olan hastalarda kardiyak olarak asemptomatik olsalar bile artmış miyokardiyal infarkt ve inme riski tanımlamışlardır. Daha da önemlisi anormal penil brakriyel arter ölçümü olan asemptomatik olgularda egzersiz stres testine pozitif cevap sıklıkla

saptanabilmektedir. Cinsel birleşme hem kan basıncını hem de kalp hızını artırır. Kalp üzerindeki hemodinamik yükü azaltacak bir birleşme pozisyonu yoktur.

### **2.8.2 Prostatektomi Sonrası ED**

TUR-P sonrası erektil yetmezlik insidansı % 4-12 arasında değişmektedir (52).

### **2.8.3 Diabetes Mellitus**

Yaşlı diabetik erkeklerdeki problemler parsiyel veya total erektil disfonksiyon ve bazı hastalarda azalmış libido ile ortaya çıkmaktadır. Diyabetin süresinden bağımsız olarak 40 yaş üstü erkeklerde erektil yetmezlik insidansı hızla artmaktadır. Diyabetik erkeklerde erektil yetmezlik sebepleri başlıca nörojenik ve vasküler olmakla beraber korporal düz kas relaksasyonunda azalma da buna katkıda bulunmaktadır.

### **2.8.4 Kanser**

Pelvik malignitelerin ameliyatı sıklıkla kavernoöz sinir hasarına yol açmaktadır. Radikal prostatektomi, sistektomi ve kolorektal cerrahilerin hepsi penise giden nöromüsküler yapılara hasar vermektedir. Bazı hastalarda seksüel devamlılığı sağlamak için sinir koruyucu teknikler uygulansa da aberran kavernoöz arterleri bulunan erkeklerde genellikle buna rağmen erektil disfonksiyon oluşmaktadır.

### **2.8.5 Nörojenik Hastalıklar**

## **2.9 YAŞLI ERKEKTE SEKSÜEL FONKSİYON ÜZERİNE İLAÇLARIN ETKİLERİ**

İleri yaşta ilaçların vücutta dağılımı, metabolizması ve ekskresyonu değiştiği için yan etkiler daha farklı olabilmektedir. Hormonal, monoaminerjik, andrenerjik ve kolinerjik mekanizmalarla etkileşen ilaçlar, sıklıkla azalmış seksüel istek, ereksiyon ve ejakulasyonda yetersizlikle ilişkilidir. Beyindeki limbik sistem seksüel istek ile ilişkilidir ve hipotalamusla beraber kritik bir rol oynar. Nörotransmitterler arasında dopaminin seksüel davranışta stimülatör etkisi varken,

serotonin inhibitör rol oynamaktadır. Genel kural olarak, dopamini potent hale getiren ve serotoninini antagonize eden ilaçların stimülatör etkileri mevcuttur ve serotonerjik aktiviteyi arttıran veya dopaminerjik aktiviteyi azaltan ilaçlar seksüel fonksiyonlarla etkileşir. Ejekulasyon 3 fazdan oluşur. İlk faz emisyonudur ve semeni posterior üretraya gönderen internal genital organlardaki düz kasların kontraksiyonuyla karakterizedir; emisyon alfa adrenerjik sinir stimülasyonu ile yönlendirilir. İkinci olarak mesane boynunun ve internal üretral sfinkterin kapanması alfa ve beta adrenerjik stimülasyonla kontrol edilir, internal sfinkter relaksasyonu ve mesane kontraksiyonları parasempatik yolla oluşmaktadır. Üçüncü ve son faz olan ejakulasyon primer olarak motor sinirlerin stimülasyonu ile oluşmaktadır. Yaşlı erkeklerde adrenerjik veya kolinerjik etkileri olan ilaçlar sıklıkla ejakulatuvar fonksiyonları bozmaktadır (75).

**Antidepresanlar:** Siklik antidepresanlar (imipramin, amitriptilin, nortriptilin), MAO inhibitörleri (fenelzin, tranil-sipromin), heterosiklik antidepresanlar (floksetin), lityum, Serotonin antagonistleri (ör: siproheptadin) ve kolinerjikler (ör: betanekol) erektil fonksiyonu düzeltmek için başarıyla kullanılmaktadır.

**Antipsikotikler (nöroleptikler):** Fenotiazinler (klorpromazin, flufenazin, tioridazin) bu grua dahildir. Bu nöroleptiklerin yüksek antikolinerjik ve alfa adrenerjik aktiviteleri olduğu için kullananlarda erektil disfonksiyon ve ejakulatuvar yetmezlik karakteristiktir.

**Anksiyolitikler:** Benzodiazepinler ED'ye yol açabilmektedir.

**Antihipertansifler:** Sempatolitikler

Santral etkili ajanlar: Metil dopa, klonidin

Periferal etkili ajanlar: Rezerpin

Beta blokörler: Propranolol, atenolol, labetalol

Alfa blokörler: Prazosin, terazosin

**Kardiovasküler ilaçlar:** Digoksin, östrojen seviyesini artırır, testosteronu düşürür. Antidişitamik ajanlar (disopramit), potent antikolinerjik aktivitesi vardır. Antihiperlipidemik ajanlar (klofibrat), androjenlerin hepatik metabolizmasını değiştirirler.

**Narkotikler:** kokain, amfetamin, alkol, barbeturatlar, nikotin



**Kemoterapik ajanlar:** alkilleyici ajanlar ve diğer kemoterapikler

**Hormonlar:** Antiandrojenler, östrojen, kortikosteroid, progestasyonel ajanlar

**Diğer ilaçlar:** H 2 reseptör blokörler (simebidin), antiandrojen aktivitesi vardır ve serum prolaktinini artırır. Metoklopramid, Santral sinir sistemi üzerinden dopamin reseptör antagonisti olarak etki gösterir. Nöroleptikler gibi hiperprolaktinemiye yol açar. Antikonvülzanlar, hepatit enzimler üzerinden artmış androjen metabolizmasına yol açar. Opioidler; dozla ilişkili testosteron seviyesi değişimlerine yol açar. Antikolinergikler; potent antikolinergik etkiye yol açarlar. Alkolün akut etkisi santral sinir sistemi depresyonuyla, kronik etkisi nörolojik ve endokrinolojik hasarla oluşur. Tütün; vazokonstrüksiyon ve endotelial hasar ile penil kan akımını azaltır (75).

## 2.10 YAŞLANAN ERKEKTE HORMONAL REPLASMAN TEDAVİSİ

### 2.10.1 Tedavinin Amaçları ve Tedviye Başlama Kriterleri

Tedavinin amaçları seksüel fonksiyonları restore etmek kadar libidoyu ve iyilik hali hissini de artırmaktır. Ek olarak androjen replasmanı osteoporozdan korur, kemik dansitesini optimize eder, virilizasyonu sağlar, mental aktiviteleri artırır ve hormon seviyelerini düzeltir.

Erkeklerde yaşa bağlı olarak serum testosteron düzeyinin düştüğü düşünülmektedir. Bu düşüş serbest ve albumine bağlı testosteronun birlikte oluşturdukları biyoaktif testosteronda total testostere göre daha belirgindir (53). Seks hormon bağlayan globulin (SHBG)'e testosteron çok kuvvetli bağlanır ve kolayca ayrılamadığı için de biyolojik aktivite gösteremez. SHBG'ün bağlama kapasitesinde yaşlanma ile arttımından dolayı serbest ve biyoaktif testosteron oranları total testostere göre daha hızlı bir düşüş gösterir.

Serum testosteron konsantrasyonu bakımından bireyler arasında farklılıklar bulunmasına rağmen 75 yaş üzeri erkeklerin en az % 20'sinde total ve serbest testosteron konsantrasyonları genç erkeklerdeki normal değerler ile karşılaştırıldığında, hipogonadal düzeyde normalin altında saptanmıştır (54). Yaşlanan erkeklerde uyku bozuklukları, anksiyete, hafıza zayıflığı, iş kapasitesinde

azalma, enerji azalması, çabuk yorulma, güçsüzlük, kas kuvveti ve kitlesinde azalma, libido ve seksüel fonksiyonlarda düşüş, kemik dansitesinde azalma ile abdominal yağ, insüline dirençte ve aterosklerozda artış gibi androjen düşüklüğü ile ilişkilendirilebilen morbititesi önemli belirtiler ortaya çıkar. Her ne kadar bu belirtilerin ortaya çıkışı patofizyolojik olarak androjen eksikliği ile izah edilebilirse de, klinik olarak kesin bir korelasyon kurmak güçtür. Yaşlılardaki semptomatoloji kompleks bir yapı gösterir ve büyüme hormonu gibi endokrinolojik faktörler ile testisler ya da adrenal androjenlerdeki azalma gibi birçok fizyolojik fonksiyonlarda azalma tabloya eşlik eder. Serum androjen seviyesi üzerine azalmış fiziksel aktivite, önceki hastalıkların sekelleri ve beslenme alışkanlığındaki değişiklikler de etkilidir (55). Yaşlı erkeklerde hipogonadizm tanısı serum testosteronunda düşüşün gösterilmesi ile olur. Ancak burada gösterilen değerler genç erkeklerin popülasyonu için kabul edilen değerlerdir. Alt sınır total testosteron için 11 nmol/L veya 320 ng/dl, serbest testosteron içinse 0,225 nmol/L veya 6,5 ng/dl'dir. Bu değerlerin yaşlı erkekler için geçerli olup olmayacağı kesin değildir. Yaşlanma ile bazı dokuların androjenlere duyarlılıkları da değişir. Hipotalamo-hipofizer aksın ekzojen testosterona duyarlılığı artarak, düşük doz androjenlere bile LH'yı ve bunun sonucunda da endojen testosteronu aşırı derecede yanıt verir hale gelir (41). Kavernöz cisimler ve pubik bölge derisindeki reseptörlerin duyarlılıkları ise azalır. Benzer şekilde kas dokusunun ve organlara ait yağ dokusunun testosterona yanıtı da genç erkeklere oranla azalmıştır. Yeterli bir cinsel aktivite için yaşlı erkeklerin testosterona ihtiyacı gençlerden daha fazladır (56).

Androjen replasmanına başlanmasına karar verirken, biyokimyasal olarak serum testosteron düzeyinin bir kriter olarak kullanılmasında sadece hormon tayinin yeterli olmayıp, androjen eksikliğine bağlı klinik belirtilerin de değerlendirilmesi dikkate alınmalıdır.

Androjen eksikliği tanısı konup HRT ( Hormon replasman tedavisi )'ne başlamadan önce ve tedavi sırasında bazı durumların dikkatlice elemine edilmesi gerekir; Prostat kanseri bulunması, yüksek grade prostatik intraepidelyal neoplaz (PIN) ve meme kanseri hikayesi HRT için kesin kontrendikasyondur. Ancak ortaya çıkmamış bir prostat kanserinin testosteron tedavisine başladıktan sonra

uyarılarak ortaya çıktığına dair kesin veri yoktur. Çoğu çalışmada da hipogonadal erkeklerde yapılan testosteron replasman tedavisinin prostat kanseri gelişim riskini arttırmadığı bildirilmektedir (57). Scrotal testosteron yaması kullanılarak uzun süre takip edilen erkeklerde prostat kanseri ve idrar akım hızları bakımından fark olmadığı gösterilmiştir (58). HRT başlamadan önce rektal muayene, serum PSA düzey tayini ve gerekirse prostat biyopsisi ile bir malignite bulgusu olmaması durumunda uygun aralıklarla takip edilmesi koşuluyla androjen verilmesinde sakınca yoktur. Tanı konulmamış bir prostat kanserini atlamamak için 6 ay aralıklarla rektal muayene ve serum PSA tayinleri yapılmalıdır. İki ölçüm arasında serum PSA'sında 6 ay içerisinde 0,75 ng/ml'den fazla yükselme saptanması ya da o yaş grubu için üst sınırı aşması halinde transrektal ultrasonografi ve gerekirse biyopsi kaçınılmazdır (55).

Parenteral testosteron replasman tedavisinin prostat kanseri gelişimi veya ilerlemesindeki etkisi bilinmemektedir. Bir çalışmada, erektil disfonksiyonu olan hipogonadal erkeklerde bu tedavinin serum prostat spesifik antijen seviyelerine ve prostat kanseri gelişim riskine olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya tedavi öncesi PSA düzeyi (<4,0 ng/ml) ve dijital rektal muayenesi normal olan erkekler veya anormal dijital rektal muayenesi ve/veya artmış PSA seviyesi olan erkeklerde tedavi öncesi prostat biyopsisi negatif olanlar dahil edilmiştir. Doz titrasyonu sağlanabilmesi için her 2 ile 4 hafta intramusküler enjeksiyon yapılmıştır. Ortalama tedavi öncesi PSA düzeyi 1,86 ng/ml (0,0 – 15,80) iken, ortalama 2,82 ng/ml (0,0 – 32,36 )'e testosteron tedavisiyle yükselmiştir. Sonuçta erektil disfonksiyon ve hipogonadizmi olan erkeklerde testosteron replasman tedavisi minör PSA artışıyla beraberdir, ancak prostat kanseri gelişimi için kısa sürede bir risk artışı gözükmemektedir (70).

Testosteron tedavisi prostat kanserine yönelik tarama ve takipleri olumsuz yönden etkileyecektir. Nitekim bununla ilgili olarak Tenover yaşlı erkeklerde testosteron verilmesinin etkilerini inceleyen çalışmasında, PSA'nın tedavi boyunca hastaların % 92'sinde yükseldiğini, tedavinin kesilmesinden sonraki 3 ay içinde de hastaların % 30'unda eski düzeylerine döndüğünü bildirmiştir (59).

Obstrüksiyon yapmayan BPH hastalığı olanlarda HRT için bir sakınca bulunmamaktadır. Hipogonadal erkeklerde androjen tedavisini takiben ölçülen

prostat volümü aynı yaşlardaki ögonodal erkeklerin prostat volümünden farklı değildir (59,60) Testosteron eritropoezi de stimüle ettiği için, polisitemi bulunması HRT için diğer bir kontrendikasyondur. Hematokritin % 50'nin üzerine çıkması durumunda trombüs ve emboli riski göz önünde bulundurulmalıdır

Erkeklerde nadir görülmesine rağmen meme kanseri de HRT için kontrendikasyon oluşturur. Testosteronun periferde östrojene dönüşmesi memede tümör gelişimini uyarmaktadır. Meme kanserinden daha sık görülen prolaktinomada da östrojenler tümörün büyümesini uyabilirler.

Oral ya da transdermal uygulamalara göre parentral uygulamalarda polistemi riski daha fazladır. Kas içi testosteron verilmesini takiben ilk 2-3 gün içerisinde serum testosteron düzeyi fizyolojik limitlerin çok üzerine çıkar. Polistemi saptanırsa doz azaltılmalı ya da tedavi kesilmelidir. Sağlıklı yaşlılarda sodyum ve su retansiyonu karşılaşılan bir problem olsa da, kalp yetmezliği veya hipertansiyon varlığında dikkatli olunmalıdır.

Fizyolojik dozlarda yapılan testosteron tedavisi lipid profilinde aterojenik gelişimi uyarmaz ama hiperlipidemi eğilimi bulunan erkeklerde lipid düzeyleri düzenli olarak takip edilmelidir. Aromatize olmayan androjenler ve anabolik steroidler açıkça aterojeniktirler.

İdeal bir androjen replasman tedavisi 24 saat süreyle fizyolojik sınırlar içinde serum testosteronu sağlayacak özellikte olmalıdır. Testosteron tedavisinde kullanılmak üzere çok sayıda ürün mevcuttur.

## 2.10.2 HRT Protokolleri

**1. İnamuskuler yolla kullanılan testosteron esterleri (testosteron enanthate, propionate, cypionate):** İnamuskuler yolla 2 hafta aralıklarla 200 mg testosteron verilmesiyle gerekli serum düzeyi sağlanabilir. Bu dozda daha seyrek enjeksiyonların yapıldığı hastalarda son enjeksiyondan önce saptamalar yeniden ortaya çıkabilmektedir (61). Ancak enjeksiyonu takiben ilk 3-5 gün süresince kandaki konsantrasyonu fizyolojik sınırların çok üzerinde kalır, 8. veya 10 günlerden sonra hızla düşerek fizyolojik sınırların altına iner, bu tablo da hastanın psikolojik durumunun bozulmasına, kendini iyi hissetmeme durumunun ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca serum düzeyleri testosteronun salınım

üretimine de hiç uymaz. Maliyetinin düşük olması tercih nedeni olabilir. Enjeksiyonların ağırlı olması, 2 hafta aralıklarla enjeksiyon yapılmasının gerekmesi ise sınırlayıcı faktörlerdir (62)

**2. Subkutan implante edilen testosteron pelletleri ve uzun etkili testosteron esterlerinin enjeksiyonu (testosterone-bucyclate, testosterone undecanoate):** Testosteron konsantrasyonunu daha uzun süre fizyolojik limitler içerisinde tutsa da günlük salınım ritmini oluşturamamaktadır. Yan etkisi görüldüğünde ya da başka bir hastalık ortaya çıktığında hormonun etkilerini ortadan kaldırmak ilacı kesmek sureti ile kısa süre içinde mümkün olmamaktadır.

**3. Oral preparatlar (mesterolone ve testosterone undecanoate):** Yeterli etkiyi sağlamak için yüksek dozda kullanılmaları gerekir. Bu amaçla günde yaklaşık 160 mg testosterone undecanoate tavsiye edilir (61). Serum testosteron düzeyi değişiklik gösterir ve takibi güçtür. Günlük fizyolojik salınım ritmine uymaz. Mesterolone'nun karaciğer üzerinden metabolizasyonu da önemli bir sakıncadır.

**4. Skrotal ve Skrotal olmayan transdermal testosteron uygulaması:** Pahalı ancak daha fizyolojik replasman yolu olduğundan son yıllarda geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Skrotal ve non-skrotal olarak üretilen çok tabakalı deri yamaları testosteronun deri yoluyla emilimini sağlamaktadır. Daha sonra bu yapının normal testostere ve DHT'ya dönüşümü gerçekleşmekte ve diurnal ritm oluşturulmaktadır. İki yöntemle verilmektedir. Birincisi yamaların gece yatmadan yapıştırılması ve pik düzeyine sabah erken ulaşılması (63), diğeri ise yamaların sabah yapıştırılması ve böylece diurnal ritmin daha kolay elde edilmesidir (64). Tam olmasa da, gün içi fizyolojik salınım ritmine daha çok uyarlar. Ancak oldukça pahalıdır. Plastik yamaların atıldıkları zaman çevreyi hormon ile kirletmeleri sakınca oluşturur. Skrotum dışında cilde uygulanan yamalarda rahatsız edici ölçüde irritasyon görülmektedir. Uygulanım rahatlığı ve enjeksiyon gerektirmemesi avantajdır. Pahalı olmaları, skrotal yüzeyin dar olması durumunda uygulanım güçlüğü oluşturması, skrotumda traş gerektirmesi, düşebilmesi, skrotum dışı uygulamalarda çoğunlukla iki yamanın yapıştırılması gerekliliği dezavantajlarıdır (63).

**5. Ağız mukozasına uygulanan bukkal testosteron tabletleri:** Emilimi oldukça hızlıdır, bu nedenle birkaç saat boyunca fizyolojik konsantrasyonun üzerine çıkar ve arkasından hızla düşer (65). Halen üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Testosteronun etkisi farklı dokularda farklı mekanizmalarla olmaktadır. Örneğin kas dokusunda testosteronun kendisi etkin iken, prostat ve diğer seks glandlarında dihidrotestosterona (DHT) çevrilmesi gerekir. Kemik ve beyinde etki göstermesi ise östrojenlere aromatize olduktan sonra gerçekleşir.

Palacois (66) andriol ile yapılan 8 haftalık tedaviyi takiben PADAM semptom skorunda belirgin düzelme olduğunu göstermiş. Tenover (59), yaptığı bir çalışmada testosteron enanthate ile 3 ay tedavi ettiği 13 erkekte kilo, BMI ve yağ yüzdesinde belirgin düzelmeler bildirmiştir. 12 aylık andriol tedavisinin aynı zamanda lomber omur ve femur boynundaki mineral yoğunluğunu da düzelttiği gösterilmiştir.

Adrenal androjenlerin kullanımıyla ilgili yeterli çalışma yoktur. Östrojen replasman tedavileri hala deneysel aşamadadır. Testosteron preparatları vücut tarafından östrojenlere aromatize olduğu için östrojen ile replasman genellikle gerekmez. Growth hormon verilmesi ve bunun sonuçlarıyla ilgili yeterli çalışma da mevcut değildir.

### **Eretil disfonksiyonu olan erkeklerde testosteron tedavisinin seksüel davranışlara etkisi:**

Schiavi (67) yaptığı çift kör plasebo kontrollü çalışmada erektil disfonksiyonu olan sağlıklı erkeklerde testosteron tedavisinin seksüel davranışlara ve psikolojik semptomlara olan etkisini araştırmıştır. Haftada bir defa 200 mg testosteron enanthate enjeksiyonu 6 hafta uygulanmış ve devamında 4 haftalık izlem periyodu bırakılmıştır. Her enjeksiyondan önce hormonal değerlendirme için kan örneği alınmış, davranışsal ve psikolojik skorlamalar yapılmıştır. Sonuçta LH'un belirgin olarak deprese kaldığı, dolaşımdaki testosteronun her hormonal enjeksiyon sonrası 2 hafta içinde bazal seviyelere döndüğü izlenmiştir. Testosteron verilen grupta ejakulatuvar sıklık, plasebo verilen gruba göre istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır. Testosteron tedavi periyodu boyunca bildirilen seksüel istek, mastürbasyon, partner ile seksüel deneyim ve uyku

ereksiyonları gibi parametrelerde düzelme olmuş ancak bu düzelme istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Testosteronun penil rijidite ve seksüel tatmine etkileri saptanmamıştır. Hormon tedavisini takiben psikolojik semptomlarda değişiklik olmamıştır. Bu sonuçlar gösteriyor ki, erektil disfonksiyonu olan ögonodal erkeklere verilen androjen tedavisi erektil kapasiteyi değiştirmeden seksüel davranışları aktive etmekte ve psikolojik semptomlar üzerinde etkisi olmamaktadır (67).

Gomaa (68) düşük seksüel ilgisi ve erektil disfonksiyonu olan yaşlı erkeklerin tedavisinde topikal olarak kullanılan testosteron+izosorbide dinitrat ve co-dergocrine mesylate içeren karışım krem ile yalnızca testosteron içeren kreminin etkinlik ve güvenilirlik düzeyinin karşılaştırılması için randomize çift kör iki aylık süren bir çalışma yapmıştır. Eretil disfonksiyonla beraber hafif veya çok hafif düşük testosteron seviyesi olan 42 erkek randomize olarak 2 eşit gruba ayrılmıştır. Bir ay boyunca % 0,8 testosteron, % 0,5 izosorbid dinitrat ve % 0,06 co-dergocrine mesylate içeren krem karışımı uygulanmıştır, %0,8'lik testosteron içeren krem ise diğer ay uygulanmıştır. Tedavinin her fazından önce ve sonra total testosteron seviyeleri ölçülmüştür. Her iki tedaviye yanıt seksüel bir anket, tümesans ölçümü ve penil dopler ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak yaşlanmayla beraber oluşan erektil disfonksiyon tedavisinde testosteron ve vazoaaktif ajanların beraber bulunduğu topikal krem kullanımının yeni bir tedavi seçeneği oluşturabileceği bildirilmiştir (68).

Eretil disfonksiyon nedeni ile kliniğe başvuran erkeklerde serum testosteron seviyelerinin ölçümünün gerekli olup olmadığını göstermek için yapılan çalışmada ED'ü olan 90 erkek seksüel aktivite ile ilgili bir ankete tabi tutulduktan sonra fizik muayene ve anamnezleri alınarak değerlendirilmişler. Tüm hastaların testosteron seviyeleri ölçülerek sonuçları hastaların yaşına göre değerlendirilmiş. Serum testosteron seviyeleri düşük olan hastalara her 3 haftada bir kez 250 mgr im testosteron enjeksiyonu yapılmış. Bütün hastalarda testosteron seviyeleri normale dönmüş ancak potens yalnızca 2 (% 10) hastada düzelmiş; her iki hasta da 50 yaş ve üzeri gruptaymış. Potens veya libidonun değerlendirilmesinde testosteron seviyelerinin ölçümünün yararının olmadığı ve

düşük serum seviyelerinin yaş ile ilişkisinin olmadığı, düşük testosteronu düzeltmenin ne ED'na ne de libidoya yararı olmadığı öne sürülmüştür (69).



### 3. MATERYAL VE METOD

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı polikliniğine Mart 2002 ile Mayıs 2004 tarihleri arasında başvuran yaşları 20 ile 82 arasında değişen 208 hasta rastlantısal olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Prostat kanseri olanlar, major psikiyatrik bozukluğu olanlar, çalışma için yöneltilen soruları cevaplamak istemeyenler, infertilite tanısı ile takip edilenler, erektil disfonksiyon tanısı ile tedavi alan 6 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalara yaş, boy ve kiloları, egzersiz yapıp yapmadıkları, sigara içip içmedikleri, ek hastalıklarının bulunup bulunmadığı soruldu. Bu çalışmada erektil disfonksiyonu sorgulamak için International Index Erectil Disfonction (IIEF) ( 72 ) anketi kullanıldı. Bu anketteki 5 soru her hastaya sorularak her soru için 0-5 arası puan verilerek 0 ile 25 puan arasında hastalar değerlendirildi. Bu şekilde erektil disfonksiyonun olup olmadığı ve derecesi saptandı. Ayrıca hastaların BPH için International Prostatic Symptom scor ( IPSS ) ( 71 ) anketi kullanılarak Bening Prostat Hiperplazisi ( BPH ) açısından değerlendirildi. Bu anketteki 7 soru her hastaya sorularak alt üriner şikayetleri değerlendirildi. Vucut kitle indeksi ( BMI ) tüm hastalarda hesaplandı ( 73 ). Tüm hastalarda LH, FSH, Total testosteron, Serbest testosteron ve prolaktin hormonlarının serum düzeyleri, Moduler E 170 Hitachi Roche cihazında Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçüldü. Kan örnekleri sabah 08:30 ve 10:30 arasında alındı. Hastalar şikayet ve ek hastalıklarına göre 4 gruba ayrıldı.

1. **Grup:** Eretil disfonksiyon şikayeti olan 50 yaş üzerindeki 34 erkek hasta,
2. **Grup:** Eretil disfonksiyon şikayeti olmayan ancak ek hastalıkları olan 50 yaş üzerindeki 101 erkek hasta,
3. **Grup:** Eretil disfonksiyon ya da herhangi bir ek hastalığı olmayan sağlıklı 20-50 yaş arası 32 erkek ,
4. **Grup:** Eretil disfonksiyon ya da herhangi bir ek hastalığı olmayan sağlıklı 50 yaş üzerinde olan 35 erkek dahil edildi.

Çalışmadaki parametreler değerlendirilirken hormonal değerler erkek popülasyonda LH için 0,8-7,6 mIU/ml arası, FSH için 0,7-11,1 mIU/ml arası, serbest testosteron için 8,8-27 pg/ml arası, total testosteron için 286-1511 ng/dl arası, prolaktin için 2,1-17,7 ng/ml arası normal olarak kabul edildi.

### 3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS for Windows, version 11,5 programının yardımıyla yapılmıştır. P değerlerinin 0,05 veya 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplardaki vaka sayıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmadaki 4 grubun LH, FSH, Serbest testosteron, total testosteron, Prolaktin, IIEF, BMI ve IPSS ortalamaları egzersiz ve sigara içimi arasında fark Pearson Chi-Square testi ile karşılaştırıldı. Parametrelerin kendi içinde birbirleri arasındaki ilişkiler ise One-Way Anova testi ile değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Grup 1'e dahil edilen 34 hastanın yaş ortalamaları 64,5 ( 50-82 ), boy ortalamaları 169,53 cm ( 160-184 cm ), kilo ortalamaları 76,94 kg ( 62-94 kg ), vucut kitle indeksi ortalamaları 26,81 ( 21,14-31,95 ) idi. IIEF skor ortalamaları 14,56 ( 8-24 ), IPSS skoru ortalamaları 14,24 ( 7-20 ) olarak saptandı. Bu grupta 18 hasta egzersiz yapıyor, 14 hasta sigara içiyordu. Ayrıca gruptaki 34 hastanın hepsinde erektil disfonksiyon (10'unda pür erektil disfonksiyon) mevcuttu. 9 hastada diabet, 7 hastada koroner arter hastalığı, 5 hastada hipertansiyon, 1 hastada akciğer kanseri, 1 hastada astım, 1 hastada mide ülseri mevcuttu; 9 hastada ise 2 ek hastalık beraberdi. 23 hastada BPH vardı ve bunlardan 1 tanesine transüretal rezeksiyon uygulanmıştı. Bu gruptaki hastaların hormonal değerlerinin ortalamaları; LH:5,64 mIU/ml ( 0,1-29,7 ), FSH:7,08 mIU/ml ( 0,1-43 ), serbest testosteron:16,81 pg/ml ( 4,9-39 ), total testosteron:4,18 ng/dl ( 139-759 ), prolaktin: 8,07 ng/ml ( 1,85-23,9 ) olarak saptandı.

Grup 2'e dahil edilen 101 hastanın yaş ortalamaları 60,27 ( 50-75 ), boy ortalamaları 169,89 cm ( 158-183 cm ), kilo ortalamaları 78,11 kg ( 50-100 kg ), vucut kitle indeksi ortalamaları 27,02 ( 16,79-34.60 ) idi. IIEF skoru ortalamaları 19,78 ( 14-24 ), IPSS skoru ortalamaları 14,93 ( 5-24 ) olarak saptandı. Bu grupta 56 hasta egzersiz yapıyor, 38 hasta sigara içiyordu. Ayrıca gruptaki 81 hastada bening prostat hiperplazisi, 9 hastada diabet, 7 hastada koroner arter hastalığı, 14 hastada hipertansiyon, 5 hastada hiperlipidemi, 2 hastada hipotroidi, 1 hastada troid kanseri ve 1 hastada peyroni hastalığı, 1 hastada kronik akciğer hastalığı, 1 hastada burger hastalığı, 1 hastada kolon kanseri, 1 hastada akciğer kanseri, 1 hastada bronşiyal astım, 1 hastada mide ülseri mevcuttu. 7 hastada ise 2 ek hastalık beraberdi. 81 BPH'lı hastanın 7 tanesine transüretal rezeksiyon uygulanmıştı.

Bu gruptaki hastaların hormonal değerleri ortalamaları; LH:4,97 mIU/ml ( 1,37-25,6 ), FSH :7,83 mIU/ml ( 1-71 ), serbest testosteron:16,12 pg/ml ( 5,4-42,7 ), total testosteron : 442,17 ng/dl ( 172-1263 ), prolaktin: 8,44 ng/ml ( 1,52-127 ) olarak saptandı.

**Tablo 4.1. Grupların parametrelerinin ortalamaları**

Parametre	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS
Yaş	64,76	8,7	60,74	6,41	35,03	8,08	57,03	5,05
Boy	169,53	6,14	169,9	6,1	172,72	5,85	169,7	4,53
Kilo	76,94	8,36	77,99	9,07	79,78	10,17	74,79	6,5
IIEF	14,56	2,72	19,74	1,71	21,72	2,11	19,42	3,61
IPSS	14,24	3,73	14,93	3,71	4,53	2,08	8,67	3,78
LH	5,65	5,04	4,97	3,19	5,12	3,69	4,59	1,82
FSH	7,08	8,98	7,83	8,91	6,78	7,29	7,08	5,48
Serbest testesteron	16,81	8,98	16,12	7,24	17,38	9,71	17,8	9,78
Total testesteron	444,18	150,28	442,17	174,84	444,28	148,65	453,48	136,38
prolaktin	8,07	4,8	8,44	13,32	7,53	2,55	6,47	3,06
BMI	26,8	2,95	27	2,76	26,69	2,67	25,95	1,87

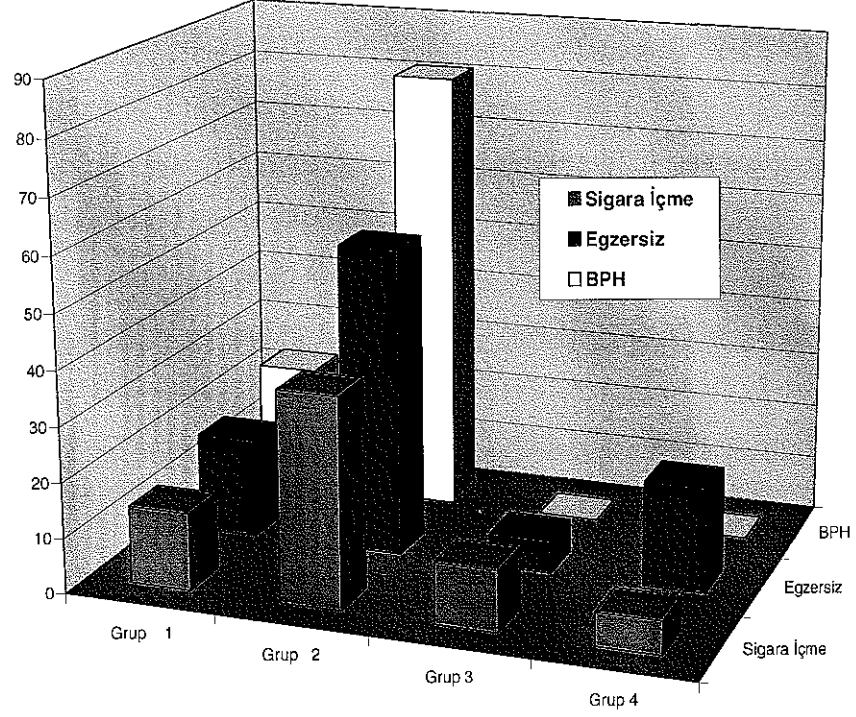
Grup 3'deki 32 sağlıklı erkeğin yaş ortalamaları 35,03 ( 21-49 ), boy ortalamaları 172,72 cm ( 161-188 cm ), kilo ortalamaları 79,78 kg ( 55-110 kg ), vucut kitle indeksi ortalamaları 26,69 ( 19,48-33,95 ) olarak bulundu. IIEF skoru ortalamaları 21,72 ( 14-24 ), IPSS skoru ortalamaları 4,53 ( 2-10 ) olarak saptandı. 6 hasta egzersiz yapıyor, 11 hasta sigara içiyordu.

Bu gruptaki sağlıklı erkeklerin hormonal değerlerinin ortalamaları; LH: 12 mIU/ml ( 0,94-20,78 ), FSH:6,78 mIU/ml ( 2-36 ), serbest testosteron: 17,38 pg/ml ( 7,5-45 ), total testosteron: 444,28 ng/dl ( 197-857 ), prolaktin: 7,53 ng/ml ( 4,08-12,65 ) olarak saptandı.

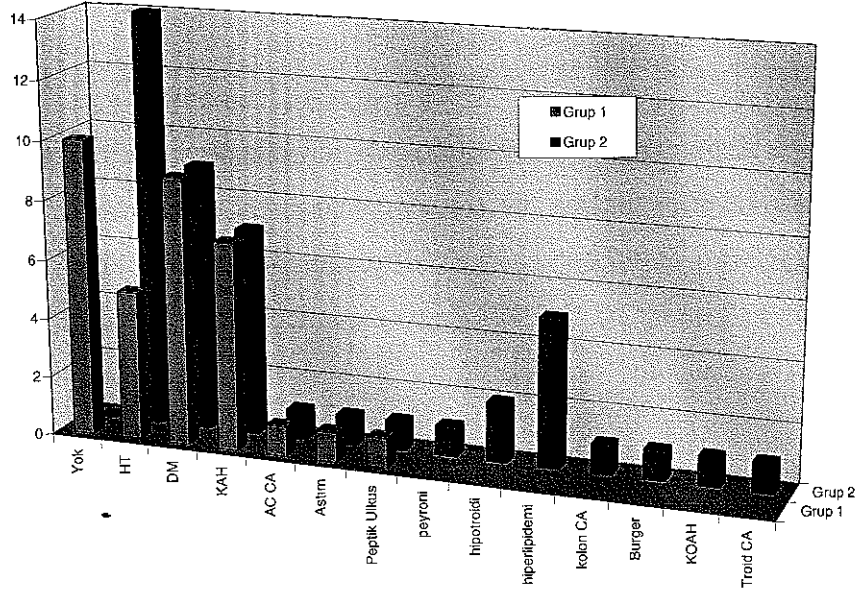
Grup 4'e dahil edilen 35 sağlıklı erkeğin yaş ortalamaları 57,4 ( 50-75 ), boy ortalamaları 169,49 cm ( 160-180 cm ), kilo ortalamaları 74,74 kg ( 55-85 kg), vucut kitle indeksi ortalaması 26 ( 19,03-29,03 ) olarak bulunurken, IIEF skoru ortalamaları 19,51 ( 3-23 ), IPSS skoru ortalamaları 7,27 ( 4-20 ) olarak saptandı. Gruptaki sağlıklı erkeklerin 19'u egzersiz yapıyor, 6'sı sigara içiyordu. Hormonal değerlerin ortalamaları; LH: 4,69 mIU/ml ( 1,61-9,29 ), FSH: 6,97 mIU/ml ( 2-31), serbest testosteron: 17,34 pg/ml ( 7,9-60 ), total testosteron: 444,34 ng/dl ( 200-787 ), prolaktin: 6,71 ng/ml ( 2,39-17,50 ) olarak saptandı.

Gurup 1'deki ED şikayeti olan 35 hastanın; 1 hastada LH + FSH düşüklüğü, 2 hastada Serbest testosteron + Total testosteron düşüklüğü, 5 hastada serbest testosteron düşüklüğü, 1 hastada total testosteron düşüklüğü saptandı.

**Tablo 4.2. Gruplar arasında sigara içimi, egzersiz yapma ve BPH dağılımları**



**Tablo 4.3. Gruplarda ek hastalık dağılımları**



Grup 2'deki 4 hastada serbest testosteron düşüklüğü, 4 hastada total testosteron düşüklüğü ve 5 hastada serbest testosteron + Total testosteron düşüklüğü saptandı.

Grup 3'de 2 hastada serbest testosteron düşüklüğü 2 hastada total testosteron düşüklüğü ve 1 hastada hem serbest testosteron hemde total testosteron düşüklüğü saptandı. LH, FSH, Prolaktin değerleri normaldi.

Grup 4'de LH, FSH, Total testosteron, prolaktin normal saptandı, sadece 1 hastada serbest testosteron düşük saptandı.

Gruplar arasında yaş, boy, vucut ağırlığı, egzersiz yapma, sigara içimi, IPSS, BMİ, IIEF, LH, FSH, Serbest testosteron, testosteron, prolaktin değerleri arasında ki ilişkiye Pearson Chi-Square testi ile bakıldı.

Gruplar arası yaş ortalamaları arasında 1, 2, 4 gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $P > 0,05$  ) Sadece 3. grupta ( 20- 50 yaş arası sağlıklı erkekler ) yaş ortalaması diğer 3 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (  $P < 0,05$  ). 3. grubun diğer gruplara oranla yaş ortalaması daha küçük saptandı.

Gruplar arası boy, kilo, BMİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $P > 0,05$  ). Gruplar arası sigara içimi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $P > 0,05$  ). Gruplar arası LH, FSH, Serbest testesteron, total testesteron ve prolaktin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $P > 0,05$  ).

Eretil disfonksiyon şikayeti olan Grup 1'de; yaş, boy, vucut ağırlığı, BMİ ortalamaları, sigara içimi ve egzersiz yapma ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (  $P > 0,05$  ). IPSS ile erektil disfonksiyon arasında ilişki saptanmadı ancak  $P > 0,065$  saptandı. IIEF ortalamaları değerlendirildiğinde ise Grup 1'de diğer gruplara oranla belirgin düşüklük izlendi (  $P=000$  )

Grupların kendi içinde ve arasında IIEF oranları ile IPSS oranları arasında ilişki saptanmadı (  $P > 0,05$  )

Grupların kendi içinde ve diğer gruplar arasında egzersiz yapma ile hormonal değerler ( LH, FSH, Serbest testosteron, Testosteron, Prolaktin )

arasında ilişki saptanmadı (  $P>0,05$  ). Grupların kendi içinde ve diğer gruplar arasında BMI ile hormonal değerler ( LH, FSH, Serbest testosteron, Testosteron, Prolaktin ) arasında ilişki saptanmadı (  $P>0,05$  ).

Gruplar arası IIEF ortalamaları değerlendirildiğinde ise Grup 1'de diğer gruplara oranla belirgin düşüklük izlendi (  $P=0,000$  ). Grup 2 ile 4 arasında IIEF ortalamaları açısından fark saptanmadı (  $P>0,05$  ). Grup 3'de ise IIEF ortalaması diğer gruplardan belirgin olarak yüksekti (  $P< 0,05$  ). Sonuç olarak genç yaş grubunda IIEF yüksek iken 50 yaş üstü sağlıklı ve ek hastalığı olanlarda IIEF'in bir miktar düştüğü en belirgin düşüşün ise 50 yaş üzeri erektil disfonksiyonu olan erkeklerde olduğu saptandı

Grupların kendi içinde ve diğer gruplar arasında sigara içimi ile LH, FSH, Serbest testosteron Prolaktin değerleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı(  $P>0,05$  ), ancak sigara içimi ile total testosteron değerleri arasında pozitif ilişki saptandı ve sigara içenlerde total testosteron daha yüksek olarak saptandı (  $P=0,048$  ).

Erektil disfonksiyon ile IIEF arasında istatistiksel olarak belirgin ilişki saptandı (  $P<0,000$  ) IIEF değeri düştükçe erektil disfonksiyon şikayetinde belirgin olarak arttığı gözlemlendi. Erektil disfonksiyon ile 2 ek hastalığı olanlar arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki saptandı (  $P<0,001$  ). Erektil disfonksiyon ile BPH ve beraberinde 2 ek hastalığı olanlar arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki saptandı(  $P< 0,001$  ) ED şikayeti olan hastaların % 72'sinde ek hastalık olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gruplar arası egzersiz yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; Grup 1 ile grup 3 arasında egzersiz yapma açısından anlamlı fark saptandı (  $P=0,05$  ), Grup 1'deki hastalar Grup 3'deki sağlıklı genç erkeklere göre daha fazla egzersiz yaptıkları saptandı. Grup 1, 2, 4 arasında egzersiz yapma açısından fark saptanmadı (  $P>0,05$  ) Grup 3 ise diğer tüm gruplardan farklıydı (  $P=0,05$  ) ve diğer gruplara göre daha az egzersiz yaptıkları saptandı (  $P=0,05$  ).

Gruplar arası IPSS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; Grup 1 ve Grup 2 'nin IPSS ortalamaları benzerdi ve aynı şekilde Grup 3 ve Grup 4'ün IPSS ortalamaları benzerdi (  $P > 0,05$  ). Grup1,2 ile Grup 3,4

arasında IPSS ortalamaları açısından anlamlı fark saptandı; Grup 1 ve 2'de IPSS ortalamalarının grup 3 ve 4'e göre daha yüksek olduğu görüldü ( P=000).



## 5. TARTIŞMA

Yaşlanan erkeklerin serum hipofiz ve gonad hormon düzeylerindeki yaşla ilgili değişiklikler son yıllarda çeşitli parametreler ile değerlendirilerek yayımlanmıştır. İnsanda ve diğer türlerin erkeklerinde seksüel ve psikolojik davranışın düzenlenmesinde testosteron önemli rol oynadığından yaşlanan erkekte azalan seksüel fonksiyon ve depresyona kayan psikiyatrik davranışlardan androjen eksikliği sendromunun sorumlu olduğu hipotezi sıkça ileri sürülmüş ancak net fikir birliğine varılamamıştır.

Yaşlanma ile beraber plazma testosteron düzeyinde azalma olup olmadığı uzun süredir tartışmalıdır. Altmış ve yetmişli yıllarda yaşlı erkeklerdeki azalmış plazma düzeyini bildiren geniş çalışmalar yayımlanmıştır. Buna karşılık sağlıklı olan erkeklerde total testosteron düzeyinin yaşla beraber azalmadığını gösteren çalışmalar da vardır.

Vermeulen ve Pardridge (37,38) yaşla beraber testosteron miktarının azaldığını, gonadotropin ve testosteron bağlayan globülin miktarının arttığını ve bundan dolayı serbest testosteron miktarının yaşla beraber daha fazla azaldığını bildirmişler. SHBG'ün bağlama kapasitesi de yaşlanma ile arttığından dolayı, serbest ve biyo-aktif testosteron oranları total testosterondan daha hızlı bir düşüş gösterdiğini bildirmişler. Testosteron düzeyi yaşla beraber azalmasına rağmen çok az bir aralıkta değişkenlik gösterir. 80 yaşındaki erkeğin testosteron seviyesi 20 yaşında erkekle aynı düzeyde olabilmesine rağmen çoğunlukla normalin alt sınırında saptanmışlar.

Harman ve Tsitouras (8), total ve serbest testosteronda yaşa bağlı değişim olmadığını bildirmiştir.

1980'lerde Nieschlag ve Tsitouras (39,40) yaşlanmanın kalıttan ziyade sekonder ekzojen faktörlerle meydana geldiğini savunmuşlardır. Buna rağmen Vermuelen'nin (38) poliklinik şartlarında kontrole gelen çevresel faktörleri aynı olan, seçilmiş 20-90 yaş arasında 100 sağlıklı erkekte yaptığı çalışmada testosteronun yaşla beraber azaldığı, LH'nin orta derecede arttığı ve bu değişikliklerin çevresel faktörlerle ilişkisinin olmadığını bildirmiştir.

Testiküler düzeydeki değişiklikler yanında hipotalamo-hipofizer aksta da değişiklikler olduğuna ilişkin bulgular vardır. Hipotalamo-hipofizer aksın testosterona duyarlılığı artarak, düşük doz androjenlere bile LH'yı ve neticede endojen testosteronu aşırı derecede düşürerek yanıt verir hale gelir (41,78). Gerçekte yaşlı erkeklerde plazma testosteron konsantrasyonunda değişmelerin amplitüdü belirgin olarak azalmış ve bu durum olasılıkla LH düzeylerindeki değişikliğe bağlanmıştır (78). Radyoimmünoassey ile ölçülen LH seviyelerinde ortalama olarak yaşlılarda ılımlı bir yükseklik saptanmıştır. Zirkin (42,), yaşlanma ile beraber leydig hücrelerinde LH stimülasyonuna cevabın azaldığını bundan dolayı ilerleyen yaşla LH'da yükselme olduğunu belirtmiştir.

Pirke ve ark (43) ortamdaki oksijenin azalmış olduğu durumlarda invitro testlerle testosteron üretiminde değişmeler olduğunu saptamışlardır. Yaşlı erkeklerdeki testiküler hipoksemiyle ilgili yaptıkları çalışmada, patent testiküler kapiller sayısında azalma ve buna bağlı yetersiz testiküler perfüzyon olduğunu göstermiştir. İntratestiküler testosteron düzeyinde değişme olmamasına rağmen, kan testosteron düzeyinin düşük saptanması testiküler perfüzyonun azaldığını kanıtlayabilir. Zirkin (42), yaşlı testislerde reaktif oksijen metabolitlerinin arttığını bunun testiküler hipoperfüzyon ve dolayısıyla hipoksinin bir sonucu olduğunu bildirmiştir.

Bazı çalışmalar incelendiğinde kan örnekleri alınma saatlerine dikkat edilmediği ve öğleden sonra alındığı görülmüştür. Testosteron sirkadiyen ritm gösterdiğinden öğleden sonra alınan kan örneklerinde normalin altında değerler belirlenecektir. Bu değer farklılıkları gençlerde % 35 iken, yaşlılarda % 10 değişiklik göstermektedir. Bu farktan dolayı kan örneği öğleden sonra alınmışsa yaşlılar ile gençler arasındaki testosteron düzeyleri doğal olarak birbirine yakın saptanacaktır. Bu nedenle anlamlı fark saptanmayan çalışmalarda kan örneklerinin öğleden sonra alınmasının yeri olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda çeşitli yaş grubundaki hastalarda ve sağlıklı erkeklerde değişen yaşla birlikte seksüel fonksiyonlarda ve hormonal düzeylerde farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Sağlıklı genç erkekler, 50 yaş üzeri sağlıklı erkekler, ek hastalığı olan 50 yaş üzeri erkekler, erektil disfonksiyonu olan 50 yaş üzeri erkekler araştırılmış ve yaşlanma ile beraber cinsel fonksiyonlarda değişimler ve

buna bağlı olarak androjen seviyelerindeki değişimler değerlendirilmiş aynı zamanda sağlıklı erkek grubu ile erektil disfonksiyonu ve ek hastalığı olan gruplar arasında alt üriner sistem semptomları, yaşam tarzı ( sigara, egzersiz ) arasında farklar ve bu parametreler arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda değişen yaş grupları arasında hormonal düzeylerde değişme olmadığı saptanmıştır ve Harman ve Tsitouras (8)'in yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Serbest testosteron, total testosteron, LH, FSH, prolaktin değerleri 4 grupta da birbirine benzer bulunmuştur. Bu noktada çalışmamızın sonuçları Vermeulen ve Pardridge (37,38)'in sonuçlarından farklı bulunmuştur. MMAS çalışma grubu (14) sonuçlarında yaşla birlikte FSH ve LH'da bir miktar yükselme ve serbest testosteron ve total testosteronda ise düşme olduğunu bildirmişlerdir buna karşılık bizim çalışmamızda yaşa bağlı bir değişim olduğu saptanmamıştır. Vermeulen'in (16) 1999'da yaptığı başka bir çalışmada serbest ve total testosteronda yaş ile beraber sirkadiyen ritimde ve özellikle sabah erken saatlerdeki testosteron seviyelerinde azalma bildirmişlerdir; çalışmamızda hormonal tetkikler sabah 8.30 ile 10.30 arasında alınmasına karşın değerlerde yaş ile birlikte anlamlı değişim saptanmamıştır.

Davidson'un (27) çalışmasında ise prolaktin ve estradiol dışında tüm hormonların seviyeleri yaş ile belirgin korelasyon gösterdiği saptanmıştır; bu çalışmada prolaktinin yaşa bağlı olarak değişmemesi sonucu bizim çalışmamız sonuçlarına benzer özellikler göstermektedir. Prolaktin haricindeki hormonlarda yaşa bağlı değişimler saptanması ise bizim çalışmamızla paralellik göstermemektedir.

Zirkin (42), yaşlanma ile beraber leydig hücrelerinde LH stümlasyonuna cevabın azaldığını bundan dolayı ilerleyen yaşla LH düzeylerinde yükselme olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda LH seviyesinde yaşa bağlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda aynı zamanda ekzojen faktörler ( egzersiz, ek hastalıklar ) ile hormonal düzeyler arasında da ilişki saptanmamıştır; bu sonuç Vermuelen'nin Nieschlag ve Tsitouras (38,39,40)'in sonuçları ile uyumsuzluk göstermektedir

Rhoden'in çalışmasında (48) ED'nun olgunun yaşı ile açık bir ilişki gösterdiği, ancak total testosteron seviyeleri ile erektil disfonksiyon varlığının

veya derecesinin korelasyon göstermediği ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda ED ile yaş arasında ve ED ile total testosteron seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Schiavi'nin (47) çalışmasında yaşlanma ile birlikte erektil problemlerde artma bildirilmiştir. Yaş, bioaktif testosteron ile negatif korelasyon gösterirken, LH ile pozitif korelasyon göstermiştir, total testosteron, estradiol ve prolaktin arasında böyle bir korelasyon saptanmamıştır. Sağlıklı yaşlı erkeklerde dolaşımdaki hormonlardaki değişikliklerin erektil bozukluğa etkili olduğuna dair bir bulguya rastlanmamıştır (47).

Vermeulenin (38) sigara içen yaşlılarda testosteron konsantrasyonunu daha yüksek bulmuş, stres ve ek hastalıkların varlığında testosteron konsantrasyonunun azaldığını bildirmiştir. Çalışmamızda benzer olarak sigara içenlerde total testosteron daha yüksek saptanmıştır. Ancak ek hastalıklarla testosteron ve diğer hormon düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Gray (14) androjenlerin düşmesiyle beraber LH ve FSH düzeylerinin geçici olarak arttığını bununla beraber prolaktin düzeyinin düştüğünü bildirmiştir. Buna karşılık çalışmamızda androjenlerde ve LH-FSH düzeylerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Litaratür bilgileri incelendiğinde yaşlanan erkeklerin serum hipofiz ve gonad hormon düzeylerindeki yaşla ilgili değişiklikler son yıllarda çeşitli parametreler ile değerlendirilerek yayımlanmıştır. Yaşlanma ile beraber plazma testosteron düzeyinde azalma olup olmadığı uzun süredir tartışmalıdır. Altmış ve yetmişli yıllarda yaşlı erkeklerdeki azalmış plazma düzeyini bildiren geniş çalışmalar yayımlanmıştır. Buna karşılık sağlıklı olan erkeklerde total testosteron düzeyinin yaşla beraber azalmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Görüldüğü gibi literatürlerde net bir fikir birliğine varılamamıştır. Çalışmamızda literatür ile benzer sonuçlar mevcuttur ancak yaşlanmanın sadece hormonal düzeyde olmadığı aynı zamanda multifaktoriyel sebeplerin olduğu düşünülürse yeni ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1. Yaşlanma ile birlikte seks hormonlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.
2. Yaşlanma ile cinsel fonksiyonların azaldığı gösterilememiş ancak yaşlılarda IIEF skorlarında genç gruba göre belirgin olarak düşüş olduğu saptanmıştır.
3. Sigara içenlerde total testosteron düzeyinde artış saptanırken cinsel fonksiyon ile sigara içimi arasında ilişki gösterilememiştir.
4. Yaş, boy, BMI, egzersiz yapıp-yapmama gibi parametreler ile cinsel fonksiyon arasında direkt ilişki kurulamamıştır.
5. Aynı parametreler ile hormon düzeyleri arasında değişim ya da farklılık bulunamamıştır.
6. Erektile disfonksiyonu olanların % 72'sinde ek patoloji bulunması ve bu patolojilerde KAH, HT, Diabetes Mellitus'un ağırlıkta olması ED'de yaştan daha çok bu patolojilerin önemli olduğunu göstermiştir.
7. Aşağı üriner sistem semptomu olan hastalarla semptomu olmayanlar arasında hormonal ve cinsel farklılık saptanmamıştır.

## 7. ÖZET

Yaşlanmaya paralel olarak ED oranı artmakla birlikte ED yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir. Yaşla birlikte özellikle ateroskleroza, hormonal ve nörojenik yaşlanmaya bağlı bazı değişiklikler olmaktadır.

Yaşlanma ile beraber LH, FSH, total testosteron ve testosteron düzeyinde değişme olup olmadığı uzun süredir tartışmalıdır. Altmış ve yetmişli yıllarda yaşlı erkeklerdeki azalmış plazma testosteron düzeyini bildiren geniş çalışmalar yayımlanmıştır. Buna karşılık sağlıklı olan erkeklerde total testosteron düzeyinin yaşla beraber azalmadığını gösteren çalışmalar da vardır.

Bu çalışmada çeşitli yaş grubundaki erkeklerde değişen yaşla birlikte seksüel fonksiyonlarda değişim ve hormonal düzeylerde farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Toplam 202 erkek 4 ayrı gruba ayrılarak araştırılmıştır. Özellikle hormonal farklılıkları belirlemek için 20-50 yaş arasındaki sağlıklı genç grup kontrol grubu olarak alınmıştır. Ayrıca ilaç kullanımı ya da ek hastalığı olmayan 50 yaş üzerindeki erkeklerde aynı yaş grupları için kontrol grubu olarak düşünülmüştür. Yaşlanma ile cinsel fonksiyonlarda değişimler ve androjenlerdeki olası farklılıklar değerlendirilmiştir. Aynı zamanda sağlıklı erkek grubu ile erektil disfonksiyonu ve ek hastalığı olan gruplar arasında alt üriner sistem semptomları, yaşam tarzı ( sigara, egzersiz ) arasında farklar ve bu parametreler arasında ilişki olup olmadığı amaç alınarak çalışma planlanmıştır.

Çalışmamızda erkek seks hormonlarında yaşlanma ile bir değişiklik saptanmamıştır. Yaşlanma ile cinsel fonksiyonların azaldığı gösterilememiş ancak yaşlılarda IIEF skorlarında genç gruba göre belirgin düşüş saptanmıştır. Sigara içenlerde total testosteron düzeyinde artış saptanırken cinsel fonksiyon ile sigara içimi arasında ilişki saptanamamıştır. Yaş, boy, BMI, egzersiz yapıp yapmama gibi parametreler ile cinsel fonksiyon arasında direkt ilişki kurulamamıştır. Aynı parametreler ile hormon düzeyleri arasında değişim ya da farklılık bulunamamıştır. Erektile disfonksiyonu olanların % 72'sinde ek patoloji bulunması ED'de yaştan daha çok ek patolojilerin önemli olduğunu göstermiştir. Aşağı üriner sistem semptomu olan hastalarda hormonal ve cinsel farklılık ya da azalma saptanmamıştır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Boylu U, Miroğlu C: Erektıl Disfonksiyonun Tarihcesi. BJU International 2002 90;433-441
2. Anafarta K, Yaman Ö, Hattat H. Erkek cinsel işlev bozuklukları. Temel Üroloji, Güneş Kiteabevi Ltd, Ankara, 1998; 1043-1084.
3. Wespes E, Schulman CC: Study of penile venous system in imp ce. In Diagnosing Impotence Poza D, Colpi GM (Eds ). Milano Mason SpA, 1990.
4. Burnett AL. Nitric oxide in the penis physiology and pathol. J Urol 1997 157;320-324.
5. Özdiler E, Aydos K. Klinik Androloji 2000, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara; 337-378..
6. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE: Sexual behaviour in human male. Philadelphia, WB Saunders, 1948
7. Feldmann HA, Goldstein I, Hazicristou DG: Impotence and its medical end psychological and coralates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994 151; 54-61.
8. Harman SM, Tsitouras PD; Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. J clin Endocrinol Metab 1980 Jul; 51(1);35-40.
9. Werner AA : The male climacteric. J Am Med Assoc 1939 112;1441-1443.
- 10 Heller CG, Myers GB: The male climacteric, its symptomatology, diagnosis an treatment. J Am Med Assoc 1944 126;472- 477.
11. Werner AA : The male climacteric. J Am Med Assoc 1946 132;188-194.
12. Schiavi RC: Sexuality and aging men. Annual reveiew of sex research 1990 1;227-249
13. Mulligan I, Katz G: Erectile failors in the aged : Evolution and treatment J Am Geriatr Soc 1988 36;54-62.
14. Gray A, Feldmann HA, McKinlay JB, Longcope C: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the

- Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 73;1016-1025.
15. Vermeulen A, Verdock L, Kaufmann JM: A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84;3666-3672
  16. Bremner S, Vitiello MV, Prince PN: Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 56;1278-1281.
  17. Schulmann C, Lunenfeld B: The aging male, *World J Urol* 2002 20;4-10
  18. Cole MJ: *Psychological Approaches to treatment* Edinburgh, Churchill, Livingstone, 1993.
  19. Lange JD, Brown WA, Wincze JP: Serum testosterone concentration and penile tumescent change in men. *Horm Behav* 1980 14;267-270.
  20. Masters WH, Johnson WE, Kolodny RC: *Sex and human loving* Boston, Little, Brown & Co, 1986.
  21. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE: *Sexual behaviour in human male.*, WB Saunders, 1948.
  22. Vermeulen A, Kaufman JM: Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in man. *Horm Res.* 1995; 43:25-28
  23. Banncroft JW, Wu FC: Changes in erectil responsiveness during androgen therapy. *Arch Sex Behav.* 1983 12;59
  24. Davidson JM, Chen JJ, Crapo L: Hormonal change and sexual function in aging men *J Clin Endocrinol Metabol* 1983 57;71-77.
  25. Potvin AR, Syndulko K, Tourtellotte W: Human neurologic function and aging process. *Journal Am Soc Med* 1980 28:1.
  26. Rowland DL, Greenleaf W, Mas M: Penil and finger sensory thresholds in young and diabetic males. *Arch sex behav* 1989 18; 1-12.
  27. Davidson JM: Neurohormonal bases of sexual behaviour. In: Greep RP (ed) *Reproductive Physiology II*. University Park Press, Baltimore, 1977 vol 13;225
  28. Pfeiffer E, Davis GC. Determinants of sexual behaviour in middle and old age. *J Am Geriatr Soc* 1972 20;151-158.



- 29 Pfeiffer E, Verwoerd A, Wang HS: Sexual behaviour in aging men and women, Arch Gen Psychiatr 1968 19: 753-758.
30. George LK, Weiler SJ: Sexuality in middle and late life - the effects of age, the effects of age, cohort and gender. Arch Gen Psychiatr 1981 38: 919- 923.
31. Martin CE: sexual activity in the aging male. In Money HMJ (ED): handbook of sexology. New York, Excerpta Medica, 1977 2; 815-824.
- 32 Brecher EM: Love sex and aging: consumers union report. Boston Little Brown, 1984.
33. Persson G: sexuality in a 70 year old urban population J Psychosom Res 1980 24; 335-342
34. Marsiglio W, Donnelly D: Sexual relationships in later life: A national study of married persons J Gerontol 1991 46;338-344.
- 35 Mulligan I, Moss CR: Sexuality and aging male veterance: a cross sectional study of interest, agabeylity and activity. Arch sex behav 1991 20;17-25.
36. Diokno AC, Brown MB, Herzog R: Sexual functions in the elderly. Arch intern med 1990 150;197-200.
37. Pardridge WM, Gorski RA, Lippe BM: Androgens and sexual behaviour. Ann Intern Med 1982 96;488-501.
- 38 Vermeulen A: Clinical review: Androgens in the aging male J Clin Endocrinol Metab 1991 73;221-224.
- 39 Nieschlag E, Lammers V, Freischem CW: Reproductive functions in young fathers and grandfathers J Clin Endocrinol Metab 1982 55;676-681.
40. Isitouras PD, Martin CE, Harman SM: Relationship of serum testosterone to sexual activity in healthy elderly men. J Gerontol 1982 37:288-293.
41. Winters SJ, Sherins RJ, Troen P: The gonadotropin suppressive activity is increased in aging men Metabolism 1984 33; 1052.
42. Zirkin BR, Chen H: Regulation of Leydig cell steroidogenic function during aging Zirkin B. ; ICA symposium reported by Huhtaniemi, Finland. Biol Reprod. 2000 Oct;63(4);977-981.
43. Pirke K.M, Kockott G: Endocrinology of sexual function. Clin. Endocrinal Metab. 1982 11; 625-634

44. Schiavi RC, Schreiner-Engel P, Mandel II: Healthy aging and male sexual functioning. *Am J Psychiatry* 1990 147; 766-771.
45. Schiavi RC, White D, Mandeli J, Schreiner-Engel P – Hormones and nocturnal penil tumescence in healthy aging men - *Archives of sexual behaviour* 1993 22;3.
46. Schiavi RC, White D, Mandeli J: Hormones and nocturnal penile tumescence in healthy aging male. *Arch sex behav* 1993 22;207-215
47. Schiavi RC, Schreiner-Engel P, White D: The relationship between pituitary-gonadal function and sexual behaviour in healthy aging male. *Psychosom Med* 1991 53;363-374.
48. Rhoden E.L, Telöken C: Is there any relation between serum levels of total testosterone and the severity of erectile dysfunction. *International journal of impotence research* 2002 14;167-171
49. Cohen PG; The Association of premature ejakulation and hypogonadotropic hypogonadism - *Journal of sex and marital therapy* 1997 23;23.
50. Schiavi RC, Mandeli II, Schreiner-Engel P: Aging, sleep disorders and male sexual function. *Biol Psychiatry* 1991 30;15-24.
51. Morley JE, Kaiser FE: sexual function with advancing age. *Med Clin North Am* 1989 73;1483.
52. Bolt JW, Evans C, Marshall UR: Sexual dysfunction after prostatectomy. *Br J Urol* 1986 58;319.
53. Partgridge WM: Transport of protein-bound hormones into tissues in vivo. *Endocrin rev* 1990 11;80
54. Kaufman JM, Vermeulen A: Androgens in male senescence. In Nieschlag E, Behre HM eds. *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. p. 1998 437-71
55. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA: Influence of some biological indexes on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 81; 1821-1828.
56. Bancroft JW: Hormones and human sexual behavior. *J Sex Marital Ther* 1984 10;3
57. Gooren L: a ten years safety of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994 15;212

- 58 Snyder PJ, Pechey H, Hannaush P : Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84; 2647.
- 59 Tenover JL: Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 75; 1092 .
60. Morley JE, Perry HM, Kaiser FE: Effect of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Ger Soc* 1993 41; 1449.
61. Bain J: Andropause: testosterone replacement therapy for aging men. *Can Fam Physician* 2001 47;91.
62. Basaria S, Dobs AS: Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men *Am J Med* 2001 110;563.
63. Morales A, HEaton JPW, Carson CC, Andropause: A misnomer for a true clinical entity *J Urol* 2000: 163(3): 705-712
64. Craig F. Donatucci: Male Menopause: is DHEAS the fountain of youth? *AUA 2000 Update Serial*.
65. Dobs AS, Hoover DR, Chen MC, Allen R: Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83;33.
66. Palacois A, Osasuna A, Crespo H, (2000): Testosterone undecanoate in patients with PADAM. *Aging male* 3 2000 [Suppl 1]: 52
67. Schiavi RC, White D, Mandeli J: Effect of testosterone administration on sexual behaviour and mood in men with erectile dysfunction. *Archives of sexual behaviour* 1997 26; 3.
- 68 Gomaa A, Eissa M: The effect of topically applied vasoactive agents and testosterone versus testosterone in the treatment of erectile dysfunction in aging men with low sexual interest. *International journal of impotence research* 2001 13;93-99.
- 69 Fahmy AK, Mitra S: Is the measurement of serum testosterone routinely indicated in men with erectile dysfunction? *BJU International* 1999 84;482-484

70. Gerstenbluth RE, Maniam PN – Prostat-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *Journal of andrology* 2002 23; 6
71. Aslan D, Aslan G, Yamazhan M, Ispahi C, Tinar S: Voiding symptoms in pregnancy: an assessment with international prostate symptom score. *Gynecol Obstet Invest.* 2003 55(1);46-9.
72. Rhoden E.L, Teloken C, Sogari PR, Vargas Souto CA: The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2002 Aug;14(4):245-50.
73. Helmchen LA, Henderson RM. Changes in the distribution of body mass index of US n 1890-2000. *Ann Hum Biol*-2004 Mar-Apr;31(2):174-81.
74. Morales A, Lunenfeld B; Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 2002 Jun; 5(2):74-86.
75. Schiavi RC, Rehman J; Sexuality and aging *Urol Clin North Am* 1995 Nov 22(4):711-726
76. Conti G: The erection of the human penis and its morphologico-vascular basis *Acta Anat (Basel).* 1952 14(3);217-62