



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ KILAVUZLUĞUNDA
STANDART ON DÖRT KADRAN PROSTAT BİYOPSİSİ
YAPILAN HASTALARDA PATOLOJİ SONUÇLARI İLE
EREKTİL DİSFONKSİYONUN OLASI KORELASYONUNUN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Orkun BATMAZ

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ KILAVUZLUĞUNDA
STANDART ON DÖRT KADRAN PROSTAT BİYOPSİSİ
YAPILAN HASTALARDA PATOLOJİ SONUÇLARI İLE
EREKTİL DİSFONKSİYONUN OLASI KORELASYONUNUN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Orkun BATMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez sürecimde, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çok değerli katkılarda bulunan tez hocam Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA' ya ve diğer hocalarıma,

Burada bulunduğum sürece birlikte, kısa veya uzun süreli çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm bu süreçte bana göstermiş olduğu desteği her zaman hissettiğim, anlayış, sabır ve yardımlarından dolayı sevgili eşim Çisem BATMAZ'a teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve kısaltmalar dizini	vii
Tablolar dizini	ix
Şekiller dizini	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. PROSTAT	5
2.1.1. Prostat anatomisi	3
2.1.2. Prostatın histolojik yapısı	4
2.1.3. Prostatın beslenmesi ve drenajı	4
2.1.4. Prostatın innervasyonu ve kavernoöz sinirler ile ilişkisi	4
2.1.5. Prostat Fizyolojisi	6
2.2. PROSTAT KANSERİ	6
2.2.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)	7
2.2.2. Transrektal Ultrasonografi (TRUS) Eşliğinde Prostat Biyopsisi	7
2.2.3. Gleason Sınıflaması	8
2.2.4. Gleason Grade Grup Sınıflaması (ISUP)	10
2.2.5. Perinöral invazyon varlığı	10
2.2.6. Prostat kanseri TNM evrelemesi	11
2.2.7. D'Amico risk sınıflaması	12
2.3. PENİS	13
2.3.1. Penis Anatomisi	13
2.3.1.1. Penis Derisi	14

2.3.1.2. Yüzeyel Tabaka	14
2.3.1.3. Tela Subfasialis	15
2.3.1.4. Buck Fasyası	15
2.3.1.5. Tunika Albuginea	15
2.3.2. Penisin Kan Akımı	15
2.3.1.1. Arteriyel Dolaşım	15
2.3.1.1.1. Dorsal Arter	16
2.3.1.1.2. Kavernözal Arter	16
2.3.1.1.3. Bulboüretal Arter	17
2.3.1.2. Venöz Dolaşım	17
2.3.3. Penisin İnnervasyonu	17
2.4. EREKSİYON FİZYOLOJİSİ	19
2.4.1. Ereksiyon çeşitleri	19
2.4.1.1. Psikojenik ereksiyon	19
2.4.1.2. Refleksojenik ereksiyon	19
2.4.1.3. Nokturnal ereksiyon	20
2.4.2. Ereksiyon fazları	20
2.4.3. Ereksiyonun santral kontrolü	20
2.4.4. Ereksiyonun periferik kontrolü	21
2.4.4.1. Parasempatik sistem	21
2.4.4.2. Sempatik sistem	21
2.4.4.3. Duyusal yollar	21
2.4.4.4. Motor yollar	22
2.4.5. Ereksiyonda rol oynayan mediyatörler	22
2.4.6. Ereksiyonun Moleküler Fizyolojisi	22

2.4.6.1. Penil Düz Kas Kontraksiyonu	22
2.4.6.2. Penil Düz Kas Relaksasyonu	23
2.5. EREKTİL DİSFONKSİYON	24
2.5.1. Eretil disfonksiyon risk faktörleri	24
2.5.2. ED ile ilişkili ürolojik faktörler	26
2.5.3. Alt üriner sistem semptomları ve ED ilişkisi	27
2.5.4. ED hastasının değerlendirilmesi	27
2.5.5. Eretil Disfonksiyon Tedavisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	38
6. ÖZET	43
7.ABSTRACT	45
8. KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	Asetilkolin
AMS	Ağrılı Mesane Sendromu
AÜSS	Alt Üriner Sistem Semptomları
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BUN	Kan Üre Azotu
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
ED	Erektile Disfonksiyon
GG	Gleason Grade
HT	Hipertansiyon
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IIEF	Uluslararası Cinsel Aktivite Değerlendirme Formu
ISUP	Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KP/KPAS	Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
MPOA	Medial Preoptik Alan
MS	Multipl Skleroz
NA	Noradrenalin
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri

NO	Nitrik Oksit
NVD	Nörovasküler Demet
PDE-5	Fosfodiesteraz-5
PE	Prematür Ejakülasyon
PNI	Perinöral İnvazyon
PRM	Parmakla Rektal Muayene
PSA	Prostat Spesifik Antijen
SSRI	Selektif Seratonin Gerilim İnhibitörleri
SVO	Serebrovasküler Olay
TPV	Total Prostat Hacmi
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
TSA	Trisiklik Antidepresan
TURP	Transüretral Rezeksiyon - Prostat

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ülkemizde illere göre prostat kanser insidansı	7
2.2. ISUP sınıflaması	10
2.3. Prostat kanseri TNM evrelemesi	11
2.4. D'Amico risk sınıflaması	11
2.5. Penisi oluşturan yapılar	13
2.6. Ereksiyonun santral kontrolü	21
2.7. ED risk faktörleri	25
2.8. ED ile ilişkili ürolojik faktörler	26
2.9. IIEF-5 formu	28
2.10. ED hastasının değerlendirilmesi	29
4.1. Hastaların demografik verileri	33
4.2. BPH ve prostat kanseri hastalarının IIEF skorları açısından karşılaştırılması	33
4.3. ISUP derecesi ile IIEF skoru ilişkisi	34
4.4. D'Amico risk sınıflaması ile IIEF skoru ilişkisi	36
4.5. Pozitif kor sayısı / PNİ / Prostat lateralinde tümör varlığı ile IIEF skoru ilişkisi	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	McNeal tarafından tanımlanan prostatın zonal anatomisi	3
2.2.	Prostatın NVD ile ilişkisi	5
2.3.	14 kadran prostat biyopsi şeması	8
2.4.	Gleason sınıflaması	9
2.5.	Perinöral invazyon	11
2.6.	Penisi oluşturan yapılar	14
2.7.	Penisin arterleri	16
2.8.	Penisin nöral innervasyonu ve vasküler yapısı	17
2.9.	Penisin innervasyonu	18
2.10.	Ereksiyonda NO-cGMP mekanizması	23
4.1.	BPH ve prostat kanseri hastalarının IIEF skoru açısından karşılaştırılması	34
4.2.	ISUP derecesi ile IIEF skoru ilişkisi	35
4.3.	ISUP derecesi ile IIEF skoru ilişkisinin grafiği	35
4.4.	D'Amico risk sınıflaması ile IIEF skoru ilişkisi	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Eretil disfonksiyon (ED), tatmin edici bir cinsel ilişki için penil sertliğin sağlanamaması veya sürdürülememesi durumudur. Yaşla beraber ED insidansı artmakta ve hastanın ve partnerinin hayat kalitesinde önemli ölçüde düşüşe neden olmaktadır.

Vasküler endotelyal disfonksiyona yol açan sistemik hastalıklar ve psikojenik faktörler ED etiyojisinde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra yaşlanma ile insidansı artan benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri ile orta-ağır derecede ED sıklıkla eşlik etmektedir.

Prostat kanseri Avrupa’da erkeklerde görülen en sık solid kanserdir. PSA taramalarının yaygınlaşması sonucu yapılan prostat biyopsileri giderek çoğalmakta ve buna bağlı olarak hastalığın insidansı artmaktadır. Yüksek PSA düzeyi, şüpheli parmakla rektal muayene bulguları ve pozitif aile öyküsü bulunan hastalar prostat kanseri için risklidir. Prostat kanseri tanısında transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi hastalığı saptamada etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Prostat kanserinin ED için risk faktörü olabileceğine dair çalışmalar oldukça sınırlı olup, ani başlangıçlı ED yüksek dereceli prostat kanserinin bir işareti olabilir.

Bu ilişkiyi ortaya koyabilmek adına, ED’ye yol açabilecek ek bir organik ve psikojenik rahatsızlığı olmayan, yüksek PSA ve şüpheli rektal muayene bulgular nedeniyle kliniğimizde standart on dört kadran TRUS biyopsi yapılan hastalarda benign patolojik bulguları olanlar ile Gleason Grade (GG) grup 1 ve üzeri olanlar arasında eretil fonksiyon açısından korelasyon olup olmadığı ve korelasyon varsa tümörün derecesi, yaygınlığı ve lokalizasyonuna göre eretil fonksiyonların retrospektif olarak karşılaştırılmasını amaçladık.

Tüm olguların tıbbi ve cinsel öyküleri ve incelenmiş ve son iki ay içerisindeki serum PSA düzeyi, TRUS biyopsi sırasında ölçülen total prostat hacimleri, hemogram, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve açlık kan

şekeri seviyeleri değerlendirilmiştir. Diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi sistemik ek hastalığı olanlar, daha önceden malignitesi olanlar, tütün ve alkol kullanımı olanlar ve erektile fonksiyonu etkileyen ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Gruplar arası homojenliği sağlamak ve anksiyeteye bağılı ED'yi ekarte etmek için hastaların BECK depresyon skalası skoru incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların erektile fonksiyonu, kısaltılmış Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF) ile değerlendirilmiştir.

Prostat kanseri ve ED ilişkisini ortaya koyan çalışmalar oldukça sınırlı olup, bu çalışmayla prostat kanserinin ED için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymayı amaçlamaktayız.

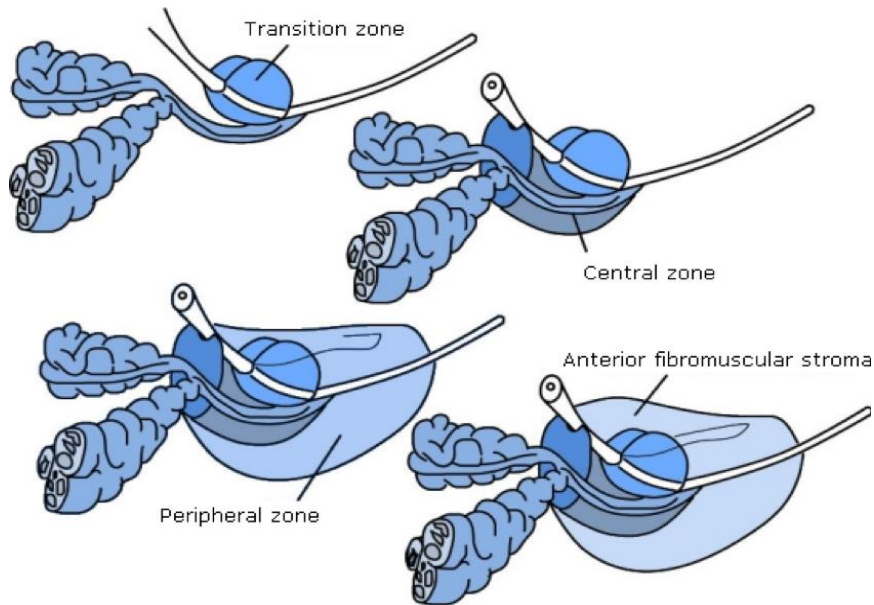
2.GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT

2.1.1. Prostat anatomisi

18 gr ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında olup içerisinde prostatik üretra geçer ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabanı bulunur (1). Kollajen, elastin ve düz kastan oluşan bir kapsül ile çevrilidir. Apekte puboprostatik ligamanlar prostatı pubik kemiğe asarlar. Posteriorde kapsül, Denonvilliers fasyası ile komşudur ve rektumdan ayrılır. Lateralde ise prostat levator ani kasının pubokoksik kısmı ile komşudur (2).

1981 yılında McNeal prostatın zonal anatomisini tanımlamıştır. Bunlar prostatın %70'ini oluşturan periferik zon, daha iç kısmında %25'ini oluşturan santral zon, üretrayı çevreleyen transizyonel zon ve gland içermeyen anterior fibromusküler stromadır (3). (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. McNeal tarafından tanımlanan prostatın zonal anatomisi

2.1.2. Prostatın histolojik yapısı

Prostat %70 gland ve %30 stromal elemanlardan oluşmaktadır. Lümeninde prostatın duktuslarının açıldığı transizyonel epitel ile kaplı prostatik üretra uzanır. Prostat bezleri tübüloalveoler yapıda olup kübik ya da kolumnar epitel ile döşelidir ve bunların altında bazal membran bulunur (4).

2.1.3. Prostatın beslenmesi ve drenajı

Prostat hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden beslenir. Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa dökülür. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür. Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olurlar (5).

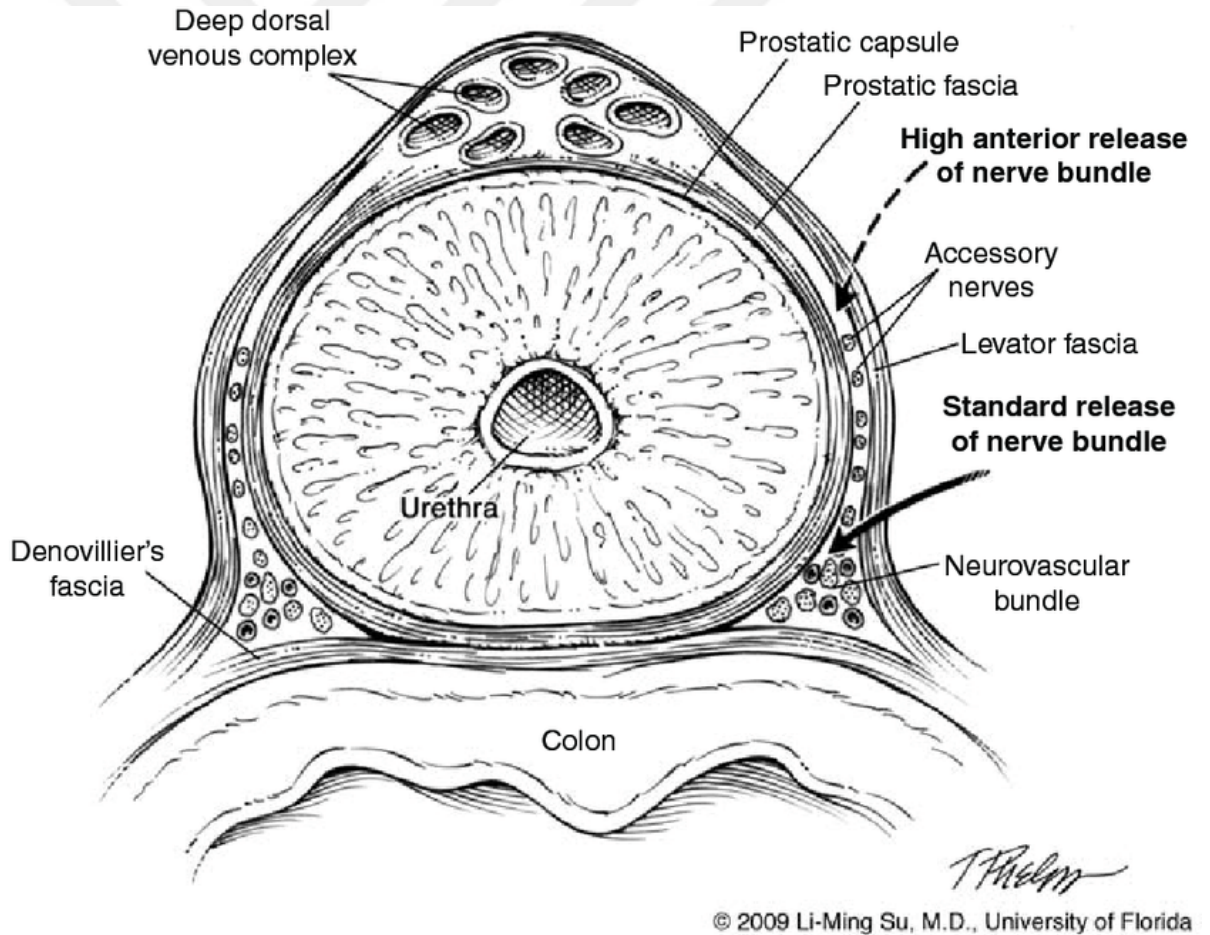
2.1.4. Prostatın innervasyonu ve kavernöz sinirler ile ilişkisi

Pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik lifler kavernöz sinir aracılığıyla ulaşır. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları innerve eder. Parasemtaik lifler asinüslerde sonlanıp sekresyonu başlatırken sempatik lifler kapsül ve stromanın düz kaslarında kontraksiyona neden olur (6)(7).

Pelvik pleksustan ayrılan plexus rectalis medius, plexus vesicalis ve plexus prostaticus gibi ikincil ağlar pelvis organlarında dağılır. Plexus vesicalis, plexus prostaticus ve bunların dalları ereksiyon, ejakülasyon ve idrar kontinansından sorumludur (6)(7).

Plexus prostaticus'un en alt bölümü erektile fonksiyondan sorumlu olan nn. cavernosi major ve minor'ları verir. Nn. cavernosi major, n. pudendus'un n. dorsalis penis dalı ile birlikte arcus pubicus'un altından geçerek penise uzanır ve corpus cavernosum'ları uyarır. Nn. cavernosi minor ise penis kökünde penisin fibröz kılıfını delerek bulbus penis, corpus spongiosum penis ve üretrada dağılır (6)(7).

Costello ve ark. (2004) nn. cavernosi'lerin üreter sfinkteri hedeflediklerini ve plexus pelvicius'ta arka kısımda yerleştiklerini bildirmişlerdir (8). Bu sinirlere giden lifler vesicula seminalis'in posterolateralinden geçerler ve bezin tepe noktalarına çok yakın olarak seyrederek. Bu sinirler vesicula seminalis'ler ve prostat tabanına direkt temas ederken (0 mm), mesane boynuna 4 mm ve levator ani'ye 2 mm mesafededirler. Nn. cavernosi'ler aşağıya kaudal doğrultuda uzanırken prostat pediküllerinin 0-7 mm lateralinde yer alırlar. Sıklıkla mikroskobik olan bu lifler damarlara eşlik ederler ve prostatın posterolateralinde nörovasküler demeti (NVD) oluştururlar (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Prostatın nörovasküler demet ile ilişkisi

2.1.5. Prostat Fizyolojisi

Prostat glandüler komponenti içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka proteazlar içeren sütsü, alkalen bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısı 3–3,5 ml'lik ejakulatın hacminin yaklaşık 0,5 ml'lik kısmını oluşturur. Prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır (9).

2.2. PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri tüm dünyada en yaygın beşinci kanserdir. Avrupa'da yaşlı popülasyonda en sık, genel erkek popülasyonunda ise akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkla görülen malignitedir (10). 1992'lerin başından itibaren PSA'nın rutin kullanıma girmesinden ve gelişen tedaviler sayesinde hastalığın insidansında, tanı anındaki evresinde ve mortalite oranlarında anlamlı değişiklikler olmuştur. Ülkemizde Temmuz 2008 – Haziran 2009 arasında yapılan insidans çalışmasında prostat kanser insidansı 35/100.000 olarak bildirilmiştir (11). (Tablo 2.1)

Tanı anında medyan yaş 68'dir ancak otopsi serilerinde dördüncü dekada %30, altıncı dekada %50 ve 85 yaş üzerinde %75 oranında mikroskobik hastalık görülmüştür (12).

Prostat kanseri etyolojisinde yer alan faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkması ve gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda etkilenen akraba sayısı, hastalığa yakalanma yaşı ve yakınlık derecesi ile ilişki saptanmıştır (13). Bunun yanı sıra kronik inflamasyon, yüksek serum androjen ve östrojen düzeyi, artmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve leptin, azalmış vitamin D düzeyinin hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur (14). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, sigara kullanımı, yağlı diyetle beslenme, obezite ve alkol tüketiminin de etyolojide sorumlu olabileceği düşünülmektedir (15)

Table 1. Prostate Cancer Incidence Rates* in Turkey with Respect to Place of Residence

Province	Crude incidence rate	Age-adjusted rate (World Standard Population)
Adana	24.1	33.8
Ankara	35.2	42.6
Edirne	22.6	17.7
Erzurum	15.5	19.4
Eskisehir	24.4	21.6
Gaziantep	12.6	23.6
Istanbul	29.6	43.7
Izmir	25.7	25.1
Kayseri	23.6	28.7
Malatya	26.4	29.4
Trabzon	27.8	24.6
Zonguldak	27.2	26
Turkey	27.7	35

*per 100 000

Tablo 2.1 Ülkemizde illere göre prostat kanser insidansı (Prostate Cancer Incidence in Turkey: An Epidemiological Study, Asian Pac J Cancer Prev, 15 (21), 9125-9130, 2014)

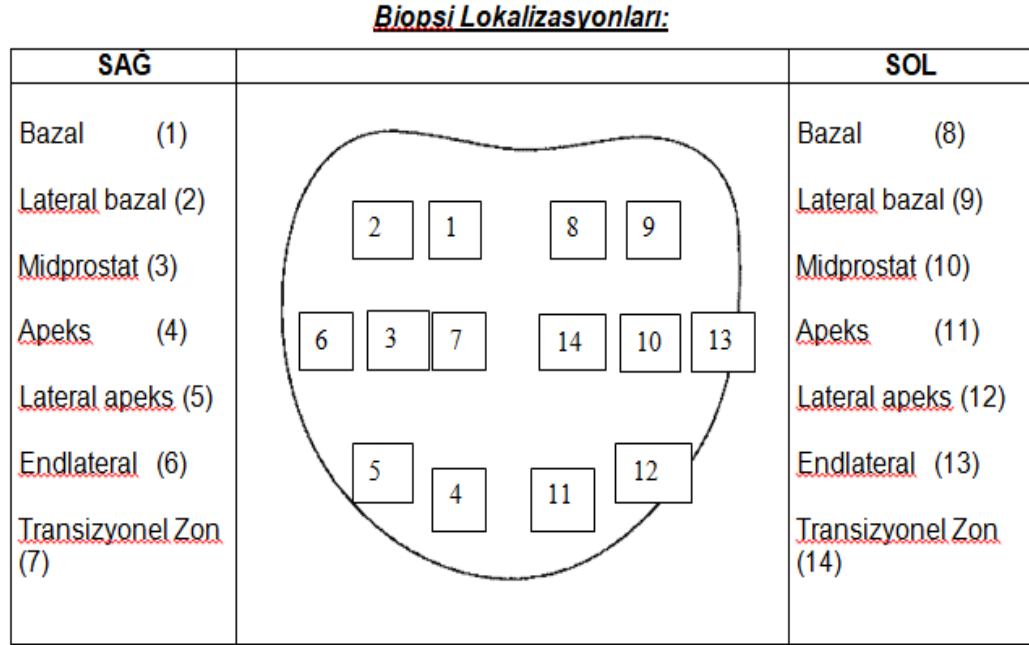
2.2.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA insan kallikrein grubundan bir serin proteazdır. Seksenli yıllarda tedavi sonrası izlemde kullanılmaya başlanmış ve ilk olarak FDA onayı almıştır (16). PSA'nın hastalığa değil organa özgü olması en büyük kısıtlılığıdır. Klinik uygulamada kullanım amaçları; erken tanı ile prostat kanserine bağlı mortaliteyi azaltmak, gereksiz biyopsilerden kaçınmak ve tedavi sonrası tedavi başarısı ve hastalığın nüksünü göstermektir. Mutlak kanser tanısı koyduracak PSA alt sınırı tanımlanmadığı için herhangi bir eşik değeri bulunmamaktadır.

2.2.2. Transrektal Ultrasonografi (TRUS) Eşliğinde Prostat Biyopsisi

TRUS eşliğinde uygulanan biyopsi, prostat kanseri tanısı için altın standart tanı yöntemidir. Parmakla rektal muayene (PRM)'de sert nodül olması ve PSA serum düzeyinin yüksek olması sonucu endikedir. Biyopsi endikasyonu için kesin

bir PSA değeri yoktur. PSA 4-10 ng/ml aralığında kanser sıklığı %25-30 oranındadır (17). Ancak literatürde PSA 2-4 ng/ml aralığında da %25 kanser oranları bildirilmektedir (18). Kliniğimizde 14 kadrant prostat biyopsisi uygulanmaktadır. (Şekil 2.3)

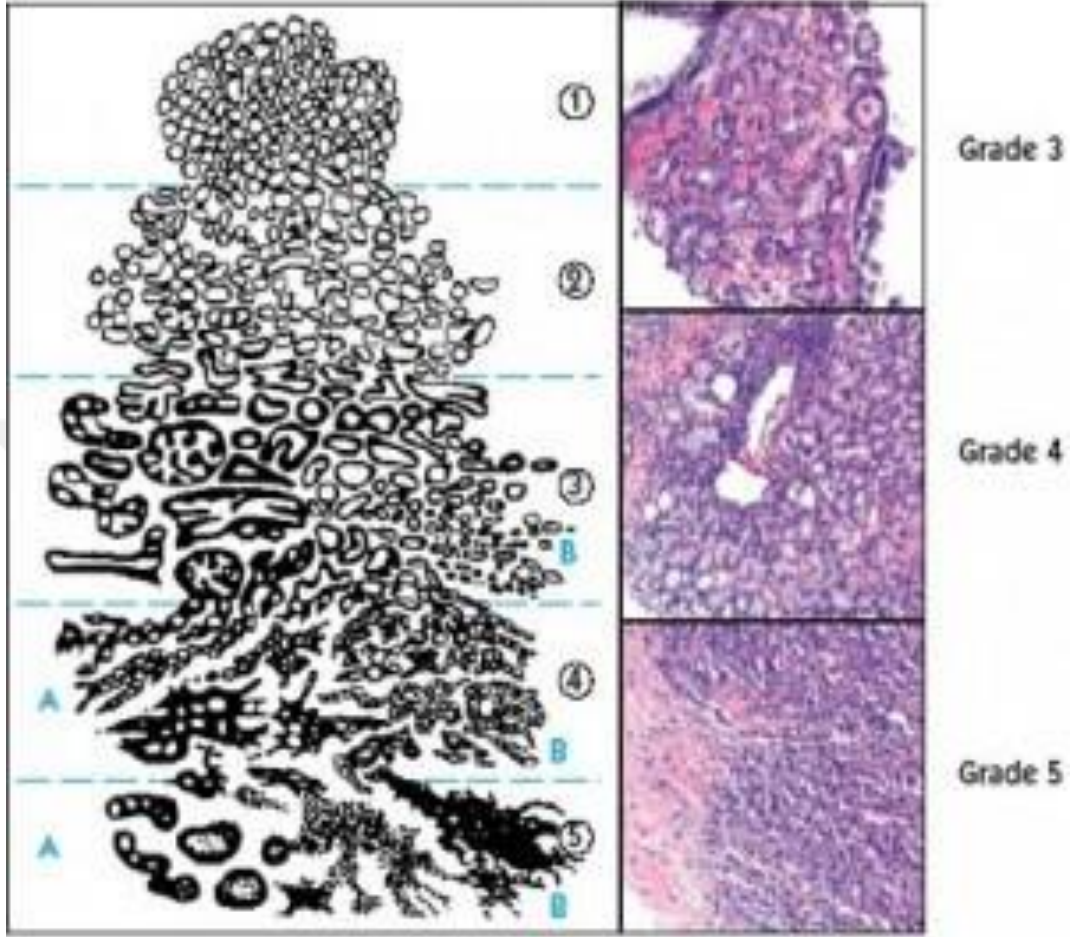


Şekil 2.3 Kliniğimizde standart olarak uygulanan 14 kadrant biyopsi şeması

2.2.3. Gleason Sınıflaması

Prostat kanserinin histopatolojik değerlendirilmesinde glandüler özellikleri temel alan Gleason skoru kullanılır. Gleason skoru prostat kanserinin invazyon ve metastaz yapma potansiyelini güçlü bir şekilde kestirebilir (19). Gleason paterni 1 ile 5 arası değerler alabilir. (Şekil 2.4) En yaygın birinci ve ikinci Gleason paterni toplanarak Gleason skoru elde edilir. (Örneğin birincil grade 3, ikincil grade 4 ise, Gleason skoru 3+4=7 olarak ifade edilir) Gleason skoru arttıkça prognoz kötüleşir.

FIGURE 1. Gleason Grading System Diagram



Şekil 2.4 Gleason sınıflaması

2.2.4. Gleason Grade Grup Sınıflaması (ISUP)

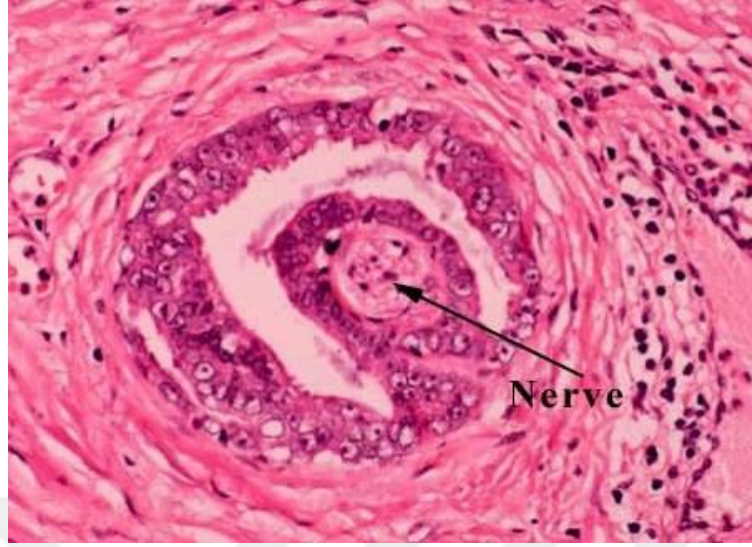
2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti (ISUP) klasik Gleason derecelendirme sisteminin modifiye edilmiş hali olan ‘Gleason Grade Grup’u tanımladı (20). (Tablo 2.2)

Gleason skoru	ISUP derecesi
3+3=6	Gleason Grade Grup 1
3+4=7	Gleason Grade Grup 2
4+3=7	Gleason Grade Grup 3
4+4=8	Gleason Grade Grup 4
4+5=9, 5+4=9, 5+5=10	Gleason Grade Grup5

Tablo 2.2 ISUP sınıflaması

2.2.5. Perinöral invazyon varlığı

Prostat kanserinde perinöral invazyon varlığı, oldukça sık görülen bir bulgu olup ekstraprostatik yayılımın en temel sebebi olduğu düşünülmektedir (21). (Şekil 2.5) Perinöral invazyonun prostat kanserinde tanısal olarak kabul edilebilmesi için şüpheli glandların sinirin tamamını veya büyük bir kesimini sarmış olması gereklidir. Harnden 2007 yılında yapmış olduğu sistematik derlemede toplamda 21 çalışmada perinöral invazyonun tedavi sonrası nükste prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (22). İğne biyopsi raporlarında perinöral invazyonun raporlanması sonucu radikal prostatektomi sırasında cerrahın aynı taraf nörovasküler demeti gözden çıkarabileceği kanısına varılabilir (23)(24)(25).



Şekil 2.5 Perinöral invazyon

2.2.6. Prostat kanseri TNM evrelemesi

T	Primer tümör
TX	Primer tümör değerlendirilememiştir
T0	Primer tümör için kanıt yok
T1	Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ile tespit edilemeyen tümör T1a: Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör T1b: Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör T1c: Yüksek PSA seviyeleri nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör
T2	Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir T2a: Prostatın bir lobunun yarısı ve daha azında tümör var T2b: Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her iki lobda yok T2c: Her iki lobda da tümör invazyonu var
T3	Tümör prostat kapsülünü aşmış T3a: Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)

	T3b: Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş
T4	Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar
N	Lenf nodu
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş
N1	Bölgesel lenf düğümü metastazı var
M	Metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz M1a: Bölgesel olmayan lenf düğüm(ler)i M1b:Kemik metastaz(ları) M1c: Diğer alan metastaz(lar)ı

Tablo 2.3 Prostat kanseri TNM sınıflaması

2.2.7. D'Amico risk sınıflaması

D'Amico ve arkadaşları 1998 yılında tedavi öncesi PSA, klinik T evresi ve biyopsi Gleason skoru parametrelerinden yola çıkarak lokalize prostat kanserini prognoz açısından 3 farklı risk kategorisine ayıran bir sınıflama tanımlamışlardır (Tablo 2.4). Radikal prostatektomiden 10 yıl sonra hastalıksız sağkalım düşük, orta ve yüksek risk grubunda sırasıyla %83, %46 ve %29'dur (26).

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA<10 ng/mL ve GS<7 (ISUP evre 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP evre 2/3) veya cT2b	PSA>20 ng/mL veya GS>7 (ISUP evre 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA Herhangi GS (herhangi ISUP evresi) T3-4 veya cN+

Tablo 2.4 D'Amico risk sınıflaması

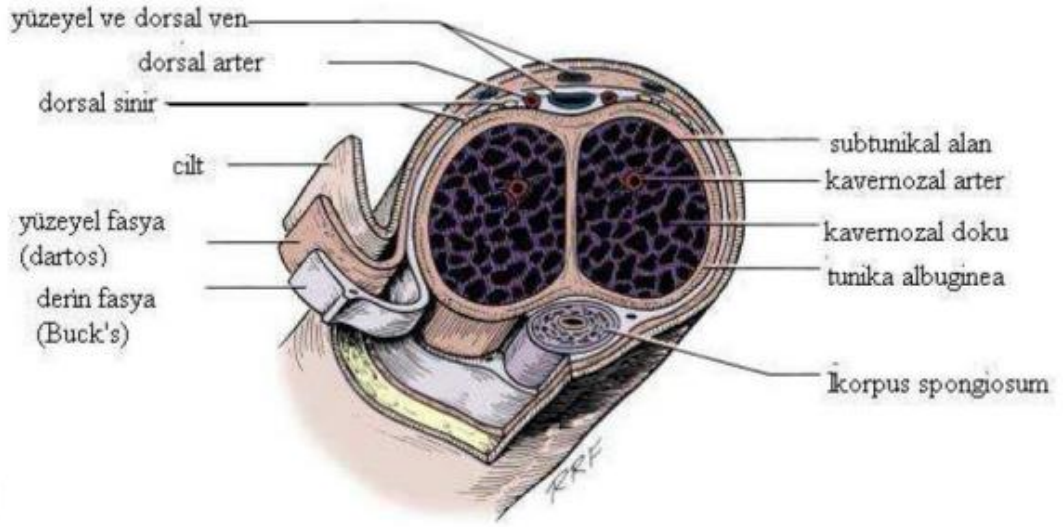
2.3. PENİS

2.3.1. Penis anatomisi

Penis, bir adet spongioz cisim ve bir çift kavernöz cisimden oluşan erektile bir organdır. Spongioz cisim, distalde glansı ve proksimalde bulbusu oluşturur. Kavernöz cisimler, distalde birbirine birleşik, proksimalde birbirinden ayrılarak iki krus halinde simfizis pubisin tuberositas iskişine yapışan bir çift süngerimsi silindirik boru şeklindedir. Kruslar, ventralde iskiokavernöz kaslarla sarılıdır. Her bir korpus, kollajen liflerden zengin, elastik liflerden fakir, içte sirküler dışta longitudinal liflerden oluşan tunika albuginea ile örtülüdür. Ligamentum suspensorium, penisin simfizis pubise tutunması ve ilişki sırasında penisin dorsalinin sabitlenmesi görevini üstlenir (27). Penisini oluşturan yapılar tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Korpus kavernözumlar	Korpus spongiozum ve glansı destekler
Tunica albuginea	Erektile dokuyu sarar ve korur, kavernöz cisimlerin sertliğini sağlar, venooklüziv mekanizmaya katılır
Düz kas	Sinüzoidlere kan girişini ve çıkışını sağlar
İskiokavernöz kaslar	Ereksiyonu hızlandırmak için kanı distale pompalar. Rijit ereksiyon fazında ek penil sertlik sağlar
Bulbokavernöz kaslar	Semen atılmasına yardımcı olur
Korpus spongiozum	Semenin üretradan atılmasına izin veren basınçta, dar bir boşluk sağlar
Glans	Penisin kadın organlarındaki etkisini azaltan bir yastık görevi görür

Tablo 2.5 Penisini oluşturan yapılar



Şekil 2.6 Penisini oluşturan anatomik yapılar (From Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;13:10- 23.)

Penisin tabakaları (Şekil 2.6);

- a) Penis derisi
- b) Yüzeyel tabaka
- c) Tela subfacialis
- d) Buck fasyası
- e) Tunica albuginea

2.3.1.1. Penis Derisi

Hareketlidir ve ereksiyona adapte olabilecek esnekliğe sahiptir. Penis derisinin vücuda göre renginin daha koyu olmasının nedeni derinin ince olması ve cilt altı yağ dokusunun bulunmamasıdır (28).

2.3.1.2. Yüzeyel Tabaka

Yüzeyel penil arter ve venleri içinde bulunduran, kasık ve perinedeki yüzeyel fasyanın membranöz tabakasının devamıdır. Gevşek ve areolar yapıda olan Colles fasyası ile birlikte glansın altından başlayıp skrotumu da sarak

ürogenital diyafragma kadar uzanır ve karın ön duvarında Scarpa fasyası olarak devam eder (28).

2.3.1.3. Tela Subfasialis

Kavernözal arter, ven ve sinirin ekstrakorporal kısmını çevreleyen Colles ve Dartos fasyalarının altında penis bazalinde belirginleşen ince bir dokudur (28).

2.3.1.4. Buck Fasyası

Altından derin dorsal arter, ven ve sinirleri geçer. Her iki kavernöz cismi ve spongiöz cismi saran, ereksiyonda sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak rijiditeye katkıda bulunan fibröz bir kılıftır (28)

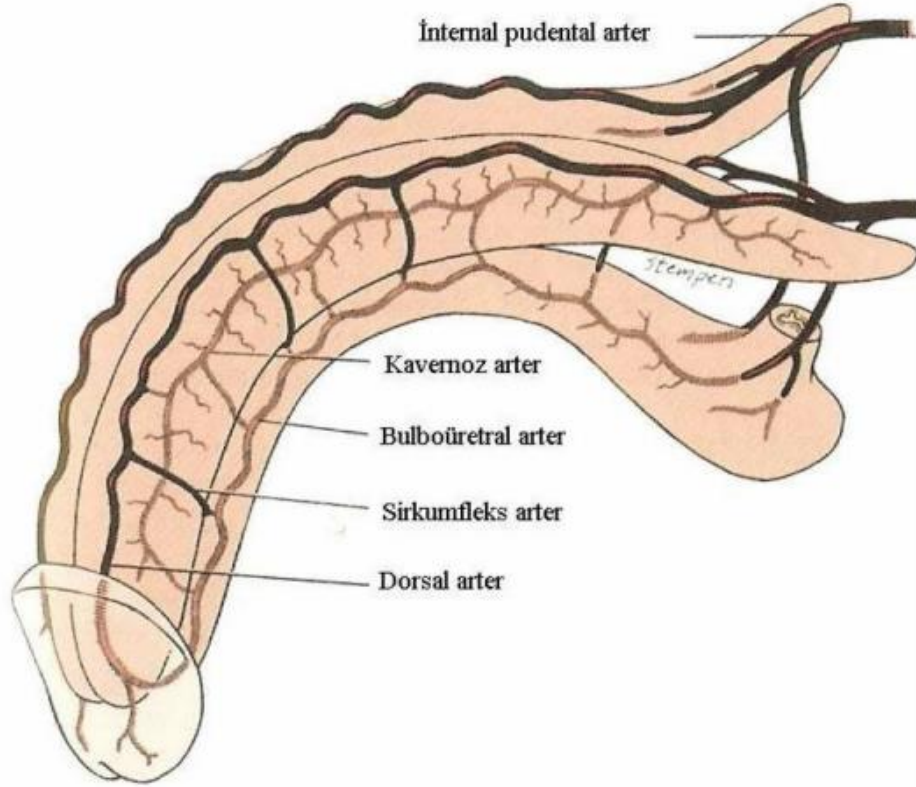
2.3.1.5. Tunika Albuginea

Penise yüksek derecede sertlik, esneklik ve doku desteği sağlayan, kavernöz cisim ve spongiöz cisimleri ayrı ayrı çevreleyen, içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşan penisin en derin katmanıdır. Tunica albuginea, ereksiyonda ancak kollajen liflerin izin verdiği ölçüde genişler ve kendisini delip geçen emisser venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller (28)(29).

2.3.2. Penisin Kan Akımı

2.3.2.1. Arteriyel Dolaşım

Penisin arteriyel kan akımı, internal iliak arterden çıkan internal pudental arter ile sağlanır (28)(30). Bununla birlikte eksternal iliak, obturator, femoral ve vezikal arterlerden de aksesuar arterler gelebilmektedir. İnternal pudental arter, ürogenital diyafragmayı geçtikten sonra, Alcock kanalında perineal dalını verir ve penil arter adını alır. Penil arter, kısa bir seyir gösterdikten sonra bulboüretal, kavernözal ve dorsal olmak üzere üç adet uç dala ayrılmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Penisin arterleri (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology)

2.3.2.1.1. Dorsal Arter

Penise girdikten sonra Buck fasyasının hemen altında distale doğru ilerler ve ereksiyon esnasında glans penisin dolgunlaşmasına yol açar. Glansa doğru ilerlerken üretraya ve spongiöz yapıya sirkumfleks dallarını verir. Penil fasyalar ve cilt, kısmen dorsal arter kısmen de eksternal pudental arter tarafından beslenmektedir (28)

2.3.2.1.2. Kavernözal Arter

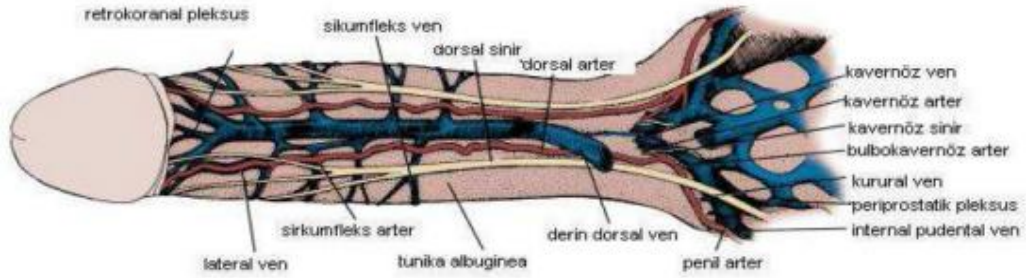
Ereksiyondan sorumlu olan ana arterdir. Tunica albugineayı delerek, kavernöz ven ve sinirlerle beraber, krusların ikiye ayrıldığı yerden korpus kavernözuma girer ve helisin arterler olarak adlandırılan çok sayıda kıvrıntılı, kas yapısı içeren, 150-300 mikron çaplı uç dallara ayrılır. Helisin arterler, doğrudan kavernöz alana açılır ve rezistans arterler olarak görev yaparlar (28).

2.3.2.1.3. Bulboüretral Arter

Üretranın her iki yanında korpus spongiosumu posterolateralden delerek girer ve korpus spongiosum içinde longitudinal uzanırlar. Trasesi boyunca korpus spongiosum, üretral doku, glans penis, cowper bezi ve proksimal üretral bulbusu besler (28)

2.3.2.2. Venöz Dolaşım

Penisin derin, orta ve yüzeysel sistemlerden oluşan zengin bir venöz drenajı vardır (30). Korpus kavernözünün periferik sinüzoidal boşlukları, tunika albuginea altında, venöz pleksusları oluşturmak üzere toplanan küçük venüller tarafından drene olur. Bu subtunikal pleksusların bir kısmı birleşir ve tunika albuginea boyunca ilerleyen kısa emisser venlere drene olur (30). Distalde emisser venler yoluyla drene 16 olan kan; lateralde sirkümfleks venlere, dorsalde dorsal venlere ve ventralde ise üretral venlere drene olur. Bu venlerin çoğu, derin dorsal veni oluşturarak Santorini'nin vezikoprostatik pleksusuna ve internal pudental vene açılır (30)(31) (Şekil 2.8)

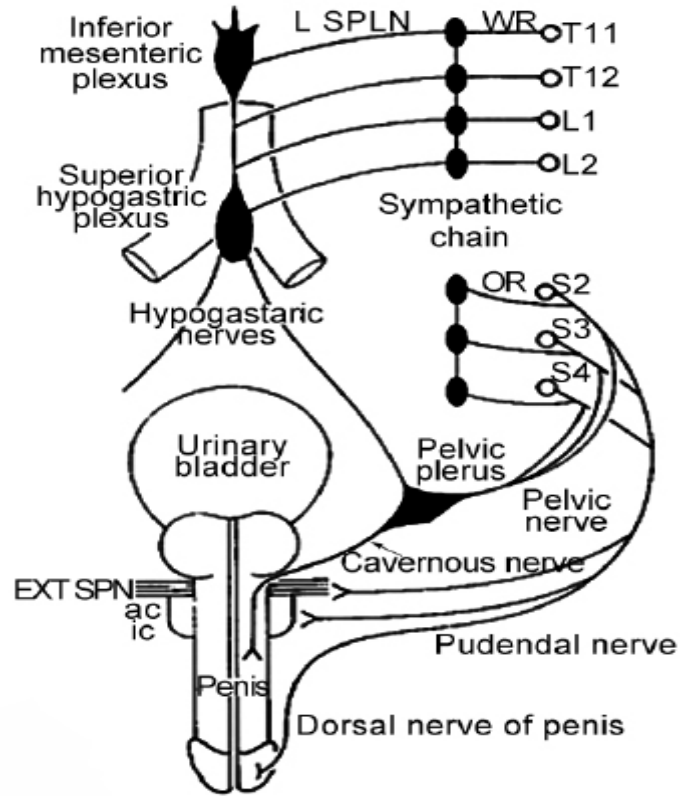


Şekil 2.8 Penisin nöral innervasyonu ve vasküler yapısı (From Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy)

2.3.3. Penisin İnnervasyonu

Penis, otonomik (parasempatik ve sempatik) ve somatik (duyusal ve motor) sinirlerle inerve olmaktadır. Parasempatik pregangliyonik sinirler, 2. ve 4. sakral vertebradan çıkarak pelvik pleksusa yayılır. Bu pleksus, pregangliyonik ve postgangliyonik liflerin penis doğru iletilmesini sağlamaktadır. Kavernöz sinirin

çıkış noktası da pelvik pleksustur. Prostat kapsülüne kadar pelvik fasya boyunca ilerler ve prostatın postero-laterale uzanır. Kavernoöz sinir dalları membranöz üretranın distalinde süngersi cismin tunika albugineasını penetre eder ve pudental arter kavernoözal venler boyunca kavernoöz cisimlerin kururasına girer. Ayrıca iki adet dalı penisin distal kısımlarını uyarmak üzere dorsal sinire doğru yayılır (32)(33)(34).(Şekil 2.9)



Şekil 2.9 Penisin innervasyonu

Sempatik pregangliyonik lifler, 9. torasik ve 4. lomber vertebraların pregangliyonik nöronlarından köken almaktadır. Bu nöronlar, spinal kord seviyesinde sempatik zincir nöronları ile devam ederek süperior hipogastrik pleksusa yayılır. Bu pleksus, sağ ve sol hipogastrik sinirlere ayrılır ve bu uzantılardan biri daha sonra pelvik pleksus ile birleşir. Penis, glans ve diğer perineal ve inguinal alanlardaki duyuşal reseptörlerden köken alan uyarılar dorsal penil sinirlerle taşınmaktadır. Bu sinir, diğer pelvisin sinirlerini de bünyesinde

toplayarak internal pudental siniri oluşturur ve 2., 3. ve 4. sakral vertebranın dorsal köküne çıkar. Sonuç olarak, dorsal penil ve diğerk duyusal sinirler sakral spinal korda pudental sinirle iletilmiş olur. 2., 3. ve 4. sakral vertebradan çıkan penisin motor innervasyonu, iskiyokavernz ve bulbokavernöz kaslara sakral ve pudental sinirlerle iletilir (şekil 2.9). İskiokavernöz kas kontraksiyonu ile rijit ereksiyon safhasında kavernöz cisim baskılanarak sıkışırken bulbokavernöz kas ise ritmik kontraksiyon ile ejakülasyon esnasında semenin atılmasını sağlamaktadır (35).

2.4. EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Ereksiyon için, duyusal uyarıları aktaran santral sinir sistemine ve işleyen bir hipotalamo-hipofizer aksa ihtiyaç vardır. Ayrıca aktif korpus kavernozum ve venöz drenaj sistemine sahip normal bir penis gereklidir. Bu karmaşık sürecin herhangi bir yerinde oluşacak bozukluk erektil disfonksiyon ile sonuçlanır (36)(37).

2.4.1. Ereksiyon eřitleri

- a) Psikojenik ereksiyon
- b) Refleksojenik ereksiyon
- c) Noktrnel ereksiyon

2.4.1.1. Psikojenik ereksiyon

Beyinden gelen uyarılar spinal merkezler üzerinde etki ederek ereksiyonu başlatırlar.

2.3.1.2. Refleksojenik ereksiyon

Genital organlara taktil uyarı ile başlar. Uyarılar spinal ereksiyon merkezlerine ulaşır ve refleks arkı ile ereksiyon oluşur.

2.4.1.3. Nokturnal ereksiyon

Uykuda REM fazında ortaya çıkar.

2.4.2. Ereksiyon fazları

Ereksiyon fizyolojik olarak 5 fazda gerçekleşir.

- Flask/Latent
- Tümesans
- Tam Ereksiyon
- Rijid Ereksiyon
- Detümesans

Flask fazda, alfa-adrenerjik sistemin aktif olması nedeniyle sinüzoidler kontraktektir (37).

Cinsel uyarı ile kavernöz sinirlerden düz kas gevşemesini sağlayacak nörotransmitter salıverilmesi arterlerde dilatasyon, sinüzoidlerde kanın depolanması venöz geri dönüşte azalma meydana gelir ve böylece tümesans fazı oluşur. Tunikanın gerilmesiyle, kavernöz içi basıncın artması ile penis tam ereksiyon fazına geçer. İskiyokavernöz kasların kasılması ile kavernöz basınç daha da artar ve rijid ereksiyon fazı gerçekleşir. Veno-okklizif mekanizmalar sayesinde penise sadece sistolde kan gider. Detümesansta, kavernöz düz kasın kasılması, arteriyel akımda azalma, venöz geri dönüşün başlamasıyla penil ereksiyon sonlanır ve sonrasında flask dönem başlar (35)(38)(39).

2.4.3. Ereksiyonun santral kontrolü

Penil ereksiyonda medial preoptik alan (MPOA), hipotalamusun paraventriküler nükleusu ve hipokampus etkin olan odaklardır. Bu alanlara gelen cinsel uyarı iletimi ereksiyonu başlatır (40)(41).

Seviye	Bölge	Fonksiyon
Ön Beyin	Medial Amigdala	Seksüel motivasyonu kontrol eder
	Stria Terminalis	
	Priform Korteks	Seksüel isteği önler
	Hipokampus	Penil ereksiyonda rolü vardır
	Sağ insula ve inferior frontal korteks	Görsel seksüel uyarı kontrolü
Hipotalamus	Medial preoptik alan	Seksüel partneri tanıma, hormonal ve duyuşal integrasyon
	Paraventriküler nukleus	Penil ereksiyonda rolü vardır
Beyin Sapı	Nukleus paragigantoseküleris	Penil ereksiyonu inhibe eder
	Lokus seruleus	Perineal çizgili kaslara giden anterior boynuz motor nöronların noradrenerjik inervasyonu
Orta Beyin	Periaquaduktal gri madde	Seksle ilgili uyarıların aktarım merkezi

Tablo 2.6 Ereksiyonun santral kontrolü (Marson ve ark, 1993)

2.4.4. Ereksiyonun periferel kontrolü

2.4.4.1. Parasempatik sistem

Parasempatik sinirler sakral spinal kordun 2. ve 4. segmentlerinden (S2-4) çıkar ve sempatik sinirlerle pelvik pleksusta birleşirler. Pelvik pleksustan çıkan kavernoöz sinir penisi inerve eder. Parasempatik sinirler kavernoöz arterin vazodilatasyonundan sorumlu olup gelen uyarılarla ereksiyonu başlatırlar. Penisin uyarılması refleks ereksiyon arkını uyarır böylece pudental sinir ile sakral korda impulsar taşınır. Refleks arkın eferent impulsarı pelvik sinirin parasempatik lifleri ile taşınır ve kavernoöz dilatasyon sağlanıp ereksiyon elde edilir (41)(42).

2.4.4.2. Sempatik sistem

Korpus kavernozum sempatik inputu T11-L2 spinal segmentlerin pregangliyonik nöronlarından alır. Nörotransmitteri asetilkolindir (ACh). Detümesansta rolü vardır (41)(43).

2.4.4.3. Duysal yollar

Penisteki duysal reseptörlerden başlayan sinir lifleri penis dorsal sinirini oluşturup internal pudental sinir ile medulla spinalisin S2-4 segmentleri arasında dorsal köklere iletilir (41)(42).

2.4.4.4. Motor yollar

Penisin somatomotor merkezi Onuf çekirdeğidir. Bu sinirler sakral sinirler içinden pudental sinire ulaşır, bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasları innerve eder. İskiokavernöz kaslarının kasılması rijid ereksiyon oluşumunu sağlar (41)(32).

2.4.5. Ereksiyonda rol oynayan mediyatörler

Erekte penisin detümesansı adrenerjik sinir sistemi etkisiyle sağlanır. NE; adrenerjik sinirlerin nörotransmitteri olup, penil düz kas membranındaki adrenerjik reseptörleri aktive eder (44). Asetilkolinin presinaptik adrenerjik nöronların inhibisyonu ve endoteliyal hücrelerden nitrik oksit (NO) salıverilmesini uyarması aracılığı ile ereksiyon üzerinde dolaylı etkisi vardır (45). Penis ereksiyonundaki en önemli nöromediyatör NO'dur. NO, periferel vasküler düz kaslarda güçlü bir gevşetici etkisi vardır (46). Kavernöz sinirin uyarılması, nitreerjik sinir liflerini aktive ederek, sinir uçlarından NO salıverilmesine ve penil düz kas relaksasyonuna neden olur (47).

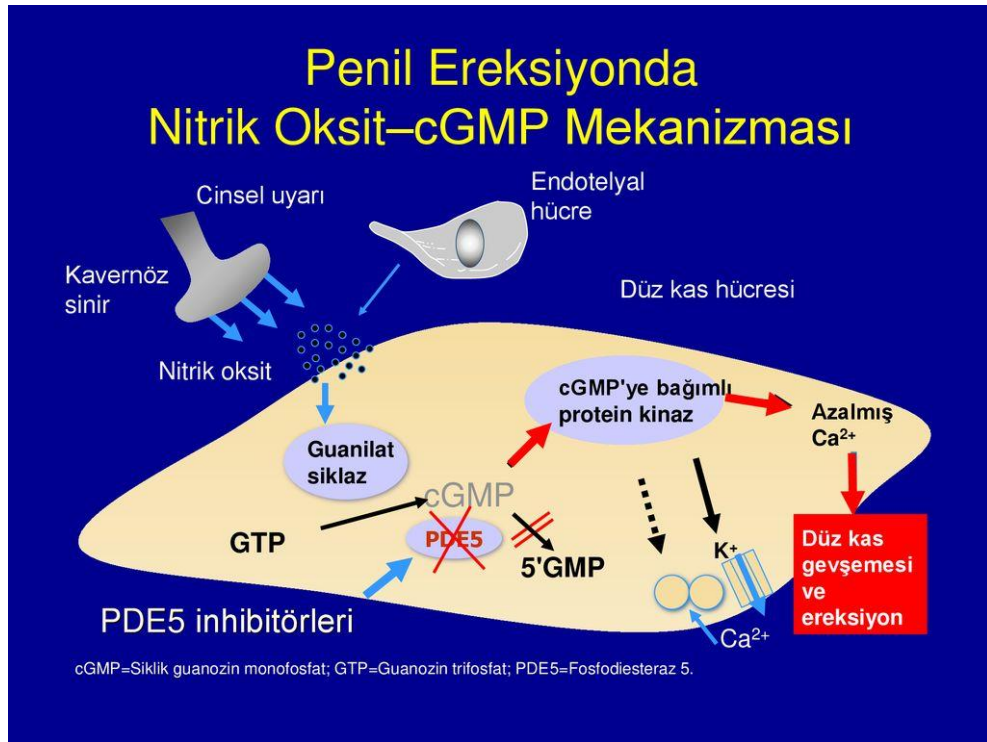
2.4.6. Ereksiyonun Moleküler Fizyolojisi

2.4.6.1. Penil Düz Kas Kontraksiyonu

Penil düz kas tonusu, hücre içi serbest Ca konsantrasyonu ve hücrenin Ca'nın kontraktıl etkisine olan duyarlılığı ile kontrol edilir. Kasıcı ve gevşetici faktörlere etkin olan Ca duyarlılığı ve Ca artıran mekanizmalara verilen net yanıtlar düz kas tonusunu düzenler (48).

2.4.6.2. Penil Düz Kas Relaksasyonu

Ereksiyon oluşumundaki ilk olay penil arterlerin dilatasyonudur. Bunun sonucunda, laküner alan içine kan akımı artar ve kavernöz içi basınç yükselir. Arteriyel dilatasyonu takiben, trabeküler düz kas gevşer ve böylece laküner alan kompliyansı artarak kanın burada yoğunlaşması sağlanır. Düz kas gevşemesi, sarkoplazmada bulunan serbest Ca^{2+} seviyesinin azalmasının bir sonucudur (49). (Şekil 2.10)



Şekil 2.10 Ereksiyonda NO-cGMP mekanizması

2.5. EREKTİL DİSFONKSİYON

Erektıl disfonksiyon (ED), tatmin edici bir cinsel ilişki için yeterli ereksiyon sağlayamama ya da sürdürememe durumudur (NIH Consensus Conference, 1993). Çoğunlukla hastanın ve partnerinin yaşam kalitesini düşürmekte ve psikososyal sağlığını etkilemektedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artanve özellikle 5.dekattan sonra pik yapan ED prevelansı ile ilgili yapılan çalışmalarda %30'la %52 arasında değiştiğı saptanmıştır (50)(51)(52). ED kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların bir göstergesi olabilir (53)(54). Organik, psikojenik ve mikst olmak üzere üç etyolojik grupta incelenir.

2.5.1. Erektıl disfonksiyon risk faktörleri

ED için risk faktörleri modifiye edilebilen ve edilemeyen olarak ikiye ayrılır. Genel olarak yaş, DM, dislipidemi, HT, SVO, obezite, metabolik sendrom, hiperhomosisteinemi, sedanter yaşam tarzı ve sigara kullanımı ED için risk faktörüdür (55)(56)(57). Bazı kardiyovasküler sistem ilaçları, atriyal fibrilasyon, hipertiroidizm, vitamin D eksikliği ve depresyon da risk faktörleri arasında sayılabilir (58)(59).

Multiple skleroz, Parkinson hastalığı, medulla spinalis travması gibi ereksiyonun santral kontrol merkezini etkileyen durumlarda ED ortaya çıkabilmektedir (60)(61).

Testosteron santral sinir sisteminde ereksiyondan sorumlu alanlarda nörotransmitterlerin ve parasempatik penil sinir uçlarından NO salınımını arttırmaktadır (62). Testosteronun penil ereksiyon üzerine etkisinin sınırlı olduğu düşünülse de hipogonadizimli hastalarda fosfodiesteraz-5 inhibitör tedavisine testosteron replasmanı eklenmesinin erektıl yanıtı arttırdığı bildirilmiştir (62)(63). Hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi ile ilgili veriler sınırlıdır.

Radikal prostatektomi, radikal sistektomi ve rektum cerrahileri sonrasında sinir hasarına bağı ED ortaya çıkmakla birlikte; pelvik radyoterapi ve kriyoterapi sonrasında da ED görülmektedir (64)(65)(66).

ED için risk faktörleri tablo 2.7'de özetlenmiştir.

Vaskülojenik	Keyif verici alışkanlıklar (örn;sigara) Sedanter yaşam tarzı Obezite Kardiyovasküler hastalıklar Tip 1 ve tip 2 DM, metabolik sendrom, hiperhomosisteinemi vb. Majör pelvik cerrahi veya radyoterapi
Nörojenik	<i>Merkezi sinir sistemini ilgilendiren hastalıklar</i> Dejeneratif hastalıklar (MS, Parkinson, çoklu sistem atrofi vb) SVO Spinal kord hasarı veya travma <i>Çevresel nedenler</i> Tip 1 ve tip 2 DM, KBY, kronik karaciğer yetmezliği Polinöropati Pelvik cerrahi ve radyoterapi Üretra cerrahisi
Anatomik veya yapısal	Hipospadiyas, epispadiyas, mikropenis, fimozis Peyronie hastalığı Penis kanseri (dış genital organ kanserleri)
Hormonal	DM, metabolik sendrom Hipogonadizm Hiperprolaktinemi Hipertiroidi ve hipotiroidi Hiper/hipokortizolizm (Cushing hastalığı vb) Panhipopituitarizm ve çoklu hormonal bozukluklar
Karışık patofizyolojik yollar	Kronik sistemik hastalıklar (DM, HT, metabolik sendrom, KBY, kronik karaciğer yetmezliği, hiperhomosisteinemi, obstrüktif uyku apnesi vb) Psöriazis, gut hastalığı, ankilozan spondilit, alkolik olmayan yağlı karaciğer, kronik periodontit, geniş açılı glokom,

	inflatuar barsak hatalıkları İatrojenik nedenler (TRUS biyopsi vb)
İlaç kaynaklı	Antihipertansifler (tiazid diüretikleri, beta blokörler vb) Antidepresanlar (SSRI inhibitörleri, TSA vb) Antipsikotikler (nöroleptikler vb) Antiandrojenler (GnRH analogları ve antagonistler, 5ARİ'ler Bağımlılık yapan ilaçlar (alkol, eroin, kokain, esrar, metadon, sentetik ilaçlar, analeptikler vb)
Psikojenik	Genelleştirilmiş tip (örn; cinsel açıdan uyarılamama, cinsel soğukluk) Durumsal tip (örn; iş ortağıyla ilgili, performansla ilgili konular veya stres nedeniyle)
Travma	Penil fraktör Pelvis kırıkları

Tablo 2.7 ED ile ilişkili risk faktörleri

2.5.2. ED ile ilişkili ürolojik faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar AÜSS/BPH'ın ED için bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (67). ED ilişkili ürolojik risk faktörleri tablo 2.8'de özetlenmiştir.

Ürolojik faktör	ED ilişkisi
AÜSS/BPH	AÜSS şiddetine göre hastanın yaş/popülasyon özellikleri: AÜSS/BPH olan ED hastalarında Odds Ratio (OR) 1.52'den 28.7 'ye prevalans %58'den %80'e yükselmiştir
BPH cerrahisi (TURP, lazer, açık, laparoskopik vb.)	Genel olarak cerrahi sonrası ED oranlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır

Kronik prostatit / Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (KP/KPAS)	KP/KPAS hastalarında ED prevalansı %29 saptanmıştır
Ağrılı mesane sendromu / İnterstisyel sistit (AMS/IS)	AMS/IS'li ED hastalarında OR Genel: 1.75 [1.12 - 2.71, 95%CI] Yaş $\geq$ 60: OR = 1.07 [0.41 - 2.81, 95%CI] Yaş 40-59: OR = 1.44 [1.02 - 2.12, 95%CI] Yaş 18-39: OR = 10.40 [2.93 - 36.94, 95%CI]
Prematür Ejakülasyon (PE)	PE hastalarında ED için OR: 3.68 [2.61 - 5.68, 95%CI]
Posterior üretra darlığı için üretroplasti	Üretroplasti sonrası ED için OR: 2.51 [1.82 - 3.45, 95%CI]

Tablo 2.8 ED ile ilişkili ürolojik faktörler

2.5.3. Alt üriner sistem semptomları ve ED ilişkisi

Benign prostat hiperplazisinin (BPH) yol açtığı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve cinsel fonksiyon bozuklukları, yaşlanan erkekte yaygın olarak birlikte izlenmektedir (68). Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu iki klinik durumun etiyolojisinde yaş, obezite, diyabet gibi ortak risk faktörleri bulunmakta, patofizyolojinin benzer mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir (69). Elde edilen epidemiyolojik ve klinik veriler, her iki hastalığın birlikte değerlendirilmesinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Geçmişte ED ve AÜSS ilişkisinin sadece yaşlanma ile sınırlı olduğu düşünülmüş, ancak yapılan çalışmalarda elde edilen verilerle, aralarındaki kompleks ilişki daha iyi anlaşılmıştır.

2.5.4. ED hastasının değerlendirilmesi

İlk olarak hastadan ve partnerinden detaylı anamnez alınmalı ve kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Anamnezde mutlaka şimdiki ve önceki cinsel deneyimleri, emosyonel durumları, semptomların süresi ve şiddetini içermelidir.

Cinsel uyarı sonrası ve sabah ereksiyonlarının rijiditesi ve süresi, ejakulasyon, cinsel isteksizlik ve orgazm problemi olup olmadığı not edilmelidir. Objektif bir değerlendirme için IIEF ve Beck depresyon ölçeği gibi valide edilmiş anketlerden yararlanılmalıdır. Klinik pratikte en çok kullanılan IIEF formunun 5 soruluk kısa versiyonu olan Sexual Health Inventory for Men (SHIM) formudur (Tablo 9).

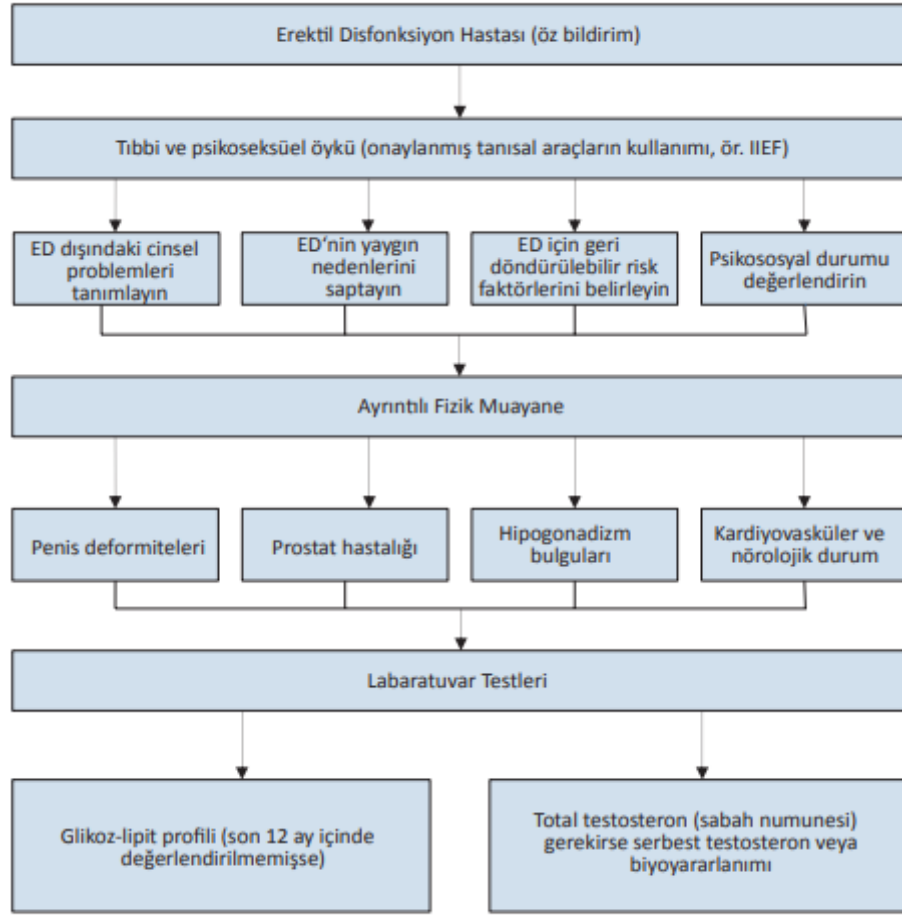
Ad Soyad:		Tarih: / /				
Son 6 ay içerisinde;						Sizin puanınız
1- Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek	
	1	2	3	4	5	
2- Cinsel uyarı ile sertleşme sağladığınızda, bu sertleşme ne sıklıkla içeriye (vajene /hazneye) girmek için yeterliydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
3- Cinsel birleşme öncesinde sağladığınız sertleşmeyi içeriye (vajene/hazneye) girdikten sonra ne sıklıkta sürdürebildiniz?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
4- Cinsel birleşme sırasında, sertliği ilişkinin sonuna kadar sürdürmekte ne derece zorlandınız?	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım	
	1	2	3	4	5	
5- Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
Skor						

	Skor	Kategori
Şiddetli	5-7	1
Orta	8-11	2
Hafif-orta	12-16	3
Hafif	17-21	4
ED yok	22-25	5

ED Kategorisi

Tablo 2.9 IIEF formu örneği

Laboratuvar testleri mutlaka hastanın şikayeti ve risk faktörlerine göre şekillendirilmelidir. Son 12 ay içinde yapılmamışsa mutlaka açlık kan şekeri veya HbA1c düzeyi ve lipid profili çalışılmalıdır. Sabah aç karna serum total testosteron düzeyine bakılmalı, risk faktörlerine göre PSA, LH ve prolaktin seviyeleri değerlendirilmelidir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzuna göre ED hastasının değerlendirme algoritması tablo 2.10'da özetlenmiştir.



Tablo 2.10 ED hastasının değerlendirilmesi (EAU guidelines)

Primer ED (organik hastalık veya psikojenik bozukluğun neden olmadığı), pelvik veya perine travma öyküsü olan, potansiyel olarak küratif revaskülarizasyon ameliyatı veya anjiyoplastiden yarar sağlayabilecek genç hastalar, cerrahi düzeltme gerektirebilecek penil deformiteleri olan hastalar (örn; Peyronie hastalığı, konjenital penil kurvatur), kompleks psikiyatrik veya psikoseksüel bozuklukları olan hastalar, kompleks endokrin bozukluğu olan hastalar, medikolegal nedenler (Örn. penis protez implantasyonu endikasyonu olarak son evredeki ED'nin belgelenmesi, cinsel istismar) hastanın veya partnerinin isteği üzerine spesifik testler yapılabilir. Bu testler noktürnal penil tumsesans ve rijidite değerlendirilmesi, intrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu, penil dinamik dupleks ultrasonografi, penil dinamik infüzyon kavernozometri ve

kavernozografisi ve internal pudental arteriyografi gibi vasküler çalışmalar, bulbokavernoz refleks latensi, sinir ileti çalışmaları gibi nörolojik çalışmalar, endokrinolojik çalışmalar ve uzmanlaşmış psikodiyagnostik değerlendirmeyi içermektedir (70)(71)(72).

2.5.5. Erektıl Disfonksiyon Tedavisi

ED'ye neden olabilecek düzeltilebilen risk faktörlerini belirlemek ve bunları ortadan kaldırmak tedavide ilk seçenektir. Yaşam tarzı değişikliği (diyet, egzersiz, sigaranın bırakılması vb.) ve risk faktörü modifikasyonu önerilmelidir. Hastalara ve partnerlerine eğitim ve danışmanlık desteği sağlanmalıdır. Hastanın ihtiyaç ve beklentileri belirlemeli, karar verme süreci paylaşılmalı, ortak psikososyal ve medikal/fiziksel tedavi önerilmelidir (73)(74).

Medikal tedavide ilk tercih fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir (75). Bunun yanı sıra topikal, intraüretral alprostadi, vakum cihazları ve düşük yoğunluklu şok dalgası tedavisi önerilebilir (76). Tedavi başarısı değerlendirilmeli, yan etki ve hasta memnuniyeti göz önünde bulundurulmalıdır.

Yetersiz tedavi sonucu intrakavernözal ajanlar ve en son aşamada penil protez implantasyonu tedavinin temelini oluşturmaktadır (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prostat kanserini saptamak amacıyla transrektal ultrason kılavuzluğunda on dört kadran prostat biyopsisi yapılmış, erektil disfonksiyona neden olabilecek ek hastalığı, ilaç kullanımı veya anksiyetesi olmayan erkek hastalardaki erektil fonksiyonu değerlendirmek ve gruplar arasında erektil disfonksiyon açısından korelasyon olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapılmıştır.

Kliniğimizde TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılmış, yaşları 45–78 arasında değişen 151 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmanın amacıyla ilgili olarak hastaların medikal, cinsel ve psikososyal hikayeleri incelendi. Düzenli seksüel partneri olmayan, insülin bağımlı diabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi majör ek hastalığı bulunan hastalar, prostat/pelvik cerrahi geçirenler, PDE-5 veya SSRI gibi erektil fonksiyonları etkileyebilecek ilaç ve tütün kullanımı olanlar ve psikiyatrik hastalığı bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Erektil fonksiyon durumu 5 soruluk IIEF anket sonuçlarıyla, anksiyete durumu ise Beck Depresyon Envanteri sonuçlarıyla değerlendirildi. Hastaların serum PSA düzeyi ve TRUS eşliğinde ölçülmüş olan total prostat hacimleri not edildi. Biyopsi sonucu histolojik tümör izlenmeyen hastalar benign, herhangi bir Gleason evresinde tümör saptanan hastalar malign grup olarak adlandırıldı. Malign grup kendi içinde ISUP sınıflamasına göre 5 Gleason Grade grubuna ayrıldı. Nörovasküler demetin komşuluğundaki lateral kadranlarda tümör olanlar ve olmayanlar, korların yarısından azında ve fazlasında tümörü olanlar, biyopsi sonrası perinöral invazyon saptanan ve saptanmayan hastalar gruplara ayrıldı. D'Amico risk sınıflamasına göre malign grup kendi içinde düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında IIEF skoru açısından istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi.

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Mann-Whitney testi kullanıldı. Üç risk grubunun parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Prostat kanseri şüphesiyle 14 kadran TRUS biyopsi alınan ve kronik hastalığı ve ilaç/sigara kullanımı olmayan 151 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 63,9, ortalama PSA düzeyleri 8,6, ortalama TPV'leri 47,6, ortalama Beck skorları 5,1 ve ortalama IIEF-5 skorları 18,7 olarak ölçülmüştür. (Tablo 4.1)

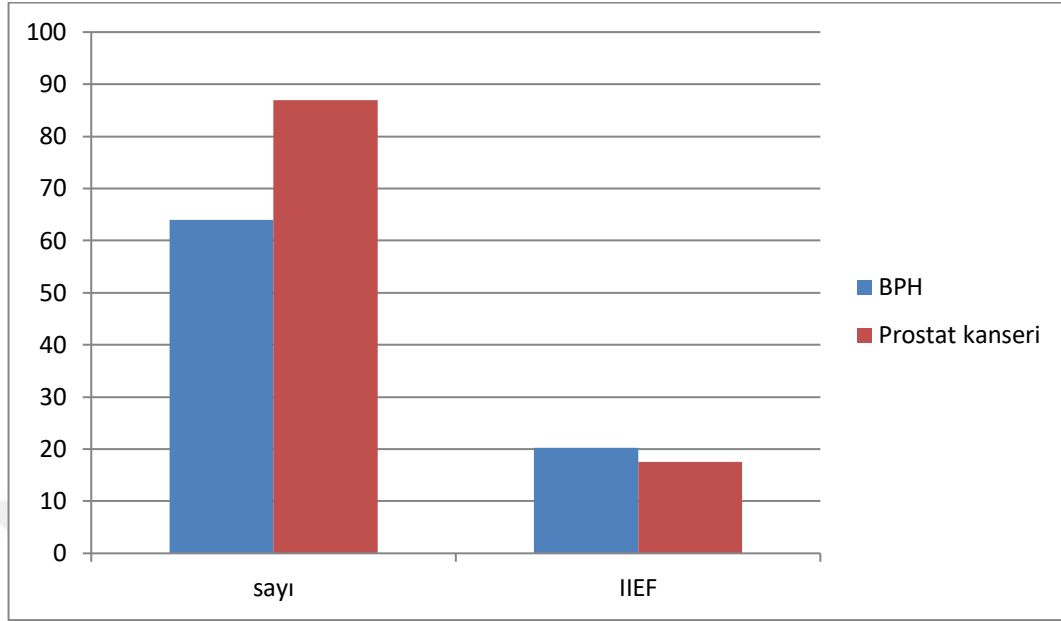
Özellikler	Ortalama	Min/maks
Yaş	63,9±6,4	45.00 – 78.00
PSA	8,6±9,6	2,20 – 88,00
TPV	47,6±21,1	19.00 – 145.00
Beck skoru	5,1±2,5	0.00 – 20.00
IIEF-5	18,7±4,9	5.00 – 25.00

Tablo 4.1 Hastaların demografik verileri

Hastaların 64'üne (%44) BPH, 87'sine (%56) prostat kanseri tanısı konmuştur. BPH tanısı konulan hastaların ortalama IIEF-5 skoru 20,2±4,1, prostat kanseri saptanan hastaların ortalama IIEF-5 skoru 17,6±5,1 olup yapılan Mann-Whitney testine göre iki grup arasında IIEF-5 skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (p=0,003) İki grup arasında yaş, TPV ve Beck skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 4.2)

	Toplam (n=151)	Benign (n=64)	Malign (n=87)	p değeri
Yaş	63,9±6,4	61,6±6,9	65,6±5,5	,074
PSA	8,6±9,6	5,9±3,2	10,5±11,9	,000
TPV	47,6±21,1	48,3±23,5	47,1±19,3	,796
Beck skoru	5,1±2,5	5,7±3,2	4,7±1,6	,055
IIEF-5	18,7±4,9	20,2±4,1	17,6±5,1	,003

Tablo 4.2 Mann-Whitney testine göre BPH ve kanser hastaları arasındaki IIEF skorları

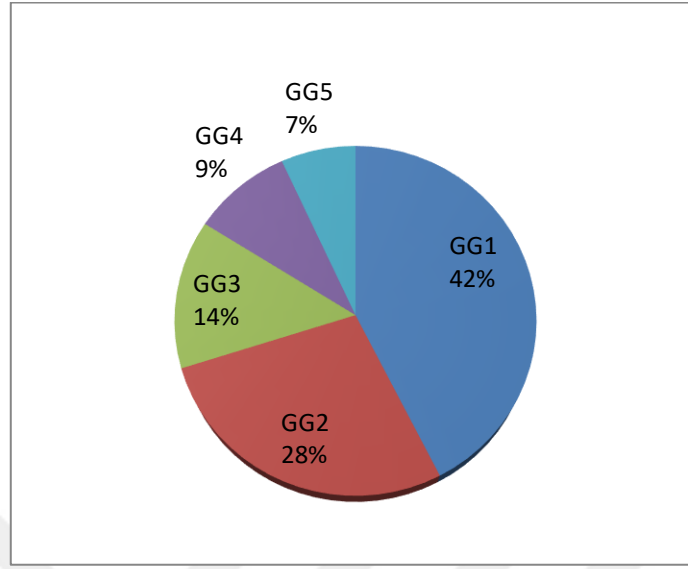


Şekil 4.1 Prostat kanseri olan hastalar ve BPH hastaları arasında IIEF skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır

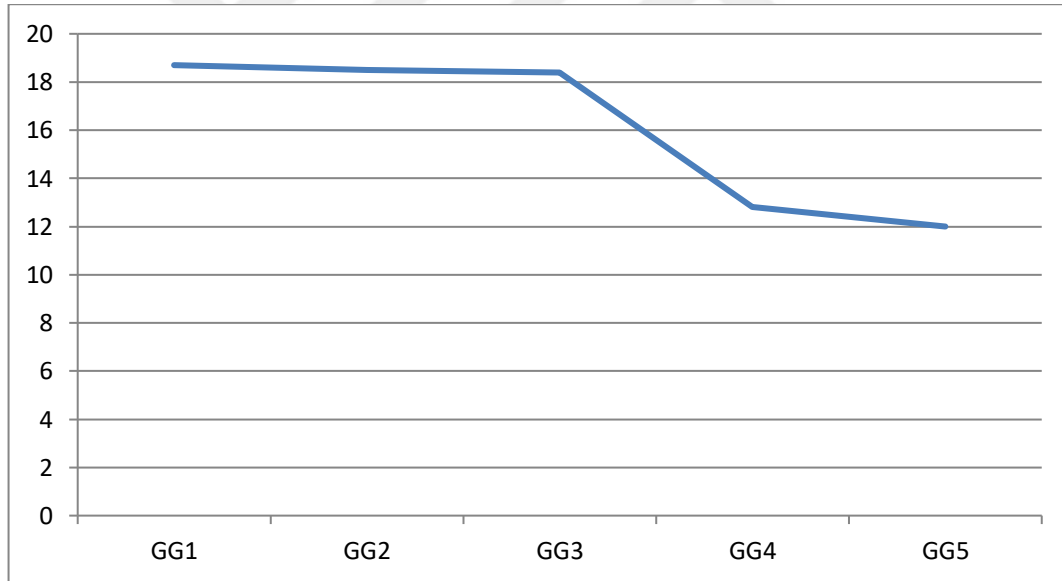
Prostat kanseri saptanan hastaların 37'si ISUP Grade 1, 24'ü ISUP Grade 2, 12'si ISUP Grade 3, 8'i ISUP Grade 4, 6'sı ISUP Grade 5 olarak gruplandırılmıştır. Hastaların ortalama IIEF-5 skorları sırasıyla 18.7, 18.5, 18.4, 12.8 ve 12'dir. (Tablo 4.3)

	Sayı	Yaş	TPV	Beck skoru	IIEF-5
Gg1	37	65,1±5,4	41,5±16,1	4,7±1,6	18,7±4,1
Gg2	24	63,9±4,4	49,1±14,5	4,8±1,9	18,5±5,4
Gg3	12	68,9±5,4	46,8±13,3	4,7±1,5	18,4±3,9
Gg4	8	68±4,9	46,1±10,7	4,5±1,6	12,8±5,4
Gg5	6	65,8±8	45,5±16,4	4,8±1,1	12±6,1

Tablo 4.3 ISUP sınıflamasına göre IIEF skorları



Şekil 4.2 ISUP sınıflamasına göre patoloji sonuçları

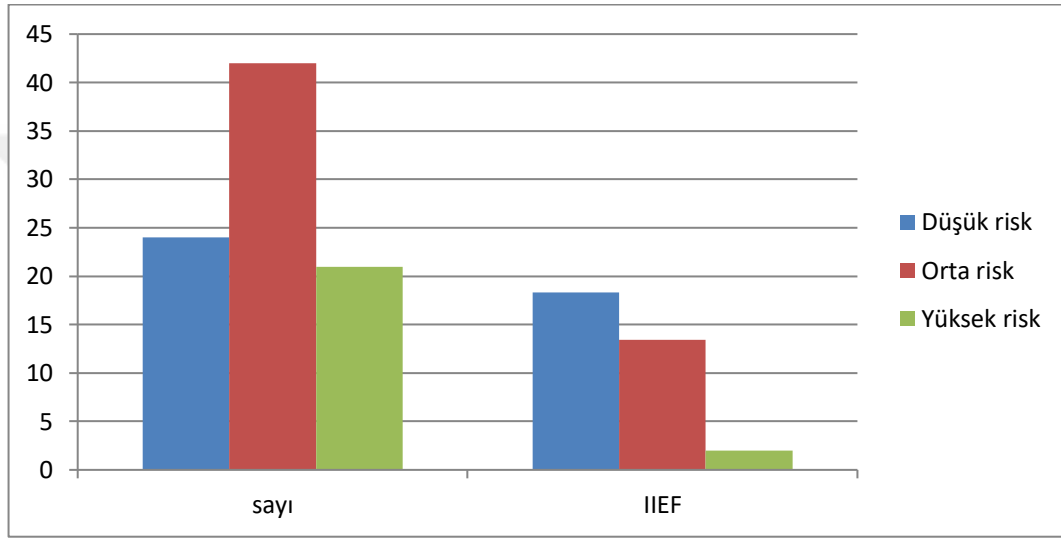


Şekil 4.3 Gleason grade grubu derecesi arttıkça IIEF skorları azalmaktadır

Hastalar D'Amico risk sınıflamasına göre üç gruba ayrılmıştır. Hastaların 24'ü (%27) düşük, 42'si (%48) orta, 21'i (%25) yüksek risk grubundadır. Düşük risk grubundaki hastaların ortalama IIEF skoru 18,3, orta risk grubu 13,4 ve yüksek risk grubu 15,5 olarak hesaplanmıştır. Kruskal-Wallis testine göre üç grup arasında IIEF skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,216) (Tablo 4.4)

	Düşük	Orta	Yüksek
IIEF-5	18,3	13,4	15,5
Asymp.Sig.			,216

Tablo 4.4 Kruskal-Wallis analizine göre D’Amico risk sınıflamasına göre ortalama IIEF skorları



Şekil 4.4 İleri evre hastalıkta ED şiddeti giderek artmaktadır

Hastaların 28’inde (%33) 7 ve düşük sayıda kadranda, 59’unda (%67) 7’den fazla odakta kanser hücrelerine rastlanılmıştır. 7 ve düşük sayıda kadranda tümör olan hastaların ortalama IIEF skoru 17,2, yüksek sayıda tümör olan hastaların ise 18,5 saptanmıştır. 66 hastada (%87) nörovasküler demetle yakın komşuluk gösteren lateral kadrarlarda tümör görülmüştür. 21 hastada ise yapılan TRUS biyopsi sonucu lateral odaklarda tümör izlenememiştir. Prostat lateralinde tümör olan grupta ortalama IIEF skoru 17,8 tümör olmayan grupta ise 17,1 saptanmıştır. 39 (%44) hastada perinöral invazyon bulguları yokken 48 hastada (%56) perinöral invazyon izlenmiştir. Perinöral invazyon bulunmayan hastaların ortalama IIEF skoru 18,4 olup perinöral invazyonlu olguların ortalama IIEF skorları 17’dir. İki grup arasında IIEF skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (p=0,301) (Tablo 4.5)

	Sayı	Yaş	TPV	Beck skoru	IIEF-5
≤7 kor	59	65,7±5,2	45,5±16,4	4,7±1,7	17,2±4,9
>7 kor	28	65,5±6,1	50,5±24,4	4,82±1,6	18,5±5,5
PNİ+	48	65,5±6,5	48,4±15,9	4,6±1,6	17±5,5
PNİ-	39	65,7±4,5	45,6±23	4,8±1,7	18,4±4,6
Asymp.Sig.					,301
Lat +	66	65,9±5,9	47,7±20,5	4,8±1,6	17,8±5,1
Lat -	21	64,5±3,8	45,3±15,3	4,4±1,88	17,1±5,2

Tablo 4.5 Pozitif kor sayısı, PNİ varlığı ve prostat lateralinde tümör varlığı ile ortalama IIEF skorları

5. TARTIŞMA

Nöronal, vasküler, hormonal ve düz kas hücrelerinin koordineli aktivasyonu ile gerçekleşen penil ereksiyonun; tatmin edici seksüel performans için gerekli olan düzeyde gerçekleşmemesi ve/veya sürdürülememesi ED olarak tanımlanır (NIH Consensus Conference, 1993)(78). ED'nin prevalansı ve insidansı ile ilgili dünyanın farklı ülkelerinde yapılmış olan çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir.

ED prevalansı yaşlanma ve konkomitan hastalıklarla artar (79). ED için risk faktörü oluşturan yaş, sigara kullanımı, DM, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve depresyon eş zamanlı olarak kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için de risk faktörü olup KVH'nin benzer patofizyolojik mekanizmalar üzerinden arteriyel tıkanıklıklar, endotelial disfonksiyon ve enflamasyona neden olduğu bildirilmiştir (57)(80)(81). Akut başlangıçlı ED görülen bireylerde daha sonra KVH görülme sıklığı artmıştır. Bu yüzden ED, KVH'a karşı koruyucu önlemler alınabilmesi açısından hastayı ve doktoru uyaran yaşam kurtarıcı öncül belirti olarak kabul edilebilir (82)(83).

En önemli ED risk faktörü olan yaşla birlikte prostat patolojilerinin görülme sıklığı da artmıştır (43)(67)(68)(84)(85). Prostat bezi yaş ilerledikçe büyüme eğilimi gösterir. Prostat, penisi besleyen damarlara ve innervasyondan sorumlu olan sinirlere anatomik olarak oldukça yakın yerleşimlidir. Korpus kavernozumlara kan akışı sağlayan internal pudendal arterin dalları ve aberan damarlar prostatın anteromedialinden geçmektedir. Derin dorsal ven ürogenital diyaframı delerek yüzeysel dal ve sağ ve sol venöz pleksusu oluşturur. Yüzeysel dal anterior prostatik fasyanın dışında, lateral dallar ise prostatın posterolateral sınırında uzanır. Kavernözal sinir ise küçük sinir pleksusları halinde nörovasküler demet olarak adlandırılır ve prostatın posterolateral duvarında yer alır (8)(86) . Büyümüş prostat bezi bu damar ve sinirlerde lokal bası etkisiyle erektil fonksiyon kaybına yol açabilir (87)(88)(89).

Geçmişte erektil disfonksiyon (ED) ve AÜSS ilişkisinin sadece yaşlanma ile sınırlı olduğu düşünülmüş, ancak yapılan çalışmalarda elde edilen verilerle, aralarındaki karmaşık ilişki daha iyi anlaşılmıştır (68). Nitrik oksit yolağı bozukluğu, Rho-kinaz upregülasyonu ve alterne yolların aşırı ekspresyonu, otonomik hiperrefleksi ve pelvik iskemiye bağlı organ disfonksiyonu hem alt üriner sistem semptomları hem de ED'den sorumlu tutulabilir (90)(91)(92)(93)(94). Ayrıca ED tedavisinde kullanılan PDE-5 inhibitörlerinin alt üriner sistem semptomlarının iyileşmesine de katkıda bulunması, her iki patolojinin de ortak patofizyolojiye sahip olabileceğini de desteklemektedir (95). Antunes ve ark. (2008) yaptıkları kohort çalışmasında prostat kanseri için taranan Brezilyalı erkekler arasında prostat volümü 30 cc ve üzeri olanlar ve alt üriner sistem semptomu olanlarda ED oranının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (96). Total prostat volümü arttıkça IIEF'te azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (84)(97). Bunun yanı sıra, BPH etiyolojisinde rol oynayan kronik inflamasyon ve metabolik sendromun da ED nedeni olabileceği gösterilmiştir (98)(99).

Yaşla birlikte insidansı artan diğer bir hastalık da prostat kanseridir. Prostat kanseri erkeklerde en sık saptanan ikinci kanser olup yaşam boyu prostat kanserine yakalanma riski %16,7'dir. Ortalama tanı yaşı 68'dir. Otopsi serilerinde dördüncü dekatta %30, altıncı dekatta %50 ve 85 yaş üzerinde %75 oranında mikroskobik hastalık görülmüştür (12). Bizim çalışmamızda ise prostat kanseri şüphesiyle TRUS biyopsi yapılan 151 hastanın 87'sinde prostat kanseri saptanmış olup kanserli hastaların yaş ortalaması 65,6'dır.

Prostat kanseri gelişiminde çevresel faktörlerin, diyet, yaşam tarzı ve genetik parametrelerin rolü olduğu bilinmektedir (100). Prostat kanseri insidansının artan yaş ile doğru orantılı olarak artması ve altta yatan risk faktörlerinin aynı zamanda ED'ye de yol açması, her iki patolojinin bir arada görülebileceğini düşündürülebilir (101). Bu da prostat kanseri için seçilecek tedavinin planlanmasında, hastaların tedavi öncesi daha doğru

bilgilendirilmesinde ve penil rehabilitasyon tedavilerinin hangi hasta grubuna ve ne zaman verileceği konusunda önem arz etmektedir.

Çalışmamızda 151 hastanın 64'üne (%44) BPH, 87'sine (%56) prostat kanseri tanısı konmuştur. BPH tanısı konulan hastaların ortalama IIEF-5 skoru $20,2 \pm 4,1$, prostat kanseri saptanan hastaların ortalama IIEF-5 skoru $17,6 \pm 5,1$ olup iki grup arasında IIEF-5 skorları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,003$)

Bianco ve ark. (2009) prostat kanseri için taranan hastalarda %28 oranında ED bulunduğunu bildirmiştir (102). Başka bir çalışmada, TRUS biyopsi yapılan 1128 hastanın %32,7'sinde prostat kanseri tanısı konmuş ve hastaların yarısından fazlasında tedavi öncesi herhangi bir derecede ED olduğu gösterilmiştir (103). Ong ve ark. (2015) yayınladıkları çalışmada lokalize prostat kanserli hastaların %52'sinde tedavi öncesi ED'si olduğunu öne sürmüştür (104). Ancak prostat biyopsisi sonrası kanser saptanan çoğu hastada, hastalık stresinin neden olduğu anksiyeteye bağlı ED de görülebileceğinden bu oranlar normalden daha yüksek bulunmuş olabilir. Bu nedenle çalışmamızda, IIEF-5 formu tanı konmadan önce doldurulmuş ve böylece anksiyeteye bağlı psikojenik ED bertaraf edilmiştir.

Seksüel aktivitenin prostat karsinogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Artmış ejakülasyon sıklığı ile prostat kanseri gelişme riski arasında ters orantı bulunmuştur (105). Hipogonadizm gibi düşük androjen düzeyi olan hastaları prostat kanseri açısından yüksek riskli olarak tanımlayan çalışmalar mevcuttur (106). Başka bir çalışmada ED'li hastalarda PDE-5 inhibitörü kullananlarda, kullanmayanlara göre daha az prostat kanser riski olduğu bildirilmiştir (107). Lin ve ark. (2007) ED'un yaş, komorbidite ve çevresel faktörlerden bağımsız olarak yüksek prostat kanseri insidansı ile ilişkili olduğunu ve ED'nin prostat kanserinin ilk belirtilerinden biri olabileceğini öne sürmüştür (108). Ancak literatürde prostat kanserinin tek başına ED nedeni olabileceğine dair yeterli kanıt bulunamamıştır

Çalışmamızda prostat kanseri tanısı koyduğumuz hastalarda Gleason grade grup derecesi arttıkça erektil fonksiyonda azalma olduğu gösterilmiştir. Beş grup

arasındaki ortalama IIEF skorları sırasıyla 18,8, 18,5, 18,4, 12,9 ve 12 olarak ölçülmüştür. Hasta sayılarının homojen dağılmaması ve ileri evre hastaların yaş ortalamaları yüksek olması nedeniyle hastalar D'Amico risk sınıflamasına göre üç gruba ayrılmıştır. Düşük risk grubundaki hastaların ortalama IIEF skoru 18,3, orta risk grubu 13,4 ve yüksek risk grubu 15,5 olarak hesaplanmıştır. Düşük veya orta derecede prostat kanserine sahip olan hastalar arasında IIEF skorları arasında anlamlı farklılık bulunmazken, yüksek Gleason grade grubuna dahil olan ya da lokal ileri evre prostat kanseri olan hastalarda ED oranı daha fazla bulunmuştur. Zapata ve ark. (2017) ABD'de 448 hastaya yapılan biyopsi sonucunda prostat kanseri saptanan hastalarda benign olanlara kıyasla daha fazla ED bulunduğunu, düşük ve orta riskli hastaların arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını ancak yüksek riskli hastalarda daha fazla ED olduğunu bildirmişlerdir (109). Yüksek Gleason skoru ile ED şiddeti arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Agresif seyirli prostat kanserlerinin altta yatan kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sigara kullanımı ve kötü beslenme ile ilişkili olması bunu desteklemektedir (110).

Çalışmamızda daha önceki yayınlarda karşılaşmadığımız ED ile perinöral invazyon varlığı, pozitif kor sayısı ve prostat lateral sınırında tümör olup olmadığı arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Perinöral invazyonun ekstraprostatik yayılımın bir göstergesi olduğu ve tedavi sonrası nükste en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edildiği bilinmektedir. Prostat bezinin nörovasküler demet ile olan yakın anatomik ilişkisi ve prostat kanserinin düşük erektile fonksiyonla ilişkili olması, perinöral invazyon varlığının ED'nin temel sebeplerinden biri olabileceğini akla getirmektedir. Bazı onkolojik cerrahlar, biyopsi sonucunda perinöral invazyon varlığında, o tarafta sinir korumanın cerrahi sınır pozitifliği ve tedavi sonrası nüksü önemli ölçüde arttırdığını öne sürmektedir (23). Ancak radikal prostatektomi tekniklerinin gelişmesiyle perinöral invazyon bulunan vakalarda sinir koruyucu prosedürün cerrahi sınır pozitifliği veya nükste etkisi olmadığını savunan cerrahlar da mevcuttur (111)(112). Yaptığımız çalışmada 39 (%44) hastada perinöral invazyon bulguları yokken 48 hastada (%56) perinöral invazyon izlenmiştir. Perinöral invazyon bulunmayan hastaların

ortalama IIEF skoru 18,4 olup perinöral invazyonlu olguların ortalama IIEF skorları 17'dir. Perinöral invazyonlu hastaların genellikle daha ileri evre hastalığının olması, daha düşük IIEF skorlarına sahip olmalarını açıklayabilir. Ancak iki grup arasında IIEF skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ($p=0,301$) Yine yaptığımız analizde TRUS biyopsi sonrası 7 ve daha az kadranda tümör olan ve prostat lateral sınırında tümör olmayan hastalarda IIEF skorları daha düşük bulunmuş olup bu durum hipotezimizle ters düşmektedir. Bu da prostat kanseriyle artan ED insidansının kanser yoğunluğu, tümör lokalizasyonu ve perinöral invazyondan bağımsız olduğu söylenebilir.

Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada prostat kanseri ve ED ilişkisi ortaya konmuştur. Prostat kanserinin ED için yaş, komorbid hastalıklar, metabolik sendrom, sigara kullanımı ve anksiyeteden bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca ileri evrelerde ED şiddetinin, lokalize hastalığa kıyasla giderek arttığı dikkat çekmektedir. Ancak kanserin histopatolojik davranışından daha ziyade, kanserin ortaya çıkmasında rol oynayan çevresel, metabolik ve genetik faktörlerin ED için de risk faktörü olması, iki patolojinin birbiriyle olan ilişkisinin temel nedeni olabileceği söylenebilir.

Son olarak çalışmanın retrospektif olması, hastalara beş soruluk kısa IIEF formu verilmiş olması, seksüel aktivite hikayesinin detaylı alınmamış olması, biyopsi sonucuyla gerçek patolojinin birbiriyle uyumsuz olma ihtimali ve hipogonadizmi ekarte ettirmek için serum testosteron düzeyi bakılmamış olması çalışmanın kısıtlayıcı faktörleri olarak değerlendirilebilir. Verilerin daha fazla hasta grubuyla prospektif olarak değerlendirmesi, tartışmalı bulguların giderilmesine olanak sağlayabilir.

6. ÖZET

Transrektal Ultrasonografi Kılavuzluğunda Standart On Dört Kadran Prostat Biyopsisi Yapılan Hastalarda Patoloji Sonuçları İle Erektıl Disfonksiyonun Olası Korelasyonunun Araştırılması

Erektıl disfonksiyon (ED), tatmin edici bir cinsel aktiviteye için gerekli olan ereksiyonun sağlanamaması ya da sağlansa bile devam ettirilememesidir. ED etyolojisinde ileri yaş, obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, anksiyete bozuklukları ve sigara kullanımı gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bunların yanı sıra ED, prostat bezi hastalıkları ve alt üriner sistem semptomlarıyla sıklıkla birliktelik göstermektedir.

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konan ikinci kanser olup prostat spesifik antijen (PSA) taramalarının yaygınlaşmasıyla insidansı giderek artmaktadır. Prostat kanser tedavisinin erektıl fonksiyon üzerinde olumsuz etkileri iyi bilinmekle beraber hastaların büyük çoğunluğunda tanı anında herhangi bir derecede ED olduğu bildirilmiştir. Her iki hastalığın ortak çevresel risk faktörlerine bağlı gelişebileceği düşünülmüş olup prostat kanserinin ED için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair net bir veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; ED için herhangi bir risk faktörü bulunmayan hastalarda transrektal ultrason kılavuzluğunda (TRUS) yapılan biyopsi sonucu prostat kanseri saptanma oranlarını karşılaştırmaktır. Çalışmaya ek komorbiditesi olmayan, anksiyete bozukluğu veya majör depresyon öyküsü bulunmayan ve tütün kullanımı olmayan 151 hasta dahil edilmiştir.

Prostat kanseri saptanmayan 64 hastanın IIEF-5 skor ortalaması 20,2, kanser saptanan 87 hastanın ortalama IIEF-5 skoru 17,6 olarak saptanmış ve her iki grup arasında ED açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,003$). Gleason skoru arttıkça erektıl fonksiyonda azalma saptanmıştır.

Perinöral invazyon varlığı, pozitif kor sayısı ve kanser lokalizasyonu açısından ED arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Eretil disfonksiyon, prostat kanseri, Gleason skoru



8.ABSTRACT

Possible Corelation Between Erectile Dysfonction and Pathology Results of Patients Performed with Standart Fourteen-Core Transrectal Ultrasonography Guided Prostate Biopsy

Erectile dysfunction (ED) is the inability to achieve and maintain an erection sufficient for satisfactory sexual intercourse. Aetiology of ED includes ageing, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, anxiety disorder and depression and smoking. However, ED is commonly associated with prostate gland pathologies and lower urinary tract symptoms.

Prostate cancer is the second most diagnosed cancer in men, that incidence increases every year with prostate spesific antigen (PSA) screenings. Negative effects of prostate cancer treatment on erectile function is well known, however, most of patients have some degree of ED during diagnosis. It is considered that both diseases arise from common aetiological risk factors but there is lack of evidence which prostate cancer is an independent risk factor for ED.

Purpose of this study; to compare erectile function and prostate cancer detected in transrectal ultrasonography (TRUS) guided biopsy in men without any risk factor of ED. 151 men without comorbidities, anxiety or major depression and usage of smoking included for study.

Mean IIEF-5 score of 64 patients without cancer was 20,2, mean IIEF-5 score was 17,6 for 87 patients in prostate cancer group and there was a statistically significance with both groups ($p=0,003$). There was a negative corelation with Gleason scores and erectile functions. However, there was no statistically significance with presence of perineural invasion, number of positive cores and tumor localisation and ED.

Key words: Erectile dysfunction, prostate cancer, Gleason score

8. KAYNAKLAR

1. Çelik S, Bilge O. Prostat anatomisi : yeni konseptler Prostat Kanseri : Güncel Durum. (1):1–80.
2. Selman SH. The McNeal prostate: A review. Urology [Internet]. 2011;78(6):1224–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2011.07.1395>
3. Engert Z, Vegh A, Kovacs J. The zonal anatomy of the prostate. Magy Urol. 1993;5(4):317–25.
4. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988 Aug;12(8):619–33.
5. Bugrul F, Abali ZY, Kirkgoz T, Cerit KK, Canmemis A, Turan S, et al. Persistent Müllerian Duct Syndrome: A Rare but Important Etiology of Inguinal Hernia and Cryptorchidism. Sex Dev. 2020;13(5–6):264–70.
6. Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. Clin Anat. 2003 Mar;16(2):119–30.
7. Mauroy B, Demondion X, Drizenko A, Goullet E, Bonnal J-L, Biserte J, et al. The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques. Surg Radiol Anat. 2003 Apr;25(1):6–15.
8. Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. BJU Int. 2004 Nov;94(7):1071–6.
9. Jr S, Lipshultz L. Management of Male Infertility. Sci World J. 2004 Aug 4;4.
10. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(22):9575–8.

11. Zorlu F, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate Cancer Incidence in Turkey : An Epidemiological Study. 2014;15:9125–30.
12. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J cancer*. 2015 Oct;137(7):1749–57.
13. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):906–13.
14. Kaaks R, Lukanova A, Rinaldi S, Biessy C, Söderberg S, Olsson T, et al. Interrelationships between plasma testosterone, SHBG, IGF-I, insulin and leptin in prostate cancer cases and controls. *Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ*. 2003 Aug;12(4):309–15.
15. Wilson KM, Mucci LA. Diet and Lifestyle in Prostate Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1210:1–27.
16. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2008 Jan;101(1):5–10.
17. Oesterling JE. Prostate-specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. *J Cell Biochem Suppl*. 1992;16H:31–43.
18. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2018 Mar;102(2):199–214.
19. Yeldir N, Yildiz E, Dünder G. Gleason Score Correlation Between Prostate Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Materials. *Turk Patoloji Derg*. 2019;35(3):185–92.
20. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Aug;44(8):e87–99.

21. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider JR, Gerke TA, Finn S, et al. Perineural Invasion and Risk of Lethal Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2017 May;26(5):719–26.
22. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer*. 2007 Jan;109(1):13–24.
23. Shah O, Robbins DA, Melamed J, Lepor H. The New York University nerve sparing algorithm decreases the rate of positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2147–52.
24. Maru N, Ohori M, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*. 2001 Aug;32(8):828–33.
25. Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, Trock B, Walsh PC, Epstein JI. Prediction of extraprostatic extension in the neurovascular bundle based on prostate needle biopsy pathology, serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *J Urol*. 2005 Feb;173(2):450–3.
26. Algarra R, Zudaire B, Tienza A, Velis JM, Rincón A, Pascual I, et al. Optimizing D'Amico risk groups in radical prostatectomy through the addition of magnetic resonance imaging data. *Actas Urol Esp*. 2014 Nov;38(9):594–9.
27. Chicharro RV, Parrilla RB. [Review and update of the anatomy of the penis]. *Arch Esp Urol*. 2010 Oct;63(8):575–80.
28. Yiee JH, Baskin LS. Penile embryology and anatomy. *ScientificWorldJournal*. 2010 Jun;10:1174–9.
29. del Pozo-Jiménez G, Jara Rascón J, Aragón Chamizo J, Blaha I, Hernández

- Fernández C, Lledó García E. [Anatomy and vascularization on the male urethra and penis]. *Arch Esp Urol*. 2014;67(1):5–11.
30. Moscovici J, Galinier P, Hammoudi S, Lefebvre D, Juricic M, Vaysse P. Contribution to the study of the venous vasculature of the penis. *Surg Radiol Anat*. 1999;21(3):193–9.
 31. McConnell J, Benson GS, Schmidt WA. The vasculature of the human penis: a reexamination of the morphological basis for the polster theory of erection. *Anat Rec*. 1982 Aug;203(4):475–84.
 32. Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. *J Sex Med*. 2011 Oct;8 Suppl 4:310–5.
 33. Kaneko S, Bradley WE. Penile electrodiagnosis: penile peripheral innervation. *Urology*. 1987 Sep;30(3):210–2.
 34. El-Sakka AI, Lue TF. Physiology of penile erection. *ScientificWorldJournal*. 2004 Jun;4 Suppl 1:128–34.
 35. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2005 Nov;32(4):379–95, v.
 36. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol*. 1989 Feb;141(2):437–43.
 37. Ralph DJ. Normal erectile function. *Clin Cornerstone*. 2005;7(1):13–8.
 38. Toksoz S. Sexual Rehabilitation of Patients with Spinal Cord Injury. *J Spine*. 2016;01(S7):6–8.
 39. Wagner G, Gerstenberg T, Levin RJ. Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis: a new diagnostic method? *J Urol*. 1989 Sep;142(3):723–5.
 40. Marson L, CC C 3rd. Central Nervous System Innervation of the Penis,

Prostate, and Perineal Muscles: A Transneuronal Tracing Study. *Mol Urol*. 1999;3(2):43–50.

41. Stoléru S, Grégoire MC, Gérard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav*. 1999 Feb;28(1):1–21.
42. Everaert K, de Waard WIQ, Van Hoof T, Kiekens C, Mulliez T, D'herde C. Neuroanatomy and neurophysiology related to sexual dysfunction in male neurogenic patients with lesions to the spinal cord or peripheral nerves. *Spinal Cord*. 2010 Mar;48(3):182–91.
43. Costabile RA, Steers WD. How Can We Best Characterize the Relationship Between Erectile Dysfunction and Benign Prostatic Hyperplasia ? 2006;676–81.
44. Hedlund H, Andersson KE. Comparison of the responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol*. 1985 Mar;5(1):81–8.
45. Adaikan PG, Karim SM. Adrenoceptors in the human penis. *J Auton Pharmacol*. 1981 Jun;1(3):199–203.
46. Draznin MB, Rapoport RM, Murad F. Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. *Int J Biochem*. 1986;18(10):917–28.
47. Cellek S, Kasakov L, Moncada S. Inhibition of nitrenergic relaxations by a selective inhibitor of the soluble guanylate cyclase. *Br J Pharmacol*. 1996 May;118(1):137–40.
48. Himpens B, Missiaen L, Casteels R. Ca²⁺ homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res*. 1995;32(4):207–19.
49. Christ GJ, Spray DC, Brink PR. Characterization of K currents in cultured

- human corporal smooth muscle cells. *J Androl.* 1993;14(5):319–28.
50. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994 Jan;151(1):54–61.
 51. Corona G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, Maggi M, O'Neill TW, et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med.* 2010 Apr;7(4 Pt 1):1362–80.
 52. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):460–3.
 53. Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med.* 2006 Jan;166(2):207–12.
 54. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):217–21.
 55. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function--a systematic analysis. *Int J Clin Pract.* 2011 Mar;65(3):289–98.
 56. Guo W, Liao C, Zou Y, Li F, Li T, Zhou Q, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med.* 2010 Aug;7(8):2805–16.
 57. Jackson G, Boon N, Eardley I, Kirby M, Dean J, Hackett G, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract.* 2010 Jun;64(7):848–57.

58. Crafa A, Cannarella R, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE. Is There an Association Between Vitamin D Deficiency and Erectile Dysfunction? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 May;12(5).
59. Liu Q, Zhang Y, Wang J, Li S, Cheng Y, Guo J, et al. Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2018 Aug;15(8):1073–82.
60. Lew-Starowicz M, Gianotten WL. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:357–70.
61. Veryugina NI, Lyashenko EA, Gankina OA. [Erectile dysfunction in Parkinson's disease]. *Zhurnal Nevrol i psikhiatrii Im SS Korsakova*. 2019;119(9. Vyp. 2):51–5.
62. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai Y-T, Kim NN, Paick J-S, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010 Jan;7(1 Pt 2):445–75.
63. Tsametis CP, Isidori AM. Testosterone replacement therapy: For whom, when and how? *Metabolism*. 2018 Sep;86:69–78.
64. Capogrosso P, Pozzi E, Pietro, Celentano V, Sanchez-Salas R, Salonia A. Erectile Recovery After Radical Pelvic Surgery: Methodological Challenges and Recommendations for Data Reporting. *J Sex Med*. 2020 Jan;17(1):7–16.
65. Robinson JW, Dufour MS, Fung TS. Erectile functioning of men treated for prostate carcinoma. *Cancer*. 1997 Feb;79(3):538–44.
66. Zhou JT, Fang DM, Xia S, Li T, Liu RL. The incidence proportion of erectile dysfunction in patients treated with cryotherapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2019 Sep;21(9):1152–8.

67. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract.* 2013 Jan;67(1):32–45.
68. Şirin OH, Kendirci PM. Alt üriner sistem semptomları-erektil disfonksiyon ilişkisi ; epidemiyoloji , patofizyoloji ve klinik bağlantılar. (9):163–8.
69. Paick SH, Meehan A, Lee M, Penson DF, Wessells H. THE RELATIONSHIP AMONG LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS , PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND ERECTILE DYSFUNCTION IN MEN WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA : RESULTS FROM THE PROSCAR LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY STUDY. 2005;173(March):903–7.
70. Seftel AD, Mohammed MA, Althof SE. Erectile dysfunction: etiology, evaluation, and treatment options. *Med Clin North Am.* 2004 Mar;88(2):387–416, xi.
71. Albersen M, Mwamukonda KB, Shindel AW, Lue TF. Evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Med Clin North Am.* 2011 Jan;95(1):201–12.
72. Papagiannopoulos D, Khare N, Nehra A. Evaluation of young men with organic erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2015;17(1):11–6.
73. Allen MS. Physical activity as an adjunct treatment for erectile dysfunction. *Nat Rev Urol.* 2019 Sep;16(9):553–62.
74. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am.* 2001 May;28(2):269–78.
75. Fode M, Jensen CFS, Østergren PB. Sildenafil in postprostatectomy erectile dysfunction (perspective). *Int J Impot Res.* 2019 Mar;31(2):61–4.
76. Yap RL, McVary KT. Topical agents and erectile dysfunction: is there a

place? *Curr Urol Rep*. 2002 Dec;3(6):471–6.

77. Chevallier D, Faix A, Bettocchi C, Djinoovic R, Ralph D. [Penile prosthesis in the treatment of erectile dysfunction: updates in 2020]. *Rev Med Suisse*. 2020 Mar;16(686):525–30.
78. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993 Jul;270(1):83–90.
79. Wespes E. Erectile dysfunction in the ageing man. *Curr Opin Urol*. 2000 Nov;10(6):625–8.
80. Miner M, Parish SJ, Billups KL, Paulos M, Sigman M, Blaha MJ. Erectile Dysfunction and Subclinical Cardiovascular Disease. *Sex Med Rev*. 2019 Jul;7(3):455–63.
81. Orimoloye OA, Feldman DI, Blaha MJ. Erectile dysfunction links to cardiovascular disease-defining the clinical value. *Trends Cardiovasc Med*. 2019 Nov;29(8):458–65.
82. Pastuszak AW, Hyman DA, Yadav N, Godoy G, Lipshultz LI, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction as a marker for cardiovascular disease diagnosis and intervention: a cost analysis. *J Sex Med*. 2015 Apr;12(4):975–84.
83. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the “tip of the iceberg” of a systemic vascular disorder? Vol. 44, *European urology*. Switzerland; 2003. p. 352–4.
84. Qalawena MM, Al-shatouri MA, Motawaa MA, El-sakka AI. Association Between Prostate Zonal Volume and Erectile Dysfunction in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia. *Sex Med [Internet]*. 2020;8(2):205–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.01.008>
85. Glina S, Placco F, Glina A. Pathogenic mechanisms linking benign prostatic hyperplasia , lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. 2013;211–8.

86. MacLennan GT. Hinman's Atlas of UroSurgical Anatomy E-Book. Elsevier Health Sciences; 2012.
87. Green JS, Holden ST, Bose P, George DP, Bowsher WG. An investigation into the relationship between prostate size, peak urinary flow rate and male erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2001 Dec;13(6):322–5.
88. Corona G, Gacci M, Maseroli E, Rastrelli G, Vignozzi L, Sforza A, et al. Clinical correlates of enlarged prostate size in subjects with sexual dysfunction. *Asian J Androl*. 2014;16(5):767–73.
89. Kimura M, Ban L. Source of Funding: 2011;185(4):2011.
90. McVary KT, McKenna KE. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep*. 2004 Aug;5(4):251–7.
91. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, Disanto ME. Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via Rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Oct;289(4):R1124-30.
92. Rajasekaran M, White S, Baquir A, Wilkes N. Rho-kinase inhibition improves erectile function in aging male Brown-Norway rats. *J Androl*. 2005;26(2):182–8.
93. Golomb E, Rosenzweig N, Eilam R, Abramovici A. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl*. 2000;21(1):58–64.
94. Azadzoi KM, Master TA, Siroky MB. Effect of chronic ischemia on constitutive and inducible nitric oxide synthase expression in erectile tissue. *J Androl*. 2004;25(3):382–8.
95. Glina S, Roehrborn CG, Esen A, Plekhanov A, Sorsaburu S, Hennes C, et al. Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and

- prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tadalafil coadministered with finasteride. *J Sex Med.* 2015 Jan;12(1):129–38.
96. Antunes AA, Srougi M, Vicentini F, Paranhos M, Freire GC. The Role of BPH , Lower Urinary Tract Symptoms , and PSA Levels. 2008;1702–7.
 97. Kardasevic A, Milicevic S. The Correlation Between Prostate Volume in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in Relation to Erectile Dysfunction. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina).* 2016 Dec;70(6):449–52.
 98. Kasturi S, Russell S, McVary KT. Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep.* 2006 Jul;7(4):288–92.
 99. Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G, Koyuncu H, Gokkaya S, Memis A. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2007 Jan;51(1):196–9.
 100. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Dec;8(12).
 101. Walz J, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, Jeldres C, Valiquette L, et al. ORIGINAL RESEARCH—ERECTILE DYSFUNCTION Baseline Prevalence of Erectile Dysfunction in a Prostate Cancer Screening Population. 2008;428–35.
 102. Bianco FJ, Mchone BR, Wagner K, King A, Burgess J, Patierno S, et al. Screened for Prostate Cancer. URL [Internet]. 2009;74(1):89–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2008.03.036>
 103. Article O. *Actas Urológicas Españolas* The impact of transrectal prostate biopsy on erectile function &. *Actas Urológicas Españolas* (English

Ed [Internet]. 2016;40(7):453–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuroe.2016.06.007>

104. Ong WL, Mclachlan H, Millar JL. Prevalence of Baseline Erectile Dysfunction (ED) in an Australian Cohort of Men with Localized Prostate Cancer. *J Sex Med* [Internet]. 2015;12(5):1267–74. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12867>
105. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA*. 2004 Apr;291(13):1578–86.
106. Radko M, Syryło T, Zieliński H. [Hypogonadism in patients with testicular tumors and prostate cancer]. *Wiad Lek*. 2017;70(1):81–4.
107. Wu Y, Qu X, Wang Y, Xia J, Gu Y, Qian Q, et al. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibitors on prostate cancer risk and biochemical recurrence after prostate cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2019 Mar;51(2):e13198.
108. Lin W, Chang Y, Lin C, Kao C, Wu H. Erectile dysfunction and the risk of prostate cancer. 2017;8(32):52690–8.
109. Zapata DF, Howard LE, Frank J, Simon RM, Hoyo C, Grant DJ, et al. The association between sexual function and prostate cancer risk in US veterans. *Asian J Androl*. 2017;19(2):191–5.
110. Jeong CW, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Preoperative erectile function and the pathologic features of prostate cancer. *Int Braz J Urol*. 2015;41(2):265–73.
111. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int*. 2010 Jun;105(11):1510–3.

112. Dell'Atti L. Prognostic significance of perineural invasion in patients who underwent radical prostatectomy for localized prostate cancer. J BUON. 2016;21(5):1219–23.

