

Nörolojik hastalıklar ve erektil disfonksiyon

Doç. Dr. Fikret Erdemir
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Erektil disfonksiyon (ED), bir erkeğin en az altı ay süreyle cinsel performansa yetebilecek derecede bir penis ereksiyonu sağlayamama veya devam ettirememesi durumu olarak tanımlanmaktadır (1). Prevalansı 40-70 yaş arasında %30-52 olup 70 yaş üzerinde %80'lere kadar ulaştığı bildirilmektedir. Ülkemizde, yapılan toplum tabanlı bir araştırmada, ED'nin prevalansı %69.2 olarak bulunmuş olup bunun %33.2'si hafif, %27.5'i orta derecede ve %8.5'i de şiddetli ED olarak bildirilmiştir (2). Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması bulgularına (MMAS) göre ise 40-70 yaş arası erkeklerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve şiddetli ED'de %10 olarak bulunmuştur (3).

İnsan vücudundaki bütün fonksiyonlar gibi cinsel fonksiyonların kontrolü de santral sinir sistemi tarafından yapılmaktadır. Hipotalamusun medial preoptik alanı (MPOA) başta olmak üzere genital bölgenin duyu liflerinin sonlandığı parasagittal bölge, temporal bölge, frontal alan ve rinensefalonun santral sinir sisteminde cinsel işlevler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, ereksiyonun devamlılığının temporal korteks, inferior frontal girus, insula ve medial amigdal nükleus ile bağlantılı olduğu da bildirilmiştir (4,5) Bu merkezler, dopamin, monoamin sistemi, gama aminobutirik asit (GABA), oksitosin ve prolaktin gibi pek çok nöroendokrin yapılar tarafından kontrol edilmekte ve etkilenmektedirler (4,5). Çeşitli patolojiler, doğrudan, beyindeki bu merkezleri etkileyebileceği gibi bu merkezlerle ilgili yolları da bloke edebilmektedir. Ereksiyonda yer alan santral sinir sistemi dışında, penisteki innervasyonun otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duysal ve motor) olduğu, pelvik parasempatik sinirler, hipogastrik sempatik sinirler ve somatik pudendal sinirler tarafından düzenlendiği bilinmektedir (6) Sempatik ve parasempatik sinirler kavernoza sinirler ile ilişkili iken somatik sinirler temelde penil sensöriyel ile bulbokavernöz ya da iskiokavernöz kasların kontraksiyonu ile ilişkilidir. Santral, hormonal ve periferik faktörlerin etkisiyle gerçekleşen ereksiyonda

temel olay cinsel uyarı sonrası korpus kavernoza'daki düz kas elemanlarının relaksasyonunu takiben sinüzoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır. Buna göre sakral spinal kordun 2. ve 4. segmentlerindeki intermediolateral kolumnada bulunan preganglionik nöronlardan gelen parasempatik uyarılar ile kavernoza sinir uçlarındaki uyarı neticesinde nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) ortaya çıkmasını takiben L-arjinininden lipofilik nitrik oksit (NO) oluşur. Oluşan bu NO kavernoza düz kas hücresi içine girerek siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine aracılık eder. cGMP, düz kas hücresinde değişik mekanizmalarla Ca^{+2} düzeyini azaltır ve kavernoza düz kasın gevşemesini sağlayarak ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. Genişleyen sinüzoidler ile tunika albuginea arasında küçük venüllerin kompresyonu, venöz akışın azalmasına dolayısıyla kanın korpus kavernoza içinde tutulmasına neden olur. Ereksiyon mekanizmasında çok sayıda nörotransmitterin görev aldığı ve yukarıda belirtilen mekanizmaların herhangi bir aşamasındaki aksaklığın erektil işlev bozukluğu ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (7-9). Literatürde psikojenik, refleks ve noktürnal olmak üzere 3 ereksiyon şeklinin olduğu belirtilmektedir. Psikojenik ereksiyonlar görsel, işitsel, kokusal, rüyalar ve hatıralar gibi uyarılarla olmaktadır. Refleks ereksiyon, kutanöz stimülasyon ile ilişkili olup intakt sakral kord ve özellikle intermediolateral hücrelerin normal işleyişini gerektirmektedir. Bu arada, bulbokavernöz reflekslerin varlığının intakt sakral refleksi gösterdiği ve bu durumun refleks ereksiyonların geleceğini öngörmede önemli olduğunu belirtmek gerekmektedir (10-12). Spinal kordda erektil fonksiyonla ilişkili olarak psikojenik ereksiyondan sorumlu yapılar sempatik (T10-L2) iken temel refleksojenik ereksiyondan sorumlu yapılar parasempatiktir. Bundan başka, Onuf nükleusu ile somatik sinir yapıları (S2-S4) rijid ereksiyon için gerekli iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslarla penil sensitiviteye

katkıda bulunurlar. Genel olarak, T11 ve üzerinde üst motor nöron lezyonu (ÜMNL) olan erkeklerde (Suprasakral spinal lezyonu olan olgular) refleks ereksiyonlar olurken psikojenik ereksiyonlar olmamakta buna karşılık komplet alt motor nöron hasarı olanlarda ise refleks ereksiyon olmayıp psikojenik ereksiyonlar olmaktadır. Bu durum, korunan fiberlerin oranına da bağlıdır (13,14). Nöktürnal ereksiyonlar ise hızlı göz hareketlerinin (REM) olduğu dönemde görülmektedir ve mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır. Ereksiyonun hormonal faktörler, vasküler yapılar, periferik ve santral mediatörler ile sinir sisteminin görev yaptığı kompleks bir bütünlüğün normal olarak işleyişini gerektirdiği bununla ilişkili olarak ED'nin etiolojisinde psikojenik, hormonal, nörojenik ve arteriyel patolojiler, ilaçlar, iyatrojenik nedenler ile sistemik ve kronik hastalıkların rol oynadığı bilinmektedir. Erkeklerde cinsel işlev bozukluklarının risk faktörleri incelenirken daha çok yaşlanma, kronik hastalıklardan olan diabetes mellitus, periferik vasküler hastalıklar, kardiyak nedenler ve bununla ilişkili olarak hipertansiyon, atereoskleroz ve sigara içimi öne çıkmakta ve bunu takiben endokrin, nörojenik ve psikojenik nedenler akla gelmektedir (15). Nörojenik ED, nörolojik bir bozukluğa veya disfonksiyona bağlı olarak gelişen, penil ereksiyonu sağlamada ve devam ettirmedeki zorluk olarak tanımlanabilir. Nörojenik nedenler, ED etiolojisinde %5-20 oranında yer almaktadır. Nörojenik ED'de sorun beyin içinde olabileceği gibi medulla spinalis, pudental ve kavernoza sinirler ile sinir sonlanmaları ve reseptörlerde de olabilir. Erektile disfonksiyona neden olan nörolojik bozukluklar multipl skleroz (MS), serebrovasküler olaylar, spinal kord travmaları (SKT), cerrahi girişimler, temporal lob epilepsisi, Guillian Barre sendromu, otonomik nöropati, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı (PH), santral ve periferik sistem tümörleri, polinöropatiler ve lomber disk hernileri olarak bilinmektedir. Nörojenik ED ağır metaller gibi toksinler, DM, üremi, alkolizm, HIV, lepra ve viral enfeksiyonlar ile sistemik lupus eritematozus (SLE) ve hemokromatozis gibi hastalıklar ya da periferik cerrahilere bağlı periferik nörojenik ED olarakta görülebilir (16) (Tablo 1).

Multipl skleroz, etiyojisi tam olarak bilinmeyen beyin ve spinal kord gibi yapıları etkileyen ilerleyici santral sinir sistemi demiyelinizan inflamatuvar bozukluğu olup bu patolojide nöral disfonksiyon ve motor kontrol kaybı olmaktadır. İngiltere'de 100000 kişiden 96'sını etkilediği, Fransa'da ise 100000'de 120-149 arasında insidansa sa-

hip olduğu bildirilmektedir (17,18). Multipl skleroz, sıklıkla cinsel aktif dönemdeki genç olguları etkilemektedir. MS'li olgularda üriner sistem ile ilişkili olarak özellikle mesane fonksiyon bozuklukları olguların %80'ine yakınında görülmese de hastalığın başlangıcından itibaren cinsel işlev bozuklukları da görülebilmektedir. Multipl sklerozlu erkeklerde, cinsel işlev bozuklukları içerisinde en sık ED ve libido kaybının olduğu ve erkeklerin %19-82'sinin cinsel işlev bozukluğuna sahip olduğu anlaşılmaktadır (19,20). Buna göre, MS'li 221 hastanın incelendiği bir çalışmada, üriner sistem ile ilişkili olarak olguların %14'ünün üriner kateter kullandığı, kalan olguların %44'ünde mesane fonksiyon bozukluğu, %9'unda renal fonksiyon bozukluğu ve %30'unun da idrar tetkiklerinde enfeksiyon saptandığı ortaya konulurken erkek olguların %82'sinde cinsel işlev bozukluğu saptandığı bildirilmektedir (21). Toplam 51 MS'li olgunun incelendiği bir çalışmada ise primer ED oranı %80.4 (n=41) olarak saptanmış olup en sıkta azalmış libido rapor edilmiştir (%80.5) (22). Gerçekte, yapılan çalışmalarda, MS'in sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında ED riskini arttırdığı belirtilmektedir. Zorzon ve arkadaşlarının toplam 108 MS'li olgunun sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmasında MS'li hastalarda ED riskinin 6 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (23). Benzer şekilde, Keller ve arkadaşlarının toplam 38139 ED'li hastayı 262848 olgudan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdığı geniş bir araştırmada, daha önce MS tanısı alan olguların oranı ilk ve ikinci grupta sırası ile %0.037 ve %0.015 olarak saptanmış olup ED'li olgularda bu oranın 2.23 kat daha fazla olduğu

Tablo 1. Nörojenik erektil disfonksiyon nedenleri

Nörojenik erektil disfonksiyon	
Santral	Multipl skleroz Parkinson hastalığı Spinal kord travması SSS tümörleri Kafa içi kanamalar Alzheimer hastalığı
Periferik	Diabetes mellitus Kronik böbrek yetmezliği Polinöropati Retroperitoneal cerrahiler Prostat cerrahileri Kolorektal cerrahiler Üremi, alkolizm Hemokromatozis

görülmüştür (24). MS'de demyelinizan plakların lokalizasyonuna göre ED ortaya çıkış farklılıkları olabilir. Erkek olgularda görülen cinsel işlev bozukluğu hastalığa ait belirtiler çıkmaya başladığı an görülebilmektedir. Bu olgularda, ED'nin ortalama 9 yılda ortaya çıktığı belirtilmiştir. MS'li hastalarda, ED'nin pek çok primer hastalıkta olduğu gibi daha çok psikojenik kökenli olduğu düşünülse de bu olgularda, primer hastalığa bağlı nörojenik disfonksiyon ya da mesane fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu olgularda, hastalığın ilerleme hızı, nörolojik bozulma derecesi arasında ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte, en önemli faktörün lezyonun lokalizasyonu olduğu bildirilmiştir. MS'li olgularda sıklıkla lezyonun suprasakral üst motor nöron tipi parasempatik olduğu bunu periferik otonomik ve pudental lezyonun izlediği anlaşılmaktadır. Bununla ilişkili olarak, 11 MS'li olgunun nörolojik tetkiklerle (EMG, bulbokavernoz potansiyeller, S2-S4 uyarılma potansiyelleri, pudental sinir somatosensöriyel potansiyel, korpus kavernoza düz kas elektromyografi, sempatik cilt cevabı, sistometri) incelendiği bir araştırmada en sık nörolojik lezyonun %64 oranı ile suprasakral (n=7) ve parasempatik (n=7) olduğu parasempatik lezyonların ise %86 oranı ile üst motor nöron tarzında olduğu saptanmıştır. Ayrıca, 2 olguda periferik otonomik (sempatik ya da parasempatik) ve pudental lezyonların olduğu da belirtilmektedir. Buna göre, MS'li olgularda ED'nin temelde suprasakral lezyonlarla ilişkili olduğu daha az olguda ise periferik hasarın olabileceği anlaşılmaktadır (25). Multipl sklerozlu olgularda, ED patogenezi ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Bu patolojide, suprasakral parasempatik nöronların hasarlanmasına ikincil olarak kolinerjik ve NANK (nonadrenerjik nonkolinerjik) sinirlerin etkilenmesinin ED'ye neden olabileceği de ileri sürülmektedir. Deneysel çalışmalarda da ratlarda MS oluşturulması sonrası kavernoza basınçlarının kontrollere göre azaldığı, Schwann hücrelerinde anlamlı değişiklikler olduğu belirtilmiştir (26). Yapılan araştırmalarda, MS'li hastalarda genital somatosensöriyel sensitiviteye ait yolların bozulabildiği ve bununda cinsel işlev bozukluğunda önemli olduğu belirtilmiştir. (27). Bundan başka, MS hastalığı patogenezinde NO, iyon kanalları ve testosteronun önemli olduğu ve bunlarında MS'li olgularda ED ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (28). Yine pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi MS'inde kişilerin ruh sağlığını etkileyerek ED'ye neden olabileceği ya da arttırabileceği düşünülebilir. Ancak, MS ile ED arasındaki ilişkinin

ortaya konulması için daha çok çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

Santral sinir sistemini ilgilendiren bir diğer patoloji spinal kord travmalarıdır (SKT). Spinal kordun hasarları sadece doğrudan travmaya bağlı değil aynı zamanda hematoma, kemik kırıkları, tümör ve spinal arterlerin iskemisine bağlı olarak ta ortaya çıkabilir. ABD'de her yıl 10000, İskandinavya da 500, Brezilya da 7000 ve İngilterede de 2000 yeni SKT olduğu belirtilmektedir (29-31). SKT, %80 oranında genç erişkinlerde görülmektedir (32). SKT'da bulbokavernoz kas EMG'si, pudental sensör yapılar, somatosensör algılar, genital sempatik potansiyel ve kavernoza yapıların EMG'sinde anormallik olduğu SKT'nin ereksiyon ile ilişkili innervasyonları bozduğu gösterilmiştir (33). SKT, spinal şok, refleks dönüş ve adaptasyon olmak üzere 3 aşamada incelenmektedir. İlk fazda, refleks aktivite, etkilenen bölgenin altında, hemen hemen komplet supresyona uğramıştır ve bu durum saatler ya da haftaları almaktadır. Bundan dolayı, refleks penis ereksiyon, bulbokavernozal ve skrotal refleksler kaybolmuş ya da derinden etkilenmiştir. Ayrıca, ejakülatuar fonksiyonda kaybolmuştur. Bununla birlikte, komplet lezyonlarda penis uzayabilir ve bir parçada olsa erekte olabilir. Bu durum spinal kordun anterolateral bölgesindeki vazokonstrüktör fiberlerin etkilenmesini takiben kavernoza yapılarında oluşan paralitik vazodilatasyondan kaynaklanmaktadır (34). SKT'nin ikinci fazında alt ekstremitelerde refleks aktivite ya da spastisite görülebilir. Üçüncü faz olan adaptasyon fazındaki cinsel uyum ya da geri kazanım, kişinin travma öncesi istek, deneyim ve cinsel alışkanlıkları ile ilişkilidir. Olguların çoğu yaralanmadan bir yıl sonra cinsel aktiviteye kavuşarlarda yaralanma sonrası cinsel aktivite sıklığı ve kalitesi düşmüştür (35). Bir çalışmada, erkeklerin %52'si yaralanma öncesi haftada 2-3 kez ilişkiye girerken bu oran travma sonrası %30'a düşmüştür (36). Haftada bir cinsel ilişkiye girenlerin oranı ise %48 olarak belirtilmiştir. Diğer araştırmacılar ise haftalık 3-4 olan ilişki sıklığının 1-2'ye düştüğünü belirtmişlerdir (37). SKT sonrası cinsel fonksiyonlar, farklı zamanlarda da olsa geri dönebilmektedir. Servikal ya da torakal hasarı olan olgularda, yaralanmadan bir ay sonra %30-40 oranında erektil fonksiyonların döndüğü gösterilmiştir. Ayrıca, olguların %70-80'i 6 ay içinde fonksiyon kazanmışlardır. Lomber vertebral yaralanması olan olguların ise yalnızca %10'u ilk bir ay %40'ı ise ilk 6 ayda fonksiyon kazanmışlardır (38). Her ne kadar bu olguların pek çoğu ereksiyon-

lara sahip olsalarda bu ereksiyonlar yeterli cinsel ilişkiyi sağlayacak kalite ve sürede değildirler. Cinsel aktivitelerin şeklide yaralanma sonrası değişmektedir. Bir çalışmada, lezyon öncesi ve sonrası koitus %97 ve %61, öpüşme %84 ve %79, kucaklaşma %89 ve %79 olarak tespit edilirken dokunma %87 ve %76 olarak saptanmıştır. Ayrıca, olguların %99'u yaralanma öncesi asıl favori aktivitelerinin vajinal penetrasyon olduğunu belirtmekte olup yaralanma sonrası bu oranın %16 olduğu tespit edilmiştir. Travma sonrası, olguların çoğu oral seks, öpüşme ve sarılmayı tercih etmiştir (35). SKT'nın yüksekte olmasının refleks ereksiyon olasılığını arttırdığı psikojenik ereksiyon oranını azalttığı belirtilmektedir. Tersine sakral lezyonlar reflekten çok psikojenik ereksiyon ile ilişkilidir. Refleks ereksiyonlar, ÜMNL'da AMNL'undan daha iyi korunsa da yaralanmanın komplet ya da inkomplet olmasında önemli olduğu belirtilmektedir (39,40). Spinal komplet üst kord lezyonlarının %95'inde refleks ereksiyon görülürken komplet alt motor lezyon sözkonusu olduğunda bu oran %25'lere kadar inmektedir. Bununla ilişkili olarak, Comarr ve arkadaşlarının bir çalışmasında, komplet ÜMNL'ında refleks ereksiyonun %95 ve psikojenik ereksiyonun ise %9 oranında korunduğu buna karşın komplet AMNL'ında refleks ereksiyonun %12 ve psikojenik ereksiyonun ise %24 oranında korunduğu belirtilmektedir (41). Sözkonusu lezyonlar inkomplet ÜMNL'u şeklinde olduğunda refleks ereksiyonun %93 ve psikojenik ereksiyonun ise %48 oranında korunduğu belirtilmektedir. Lezyonun komplet olup olmamasına göre SKT ve ED ilişkisi incelendiğinde korpus kavernozumdaki NO seviyelerinin ÜMNL'de AMNL'ye göre daha artmış olduğu belirtilmiştir (42). Bu durum, tedavi kısmında göreceğimiz üzere sildenafilin ÜMNL'de daha etkili olmasını açıklayabilir (43,44). SKT, ejakülasyona etki eden nöronal yapıları da bozduğu için olguların ancak %5'i ejakülasyonu sağlayabilmektedir. Toplam 45 çalışmadaki 3851 olgunun incelendiği bir metanalizde, komplet SKT'lı olgularda masturbasyon-koitus ve penil vibratuar stimülasyona ejakülasyon cevapları sırasıyla %11.8 ve %47.4 olarak belirtilmiştir. İnkomplet olgularda ise aynı parametrelere olan cevaplar, sırasıyla %33.2 (n=343) ve %52.8 (n=305) olarak tespit edilmiştir (45). SKT'nın akut döneminde ratlarda hipofizer testiküler aks ile Sertoli ve Leydig hücrelerinin de bozulduğu belirtilmiştir (46). Normal nöronal aktivitenin olmamasının Leydig hücre aktivitelerini bozabileceği belirtilmektedir (47). Beyindeki uyarıların spinal kord aracılığı ile testis

ulaşmasının Leydig hücre fonksiyonlarında önemli olduğu çok iyi bilindiğinden olası nöronal hasarlar bu yolla iletili bozabilmektedirler (48). SKT'lı olgularda bazı noktaların daima gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Buna göre, erektil cevapların süre ve kalite açısından kişisel farklılıklar gösterebileceği, cinsel fonksiyonların sürdürülmesinde partnerin yardım ve desteği ile olguların yaşlarının oldukça önemli olduğu bilinmelidir (34). Bundan başka, SKT'lı hastalarda, başlangıçta genital hissin olması cinsel işlevi predikte etmede oldukça önemli iken spastisitenin varlığı negatif bir faktördür (49). SKT sonrası cinsel istek ve seksüel doyum seviyelerinin azaldığı belirtilmektedir (50,51).

Spinal kord travmaları gibi serebrovasküler olaylar sonrası da vücutta pek çok fonksiyonun bozulduğu bilinmektedir. Bu patoloji sonrası, Jeon ve arkadaşlarının bir çalışmasında, cinsel işlev bozukluğu oranı %47.4 olarak belirtilmektedir. Yine bu çalışmada, talamik bölgedeki lezyonların ED oluşturma olasılığının diğer bölgelerden daha yüksek olduğu belirtilmektedir (52). Bener ve arkadaşlarının araştırmalarında ise ortalama yaşları 56.1 yıl olan 605 olgunun incelenmesi sonrası %48.3 oranında cinsel işlev bozukluğu olduğu %36'sında şiddetli, %32.9'unda orta ve %31.2'sinde de hafif derecede ED olduğu bildirilmektedir (53). Santral sinir sistemi ile ilgili diğer patolojiler nöral tüp defektleri ya da lomber herniler olarak bilinmektedir. Spinal kordun konjenital defektleri olarak adlandırılan nöral tüp defektleri olguların %90'ında lomber bölgeyi etkilemekte olup bu olgulardaki cinsel işlev bozukluğu daha çok ejakülasyon bozukluğu şeklinde ön plana çıkmaktadır. Spina bifida nöral tüp kapanmasındaki defekt olarak adlandırılmakta olup bu patolojinin cerrahi tedavisi sonrası hasara bağlı olarak ED görülebileceği bildirilse de PDE5'lerinin tedavide başarılı olduğu bilinmektedir (51). Yaklaşık %1 oranında görülen lomber disk hernisi de spinal korddaki yapıları etkileyerek pelvik pleksuslara giden parasempatik erektojenik yolları kesintiye uğratıp ED'ye neden olabilmektedir. Bası inkomplet ise %90'a yakın ereksiyonun korunduğu anlaşılmaktadır (54). Bir çalışmada, Braun ve arkadaşları disk hernisinin %23.2 oranında ED'ye yol açtığını bildirmişlerdir (55). Bir başka çalışmada ise lumbosakral disk hernisi olan hastaların %94'ünde cinsel aktivitelerin ağrılar nedeniyle kısıtlandığı bildirilmiştir (56). Lumbosakral disk hernisindeki bası parasempatik sinirlerle düzenlenen nitrik oksit salınımını da bozacağından ereksi-

yon mekanizması üzerinde olumsuz etki yapabilir. Lomber disk hernisi olan olgularda herninin lokalizasyonuna ilave olarak özellikle yaşın önemli bir faktör olduğu ve özellikle 30 yaş altı genç hastalarda ereksiyonun daha iyi olduğu belirtilmektedir. Servikal spondilozisi olan 55 yaş altı toplam 19 ED'li olgu incelenmiştir. Ortalama yaşları 48.8 yıl olan olguların operasyon sonrası IIEF skorları 11.8 aylık takipler sonunda 12.1 ± 5.6 'dan 17.6 ± 5.5 'e yükselmiştir. Son takiplerde ED'nin %84.2 oranında düzeldiği gösterilmiştir (57). Multisistem atrofisi, bir başka nörojenik patoloji olup bununla ilişkili olarak 62 olgunun incelendiği bir çalışmada, ED oranı %100 olarak tespit edilmiştir (58). Bu olguların %37'sinde ilk semptom olarak ED görülmüştür. Diğer bir çalışmada, multisistem atrofisi olan 100 olgunun %41'inde başlangıç semptomlarının ED olduğu bunun sonradan %97'ye çıktığı gösterilmiştir (59). Yapılan çalışmalarda, multisistem atrofisinde, IML nükleusunun etkilenmesinin yaygın olduğu ancak bu durumun aşağıda bahsedilen PH'da yaygın olmadığı belirtilmiştir. Bundan dolayı, multisistem atrofisinde, refleks ereksiyon etkilenmektedir.

Deneysel çalışmalarda dopaminerjik mekanizmanın libido ve ereksiyonda önemli olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar ara yollar tam olarak tanımlanmamışsa da beyin MPOA'ındaki dopaminerjik yollarının ereksiyonları düzenleyen NANK yollarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, erkek ratlarda D2 dopaminerjik reseptörlerin lumbosakral spinal kordun parasempatik nükleusunda lokalize olduğu ve bu yapıların penisi innerve eden proerektik otonomik nöronal yapıların hücresel gövdelerini ihtiva ettiği bilinmektedir. Parkinson hastalığının Substansiya nigra'daki dopamin içeren hücrelerin %70'inin hasarlanması ile ilgili hipokinetik bazal ganglion hastalığı olduğu zamanla artan ve fiziksel yetersizliklere neden olabilen progresif kronik birden fazla organı tutan tipik motor bulgularla karşımıza çıkan nörodejeneratif yapıya sahip olduğu bilinmektedir. Tremor, rijidite ve bradikinezi gibi motor semptomlarla karakterize olan PH'nın 65 yaşın üzerindeki olgularda yaşam boyu riski %1-2 arasındadır (60). Parkinson hastalığında, yukarıda sayılan klasik bulgulara ilave olarak konstipasyon, mesane fonksiyon bozuklukları, halüsinasyonlar, konsantrasyon bozukluğu, ortostatik hipotansiyon ve cinsel işlev bozukluklarının da olabileceği belirtilmektedir (61). Motor bozukluğun başlamasından hemen sonra cinsel yakınmaların başladığı ve bu durumun multisistem atrofisi olanlarda farklı olduğu belirtilmektedir. Multisistem atrofisi

olanlarda, motor bozukluk başlamadan önce sıklıkla cinsel işlev bozukluğu başlamaktadır. Parkinson hastalığında ise tipik olarak hastalığın başlamasından yıllar sonra ED'nin başladığı ve bu sürenin 5.7 yıl olduğu belirtilmektedir.

ED oranları PH'da %21–79 olarak bildirilmektedir (62–65). Toplam 3414 PH'nın incelendiği bir çalışmada, erkekler arasında cinsel işlev bozukluğu oranı %21 olarak saptanmıştır (66). Singer ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise PH ve kontrol grubunda ED oranları sırası ile %60 ve %37.5 olarak saptanmıştır (67). Hobson ED'nin PH'da yaklaşık 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (68). Yine, ED'si olan olguların gelecekte ED'si olmayan olgulara göre PH gelişme riskinin 3.8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (69). Sakakibara ve arkadaşları ise yaşları 35-70 yıl arasında değişen 46 olguyu yaşları 30-70 yıl arasında değişen 258 olgu ile karşılaştırmış olup bu çalışmada, cinsel işlev bozuklukları içerisinde libido kaybı %84, cinsel ilişki sıklığı azalması %55, orgazm bozukluğu %87, ereksiyon yetersizliği %79 ve ejakülasyon sorunu %79 oranlarında saptanmıştır (63). Çalışmalarda, diğer komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve ileri PH evresinin ED ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). Literatürde, yukarıdaki çalışmalar gibi randomize kontrollü çalışmaların da dahil olduğu pek çok çalışmada ED oranlarının PH'da ayrıntılı olarak araştırıldığı görülmektedir. Aktif tedavi alan 30 PH ve 30 kontrol grubunun incelendiği prospektif bir çalışmada ise ortalama yaşları sırasıyla 59 yıl ve 63 yıl olan olgularda PH ve kontrol grubunda seksüel aktivite oranları sırası ile %46.6 ve %76.66 olarak saptanmıştır (71). PH'daki ED multifaktöryel olup sadece PH'na bağlı nörodejeneratif bozuklukla ilişkili olacak diye bir kural bulunmamaktadır (72). Bu olgularda, psikojenik stres, kronik hastalık, kronik hastalığın getirdiği ekonomik ve sosyal yük, yorgunluk, hareket azlığı ve bozukluğu ya da kendine güven kaybı ED ile ilişkilidir. Gerçekte, bütün kronik hastalıklarda olduğu gibi PH'da da var olan depresyon ED'ye neden olabilir (73). PH'da depresyon oranı yaklaşık %40 olup olguların %30'unda görsel halüsinasyonlar olabilmektedir. Bronner ve arkadaşları, bu olgularda, depresyona bağlı kullanılan SSRI'ların ve ileri PH evresinin ED'nin derecesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (74). Depresyona ilave olarak yaş ve düşük eğitim seviyesi de libido azalması ile ilişkili bulunmuştur (75). Bazen, sadece libido azalmasının ED ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Buna göre, tedavide bu durum gözönünde bulundurulup libido kaybına

neden olan depresyon tedavi edilerek ED düzeltilebilir. Bu olgularda, testosteron yetersizliği de ED'ye katkıda bulunmaktadır (76,77). Buna karşın, beyin içi lezyonların ED ile olan ilişkisi tam olarak ortaya konulmamıştır (78). Yine bu olgularda, olası libido kaybı ve depresyon sözkonusu olduğunda testosteron yetmezliği ön planda düşünülebilir. Parkinson hastalarında, kas rijiditesi, bradikinezi ve ince motor kontrol fonksiyonları cinsel aktivitelerde zorluklara neden olabilmektedir (79,80). Tremor ve diskinezi cinsel istek sırasında artabilir. Hipersalivasyon, terleme, konsantrasyon bozukluğu ve hipomimi, kişinin özgüveni ile partnerin ilgisini bozabilir (81). Erkek olgularda, ED sözkonusu olduğunda, yaşın SKT, serbrovasküler hastalıklar, vasküler hastalık ya da PH için önemli olduğu açıkça görülmektedir. PH'ında 60 yaş altı olgularda cinsel işlevlerin daha iyi olduğu anlaşılmaktadır (82).

Santral bölgeden başka, periferel alanda, penisi innerve eden nöronal yapıların etkilenmesiyle de ED sözkonusu olabilmektedir. Ereksiyonun nöronal kontrolünde yer alan kavernoza sinir pelvik pleksustan sonra prostatın posterolateralinde distale doğru ilerlemekte ve prostatın apikal bölgesi ile uretra seviyesinde kavernoza sinir ile olan komşuluk daha da yakın hale gelmektedir. Radikal prostatektomi takiben kavernoza sinirin yaralanması sonrası ED gelişmektedir. Walsh'un korpus kavernoza sinirini innerve eden pelvik pleksusun dallarını koruyan radikal retropubik prostatektomi tanımlamasına rağmen ED oranı %15-50 arasında görülebilmekte ve ereksiyonun geri dönmesi 6-18 ay gibi sürelerle uzayabilmektedir (83). Örneğin, Geary ve arkadaşlarının çalışmalarında prostat kanserine bağlı olarak iki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılan hastalarda %31, tek taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılan olgularda %13 ve sinir koruyucu cerrahi yapılmayan olgularda ise %1 oranında ereksiyon sağlandığı bildirilmiştir (84). Catalonia ve arkadaşlarının toplam 1870 olguyu inceledikleri bir başka çalışmada ise radikal prostatektomi sonrası 18. ayda iki taraflı ve tek taraflı sinir koruyucu cerrahi operasyon geçiren olgularda ereksiyon oranları sırası ile %68 ve %47 olarak belirtilmiştir (85). Literatürde, genel olarak iki taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda %31-76, tek taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda %13-56 oranlarında ereksiyon sağlandığı bildirilmektedir. Yaş burada da öne çıkmaktadır. Quinlan ve arkadaşlarının çalışmalarında yaşın önemli bir faktör olduğu sinir koruyucu cerrahi yapılan 50 yaş altı, 50-60 yaş arası, 60-70 yaş arası ve 70

yaş üzerindeki olgularda ereksiyon oranları sırası ile %91, %75, %58 ve %25 olarak bildirilmiştir (86). Cerrahi travmalara bağlı olarak, hasarlanan nöral yapının yanında vasküler hasarda olursa ED daha da belirgin ve geri dönüşümsüz olabilir. Bilindiği üzere, kavernoza sinir hasarı sonrası nörojenik uyarımın olmamasına bağlı hipoksi olmakta ve bu durum ilerleyen dönemlerde düz kas oranının azalması ile kollajen artışına neden olmaktadır. Sonuçta bu olaylara bağlı olarak ortaya çıkan fibrozis ED'ye sebep olmakta ya da arttırmaktadır. Prostat kanseri nedeniyle uygulanan radyoterapi ya da brakiterapi de nörovasküler sinir hasarına neden olarak ED'ye neden olabilmektedir.

Kavernoza sinir prostatik bölgede saat 5 ve 7, membranöz bölgede saat 3 ve 6 ve penil uretrada ise saat 11 ve 1 hizalarından geçtiği için bu bölgelerdeki derin insizyon ya da koagülasyon girişimlerinde ED gelişebilmektedir. Buna göre, benign prostatik hiperplazi (BPH) nedeniyle yapılan transuretral prostat rezeksiyonu (TURP) operasyonu sırasında koterin etkisiyle mesane boynu ve prostatın posterolateral kısımlarından kavernoza sinirlerin etkilenerek ED'ye neden olabileceği rezeksiyonun derinliği, koagülasyonun süresi ve şiddeti ile kapsül perforasyonu gibi faktörlerin önemli olduğu belirtilmektedir (87). TURP operasyonu sonrası %4-13.5, mesane boynu insizyonu sonrası %4.6 ve retropubik prostatektomi yapılanların ise %15.6'sında ED gelişebileceği bildirilmiştir (88,89). Uretraya yapılan derin insizyonlarda ya da kavernotomi ameliyatları sırasında dorsal kavernoza sinir hasarı olabilmektedir. Açık prostatektomilerde saat 5-7 hizasından kapsül yırtılırsa nörojenik ED gelişebilmektedir. Yine rektum kanserine bağlı olarak yapılan abdominoperineal rezeksiyon ile anterior rezeksiyonlarda pelvik pleksus ve kavernoza sinirler hasar görebilir (4). Rektal cerrahilerde, periferel sinirler ve superior hipogastrik pleksusun etkilenmesi %30-60 oranlarında ED yapmaktadır. Periaortik cerrahiler (Anevrizma, by-pass, travma cerrahisi, retroperitoneal cerrahiler) lomber sempatik ganglion, superior hipogastrik pleksus ve bu yapıların fiberlerini etkileyerek ED'ye neden olmaktadır (90,91). Spinal kord bölgesine yapılan cerrahi girişimlerde de ED gelişebilmektedir. Sakral refleks ereksiyon merkezi üzerindeki ameliyatlarda, ED oranı %5-8'dir. Bu olgularda, genital uyarılara bağlı olarak refleks ereksiyonlar sürmektedir. Ancak, bu ereksiyonlar beyin tarafından desteklenmediği için kısa sürelidir. Sakral ereksiyon merkezi altında yapılan ameliyatlardaki ED oranı ise %60-80'dir.

Refleks ereksiyonlar kaybolmuş olup merkezden gelen uyarılarla ereksiyon sağlanmaktadır. Beyin içi ameliyatlarda, limbik sistem ya da hormonal dengeyi bozarak ED'ye neden olabilir (4).

Genel olarak cerrahi hasardan başka kronik hastalıkların da ED'ye neden olabileceği bilinmektedir. Kronik hastalıklar alt bölümünde en sık karşımıza çıkan patoloji diabetes mellitus olarak bilinmektedir. Diabetes mellitus çok iyi bilindiği üzere korpus kavernoza düz kaslarında atrofi ve bağ dokusu artışı yapmakta venoklüziv erektil disfonksiyona yol açmaktadır. DM, aynı zamanda, kolinerjik ve nonkolinerjik non adrenerjik sinirlerde periferik nöropati yapabilmektedir. Bundan başka nNOS ve eNOS'un bu patolojide azalmış olduğu anlaşılmaktadır (92).

Erektil Disfonksiyon Tedavisi

Erektil disfonksiyon tedavisindeki başarı nörolojik hasarın derecesine bağlı olup MS'li olgularda ilk sırada oral PDE5İ düşünülmemektedir. Yaşları 18-53 yıl arasında değişen toplam 203 MS+ED'li olgu 50 ve 100 mg sildenafil (n=102) alanlar ve plasebo grubu (n=101) olmak üzere iki gruba randomize edilmişlerdir. Hastaların evlerinde en azından 24 doz ilaç almaları sağlanmıştır. Çalışma sonunda PDE5İ alan olgularda ve plaseboda cinsel işlev bozukluklarında düzelme oranları sırası ile %32.8 ve %17.6 olarak belirtilmiştir. Başarılı penetrasyon oranları ise sırası ile %29.4 ile 18.8 olarak belirtilmiştir. Ancak, bu çalışmanın sonunda, sildenafilin MS'li olgularda minimal etkinliğinin olduğu belirtilmektedir. Sildenafilin etkili olmamasının nedenleri bu ajanın etki etmediği ve henüz tam olarak ortaya konulamamış mekanizmalarla ilişkili olabilir (93). Buna karşın, randomize plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada MS'i olan 217 olguya 12 hafta boyunca sildenafil sitrat verilmiş olup 113 olgudan oluşan plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Plaseboya göre, sildenafil alan olgularda IIEF skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı MS'li olgular ve kontrollerde ereksiyon kalitesinin sırasıyla %89 ve %24 arttığı ortaya konulmuştur (94). Yine çalışmalarda, MS'li olgularda sildenafil ile yanıtın DM'lü olgulara göre daha iyi olduğu anlaşılmaktadır. Buna göre, örneğin MS'li olgularda 100 mg sildenafil kullanma oranı %64 iken bu oran DM'lü olgularda %75 olarak belirlenmiştir (20). Elbette olguların çalışmalarda yaşlarına göre etkinliklerinin farklı olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. MS'li hastalarda PDE5İ'nin yüksek dereceli etkili olmasının bir nedeni de sildenafilin periferik etkili

olması şeklinde açıklanabilir. Yine, sildenafil ve tadalafil'in özellikle MS'li hastalarda etkin olması sakral segmental alan intakt olduğu için refleksojenik ereksiyon ile açıklanmaktadır. Başlangıçta rezidüel sağlam nöronal yapıların olabileceği düşüncesinden hareketle erken dönemde yapılan tedavilerin daha başarılı olduğunu da unutmamak gerekmektedir (93-95).

Spinal kord hasarı olan olguların önemli bir kısmının oral tedaviden fayda görebileceği ve oral PDE5İ'nin SKT hastalarında da ilk sırada düşünülen ajanlar olduğu belirtilmiştir (96). SKT'da, TGF-β1 artışı ve Smad sinyal yolu aktivasyonu kavernoza fibrozis ve ED yapabileceğinden erken farmakolojik tedavi burada da önemlidir (97). İlk çift kör plasebo kontrollü çalışmada, sildenafil 50 mg verilmesi ile bir ayın sonunda ED'de %75 düzelme olduğu plaseboda bu oranın %7 olduğu gösterilmiştir (98). Bir başka prospektif çalışmada ise bu oran çalışma ve plasebo grubunda sırası ile %80 ve %10 olarak saptanmıştır. (99). Benzer şekilde, başarının, sildenafil tedavisi sonrası %93 olduğu ve bunların %37'sinin 75-100 mg olacak şekilde doz artımına gittikleri anlaşılmıştır (100). Santral nörolojik bozukluklar ve ED ilişkisinin incelendiği 28 makalelik bir araştırmada ise üç PDE5İ'nin (sildenafil, tadalafil, vardenafil) incelenmesi ile SKT'lı olgularda anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir (95). Sildenafil ile ilgili çalışmalardan başka tadalafil 10 mg ve 20 mg alanların incelendiği bir çalışmada, ortalama yaşları 39 yıl olan olgularda ED'nin anlamlı olarak düzeldiği bildirilmiştir (101). SKT olan hastalarda, vardenafilin verilmesiyle elde edilen sonuçların incelendiği çok merkezli ve 18 yaş üstü 418 erkek olgunun incelendiği bir çalışmada 207 olgu PDE5İ ve 211 olguda plasebo olarak gruplara ayrılmıştır. Grup 1 ve 2'de ortalama yaşlar 40 yıl ve 39 yıl olarak görülmektedir. Başlangıçta ortalama IIEF skorları sırası ile 11.6 ve 12.1 iken tedavi sonrası gruplarda sırası ile 22.0 ve 13.5 olarak saptanmıştır (102). Spinal kord yaralanmalı olgular, 60 yaş altı 44 olgu ve 60 yaş üstü 55 olgu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Birinci grupta %65.9 ikinci grupta ise %78.1 oranında ED olduğu bildirilmektedir (P<0.01) (103). Pekçok klinik ve deneysel çalışmada çalışmada PDE5İ'lerinin spinal kord lezyonlu olgularda etkili olduğu anlaşılmaktadır (104). Her ne kadar bazı çalışmalarda komplet lezyonlarda, lezyonun seviyesine bakılmaksızın sildenafilden fayda görüldüğü belirtilse de inkomplet ve ÜMNL olanlarda başarı daha yüksek saptanmıştır. Buna göre, 1998-1999 yılları arasında SKT

ve ED'si olan toplam 113 olguya 50 mg sildenafil 4 hafta boyunca verilmiştir. Bu olgulardan T12 üzeri lezyonu olanlar, inkomplet lezyonu olanlar, yüksek derecede rezidüel ereksiyonu olanların tedaviye en iyi cevap veren grup olduğu ortaya konulmuştur. ($P<0.05$). İlaç bırakılmasının en önemli nedeni ise %68.3 ile cinsel isteksizlik olarak görülmüştür (105). Üst motor nöron lezyonu olan 72 ve alt motor nöron lezyonu olan 33 SKT+ED olan olgu incelenmiştir. Üst motor nöron lezyonu olan olgularda sildenafil sonrası etkinlik %82 bulunmuş olup bu oran plaseboda %25 olarak saptanmıştır. Alt motor nöron lezyonu olan olguların ise %28'i plasebo ile farklı olmayacak şekilde fayda görmüştür (106). SKT olan hastalarda, PDE5İ etkisini inceleyen 18 uluslararası çalışmanın incelendiği bir metaanalizde ise sildenafil kullanan 705, vardenafil kullanan 305 ve tadalafil kullanan 224 olgu incelenmiştir. Bu olgularda ortalama yaşın 40 yılın altında olduğu belirtilmektedir. Bu metaanalizde, PDE5İ verilmesinin plaseboya göre anlamlı düzelmeler sağladığı ve bu olgular içerisinde en önemli prediktif faktörün üst motor nöron lezyonu olduğu anlaşılmıştır. Sadece 15 olgunun ilaç tedavisini bıraktığı belirtilmektedir. Yine, tedaviye bağlı olarak yaşam kalitesinin arttığı, depresyon ve anksiyetenin azaldığı gösterilmiştir (107). Bu çalışmalarda, sakral spinal segmentin üzerindeki ÜMNL'lerinin (T12'ye kadar olan servikal ve dorsal seviyeler) en önemli öngörücü faktörler olduğu anlaşılmaktadır. Oral tedaviler için rezidüel ereksiyonun ne kadar çok korunursa tedaviden ve başarıdan o kadar fazla söz edileceği yine inkomplet lezyonların başarıyı öngörmede daha etkili oldukları görülmektedir. Hemodinamik çalışmalarda SKT+ED nedeniyle PDE5İ alan olgularda kan basıncı ya da diğer sistem değişikliklerinin minimal düzeyde olduğu gösterilmiştir (108,109). Buna göre, kardiyovasküler hastalık ya da antihipertansif alanlarda da güvenli olarak kullanılabilmesi anlaşılmaktadır. Her ne kadar PDE5İ yan etkileri genel popülasyonla benzerlik gösterse de servikal hasarı olan olgularda hipotansiyonun daha belirgin olabileceği belirtilmektedir. SKT'li olgularda sildenafil benzeri PDE5İ kullanılması ile %6-18 oranında yan etkiler görülebilmektedir (110). Çalışmalarda, ilginç olarak sildenafil sitrat tedavisi sonrası testosteronun arttığı görülmüştür. Bu bulgular aynı zamanda Carosa ve arkadaşları tarafından 74 olguda sildenafil ve tadalafil kullanımı sonrası da gösterilmiştir (111). Burada, cinsel isteksizliğin ve aktivite azlığının ED'ye bağlı olarak santral hipotalamik-hipofizer

etki ile testosteronu azalttığı düşünülmektedir (111). Santral hastalıklarda, PDE5İ'nin yeterince etkin olamamalarının sebepleri, primer hastalık haricinde, libido kaybı, eş zamanlı diğer patolojiler, depresyon, oral ilaçların yan etkileri ve hormonal yetersizlikler şeklinde sıralanabilir (112). Spina bifidalı olgularda da sildenafilin anlamlı düzelmeler sağladığı belirtilmektedir (113,114). Palmer ve arkadaşları, spina bifida hastalarında, ED olduğunda sildenafil kullanımının etkin olduğunu göstermiştir. Bu oral ajanların kullanımıyla ilgili olarak, hafif orta derecede yan etkilerde belirtilmiştir. Ancak, bu ajanları kullanmanın etkili ve güvenilir olduğu belirtilmektedir. Bu ilaçların kullanılmasıyla en sık orta ve geçici baş ağrısı (%15.8-41.7), yüzde kızarma (%10.5), dispepsi (%6.5), nazal konjesyon (%4.2) ve hipotansiyon (%2.7) görüldüğü belirtilirken (115-119) yukarıda sunulan çalışmada (115) baş ağrısı %41.7, yüzde kızarma %8.3, dispepsi %8.3, hipotansiyon %1.7 ve nazal konjesyon %3.3 olarak belirtilmiştir. Öte yandan, PDE5İ'nin retinitis pigmentozalı ve nitrat kullanan olgularda kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Multipl sistem atrofisi olan olgular içerisinde sildenafil kullananların %50'sinde şiddetli hipotansiyon olduğu oysa bu durumun SKT ve dorsal T5 üzeri lezyonu olanlarda görülmeyeceği de belirtilmektedir.

Nörolojik hastalığı olan olgularda, ikinci sırada genellikle intrakavernozal penil enjeksiyonlar düşünülmektedir. Çok iyi bilindiği üzere bu ajanlar, cAMP sistemini aktive etmekte böylece kalsiyum girişi ve ardından düz kas relaksasyonu oluşmakta ve ereksiyon görülmektedir. İlk olarak, 1983 yılında Brindly isimli araştırmacı SKT olan 3 olguda, intrakavernozal fentolamin verilmesi ile tam ereksiyon elde edildiğini bildirmiştir (120). O tarihten sonraki çalışmalarda, alprostadil, papaverin ve fentolamin gibi ajanların MS ve SKT gibi nörolojik durumlarda etkili olduğu ortaya konulmuştur (121-129). T6 ve üzeri lezyonu olan 18 yaş üzeri toplam 31 SKT olgusunun incelendiği bir çalışmada, ilk bir yılda sildenafil 50 mg ve intrakavernozal tedavinin lezyon seviyesinden de bağımsız olarak benzer etkinlikte olduğu ortaya konulmuştur (126). Prospektif bir çalışmada ise, 36 SKT'li olan olgu intrakavernozal enjeksiyonların etkinliği açısından incelenmiştir (9 tetraplejik ve 27 paraplejik hasta). Ortalama yaşları 31 olan olguların 20'sinde lezyon T10 ve üzeri iken 11 olguda T11 ve L2 arası ve bir olguda da L2 altı olarak belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda, 9 hasta hariç sonuçların olumlu olduğu 27 hastada etkili ereksiyonların sağlandığı belirtilmektedir

(130). SKT geçirmiş olgularda, denerve dokunun intrakavernoza enjeksiyonlara oldukça hassas olduğu bilinmelidir (131-135). Bundan dolayı, bu olguların %95'inde başarı sağlandığı (135-137) ve SKT olmayan olgulara göre daha düşük dozlarla (4-5 kat düşük dozlarda) tedavi edilmeleri gerektiği bildirilmektedir. Ortalama yaşları 35.2 yıl olan Toplam 22 olgunun incelendiği bir araştırmada da intrakavernoza enjeksiyonların başarı oranı %86 olarak görülmüştür (138). Topikal olarak papaverin ve prostaglandin E1 jelin penis, skrotum ve perineye uygulanmasının nadiren ereksiyonla sonuçlandığı gösterilmiştir (139,140) Yine, intraüretral prostaglandin E1 (alprostadil) kullanımının yeterli etkinlikte olmadığı gösterilmiştir (141). T6 ve üzerinde lezyonu olan olgularda intraüretral PG ve PDE5i verilmesi sonrası hipoatansif etkiler daha belirgin olacağı için dikkatli olunmalıdır. İntrakavernoza enjeksiyonların çok etkili olmasına rağmen daha düşük dozlarda verilmesi gerektiği tekrar tekrar vurgulanmaktadır (142,143). Ancak, bu tedavilerin uygulanmasındaki en önemli sorunlardan birisi uzun dönem kullanımlarının sağlanamamasıdır. Nörojenik ED'de, intrakavernoza PGE-1'in etkinliğinin incelendiği bir çalışmada 27 olgunun incelenmesi sonrası bütün olgularda anlamlı ereksiyon elde edilmesine rağmen olguların %40'ı programı bırakmıştır (144). İntrakavernoza tedavi, olguların doğal ereksiyon istemeleri, uygulama zorlukları ya da invaziv olması gibi nedenlerle uzun dönemde terk edilmektedirler.

Her ne kadar intrakavernoza penil enjeksiyonlar daha etkin olsa da nörolojik ED'si olanlarda bir diğer seçenek vakum ereksiyon cihazıdır (VED). ED ve SKT'si olan olgular sildenafil alanlar, intrakavernoza tedavi alanlar ve VED alanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Bu gruplar içerisinde intrakavernoza tedavi alanlar ile VED alanlar daha sonra sildenafil tedavisine yönlendirilmişlerdir. Olguların %90'ı sildenafil ve intrakavernoza enjeksiyon tedavisi sonrası ereksiyon kalitesindeki artıştan memnun olduklarını belirtmişlerdir. VED kullananların ise %70'i memnuniyet belirtmişlerdir. Bu olgular içerisinde 14 olgu sildenafil kullanımını tercih etmiştir. Hastalar daha doğal bir ereksiyonu istedikleri için VED'e sıcak bakmamaktadırlar (145). Bu cihazlar, peniste renk değişikliği, ısı kaybı, konforsuzluk, ejakülasyon bozukluğu ve penil hassasiyetin azalması gibi durumlara neden olabilmektedir. SKT'li hastalarda penil hassasiyet azaldığı ve ağrı hissetmeyecekleri için potansiyel iskemik komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalı ve bu-

nunla ilişkili olarak VED 30 dk'dan fazla kullanılmamalıdır. Pekçok araştırmacı, VED kullanılmasıyla %72-93 oranında ereksiyonların sağlandığını göstermiştir (146-150). Vakum ereksiyon cihazının kullanılması ile erkeklerin %93'ünün 3. ay sonunda memnun oldukları bu oranın 6. ayda %41'lere gerilediği görülmektedir. Spinal kord hasarı olan nörojenik ED'li toplam 32 olgudan 6'sı tedaviyi reddetmiş 4 olgu komplikasyonlar nedeniyle bırakmıştır (Ekimoz, peteşi, motivasyon bozukluğu) (151). İntrakavernoza tedaviler gibi VED kullanılması da invaziv olması ya da hastalar tarafından doğal ereksiyonun istenmesi nedenleriyle terk edilmektedirler.

Sakral anterior bölgenin elektriksel stimülasyonu ve penil protezler diğer seçeneklerdir (152,153). Toplam 363 olgunun incelendiği 5 çalışmada, penil protezlerin başarılı olduğu komplikasyon oranlarının ise %10 civarında saptandığı belirtilmiştir. Bir çalışmada, SKT'li olgularda erozyon ve enfeksiyona bağlı olarak olguların %25'inde protezin alındığı belirtilmektedir (154) İnfeksiyon ve doku reaksiyonları SKT'li olgularda penil protez sonrası diğer popülasyona göre daha fazla saptanmıştır (155-158) Vazomotor ve sensöryel duyunun kaybı ve sık üriner enfeksiyonlar, diğer popülasyona göre SKT'li olgulardaki operasyon riskini oluşturmaktadır (158). 1980 ve 1996 yılları arasında, ortalama yaşları 40.8 yıl olan 245 nörolojik ED'li erkek olguya (188 paraplejik, 57 kuadraplejik) penil protez takılmıştır. Bu olgulardaki sonuçların güvenli (%82.6) ve kabul edilebilir olduğu belirtilse de 43 olguda teknik nedenlere bağlı olarak revizyon gerektiği belirtilmiştir (159).

Berg ve arkadaşları, lomber disk hernisi tedavisi sonrası azalan bel ağrısı ile seksüel yaşam kalitesinin arttığını bildirmişlerdir (160). Yine bir başka araştırmada, bel ağrısı ile birlikte olan hafif ED'nin lomber disk cerrahisi sonrası düzeldiği bildirilmektedir. Buna karşın, Doğan ve arkadaşları, kauda ekuina sendromuna neden olan lomber disk hernili olguları inceledikleri çalışmalarında bir olgudaki cinsel işlev bozukluğunun ameliyat sonrası düzemediğini bildirmişlerdir (161). Ortalama yaşları 41.4 yıl olan toplam 43 olgunun incelendiği bir araştırmada ise erkeklerin %55'inin sırt ağrısının başlamasından sonra ED yaşadığı bu olgularda, sıklıkla azalmış cinsel istek (%18), erken ejakülasyon ve ED olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmada, cinsel ilişki sıklığı ve kalitesinin olguların %78'inde operasyon sonrası arttığı belirtilmektedir (162). Olgu sunumu şeklindeki bir çalışmada, 15 yıl boyunca ED'si olan

bir hastanın bu yakınmalarının 35 yaşında yapılan operasyonla düzeldiği belirtilmektedir (163). Benzer sonuçlar, pek çok çalışmada bildirilmiştir (164). Herniye bağlı olarak cerrahi tedavi uygulanan hastalardan ileri derecede ED'si olanlardaki geri dönüş oranı istenilen düzeyde olmayabilir (4). Cerrahi tedaviyi saymazsak ilk basamak tedavi olarak hastalara PDE5İ'lerinin verilmesi önerilmektedir. Oral tedaviler, dekompresyon cerrahisi öncesinde ve sonrasında da ereksiyonların daha erken kazanılması açısından düşünülmelidirler (165-167). Konservatif tedavilere veya ilaç tedavilerine rağmen şikayetleri geçmeyen hastalarda dekompresyon cerrahisi de uygulanırsa penil doku seviyesinde bir fibroz geliştiğinden penil protez uygulamaları etkin bir şekilde kullanılabilir.

PH'da santral dopaminerjik nöronların depleasyonu sözkonusu olduğu için dopaminerjik agonistlerin ya da nitrik/siklik guanozin monofosfat/PDE5 yolunun uyarılmasının PH'daki ED tedavisinde etkili olabileceği, PH ve ED olan olgularda, başlangıçta dopaminerjik agonistlerin kullanılması gerektiği bildirilmektedir (168). D2 benzeri selektif dopaminerjik agonist olan apomorfinin dopaminerjik reseptörleri uyardığı paraventriküler nükleusta bulunan oksitosinerjik nöronları aktive ettiği düşünülmektedir. Beyindeki A11 hücre gruplarındaki dopamin uyarılarının spinal korda olan projeksiyonları ile spinal korddaki intrinsik dopaminerjik innervasyon, apomorfinin spinal kord seviyesinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, sistemik olarak verilen ve ereksiyonları arttıran apomorfinin etkisinin intraventriküler olarak verilen oksitosin ile azaltıldığı gösterilmiştir. Bu durum, dopamin reseptör stimülasyonunun oksitosin salınımını arttırdığını santral seviyede göstermektedir. Giuliano ve arkadaşları, intravenöz ve intratekal olarak verilen apomorfinin ratlarda intrakavernozal basınca olan etkisini araştırmışlardır (169). Apomorfinin korpus kavernozum doku örneklerinde periferik relaksan etki gösterdiği ve bunu D1 reseptörleri üzerinden yaptığı anlaşılmaktadır.

Pergolid Mesilat, ergolinik dopamin agonisti olup doğal dopamine göre hD altıtipi dopamin reseptörlerine daha yüksek afinite göstermektedir. Bu ajan, ileri evre PH'da L-Dopa ile birlikte ya da başlangıç evresinde tek başına verilebilmektedir. Pergolid mesilatın hipotalamusun PVN'da dopaminerjik reseptör alt tiplerine etki ederek ED tedavisinde kullanılabilirliği belirtilmiştir. Prospektif bir çalışmada, Pohanka ve arkadaşları, pergolid mesilat veril-

mesinin IIEF skorlarında anlamlı iyileşmeler sağladığını bildirmişlerdir (170). Ropinirol, selektif D2 reseptör agonisti olup PH'nın motor semptomlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Apomorfinin uyardığı penil ereksiyon gibi, ropinirolünde santral D2 dopamin reseptör uyarısı ile ereksiyonları sağladığı düşünülmektedir. Castelli ve arkadaşları, özellikle 60 yaş altı olgularda bu tedavi ile PH'daki ED'nin tedavi edildiğini belirtmektedir (171). PH olan 14 olgu (Daha önce L-DOPA ve oral dopamin agonist kullananlar) incelenmiştir. Pergolid mesilatın L-DOPA'ya ilave olarak verilmesiyle PH'da erektil fonksiyonların arttığı tespit edilmiştir. Bu olgularda, pergolid mesilatın sildenafilden daha iyi olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu tedaviyi alanlarda restriktif valvüler hastalık konusunda dikkatli olunmalıdır (171). Dopaminerjik ilaçlar etkili olmadığı zaman, PDE5İ'leri tedavide ikinci sıradaki ajanlar olarak düşünülmelidirler. Orta derecede PH olan (Evre I-III Hoehn-Yahr) olgular 100 mg sildenafil ve plasebo alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış olup (n=118'er olgu) IIEF skorları PH ve plaseboda sırası ile 22.6±4.6 ve 14.8±4.2 şeklinde anlamlı olarak artmıştır (172). Raffaele ve arkadaşları, PH'daki depresif olgularda, sildenafil sitrat kullanılmasıyla ereksiyonların %85 oranında düzeldiğini depresif yakınmaların ise %75 oranında gerilediğini göstermiştir (173). Bu olgularda, sıklıkla 50 mg başlanmasına rağmen 100 mg'a ihtiyaç olmaktadır (174). PDE5İ, hipotansif hastalarda kontrendike olup multipl sistem atrofisi, atipik Parkinson ve asemptomatik postüral hipotansiyonda dikkat edilmesi gerekmektedir. Erken dönemdeki PH ve multisistem atrofisi hastalıklarının ayırıcı tanısı sildenafil sitrat kullanımı iki grupta belirgin farklı olacak şekilde yan etkilere neden olduğundan iyi yapılmalıdır. PH'da erken dönemde, ortostatik hipotansiyon yaygın değildir. Hipotansiyonu olan PH olgularında apomorfin bir alternatiftir. PDE5İ başarılı olmasa melanokortin içerisinden örneğin melanotan-II, bremelanotid ve benzerlerinin kullanılabilirliği belirtilmektedir. Subtalamik nükleusun derin beyin elektriksel uyarısı da ilerlemiş PH'da önemli bir alternatif olarak düşünülebilir (175,176).

PH'da kullanılan ilaçlara bağlı olarak hiperseksüalite olabileceği de bildirilmiştir (177-181). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, dopamin agonistleri alan 15 erkeğin 14'ünde hiperseksüalite olduğu bildirilmiştir (177). Bu tedavilere yanıt alınmadığı zamanlar intrakavernozal ajanlar düşünülebilir. Bu ajanların başarıları %70'in üzerin-

dedir (182). Elbette bu tedavilerin antikoagülan alanlarda kontrendike olduğunu belirtmekte fayda bulunmaktadır. İlaç kullanmak istemeyen hastalara ya da kontrendike olan hastalara vakum ereksiyon cihazı verilebilir. Yaşlı olgularda bunun kullanımı zor olsa da başarı oranları %90'ın üzerindedir. Ancak, başlangıçta %70'lerde olan memnuniyeti aylar içerisinde %30-40'lara gerilemektedir (183,184). Bu olgularda, rijiditenin erken kaybı, yerleştirme zorluğu ve elastik bandın alınması gibi sıkıntılar olabilmektedir. PH'da, testosteron yetmezliğinin ED'ye neden olabileceği bilinmektedir (185). Eğer testosteron yetmezliği varsa bu eksikliğin antidepresan, anksiyolitik ve dopaminerjik ajanlarla tedavi edilemeyeceği akılda tutulmalıdır.

Kavernozal sinir hasarı sonrası programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozisin olduğu bilinmektedir. Bu durum, doku kaybı ve fibrozise yol açmaktadır (186). Klinisyenler, radikal prostatektomi sonrası peniste volüm kaybı olduğunu ve bununda programlı hücre ölümü ile ilişkili olabileceğini düşünmektedirler (187). İmmünofilinlerin kavernozal sinir hasarına bağlı ED tedavisinde yeni bir alternatif olabileceği bildirilmektedir. İmmünofilinlerin pekçok nörotansmitterin salınımını düzenlediği ve NO formasyonunu etkilediği belirtilmektedir. İmmünosupresif immünofilin ligandlardan FK506 (FK) ve rapamisin (Rapa)'in kavernozal sinir hasarı oluşturulan ratlarda ereksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca, bFGF ve FK506 kombinasyonunun siyatik sinir hasarı oluşturulan ratlarda erken sinir büyümesini sağladığı gösterilmiştir. Gerçektende, immünofilinlerin prostat ve peniste sinirlerde gösterilmesi kavernozal sinir rejenerasyonunda önemli olduğunu göstermektedir. Buna göre, FK506 gibi yapılar radikal prostatektomi sonrası ED'yi spesifik reseptör mekanizmaları üzerinden etkileyebilmektedir (188). Ayrıca, immünosupresif olmayan GPI-1046'nın ratlarda siyatik hasar sonrası akson ve myelinlerin rejenerasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Sinir rejenerasyonunu arttıran pek çok maddenin kavernozal sinir hasarı sonrası uygulanabileceği düşünülebilir (189). Platelet-rich plasma (PRP), kavernozal sinir hasarı oluşturulan ratlarda sinir rejenerasyonu için ümit veren bir başka yapıdır. Kavernozal sinir hasarı oluşturulmasından 4 hafta sonra ereksiyonların

bu ajanı verilen grupta arttığı, histolojik olarakta kavernozal sinirde myelinize aksonların anlamlı olarak korunduğu, apoptotik indeksin düştüğü gösterilmiştir. Yine TGF- β 1'in kavernozal dokuda azaldığı gösterilmiştir (190).

Son yıllarda beyin kaynaklı nörotropik faktör'ün (BDNF) kavernozal sinir hasarı oluşturulan ratlarda başarı ile kullanıldığı görülmektedir. Bu yapılar, sinir rejenerasyonunu özellikle Janus kinaz [(JAK)/signal transducer ve activator of transcription (STAT)] yolu üzerinden yapmaktadır (191). Sonic hedgehog peptid (SHH)'de kavernozal sinir hasarı oluşturulan ratlarda ereksiyonu düzeltmek için kullanılmıştır. Bu ajanın kullanılmasıyla apoptozisin 1. haftanın sonunda %16 oranında azaldığı gösterilmiştir (192). Toplam 36 ratın incelendiği bir çalışmada, kavernozal sinirleri eksize edilen ratlara otolog venöz greft uygulanması sonrası apomorfinle yapılan uyarılara anlamlı cevapların alındığı (%58) belirtilmektedir. Buna göre yapılan ven greftinin kavernozal sinir rejenerasyonu için kılavuz kanal özelliği sağladığı belirtilmektedir (193).

Gen tedavisi ED tedavisinde 1990'lı yılların sonunda uygulanmaya başlanmıştır. İnsan çalışmalarında, FK506 ve GPI-1046 kullanılmıştır. Değişik çalışmalarda BDNF, VEGF, iNOS ve eNOS and ereksiyonu arttırmak için kullanılmaktadır. Örneğin BDNF injeksiyonları sonrası immünohistokimyasal çalışmalara göre NOS (+) sinir liflerinin sayısının ratlarda arttığı gösterilmiştir. Elbette bu tedavinin özellikle radikal prostatektomi sonrası kavernozal sinir hasarı olan olgularda yararlı olacağı akla gelmektedir (194-195).

DM'lü hastalarda periferik nöropati görülebilmektedir. Hayvan çalışmalarında PDE5İ'lerinin düşük konsantrasyonlarda streptozotosin ile DM oluşturulan ratlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Patil ve arkadaşları, PDE5İ'lerinin diabetik nöropatide etkili olduğunu belirtmişlerdir (196). Bu patolojide pratikte isteğe bağlı olarak alınan dozun yeterli olamayabileceği belirtilmektedir. Hackett, diabetik polinöropatili bir olguda 100 mg 4-5 günlük sildenafilin anlamlı düzelmeler sağladığını göstermiştir (197). Yine bir çalışmada, tadalafil ve vardenafilin diabetik nöropatide IIEF skorlarını 12.6 \pm 6.8'den 19.6 \pm 9.0'a yükselttiği gösterilmiştir (P<0.001) (198).

Kaynaklar

1. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA 1993;270:83-90.
2. Akkus E, Kadioglu A, Esen A. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population based study. Eur Urol. 2002;41(3):298-304.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151(1):54-6.

4. Biri H, Tunç L. Erektıl disfonksiyon için risk faktörleri. *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı Kitabı*. Editörler: Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Kendirci M. Acar Matbaacılık, İstanbul: 2004. 125-35.
5. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's Urology*. Editors: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein EJ. Seventh edition. 1998. 1157-74.
6. Lue TF. Neurogenic erectile dysfunction. *Clin Auton Res*. 2001;11:285-94.
7. Lincoln TM. Cyclic GMP and mechanism of vasodilatation. *Pharmacol Ther*. 1989;41:479-502.
8. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010(71 Pt 2);7:445-75.
9. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342:1802-13.
10. Schmid DM, Hauri D, Schurch B. Nocturnal penile tumescence and rigidity (NPTR) findings in spinal cord injured men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2004;16(5):433-40.
11. McKenna KE. Central control of penile erection. *Int J Impot Res*. 1998;10 Suppl 1:25-34.
12. Linsenmeyer TA. Treatment of erectile dysfunction following spinal cord injury. *Curr Urol Rep*. 2009;10(6):478-84.
13. Schmid CM, Schurch B, Hauri D. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol*. 2000;38(2):184-93.
14. Courtois FJ, Charvier KF, Leriche A, Raymond DP. Sexual function in spinal cord injury men. I. Assessing sexual capability. *Paraplegia*. 1993;31(12):771-84.
15. Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Moncada I, Salonia A, Vardi Y. EAU Guidelines on male sexual dysfunction. 2013;6-7.
16. Anafarta K. Erkek cinsel işlev bozuklukları. *Temel Üroloji Kitabı*. Editörler: Anafarta K, Bedük Y, Arkan N. 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi. 2007:1013-52.
17. Sharpe G, Price SE, Last A, Thompson RJ. Multiple sclerosis in island populations: prevalence in the Bailiwicks of Guernsey and Jersey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(1):22-6.
18. Fromont A, Binaquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, Weill A. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*. 2010;133(7):1889-1899.
19. Bakke A, Myhr KM, Grønning M, Nyland H. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis--a cohort study. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1996;179:61-6.
20. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, Hussain IF, Stecher VJ, Sweeney M. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):700-5.
21. Hennessey A, Robertson NP, Swingle R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999;246(11):1027-32.
22. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler*. 2006;12(2):209-14.
23. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler*. 1999;5(6):418-27.
24. Keller JJ, Liang YC, Lin HC. Association between multiple sclerosis and erectile dysfunction: a nationwide case-control study. *J Sex Med*. 2012;9(7):1753-9.
25. Salinas Casado J, Virseda Chamorro M, Saenz de Tejada I, Allona Almagro A, Ramirez Fernández JC, Litton Muñoz M. New contributions of the usefulness of electromyography of cavernous bodies in the diagnosis of erectile dysfunction. *Arch Esp Urol*. 2003;56(1):61-8.
26. Jiang J, He Y, Jiang R. Ultrastructural changes of penile cavernous tissue in multiple sclerotic rats. *J Sex Med*. 2009;6(8):2206-14.
27. Yang CC, Bowen JD, Kraft GH, Uchio EM, Kromm BG. Physiologic studies of male sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2001;7(4):249-54.
28. Luo H, Jiang R. Multiple sclerosis and erectile dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2009;15(1):56-9.
29. Hultling C, Giuliano F, Quirk F, Peña B, Mishra A, Smith MD. Quality of life in patients with spinal cord injury receiving Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction. *Spinal Cord*. 2000;38(6):363-70.
30. Utida C, Truzzi JC, Bruschini H, Simonetti R, Cedenho AP, Srougi M, Ortiz V. Male infertility in spinal cord trauma. *Int Braz J Urol*. 2005;31(4):375-83.
31. Bennett CJ, Seager SW, Vasher EA. Sexual dysfunction and electroejaculation in men with spinal cord injury: Review. *J Urol*. 1988;139(3):453-57.
32. Ramos AS, Samsó JV. Specific aspects of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Int J Impot Res*. 2004;16 Suppl 2:42-5.
33. Deforge D, Blackmer J, Garritty C, Yazdi F, Cronin V, Barrowman N, Fang M, Mamaladze V. Male erectile dysfunction following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord*. 2006;44(8):465-73.
34. Benevento BT, Sipski ML. Neurogenic bladder, neurogenic bowel, and sexual dysfunction in people with spinal cord injury. *Phys Ther*. 2002;82(6):601-12.
35. Alexander CJ, Sipski ML, Findley TW. Sexual activities, desire, and satisfaction in males pre- and post-spinal cord injury. *Arch Sex Behav*. 1993;22(3):217-28.
36. Kreuter M, Sullivan M, Siösteen A. Sexual adjustment after spinal cord injury (SCI) focusing on partner experiences. *Paraplegia*. 1994;32(4):225-35.
37. Sjögren K, Egberg K. The sexual experience in younger males with complete spinal cord injury. *Scand J Rehabil Med Suppl*. 1983;9:189-94.
38. Tsuji I, Nakajima F, Morimoto J, Nounaka Y. The sexual function in patients with spinal cord injury. *Urol Int*. 1961;12:270-80.
39. Brackett NL, Nash MS, Lynne CM. Male fertility following spinal cord injury: facts and fiction. *Phys Ther*. 1996;76(11):1221-31.
40. Sánchez Ramos A, Vidal J, Jáuregui ML, Barrera M, Recio C, Giner M, Toribio L, Salvador S, Sanmartín A. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord*. 2001;39(12):637-43.
41. Comarr AE, Gunderson BB. Sexual function in traumatic paraplegia and quadriplegia. *Am J Nurs*. 1975;75(2):250-5.
42. Doherty JG, Burns AS, O'Ferrall DM, Ditunno JF. Prevalence of upper motor neuron vs lower motor neuron lesions in complete lower thoracic and lumbar spinal cord injuries. *J Spinal Cord Med*. 2002;25(4):289-92.
43. Linsenmeyer TA. Evaluation and treatment of erectile dysfunction following spinal cord injury: a review. *J Am Paraplegia Soc*. 1991;14(2):43-51.
44. Courtois FJ, Charvier KF, Leriche A, Raymond DP. Sexual function in spinal cord injury men. I. Assessing sexual capability. *Paraplegia*. 1993;31(12):771-84.
45. Chéhensse C, Bahrami S, Denys P, Clément P, Bernabé J, Giuliano F. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):507-26.
46. Ottenweller JE, Li MT, Giglio W, Anesetti R, Pogach LM, Huang HF. Alteration of follicle-stimulating hormone and testosterone regulation of messenger ribonucleic acid for Sertoli cell proteins in the rat during the acute phase of spinal cord injury. *Biol Reprod*. 2000;63(3):730-5.
47. Huang HF, Linsenmeyer TA, Anesetti R, Giglio W, Ottenweller JE, Pogach L. Suppression and recovery of spermatogenesis following spinal cord injury in the rat. *J Androl*. 1998;19(1):72-80.
48. Lee S, Miselis R, Rivier C. Anatomical and functional evidence for a neural hypothalamic-testicular pathway that is independent of the pituitary. *Endocrinology*. 2002;143(11):4447-54.
49. Anderson KD, Borisoff JF, Johnson RD, Stiens SA, Elliott SL. Long-term effects of spinal cord injury on sexual function in men: implications for neuroplasticity. *Spinal Cord*. 2007;45(5):338-48.
50. Cardoso FL, Savall AC, Mendes AK. Self-awareness of the male sexual response after spinal cord injury. *Int J Rehabil Res*. 2009;32:294-300.
51. Kreuter M, Sullivan M, Siösteen A. Sexual adjustment after spinal cord injury (SCI) focusing on partner experiences. *Paraplegia*. 1994;32(4):225-35.
52. Jeon SW, Yoo KH, Kim TH, Kim JI, Lee CH. Correlation of the erectile dysfunction with lesions of cerebrovascular accidents. *J Sex Med*. 2009;6(1):251-6.
53. Bener A, Al-Hamaq AO, Kamran S, Al-Ansari A. Prevalence of erectile

- dysfunction in male stroke patients, and associated co-morbidities and risk factors. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):701-8.
54. Kasımcıan O, Kaptan H. Lomber Disk Hernisinde Spontan Regresyon. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:422-4.
 55. Braun M, Sommer F, Lehman W, Raible A, Bondarenko B, Engelmann U. Erectile dysfunction. Are interdisciplinary diagnosis and therapy necessary?. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(4):131-6.
 56. Dzierżanowski M, Dzierżanowski M, Wrzecieć K, Słomko W, Radzimińska A, Kaźmierczak U. Discopathy of the lumbar-sacral segment and its influence on sexual dysfunction. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22:93-100.
 57. Qian J, Tian Y, Hu JH. Clinical study of cervical spondylosis and male erectile dysfunction. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(47):3368-70.
 58. Kirchoff K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res*. 2003;15(4):293-8.
 59. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):371-4.
 60. Papatsonis AG, Deliveliotis C, Singer C, Papapetropoulos S. Erectile dysfunction in Parkinson's disease. *Urology*. 2006;67(3):447-51.
 61. Giammusso B, Raffaele R, Vecchio I, Giammona G, Ruggieri M, Nicoletti G, Malaguarnera M, Rampello L, Nicoletti F. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in elderly depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2002;8:157-63.
 62. Hand A, Gray WK, Chandler BJ, Walker RW. Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(3):172-6.
 63. Jacobs H, Vieregge A, Vieregge P. Sexuality in young patients with Parkinson's disease: a population based comparison with healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(4):550-2.
 64. Koller WC, Vetere-Overfield B, Williamson A, Busenbark K, Nash J, Parrish D. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13(5):461-3.
 65. Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(6):480-6.
 66. Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Antony G, Fimmers R, Spottke A, Oertel WH, Deuschl G. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.): the effect of ageing. *Eur J Neurol*. 2007;14(12):1405-8.
 67. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, Ackerman M. Sexual function in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(10):942.
 68. Hobson P, Islam W, Roberts S, Adhiyaman V, Meara J. The risk of bladder and autonomic dysfunction in a community cohort of Parkinson's disease patients and normal controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;10(2):67-71.
 69. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Glasser DB, Logroscino G, Rimm EB, Ascherio A. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2007;166(12):1446-50.
 70. Kotková P, Weiss P. Psychiatric factors related to sexual functioning in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(4):419-24.
 71. Lucon M, Pinto AS, Simm RF, Haddad MS, Arap S, Lucon AM, Barbosa ER. Assessment of erectile dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3A):559-62.
 72. Balami J, Robertson D. Parkinson's disease and sexuality. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2007;68(12):644-7.
 73. Wielinski CL, Varpness SC, Erickson-Davis C, Paraschos AJ, Paraschos SA. Sexual and relationship satisfaction among persons with young-onset Parkinson's disease. *J Sex Med*. 2010;7(4 Pt 1):1438-44.
 74. Bronner G. Sexual problems in Parkinson's disease: the multidimensional nature of the problem and of the intervention. *J Neurol Sci*. 2011;15:310(1-29):139-43.
 75. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Loss of libido in Parkinson's disease. *J Sex Med*. 2009;6(4):1024-31.
 76. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8(3):193-7.
 77. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol*. 2002;59(5):807-11.
 78. Celikel E, Ozel-Kizil ET, Akbostanci MC, Cevik A. Assessment of sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2008;15(11):1168-72.
 79. Meco G, Rubino A, Caravona N, Valente M. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(6):451-6.
 80. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:924605.
 81. Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(6):375-83.
 82. Castelli L, Perozzo P, Genesia ML, Torre E, Pesare M, Cinquepalmi A, Lanotte M, Bergamasco B, Lopiano L. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1260-4.
 83. Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: an anatomic approach. *NCI Monogr*. 1988;7:133-7.
 84. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA. Nerve sparing radical prostatectomy: a different view. *J Urol*. 1995;154(1):145-9.
 85. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999;162(2):433-8.
 86. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol*. 1991;145(5):998-1002.
 87. Soleimani M, Hosseini SY, Aliasgari M, Dadkhah F, Lashay A, Amini E. Erectile dysfunction after prostatectomy: an evaluation of the risk factors. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(4):277-81.
 88. Mishriki SF, Grimsley SJ, Lam T, Nabi G, Cohen NP. TURP and sex: patient and partner prospective 12 years follow-up study. *BJU Int*. 2012;109(5):745-50.
 89. Choi SB, Zhao C, Park JK. The effect of transurethral resection of the prostate on erectile function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol*. 2010;51(8):557-60.
 90. Ballard JL, Abou-Zamzam AM Jr, Teruya TH, Harward TR, Flanigan DP. Retropitoneal aortic aneurysm repair: long-term follow-up regarding wound complications and erectile dysfunction. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(2):195-9.
 91. Veroux P, D'Arrigo G, Veroux M, Giaquinta A, Lomeo A. Sexual dysfunction after elective endovascular or hand-assisted laparoscopic abdominal aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(1):71-5.
 92. Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *Diabetes Complications*. 2011;25(2):129-36.
 93. Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2009;181(1):252-8.
 94. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, Hussain IF, Stecher VJ, Sweeney M. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):700-5.
 95. Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD009427. doi: 10.1002/14651858.CD009427.
 96. Lombardi G, Nelli F, Celso M, Mencarini M, Del Popolo G. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. *J Sex Med*. 2012;9(4):970-85.
 97. Shin TY, Ryu JK, Jin HR, Piao S, Tumurbaatar M, Yin GN, Shin SH, Kwon MH. Increased cavernous expression of transforming growth factor- β 1 and activation of the Smad signaling pathway affects erectile dysfunction in men with spinal cord injury. *J Sex Med*. 2011;8(5):1454-62.
 98. Derry FA, Dinsmore WW, Fraser M, Gardner BP, Glass CA, Maytom MC, Smith MD. Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology*.

- 1998;51(6):1629-33.
99. Ergin S, Gunduz B, Ugurlu H, Sivrioglu K, Oncel S, Gok H, Erhan B, Levendoglu F, Senocak O, Schmid DM. A placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose, two-way crossover study to evaluate the efficacy and safety of sildenafil in men with traumatic spinal cord injury and erectile dysfunction. *J Spinal Cord Med.* 2008;31(5):522-31.
 100. Giuliano F, Sanchez-Ramos A, Löchner-Ernst D, Del Popolo G, Cruz N, Leriche A. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction following spinal cord injury. *Arch Neurol.* 2007;64(11):1584-92.
 101. Lombardi G, Macchiarella A, Cecconi F, Del Popolo G. Efficacy and safety of medium and long-term tadalafil use in spinal cord patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6(2):535-43.
 102. Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, Montorsi F, Kim ED, Finkbeiner AE, Pommerville PJ. Vardenafil Study Group. Vardenafil improves ejaculation success rates and self-confidence in men with erectile dysfunction due to spinal cord injury. *Spine.* 2008;33(7):709-15.
 103. Derry F, Hultling C, Seftel AD, Sipski ML. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology.* 2002;60(2 Suppl 2):49-57.
 104. Serarslan Y, Yönden Z, Ozgiray E, Oktar S, Güven EO, Söğüt S, Yılmaz N, Yurtseven T. Protective effects of tadalafil on experimental spinal cord injury in rats. *J Clin Neurosci.* 2010;17(3):349-52.
 105. Lombardi G, Macchiarella A, Cecconi F, Del Popolo G. Ten-year follow-up of sildenafil use in spinal cord-injured patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6(12):3449-57.
 106. Khorrami MH, Javid A, Moshtaghi D, Nourimahdavi K, Mortazavi A, Zia HR. Sildenafil efficacy in erectile dysfunction secondary to spinal cord injury depends on the level of cord injuries. *Int J Androl.* 2010;33(6):861-4.
 107. Lombardi G, Macchiarella A, Cecconi F, Del Popolo G. Ten years of phosphodiesterase type 5 inhibitors in spinal cord injured patients. *J Sex Med.* 2009;6(12):1248-58.
 108. Ethans KD, Casey AR, Schryvers OI, MacNeil BJ. The effects of sildenafil on the cardiovascular response in men with spinal cord injury at or above the sixth thoracic level. *J Spinal Cord Med.* 2003;26(3):222-6.
 109. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 2):1197-203.
 110. Farooq MU, Naravetla B, Moore PW, Majid A, Gupta R, Kassab MY. Role of sildenafil in neurological disorders. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(6):353-62.
 111. Carosa E, Martini P, Brandetti F, Di Stasi SM, Lombardo F, Lenzi A, Jannini EA. Type V phosphodiesterase inhibitor treatments for erectile dysfunction increase testosterone levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(3):382-6.
 112. Hatzichristou DG. Sildenafil citrate: lessons learned from 3 years of clinical experience. *Int J Impot Res.* 2002;14 Suppl 1:43-52.
 113. Palmer JS, Kaplan WE, Firlit CF. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 2):958-61.
 114. Palmer JS, Kaplan WE, Firlit CF. Erectile dysfunction in spina bifida is treatable. *Lancet.* 1999;354(9173):125-6.
 115. Rizio N, Tran C, Sorenson M. Efficacy and satisfaction rates of oral PDE5is in the treatment of erectile dysfunction secondary to spinal cord injury: a review of literature. *J Spinal Cord Med.* 2012;35(4):219-28.
 116. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1998;10(2):69-73.
 117. Monga M, Bernie J, Rajasekaran M. Male infertility and erectile dysfunction in spinal cord injury: a review. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(10):1331-9.
 118. Soler JM, Prevaire JG, Denys P, Chartier-Kastler E. Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord-injured men. *Spinal Cord.* 2007;45(2):169-73.
 119. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psych.* 1983;143:332.
 120. Brindley GS. Maintenance treatment of erectile impotence by cavernosal unstriated muscle relaxant injection. *Br J Psychiatry.* 1986;149:210-5.
 121. Virag R, Nollet F, Greco E, Shoukry K. Dynamic echography of the penis in the follow-up of impotent patients treated with intracavernous injections. *Br J Urol.* 1993;72(5 Pt 2):809-16.
 122. Beretta G, Zanollo A, Fanciullacci F, Catanzaro F. Intracavernous injection of papaverine in paraplegic males. *Acta Eur Fertil.* 1986;17(4):283-4.
 123. Dinsmore WW, Alderice DK. Vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate administered by autoinjector in the treatment of patients with erectile dysfunction resistant to other intracavernosal agents. *Br J Urol.* 1998;81(3):437-40.
 124. Hirsch IH, Smith RL, Chancellor MB, Bagley DH, Carsello J, Staas WE. Use of intracavernous injection of prostaglandin E1 for neuropathic erectile dysfunction. *Paraplegia.* 1994;32(10):661-4.
 125. Zaslau S, Nicolis C, Galea G, Britanico J, Vapnek JM. A simplified pharmacologic erection program for patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 1999;22(2):303-7.
 126. Yıldız N, Gokkaya NK, Koseoglu F, Gokkaya S, Comert D. Efficacies of papaverine and sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in early-stage paraplegic men. *Int J Rehabil Res.* 2011;34(1):44-52.
 127. Kirkeby HJ, Petersen T, Poulsen EU. 1989 Pharmacologically induced erection in patients with multiple sclerosis. *Scand J Urol Nephrol.* 1988;22(4):241-4.
 128. Fernández O. Treatment of erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 1995;23(120):320-1.
 129. Rahimi-Movaghar V, Vaccaro AR. Management of sexual disorders in spinal cord injured patients. *Acta Med Iran.* 2012;50(5):295-9.
 130. Lebib Ben Achour S, Laffont I, Boyer F, Boiteau F, Dizien O. Intracavernous injections in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injured patients: experience with 36 patients. *Ann Readapt Med Phys.* 2001;44(1):35-40.
 131. Bodner DR, Lindan R, Leffler E. The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury. *J Urol.* 1987;138(2):310-1.
 132. Lloyd LK, Richards JS. Intracavernous pharmacotherapy for management of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Paraplegia.* 1989;27(6):457-64.
 133. Kapoor VK, Chahal AS, Jyoti SP, Mundkur YJ, Kotwal SV, Mehta VK. Intracavernous papaverine for impotence in spinal cord injured patients. *Paraplegia.* 1993;31(10):675-7.
 134. Zaslau S, Nicolis C, Galea G, Britanico J, Vapnek JM. A simplified pharmacologic erection program for patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 1999;22(4):303-7.
 135. Bodner DR, Leffler B, Frost F. The role of intracavernous injection of vasoactive medications for the restoration of erection in spinal cord injured males: a three year follow up. *Paraplegia.* 1992;30(2):118-20.
 136. Sidi AA, Cameron JS, Dykstra DD, Reinberg Y, Lange PH. Vasoactive intracavernous pharmacotherapy for the treatment of erectile impotence in men with spinal cord injury. *J Urol.* 1987;138(3):539-42.
 137. Chao R, Clowers DE. Experience with intracavernosal tri-mixture for the management of neurogenic erectile dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(3):276-8.
 138. Earle CM, Keogh EJ, Ker JK, Cherry DJ, Tulloch AG, Lord DJ. The role of intracavernosal vasoactive agents to overcome impotence due to spinal cord injury. *Paraplegia.* 1992;30(4):273-6.
 139. Bodner DR, Haas CA, Krueger B, Seftel AD. Intraurethral alprostadil for treatment of erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *Urology.* 1999;53(1):199-202.
 140. Vidal J, Curcoll L, Roig T, Bagunyá J. Intracavernous pharmacotherapy for management of erectile dysfunction in multiple sclerosis patients. *Rev Neurol.* 1995;23(120):269-71.
 141. Hirsch IH, Smith RL, Chancellor MB, Bagley DH, Carsello J, Staas WE. Use of intracavernous injection of prostaglandin E1 for neuropathic erectile dysfunction. *Paraplegia.* 1994;32(10):661-4.
 142. Kimoto Y, Iwatsubo E. Penile prostheses for the management of the neuropathic bladder and sexual dysfunction in spinal cord injury patients: long term follow up. *Paraplegia.* 1994;32(5):336-9.
 143. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, Fowler CJ. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain.* 1994;117(Pt 6):1303-10.
 144. Zaslau ND, Katz PG. Synergist erection system in the management of impotence secondary to spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70(9):712-6.
 145. Denil J, Ohl DA, Smythe C. Vacuum erection device in spinal cord

- injured men: patient and partner satisfaction. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(8):750-3.
146. Temeltas G, Dagci T, Evren V, Lekili M. Effects of neuronal and glial restricted precursor cells transplantation on erectile function after experimentally induced spinal cord injury. *J Sex Med.* 2009;6(12):3265-73.
 147. Moemen MN, Fahmy I, AbdelAal M, Kamel I, Mansour M, Arafa MM. Erectile dysfunction in spinal cord-injured men: different treatment options. *Int J Impot Res.* 2008;20(2):181-7.
 148. Seckin B, Atmaca I, Ozgok Y, Gokalp A, Harmankaya C. External vacuum device therapy for spinal cord injured males with erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol.* 1996;28(2):235-40.
 149. Smith EM, Bodner DR. Sexual dysfunction after spinal cord injury. *Urol Clin North Am.* 1993;20(3):535-42.
 150. Brindley GS, Rushton DN. Long-term follow-up of patients with sacral anterior root stimulator implants. *Paraplegia.* 1990;28(8):469-75.
 151. Seckin B, Atmaca I, Ozgok Y, Gokalp A, Harmankaya C. External vacuum device therapy for spinal cord injured males with erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol.* 1996;28(2):235-40.
 152. Van Arsdalen KN, Klein FA, Hackler RH, Brady SM. Penile implants in spinal cord injury patients for maintaining external appliances. *J Urol.* 1981;126(3):331-2.
 153. Rossier AB, Fam BA. Indication and results of semirigid penile prostheses in spinal cord injury patients: long-term followup. *J Urol.* 1984;131(1):59-62.
 154. Kabalin JN, Kessler R. 1988; Infectious complications of penile prosthesis surgery. *J Urol.* 1988;139:953-5.
 155. Dietzen CJ, Lloyd LK. Complications of intracavernous injections and penile prostheses in spinal cord injured men. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(7):652-5.
 156. Zermann DH, Kutzenberger J, Sauerwein D, Schubert J, Loeffler U. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term followup. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):1041-4.
 157. Berg S, Fritzel P, Tropp H. Sex life and sexual function in men and women before and after total disc replacement compared with posterior lumbar fusion. *The Spine Journal.* 2009;9(12):987-94.
 158. Kim YD, Yang SO, Lee JK, Jung TY, Shim HB. Usefulness of a malleable penile prosthesis in patients with a spinal cord injury. *Int J Urol.* 2008;15(10):919-23.
 159. Akbaş NB, Dalbayrak S, Külcü DG, Yılmaz M, Yılmaz T, Naderi S. Assessment of sexual dysfunction before and after surgery for lumbar disc herniation. *J Neurosurg Spine.* 2010;13(5):581-6.
 160. Orlin JR, Klevmark B. Successful disc surgery after 17 years of erectile dysfunction caused by a "silent" disc protrusion. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(1):91-3.
 161. Choy DS. Early relief of erectile dysfunction after laser decompression of herniated lumbar disc. *J Clin Laser Med Surg.* 1999;17(1):25-7.
 162. Khorrami MH, Javid A, Moshtaghi D, Nourimahdavi K, Mortazavi A, Zia HR. Sildenafil efficacy in erectile dysfunction secondary to spinal cord injury depends on the level of cord injuries. *Int J Androl.* 2010;33(6):861-4.
 163. Doğan Ş, Türkan A, Caner B. Bel Ağrısında Acil Bir Durum: Kauda Equina Sendromu İle Kendini Gösteren Lomber Disk Hernisi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;33:141-4.
 164. Bodner DR, Leffler B, Frost F. The role of intracavernous injection of vasoactive medications for the restoration of erection in spinal cord injured males: a three year follow up. *Paraplegia.* 1992;30(2):118-20.
 165. Ferrara D, Zaslau S. Success of sildenafil treatment in neurogenic female sexual dysfunction caused by L5-S1 intervertebral disk rupture: a case report. *Int J Urol.* 2007;14(6):566-7.
 166. Alonso-Bartolomé P, Canga A, Alonso-Bartolomé P, Canga A, Vázquez-Barquero A, García-Valtuille R. Intradural lumbar disk hernia. *Neurologia.* 2001;16(4):181-4.
 167. Dzierżanowski M, Dzierżanowski M, Wrzecion K, Słomko W, Radzimińska A, Kaźmierczak U, Strojek K, Srokowski G, Gukow W. Discopathy of the lumbar-sacral segment and its influence on sexual dysfunction. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22(1):93-100.
 168. O'Sullivan JD. Apomorphine as an alternative to sildenafil in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):681.
 169. Giuliano F, Allard J, Rampin O, Droupy S, Benoit G, Alexandre L, Bernabé J. Pro-erectile effect of systemic apomorphine: existence of a spinal site of action. *J Urol.* 2002;167(1):402-6.
 170. Pohanka M, Kanovský P, Bares M, Pulkrábek J, Rektor I. Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neurol.* 2004;11(7):483-8.
 171. Castelli L, Perozzo P, Genesis ML, Torre E, Pesare M, Cinquepalmi A, Lanotte M, Bergamasco B, Lopiano L. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(9):1260-4.
 172. Safarinejad MR, Taghva A, Shekarchi B, Safarinejad SH. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of Parkinson-emergent erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Int J Impot Res.* 2010;22(5):325-35.
 173. Raffaele R, Vecchio I, Giannusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol.* 2002;41(4):382-6.
 174. Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, Scerrati M, Albanese A. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(6):1371-4.
 175. Doshi P, Bhargava P. Hypersexuality following subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol India.* 2008;56(4):474-6.
 176. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(6):381-6.
 177. Hassan A, Bower JH, Kumar N, Matsumoto JY, Fealey RD, Josephs KA, Ahlskog JE. Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: surveillance in the PD clinic reveals high frequencies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(4):260-4.
 178. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(4):310-6.
 179. Singh A, Kandimala G, Dewey RB Jr, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci.* 2007;14(12):1178-81.
 180. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;15:24(11):1561-70.
 181. Dean RC, Lue TF. Neuroregenerative strategies after radical prostatectomy. *Rev Urol.* 2005;7 Supply 2:26-32.
 182. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol.* 1996;155(3):802-15.
 183. Lagoda G, Sezen SF, Burnett AL. FK506 and rapamycin neuroprotect erection and involve different immunophilins in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med.* 2009;6(7):1914-23.
 184. Dutta TC, Eid JF. Vacuum constriction devices for erectile dysfunction: a long-term, prospective study of patients with mild, moderate, and severe dysfunction. *Urology.* 1999;54(5):891-3.
 185. Lanzetta M, Gal A, Wright B, Owen E. Effect of FK506 and basic fibroblast growth factor on nerve regeneration using a polytetrafluoroethylene chamber for nerve repair. *Int Surg.* 2003;88(1):47-51.
 186. Lin H, Yuan J, Ruan KH, Yang W, Zhang J, Dai Y, Wang R. COX-2-10aa-PGIS gene therapy improves erectile function in rats after cavernous nerve injury. *J Sex Med.* 2013;10(6):1476-87.
 187. Wu YN, Wu CC, Sheu MT, Chen KC, Ho HO, Chiang HS. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2013 Aug 16. doi: 10.1002/term.1806.
 188. Lin G, Bella AJ, Lue TF, Lin CS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) acts primarily via the JAK/STAT pathway to promote neurite growth in the major pelvic ganglion of the rat: part 2. *J Sex Med.* 2006;3(5):821-7.
 189. Seftel AD. The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernosal nerve injury. *J Urol.* 2005;174(3):1045.
 190. Chen KC, Minor TX, Rahman NU, Ho HC, Nunes L, Lue TF. The additive erectile recovery effect of brain-derived neurotrophic factor combined with vascular endothelial growth factor in a rat model of neurogenic impotence. *BJU Int.* 2005;95(7):1077-80.

191. Bond C, Tang Y, Podlasek CA. Neural influences on sonic hedgehog and apoptosis in the rat penis. *Biol Reprod.* 2008;78(5):947-56.
192. Hu W, Cheng B, Liu T, Li S, Tian Y. Erectile function restoration after repair of excised cavernous nerves by autologous vein graft in rats. *J Sex Med.* 2010;7(10):3365-72.
193. Kendirci M, Gur S, Sikka SC. Gene therapy for erectile dysfunction. *Front Biosci.* 2005;10:2758-69.
194. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mehta YS, Abdel-Mageed AB, Sikka SC, Ignarro LJ, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age-related erectile dysfunction in the rat. *Int J Impot Res.* 2000;12 Supply 3:8-17.
195. Gholami SS, Rogers R, Chang J, Ho HC, Graziottin T, Lin CS, Lue TF. The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia. *J Urol.* 2003;169(4):1577-81.
196. Patil CS, Singh VP, Singh S, Kulkarni SK. Modulatory effect of the PDE-5 inhibitor sildenafil in diabetic neuropathy. *Pharmacology.* 2004;72(3):190-5.
197. Hecht MJ, Neundörfer B, Kiesewetter F, Hilz MJ. Neuropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction. *Neurol Res.* 2001;23(6):651-4.
198. Kamenov ZA. Comparison of the first intake of vardenafil and tadalafil in patients with diabetic neuropathy and diabetic erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2011;8(3):851-64.