

Kronik böbrek yetmezlikli erkek hastalarda cinsel sağlık

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin Özyalvaçlı, Prof. Dr. Ahmet Metin
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ilerleyici ve irreversibl azalmayla karakterize fonksiyonel bir tanıdır. KBY’de sıvı-elektrolit dengesinin bozukluğu, metabolik ve endokrin fonksiyonların kaybı vücuttaki tüm sistemleri etkileyerek yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, psikoz, periferik nöropati, hiperparatiroidizm, kardiyovasküler, hematolojik ve nörolojik bozukluklar gibi klinik sonuçlara neden olur (1,2). Bu hastalık modern toplumlarda dokuz kişiden bir kişiyi etkileyen ve gittikçe büyüyen bir problemdir (3).

KBY, erkeklerde azalmış libido, erektil disfonksiyon (ED), prematür veya gecikmiş ejakülasyon, fertilité kaybı ve orgazma ulaşmada zorluk gibi cinsel işlev üzerine olumsuz etkide bulunan kronik bir hastalıktır (4). Cinsel işlev bozuklukları genele oranla KBY olanlarda daha sık görülmektedir. GFR azaldıkça ED prevalansında yükselme görülmektedir (5). Ağır üremisi (ortalama S[Cr] 13.0±1.0 mg/dL) olan hastalarda %40–50 oranında, diyalize giren hastalarda ise %65–70 oranında ED görülmektedir (6,7). Diyalize girmeyen KBY’li erkeklerdeki cinsel işlev bozukluğunun prevalansını gösteren çok az veri olduğu için, son evre böbrek yetmezliği olan hastaların verilerini kullanmak uygundur. KBY’li hastalarda, cinsel işlev bozukluğu sadece böbrek yetmezliği ile sınırlı olmayıp bu hastalıkla birlikte diyabet, beslenme bozukluğu, sigara içimi, ilaç kullanımı, otonomik nöropati, hiperprolaktinemi ve psikolojik faktörlerin de rolü vardır (8–16). İki bin on yılında 50 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, diyalize giren erkeklerde ve böbrek transplantasyonu sonrasında ED prevalansının %70 olduğu gösterilmiştir (7). Hemodiyaliz yapılan 1611 hasta içeren çok-uluslu kesitsel bir çalışmada ise ED oranı %83 olarak saptanmıştır (17).

KBY’li hastalarda cinsel işlev bozukluğu, yaşam kalitesini derinden etkilemektedir. Bunun nedeni olarak anksiyete, özgüven kaybı ve ailesel geçimsizlik gösterilmektedir (18). Genel olarak, cinsel işlev bozukluğu ve sağ-

lık-ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) arasındaki güçlü ilişki, cinsel işlev bozukluğu tedavisinin KBY’li hastalarda hayat kalitesini arttıracaklarını göstermektedir (19).

Kronik böbrek yetmezliğinde endokrin ve cinsel işlev bozukluğu

Hipofiz bezinden salınan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH), hipotalamustan pulsatil salınan gonadotropin uyarıcı hormon (GnRH) tarafından düzenlenir. KBY’de cinsel işlev bozukluğu gelişmesinde üremi önemli rol oynamaktadır. Üremi hipotalamusta yerel aminoasit nörotransmitter çıkışını etkiler. Dolayısıyla hem erkekte hem de kadında GnRH salınımını etkileyerek gonadotropin sekresyon ve sentezini etkiler (20,21). Ayrıca plazma LH seviyeleri hemodiyalize giren hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre artmış seviyededir. Bunun nedeni immünreaktif ve biyoaktif LH’nın uzun yarılanma süresinin olması ve immünreaktif LH salınımının artmasıdır (22). LH piklerinin sıklığı normal olmasına rağmen bu piklerin maksimum seviyesi ve süresinde azalma vardır. Üremiden dolayı LH’nın uzun yarılanma ömrünün olması LH’nın pulsatil salınımında anlamlı azalmaya neden olur. Bu durum üremik hastalarda testosteron seviyesinin azalmasına yol açar (23,24). Azalmış testosteron seviyesi de LH’nın normal feedback inhibisyonunu azaltır ve bu durum yüksek LH seviyesi ile sonuçlanır (25). Aynı zamanda bu hastalarda FSH’nın feedback inhibisyonu bozulmuştur. Bu inhibisyonun sebebi ise Sertoli hücrelerinden salınan peptid inhibinin azalmasıdır. Bundan dolayı FSH seviyeleri de artmıştır. Bununla birlikte KBY’de artan östrojene bağlı FSH sekresyonu baskılanır (26–29). Dolayısıyla FSH’daki bu artış LH’dan daha düşük düzeydedir ve bundan dolayı LH/FSH oranı artar (30). Tüm bu nedenlerden dolayı KBY’li hastalarda serbest ve total testosteron seviyesi düşüktür. Ayrıca spermatogenez ve sperm parametrelerinin olumsuz etkilenmesine bağlı infertilite gelişebilmektedir. Orta-

lama yaşı 59 olduğu diyalize giren 260 erkek hastanın kohort çalışmasında, hastaların sadece %23'ünde normal testosteron seviyesi tespit edilmiştir (31).

Hipogonadizm ve düşük testosteron seviyesi KBY'li hastaların olmazsa olmazıdır. Düşük testosteron seviyesine bağlı olarak erkekte libido kaybı, ED, oligospermi ve infertilite, kas kitlesinde azalma, anemi, osteopeni ve osteoporoz gelişir. Hiperprolaktinemi, artmış sekresyon ya da azalmış yıkıma veya bazı ilaçlara sekonder (metildopa, digoksin, simetidin ve metoklopramid) KBY'li hastaların %50'sinden fazlasında görülen bir durumdur. Bu durum infertilite, ED ve azalmış cinsel isteğe neden olur (32–39).

KBY'li hastalarda hipertansiyon, diyabet, inflamasyon, sekonder hiperparatiroidizm ve üremik toksinlerin vasküler endotele zarar vermesi sonucunda aterosklerozda da önemli artış vardır (32,40,41). Ayrıca üremide insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)'nin seviyesinin azalmasına bağlı olarak vasküler kas hücrelerinde gelişen hasara bağlı penil arteriyel kan akımında yavaşlama, kavernoöz yetmezlik ve sonuçta ED gelişimine neden olur. Diyaliz hastalarının %78'inde kavernoöz arteriyel oklüzyon saptanırken %90'ında korporal veno-oklüzif disfonksiyon saptanmıştır (35). Ayrıca sekonder hiperparatiroidizm ve artmış paratiroid hormonu testiste kalsiyum birikmesine neden olarak testosteron üretimini olumsuz etkiler. Çinko eksikliğine bağlı olarak da azalmış testosteron seviyesinin tedavi ile arttığı ve potanste ve libidoda artma olduğu saptanmıştır (42).

Hipoventilasyon ve renal anemi doku hipoksisine neden olarak nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin azalmasına, bunun sonucunda da endojen NOS inhibitörlerinin artmasına neden olur (43–45). NO, hücresel düzeyde seksüel cevabın gelişmesinde kritik rol oynar. Bu nedenle erkeklerde NO'nun bozukluğu cinsel işlev bozukluğuna neden olur.

Özellikle diyabete bağlı KBY'li hastalarda duyuşsal ve motor nöropati cinsel işlev bozukluğunda önemli patojenik faktör olarak görülmektedir ve sıklıkla ED ile ilişkilidir (32,40,41). KBY hastalarının verileri göstermiştir ki, libido ve potans böbrek hasarının ilerlemesiyle azalmakta, diyalizde iken de düşük devam etmekte, transplantasyon sonrası ise normale dönmektedir (6,46).

Kronik böbrek yetmezliğinde genel yaşam kalitesi ve cinsel işlev bozukluğu

Depresif dönemler ve aile içi geçimsizlik genel popü-

lasyon ile karşılaştırıldığında diyalize giren hastalarda siktir. Stres, iştah azalması, ilaç ve prosedür korkusu vb. gibi psikojenik faktörler KBY hastalarında potansi kötüleştirilebilir (47,48). Genel popülasyonda stres ve depresyon ile cinsel işlev bozukluğu arasında güçlü bir ilişki olduğu tanımlanmış iken bu ilişki diyalize giren hastalarda tam olarak gösterilmemiştir (32,40,41).

Hemodiyaliz (HD) hastalarında HD süresinde makinaya bağlı kalmak hastanın günlük faaliyetlerini ve bağımsızlığını kısıtlamasından dolayı depresyon, periton diyalizi (PD) olan hastalara göre daha yüksektir. Ayrıca intihar oranları HD'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur (49).

Günümüzde KBY'li hastalarda sağ kalım oranları daha da iyileştirilmiştir. Fakat bu durum hastalarda yaşam kalitesi açısından artmış bir endişeye neden olmaktadır. ED'nin genel toplumda yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi bilinmekte iken HD tedavisi gören KBY'li hastalarda bu ilişki ile ilgili sınırlı veriler vardır (11,50–52). KBY nedeniyle HD tedavisi gören 289 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda meydana gelen ED'ye bağlı yaşam kalitesinde olumsuz etki saptanmıştır ve depresif semptomların varlığının ED gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (53). Cerqueira ve arkadaşlarının çalışmasında ise KBY'li hastalarda yüksek yoğunluklu lipoproteindeki (HDL) değişikliklerin, anksiyete ve depresyonun ED gelişiminde önemli rol oynadığı saptanmıştır (54).

Sonuç olarak KBY'de fizyolojik, psikolojik ve iatrojenik faktörlerin hepsi cinsel işlev bozukluğu gelişiminde rol oynamaktadır (55). Tedavide yukarıda belirtilen tüm faktörleri yönetmek gerekir.

Kronik böbrek yetmezliğinde cinsel işlev bozukluğunun teşhis ve tedavisi

Teşhis

Son yıllarda özellikle ED'nin tedavisinde elde edilen başarılar doktora başvuran hasta sayısında artışa neden olsa da halen hastaların %78'i cinsel problemlerini dile getirmekte siktıntı yaşadıklarını belirtmektedir (56). HD hastalarını kapsayan bir çalışmada, hastaların yalnızca %24.1'i cinsel aktiviteleri hakkında doktorlarıyla konuşmuş ve yalnızca %55.4'ünün aynı yaştaki genel popülasyon ile karşılaştırıldığında cinsel olarak aktif olduğu bulunmuştur (57). Bu durum doktorlar tarafından pek değinilmediği için problemin daha da yaygın olduğunu düşündürmektedir.

KBY'de cinsel işlev bozukluğunu değerlendirirken de-

taylı medikal ve psikososyal geçmiş taraması ve fizik muayene önemlidir. Hastanın anamnezinde mutlaka ED ve libido kaybını, ejakülasyon veya orgazm ile ilişkili problemlerden ayırmak gerekir. ED için potansiyel risk faktörlerini (diyabet, vasküler hastalık, nöropati veya diğer nörolojik bozukluklar, dislipidemi ve hipertansiyon) iyice sorgulamalı, obezite, sigara kullanımı, gonadal disfonksiyon gibi endokrin bozukluklar, travma öyküsü, pelvik organ cerrahisi veya pelvik organlara radyasyon öyküsünü değerlendirmek gerekir. Depresyon, anksiyete ve madde kullanımı gibi psikososyal nedenler de önemlidir. Antihipertansif ilaç kullanımı, SSRI, antidepresan ve antitestosteron kullanımı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede pelvis ve genitallerin anatomik anormallikleri dışlanmalı, vasküler ve nörolojik fonksiyonlar değerlendirilmelidir.

Uluslararası Androloji Derneği, Avrupa Üroloji Derneği, Avrupa Androloji Akademisi ve Amerikan Androloji Derneği'nin ortak kılavuzları cinsel istekte azalma ve spontan ereksiyonda azalma olduğu durumlarda testosteron seviyesinin ölçülmesi gerektiğini belirtirken, Amerikan Hekimler Derneği (ACP) bu hastalarda rutin kan testlerini önermemektedir (58–60). Total testosteron seviyesinin alt sınırda olduğu hastalarda, sex hormon bağlayıcı globülin (SHBG) konsantrasyonunun değiştiği belirtilmekte ve obezite, diyabet, nefrotik sendrom, kortikosteroid alımı gibi durumların varlığında ve yaşlı hastalarda serbest testosteron ölçümü de önerilmektedir (58). Düşük testosteron düzeyi olan hastalar arasında LH, FSH ve prolaktin düzeylerinin de değerlendirilmesi tanıda yardımcı olabilmektedir. Nokturnal ereksiyonun vasküler ve nörolojik monitorizasyonu ve değerlendirilmesi, problemin organik kaynağının bulunamadığı seçilmiş hasta gruplarında endikedir (61).

Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı değişikliklerinin ED tedavisinde etkili olduğu yönünde kanıtlar vardır. Obez hastaların 1/3'ünde kilo verme ve fiziksel aktivite ile ED'nin düzeldiği gözlenmiştir (62).

Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri

PDE5 inhibitörleri, penisin corpus cavernosumunda bulunan cGMP (siklik guanozin monofosfat)'ın yıkılımını engelleyerek etki göstermektedir. Ereksiyon esnasında cGMP damar düz kaslarında relaksasyonu sağlayarak corpus cavernosuma giren kan miktarının artmasını sağlar.

PDE5-inhibitörleri ED'nin altta yatan etiyolojisi ve ağır-

lığına bakılmaksızın etki gösterdiği için Amerikan Üroloji Derneği ve Avrupa Üroloji Derneği tarafından ilk basamak tedavi olarak ele alınmaktadır (59,61). Toplam 6659 erkeği kapsayan 27 klinik çalışmanın meta-analizinde sildenafil plasebodan daha etkin bulunmuştur (63). Diyalizdeki ve böbrek transplantasyonu sonrası erkeklerin yer aldığı 6 çalışmanın bulunduğu bir derleme yakın zamanda yayımlanmıştır. Bu çalışmalarda PDE5 inhibitörü alanlarda cinsel fonksiyon %75–85 iyileşirken, plasebo alanlarda bu iyileşme %0–28 saptanmıştır (64–69). Bu çalışmalarda ED ve genel cinsel fonksiyonlarda gelişme varken, cinsel istek ve libidoda artış gözlenmemiştir.

Avrupa İlaç Kurumu tarafından 3 potent PDE5 inhibitörü (sildenafil, tadalafil ve vardenafil) tanımlanırken Birleşik Devletlerde 4 adet PDE5 inhibitörü (sildenafil, vardenafil, tadalafil, ve avandafil) mevcuttur. Sildenafil primer olarak karaciğerden metabolize olmasına karşın, kreatinin klirensi <30mL/dak olanlarda klirensi azalmıştır (70,71). Düşük doz 25 mg/gün ile başlangıç tedavisi önerilmektedir. Detaylı farmakokinetik verilerin eksikliğinden dolayı Vardenafil diyaliz hastalarında önerilmemektedir. Kreatinin klirensi 30–50 mL/min olan hastalarda Tadalafilin günlük dozu 5 mg iken kreatinin klirensi <30 mL/min veya HD tedavisi alan KBY hastalarında maksimum Tadalafil dozu her 72 saat için 5 mg önerilmektedir. Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda sildenafil ve vardenafil, takrolimus, siklosporin ve mikofenolat mofetilin farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı ölçüde değiştirmemektedir (65,69,72).

PDE5 inhibitörlerine bağlı cGMP yıkılımının önlenmesi vazodilatasyon ve hipotansiyona yol açmaktadır. Hemodiyalize giren hastalar arasında yapılan bir çalışmada, HD'den hemen önce verilen sildenafilin diyaliz sırasında hipotansiyon gelişme oranını arttırmadığı gösterilmiştir (71). Diyalize giren veya böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda PDE5 inhibitörlerinin en sık görülen yan etkisi baş ağrısı olmuştur ve ağır semptomatik yan etki rapor edilmemiştir (64–69).

Testosteron

Azalmış libidonun daha ağır bastığı düşük testosteron ve cinsel işlev bozukluğu olan hastalarda testosteron replasman tedavisi makul bir tedavi seçeneğidir. KBY'de testosteron tedavisinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Tedavinin asıl amacı semptomları azaltmaktır.

Lawrence ve arkadaşlarının 27 diyaliz hastasını testosteron enjeksiyonu ile tedavi ettikleri çalışmada; sadece 3 has-

tada (%11) cinsel fonksiyonlar tamamen düzelmiş, 19 hastada (%70) parsiyel düzelme olmuş, 5 hastada (%18.5) ise hiç cevap alınamamıştır (73). Testosteron etkisinin başlama süresini değerlendiren güncel bir çalışmada, libido ve cinsel tatminin 3 haftada artmaya başladığı ve 6. haftada pik yaptığı gözlenmiştir. Fakat ED üzerine maksimum etki 3–6 ay arasında olmakla birlikte bazen 1 yılı bulmaktadır (74).

Testosteron tedavisindeki en çok endişe duyulan konu prostat kanseri ve kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisidir. Endojen androjenlerin prostat kanserinin gelişimi veya ilerlemesi veya testosteron tedavisinin benign prostat hiperplazisi veya prostat kanseri ilerlemesinin riskini artırdığına dair çok az kanıt vardır (60,75). Fakat şu kesindir ki testosteron, lokal ileri veya metastatik prostat kanserinde semptomların büyümesini ve ilerlemesini uyarmaktadır (60,75,76). Testosteron replasman tedavisini konu alan 51 çalışmanın meta-analizinde, testosteron verilen hastalarda mortalite, miyokard enfarktüsü ve aritmide anlamlı bir etki saptanmamıştır (53). Fakat 280 kardiyovasküler olayı kapsayan yaklaşık 3000 hastanın değerlendirildiği 27 çalışmanın meta-analizinde, testosteron tedavisi alan hastada plaseboya göre artmış kardiyovasküler olay riski saptanmıştır (77). Bu bilgilerin ışığında KBY'li hastaların cinsel işlev bozukluğunda testosteron tedavisinin ikinci basamak olarak değerlendirilmesi daha doğru olacaktır.

Kronik böbrek yetmezliği ilişkili faktörler

Anemi, azalmış libido ve ED ile ilişkili bulunmuştur. KBY'de eritropoetin tedavisi ED'de, cinsel performansta ve istekte artış sağlamıştır (18,23,78–80). Bu veriler hematokrit değeri çok düşük olan ve ağır anemisi olan KBY hastalarına aittir. Hemogloblin değerindeki küçük değişikliklerin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini bilmiyoruz,

Kaynaklar

1. Akoğlu E, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları, Kronik Böbrek Yetersizliği, Güneş Kitapevi 1996: 769–776
2. Ereğ E. Nefroloji. Böbrek Yetmezliği, 1995:258–294
3. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, Atkins RC. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7 Suppl 2): S131–138.
4. Finkelstein SH, Finkelstein FO. Evaluation of sexual dysfunction in dialysis patients. In: Nissenson AR, Fine RN, editors. *Dialysis Therapy*. 3rd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002; 368–73.
5. Bellinieri G, Santoro D, Mallamace A, Savica V. Sexual dysfunction in chronic renal failure. *J Nephrol* 2008; 21 Suppl 13: S113–117.
6. Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. *Kidney Int* 1981; 19(2): 317–323.
7. Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW, Saglimbene V, Graziano G, Pellegrini F, Lucisano G, Craig JC, Ruospo M, Gentile G, Manfreda VM, Querques M, Stroumza P, Torok M, Celia E, Gelfman R, Ferrari JN, Bednarek-Skublewska A, Dulawa J, Bonifati C, Hegbrant J, Wollheim C, Jannini EA, Strippoli GF. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(4): 670–685.
8. El AY, Berraho M, Benslimane A, Chrit M, El Hassani H, Lyoussi B, Nejari C. [Diabetes and erectile dysfunction in Morocco: epidemiological study among outpatients]. *East Mediterr Health J* 2008; 14(5): 1090–1100.
9. Abu Ali RM, Al Hajeri RM, Khader YS, Shegem NS, Ajlouni KM. Sexual dysfunction in Jordanian diabetic women. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1580–1581.
10. Prisant LM, Carr AA, Bottini PB, Solursh DS, Solursh LP. Sexual dysfunction with antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1994; 154(7): 730–736.

fakat KBY ve cinsel işlev bozukluğu olan erkeklerin anemisini düzeltmek kılavuzlar tarafından da önerilmektedir.

Çinko eksikliği hipogonadizmin bilinen bir nedenidir ve HD hastalarında seviyesi düşük olarak bulunmuştur. Diyalize giren hastalarda oral çinko tedavisinin testosteron seviyesini ve cinsel birleşme sıklığını artırdığı gözlenmiştir. Fakat diyalizattaki çinko; testosteron, FSH veya LH seviyelerini etkilememiştir (64). Oral çinko tedavisi alan hastaların yer aldığı bir çalışmada, hastalarda LH ve testosteron seviyelerinde artış, FSH ve prolaktinde azalma izlenmiştir (81).

Sonuç

KBY'de cinsel işlev bozukluğu yaygındır ve düşük hayat kalitesi ile ilişkilidir. Özellikle KBY'li erkeklerdeki cinsel işlev bozukluğu nedenleri; vasküler, hormonal, nörolojik ve psikososyal faktörlerin bir veya birkaçının birlikte olmasıdır. Kılavuzlar testosteronun potansiyel zararları hakkında güncel bilgiler ortaya çıktığından beri cinsel işlev bozukluğu olan KBY'li erkek hastalar için bir tedavi algoritması düzenlenmemiştir. Burada hastanın yaşam stilini olumlu yönde düzenlemek ve KBY'ye bağlı hormonal komplikasyonları tedavi etmek öncelikli durum olabilir. Ek tedavi gereksinimi olduğunda PDE5 inhibitörleri ilk basamak tedavi olarak seçilmelidir. PDE5 tedavisinin etkili olmadığı düşük serum testosteron seviyeli hastalarda veya azalmış libidonun ön planda olduğu durumlarda testosteron tedavisi denenebilir. PDE5 ve testosteron farklı mekanizmalar üzerinden etki gösterip, farklı yan etki profiline sahip oldukları için, ED ve azalmış libido tedavisinde kombine kullanılabilir. PDE5 ve/veya testosteron tedavisinin başarısız olduğu hastalarda intra-üretral alprostadil, intrakavernöz vazodilatör ilaç uygulaması ve penil protez implantasyonu diğer seçeneklerdir.

11. Peng YS, Chiang CK, Hung KY, Chiang SS, Lu CS, Yang CS, Wu KD, Yang CC, Lin RP, Chang CJ, Tsai TJ, Chen WY. The association of higher depressive symptoms and sexual dysfunction in male haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(3): 857–861.
12. Lew SQ, Piraino B. Quality of life and psychological issues in peritoneal dialysis patients. *Semin Dial* 2005; 18(2): 119–123.
13. Saenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S, Gonzalez-Cadavid N, Heaton J, Pickard R, Simonsen U. Pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2(1): 26–39.
14. Bellinghieri G, Savica V, Santoro D. Vascular erectile dysfunction in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 2006; 26(1): 42–45.
15. Lawrence IG, Price DE, Howlett TA, Harris KP, Feehally J, Walls J. Erythropoietin and sexual dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(4): 741–747.
16. Campese VM. Autonomic nervous system dysfunction in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 Suppl 1: 98–101.
17. Collaborative D, Sexual Dysfunction in Hemodialysis Working G, Vecchio M, Palmer S, De Berardis G, Craig J, Johnson D, Pellegrini F, Nicolucci A, Sciancalepore M, Saglimbene V, Gargano L, Bonifati C, Ruospo M, Navaneethan SD, Montinaro V, Stroumza P, Zsom M, Torok M, Celia E, Gelfman R, Bednarek-Skublewska A, Dulawa J, Graziano G, Lucisano G, Gentile G, Ferrari JN, Santoro A, Zucchelli A, Triolo G, Maffei S, Hegbrant J, Wollheim C, De Cosmo S, Manfreda VM, Strippoli GF. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in men on chronic haemodialysis: a multinational cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(6): 2479–2488.
18. Finkelstein FO, Shirani S, Wuert D, Finkelstein SH. Therapy Insight: sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(4): 200–207.
19. Weisbord SD. Sexual dysfunction and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Semin Dial* 2013; 26(3): 278–280.
20. Schaefer F, Vogel M, Kerkhoff G, Woitzik J, Daschner M, Mehls O. Experimental uremia affects hypothalamic amino acid neurotransmitter milieu. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(6): 1218–1227.
21. Schaefer F, van Kaick B, Veldhuis JD, Stein G, Scharer K, Robertson WR, Ritz E. Changes in the kinetics and biopotency of luteinizing hormone in hemodialyzed men during treatment with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(5): 1208–1215.
22. Schaefer F, Veldhuis JD, Robertson WR, Dunger D, Scharer K. Immuno-reactive and bioactive luteinizing hormone in pubertal patients with chronic renal failure. Cooperative Study Group on Pubertal Development in Chronic Renal Failure. *Kidney Int* 1994; 45(5): 1465–1476.
23. Bommer J, Kugel M, Schwobel B, Ritz E, Barth HP, Seelig R. Improved sexual function during recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5(3): 204–207.
24. Sawin CT, Longcope C, Schmitt GW, Ryan RJ. Blood levels of gonadotropins and gonadal hormones in gynecomastia associated with chronic hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36(5): 988–990.
25. Rodger RS, Morrison L, Dewar JH, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DN. Loss of pulsatile luteinizing hormone secretion in men with chronic renal failure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6509): 1598–1600.
26. Sasagawa I, Tateno T, Suzuki Y, Yazawa H, Ichiyanagi O, Nakada T, Miura H. Circulating levels of inhibin in hemodialysis males. *Arch Androl* 1998; 41(3): 167–171.
27. Rudolf K, Kunkel S, Rudolf H, Falkenhagen D, Ruting M. [Basal and gonadotropin releasing hormone-stimulated gonadotropin secretion in patients with chronic uremia]. *Zentralbl Gynakol* 1988; 110(11): 683–688.
28. Lim VS, Fang VS. Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43(6): 1370–1377.
29. Barton CH, Mirahmadi MK, Vaziri ND. Effects of long-term testosterone administration on pituitary-testicular axis in end-stage renal failure. *Nephron* 1982; 31(1): 61–64.
30. Palmer BF. Outcomes associated with hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11(4): 342–347.
31. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49(6): 822–830.
32. Carson CC, Krishnan R. Chronic renal failure and sexual dysfunction. In: Carson C, Kirby R, Goldstein I, eds. *Textbook of erectile dysfunction*. Oxford: Isis Medical Media; 1999:551–562.
33. Huynh H, Abdel-Gawad M, Brock GB. Chronic renal failure induces an alteration in insulin-like growth factor-I in corporal smooth muscle and major pelvic ganglia in rats. *J Urol* 1998; 155(suppl):98.
34. Pu XY, Wang XH, Gao WC, Yang ZH, Li SL, Wang HP, Wu YL. Insulin-like growth factor-1 restores erectile function in aged rats: modulation the integrity of smooth muscle and nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling activity. *J Sex Med* 2008; 5(6): 1345–1354.
35. Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall JP, Fitch WP, Goldstein I. Impotence and chronic renal failure: a study of the hemodynamic pathophysiology. *J Urol* 1994; 151(3): 612–618.
36. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, Grossman E, Glasser D, Feldman HI. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59(6): 2259–2266.
37. Arslan D, Aslan G, Sifil A, Cavdar C, Celebi I, Gamsari T, Esen AA. Sexual dysfunction in male patients on hemodialysis: assessment with the International Index of Erectile Function (IIEF). *Int J Impot Res* 2002; 14(6): 539–542.
38. Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Mahran AM, Mohamed HZ, Mohamed ER, El-Shazly AM, Gadallah AM, Abbas MA. Erectile dysfunction in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis in Egypt. *Int J Impot Res* 2005; 17(2): 180–185.
39. Kettas E, Cayan F, Akbay E, Kiykim A, Cayan S. Sexual dysfunction and associated risk factors in women with end-stage renal disease. *J Sex Med* 2008; 5(4): 872–877.
40. Porst H. *Manual der Impotenz*. Bremen: UNIMED Verlag; 2000:81–82.
41. Saenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S, Gonzalez-Cadavid N, Heaton J, Pickard R, Simonsen U. Physiology of erectile function and pathophysiology of erectile dysfunction. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual medicine. Sexual dysfunctions in men and women*. Paris: Health Publications; 2004:289–342.
42. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. A double-blind study. *Ann Intern Med* 1982; 97(3): 357–361.
43. Sobh M, Humid I, Attu M, Refuie A. Effect of erythropoietin on sexual potency in chronic hemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26: 181–189.
44. Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. *J Clin Invest* 1993; 91:437–442.
45. Yamamoto Y, Sifikitis N, Ono K, et al. Kidney transplantation restores the effects of chronic renal failure on epididymal sperm maturation and nitric oxide synthase activity. *J Urol* 1995; 153:322A.
46. Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *Endocr Rev* 1985; 6(2): 151–182.
47. Massry SG, Goldstein DA, Procci WR, Kletsky OA. Impotence in patients with uraemia. A possible role for parathyroid hormone. *Nephron* 1997; 19:305–310.
48. Muir JW. Bromocriptine improves reduced libido and potency in men receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1983; 20:8–14.
49. Stasiak CE, Bazan KS, Kuss RS, Schuinski AF, Baroni G. Prevalence of anxiety and depression and its comorbidities in patients with chronic kidney disease on hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Bras Nefrol* 2014; 36(3): 325–331.
50. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, Grossman E, Glasser DB, Feldman HI. Association of decreased quality of life and erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64(1): 232–238.
51. Jonler M, Moon T, Brannan W, Stone NN, Heisey D, Bruskevitz RC. The effect of age, ethnicity and geographical location on impotence and quality of life. *Br J Urol* 1995; 75(5): 651–655.
52. Martin-Diaz F, Reig-Ferrer A, Ferrer-Cascales R. [Sexual function and quality of life in hemodialysis male patients]. *Nefrologia* 2006; 26(4): 452–460.
53. Fernandes GV, dos Santos RR, Soares W, de Lima LG, de Macedo BS, da Fonte JE, de Carvalho BS, Coelho SN, Calado AA. The impact of erectile dysfunction on the quality of life of men undergoing hemodialysis and its association with depression. *J Sex Med* 2010; 7(12): 4003–4010.
54. Cerqueira J, Moraes M, Glina S. Erectile dysfunction: prevalence and as-

- sociated variables in patients with chronic renal failure. *Int J Impot Res* 2002; 14(2): 65–71.
55. Lew-Starowicz M, Gellert R. Problemy seksualne u osób z przewlekłą niewydolnością nerek. [Sexual problems in patients with chronic kidney disease]. *Przegląd Seksuologiczny (Sex Rev)* 2005;2:16–21.
 56. Moreira Jr ED, Abdo CHN. Epidemiologia da disfunção erétil no Brasil: resultados da pesquisa nacional do Projeto Avaliar. *Rew Bras Med* 2004; 61:613–619
 57. Lew-Starowicz M, Gellert R. The sexuality and quality of life of hemodialyzed patients-ASED multicenter study. *J Sex Med* 2009; 6(4): 1062–1071.
 58. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM, Task Force ES. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2536–2559.
 59. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Casey DE, Jr., Forcica MA, Owens DK, Shekelle P, Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of P. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2009; 151(9): 639–649.
 60. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(5): 507–514.
 61. American Urological Society. The Management of Erectile Dysfunction [online]. Available at: <<http://www.auanet.org/education/guidelines/erectile-dysfunction.cfm>>; 2005 [accessed December 2013].
 62. Eposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(24): 2978–2984.
 63. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162(12): 1349–1360.
 64. Vecchio M, Navaneethan SD, Johnson DW, Lucisano G, Graziano G, Querques M, Saglimbene V, Ruospo M, Bonifati C, Jannini EA, Strippoli GF. Treatment options for sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(6): 985–995.
 65. Demir E, Balal M, Paydas S, Sertdemir Y, Erken U. Efficacy and safety of vardenafil in renal transplant recipients with erectile dysfunction. *Transplant Proc* 2006; 38(5): 1379–1381.
 66. Seibel I, Poli De Figueiredo CE, Teloken C, Moraes JF. Efficacy of oral sildenafil in hemodialysis patients with erectile dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(11): 2770–2775.
 67. Yang J, Ju W, Zeng FQ, Xiao YJ, Zhang XP, Xiao CG. [Efficacy and safety of vardenafil for kidney transplant recipients with erectile dysfunction]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008; 14(10): 911–913.
 68. Mahon A, Sidhu PS, Muir G, Macdougall IC. The efficacy of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in male peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(2): 381–387.
 69. Sharma RK, Prasad N, Gupta A, Kapoor R. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate in renal allograft recipients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1): 128–133.
 70. Muirhead GJ, Wilner K, Colburn W, Haug-Pihale G, Rouviex B. The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53 Suppl 1: 21S–30S.
 71. Grossman EB, Swan SK, Muirhead GJ, Gaffney M, Chung M, DeRiesthal H, Chow D, Raji L. The pharmacokinetics and hemodynamics of sildenafil citrate in male hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(1): 367–374.
 72. Lasaponara F, Sedigh O, Pasquale G, Bosio A, Rolle L, Ceruti C, Timpano M, Negro CL, Paradiso M, Abbona A, Segoloni GP, Fontana D. Phosphodiesterase type 5 inhibitor treatment for erectile dysfunction in patients with end-stage renal disease receiving dialysis or after renal transplantation. *J Sex Med* 2013; 10(11): 2798–2814.
 73. Lawrence IG, Price DE, Howlett TA, Harris KP, Feehally J, Walls J. Correcting impotence in the male dialysis patient: experience with testosterone replacement and vacuum tumescence therapy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(2): 313–319.
 74. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(5): 675–685.
 75. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, Porst H, Salonia A, Traish AM, Maggi M. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment—a systematic review. *Eur Urol* 2014; 65(1): 99–112.
 76. Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. *Cancer* 1982; 49(7): 1373–1377.
 77. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013; 11: 108.
 78. Schaefer RM, Kokot F, Wernze H, Geiger H, Heidland A. Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin: a possible role for prolactin. *Clin Nephrol* 1989; 31(1): 1–5.
 79. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *JAMA* 1990; 263(6): 825–830.
 80. Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, Kelly M, Steinwald B, Ware JE, Jr. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(5): 763–773.
 81. Jalali GR, Roozbeh J, Mohammadzadeh A, Sharifian M, Sagheb MM, Hamidian Jahromi A, Shabani S, Ghaffarpasand F, Afshariani R. Impact of oral zinc therapy on the level of sex hormones in male patients on hemodialysis. *Ren Fail* 2010; 32(4): 417–419.