

Ereksiyon nörofizyolojisi ve epilepsi hastalarında erektil disfonksiyon patofizyolojisi

Neurophysiology of erection and pathophysiology of erectile dysfunction in patients with epilepsy

Murat Şambel¹, Şahin Kılıç¹, Ateş Kadioğlu²

ÖZ

Bilindiği üzere cinsel sağlık, kişinin kendisi ve partnerinin yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir. Literatürde, birçok hastalığın cinsel sağlığı olumsuz yönde etkileyebildiği gösterilmiştir. Erkeklerde en sık görülen cinsel sağlık sorunu erektil disfonksiyon olup etiyojisi multifaktöriyeldir. Epilepsi hastalığı ve bu hastalığın tedavi süreci de erektil fonksiyonları farklı mekanizmalar üzerinden bozabilmektedir. Ayrıca epilepsi hastalarında erektil disfonksiyonda, psikososyal faktörlerin de rol oynayabileceği unutulmamalıdır. Nörolojik hastalıklar kronik süreçler olduğundan genellikle primer hastalığın tedavisine odaklanılmakta ve cinsel sorunlar göz ardı edilmektedir. Epilepsi hastalığında sık görülen bir cinsel sorun olan erektil disfonksiyon multidisipliner bir yaklaşım ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda erektil disfonksiyon patofizyolojisine hâkim olmak, tedavi yaklaşımı ve hasta sorunlarına etkili çözümler sunmak açısından kritik öneme sahiptir. Bu derleme, epilepsi hastalarında görülen erektil disfonksiyonun literatür eşliğinde nörofizyolojik temellerini ve etiyojistik mekanizmalarını incelemeyi hedeflemektedir.

Anahtar Kelimeler: ereksiyon nörofizyolojisi, erektil disfonksiyon, epilepsi, cinsel sağlık, antiepileptik ilaçlar

ABSTRACT

As it is known, sexual health is very important for the quality of life of the individual and his/her partner. In the literature, it has been shown that many diseases can negatively affect sexual health. The most common sexual health problem in men is erectile dysfunction and its etiology is multifactorial. Epilepsy and the treatment process of this disease may also impair erectile functions through various mechanisms. Moreover, it is essential to consider that psychosocial factors may also play a role in erectile dysfunction in patients with epilepsy. Due to the chronic nature of neurological disorders, treatment typically focuses on the primary disease, while sexual dysfunction often remains neglected. Erectile dysfunction, which is a common sexual problem in epilepsy, should be evaluated with a multidisciplinary approach. A thorough understanding of the pathophysiology of erectile dysfunction in these patients is critical for implementing therapeutic interventions and providing solutions to patient problems. This review aims to examine the neurophysiological basis and etiological mechanisms of erectile dysfunction in patients with epilepsy in the light of the literature.

Keywords: Erection neurophysiology, erectile dysfunction, epilepsy, sexual health, antiepileptic drugs

GİRİŞ

Cinsel sağlık; tatminkâr ve güvenilir bir şekilde cinsel yaşamdan zevk alarak fiziksel, mental ve sosyal iyilik hali olarak tanımlanır.^[1] Cinsel sağlık kavramı, kişinin kendisi ve partnerinin yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir.^[2,3] Birçok hastalık, cinsel sağlığı olumsuz yönde etkileyebilir ve genellikle neden multifaktöriyeldir. Erkeklerde en sık görülen cinsel sağlık problemi ise erektil

disfonksiyondur.^[4] Erektil disfonksiyon (ED); tatmin edici bir cinsel performans için yeterli ereksiyona ulaşamama veya ereksiyonu sürdürmemeye olarak tanımlanır.^[5] Massachusetts yaşlanan erkek çalışmasına (MMAS) göre 40–70 yaş arası erektil disfonksiyon prevalansı %52'dir.^[6] Kırk yaş üzeri Türk erkeklerinde yapılan nüfusa dayalı anket çalışmasında ise ED prevalansı %33 olarak hesaplanmıştır.^[7] Ereksiyon; arteriyel dilatasyon, sinüzoidal relaksasyon ve venöz dönüşün azalması ile oluşan nöro-hormonal kompleks bir fenomendir.^[8] Normal bir ereksiyon için, penil ereksiyonda görev alan tüm sistemlerin düzgün ve koordineli çalışması gereklidir.^[9] Bu karmaşık yapının herhangi bir basamağındaki aksaklık erektil disfonksiyon ile sonuçlanabilir.^[10] Cinsel sağlık üzerine olumsuz etkileri olabilen birçok hastalık gibi nörolojik hastalıklar (Epilepsi, Multiple skleroz, geçirilmiş lomber cerrahi işlemler, Parkinson hastalığı, vb.) da kişinin cinsel sağlığını

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Murat Şambel

Fener Mah. 1947 Sokak Süleyman Doğan Sitesi F Blok Kat: 5 Daire: 10 07230 Antalya - Türkiye

Tel: +905069304824

E-mail: muratsambel@hotmail.com

Geliş/ Received: 08.03.2025

Kabul/ Accepted: 11.06.2025



Creative Commons Atıf-Ticari Olmayan 4.0
Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

bozabilmekte ve erektil disfonksiyona sebep olabilmektedir.^[4] Sonuç olarak bireyin ve partnerinin hayat kalitesi ciddi derecede etkilenebilmektedir. Nörolojik hastalıkların tedavi sürecinde yalnızca hastalığa odaklanılması genellikle cinsel sorunların göz ardı edilmesine ve bu konudaki tedavi arayışında gecikmelere neden olmaktadır. Ayrıca, utanma ve toplumsal tabular, cinsel sorun yaşayan bireylerin gerçekte var olan sayısına kıyasla çok daha azının tedavi arayışına girmesine sebep olmaktadır.

PENİL EREKSİYONUN SANTRAL ve PERİFERİK NÖROFİZYOLOJİSİ

Ereksiyonun oluşması için santral ve periferik sinir sistemi ile penil kavernoza yapının koordineli çalışması gerekmektedir. Buradan hareketle, ereksiyon fizyolojisi; i) Supraspinal yollar ve merkezler ii) Spinal merkezler ve periferik yollar (Otonomik ve somatik yollar) ve tüm bunların etki ettiği nihai organ olan iii) Penis olmak üzere üç başlık altında incelenebilir.^[11,12]

Penil ereksiyonun başlatılması ve sürdürülmesinde; görsel, işitsel, taktıl (dokunsal), koku ve hayal gücü gibi afferent uyarıların merkezi sinir sisteminde işlenmesi ve entegrasyonu önemli rol oynar. Supraspinal merkezlerde işlenen sinyaller, ilgili periferik dokulara koordineli spinal aktivite aracılığıyla iletilir ve nihai yanıt; otonom (sempatik ve parasempatik) yollarla penisin ve somatik yollarla perineal çizgili kasların uyarılması ile ortaya çıkar. Penil ereksiyonun merkezi regülasyonunda birçok nörotransmitter görev alır ve bu karmaşık sistemin detayları henüz tam olarak bilinmemektedir.^[9,10] Yapılan hayvan çalışmalarında; medial amigdala, hipotalamusun medial preoptik alanı (MPOA), paraventriküler nükleus (PVN), ventral tegmentum ve periaquaduktal gri bölge gibi birçok beyin bölgesi seksüel fonksiyon ve penil ereksiyonla ilişkili bulunmuştur. Bu bölgelerin elektriksel stimülasyonu ereksiyona neden olurken, bu alanlardaki lezyonlar kopulasyonu sınırlamaktadır. Ayrıca beyin sapı ve medullar merkezlerin de seksüel fonksiyonda rol oynadığı düşünülmektedir.^[13,14]

Yapılan çalışmalarda hem şempanzelerde hem de insanlarda amigdaladaki lezyonların hiperseksüaliteyi indüklediği saptanmıştır.^[13,15] Bu çalışmalar, amigdalanın penil ereksiyonun inhibisyonunda rol oynayabileceğini ve medial preoptik alanın (MPOA) ereksiyonun santral kontrolü için bir entegrasyon noktası olabileceğini göstermektedir. Bunlara ek olarak hipotalamusun periventriküler nükleusu (PVN), MPOA'dan gelen nöronal iletiler aracılığıyla uyarılarak, oksitosin bağımlı yollar vasıtasıyla ereksiyonun sağlanmasında pro-erektil bir rol oynamaktadır. Marson ve

ark. yaptıkları bir çalışmada, sıçan korpus kavernosum'una pseudo-rabies virüsü enjekte ederek işaretlenen nöronların majör pelvik gangliyonlardan; omurilik, beyin sapı ve hipotalamus'taki nöronlara kadar ilerlediğini gösterdiler.^[16] Mallick ve ark. ise sıçanlarda penis dorsal sinirinin uyarımının, medial preoptik alandaki (MPOA) nöronların yaklaşık %80'inin ateşleme hızını etkilediğini, ancak hipotalamusun diğer bölgelerinde böyle bir etki göstermediğini ortaya koymuşlardır.^[17] MPOA'dan çıkan eferent yollar, medial ön beyin demetine ve orta beyindeki tegmental bölgeye (substantia nigra yakınında) girmektedir. Bu bölgelerdeki patolojik süreçler (nörolojik hastalıklar veya serebrovasküler olaylar gibi) sıklıkla erektil disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Maymunlar, kediler ve sıçanlarda yapılan aksonal izleme çalışmaları, hipotalamik çekirdeklerden lumbosakral otonomik ereksiyon merkezlerine doğrudan projeksiyonlar olduğunu göstermiştir. Bu hipotalamik çekirdeklerdeki nöronlar, penil ereksiyonla ilişkili olabilecek oksitosin ve vazopressin gibi peptiderjik nörotransmitterler içermektedir.^[18] Dopaminerjik agonistlerin, paraventriküler nükleusta nitrik oksit seviyesini artırdığı ve bu etkinin ereksiyonu destekleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir.^[19] Beyin sapı ve medulla'daki birkaç merkez de cinsel fonksiyonla ilişkilidir. Özellikle medulla oblongata ve pons'ta bulunan Barrington nükleusunun, ereksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. A5 katekolamin hücre grubu ve lokus seruleus'un; hipotalamus, talamus, neokorteks ve omuriliğe adrenerjik innervasyon sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, inhibitör serotonerjik innervasyon sağlayan paragangliosellüler nükleustan gelen projeksiyonların da hipotalamus, limbik sistem, neokorteks ve omurilikte bulunduğu belirlenmiştir.^[14] Epilepsi gibi nörolojik patolojiler doğrudan beyindeki bu merkezleri etkileyebileceği gibi bu merkezlerle ilgili yolları da bloke edebilmektedir.^[15] Yukarıda da bahsedildiği üzere santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde ereksiyon nörofizyolojisinde önemli rol oynayan çok sayıda nörotransmitter görev almaktadır. Dopamin, oksitosin, norepinefrin, melanokortin ve nitrik oksit cinsel fonksiyonlar üzerine eksitator olarak etki gösterirken; serotonin, GABA, prolaktin, kanabinoidler ve opioidler ise daha çok inhibitör olarak etki ederler.^[10,12] Santral sinir sistemi dışında, spinal merkezler ve periferik yollar da ereksiyonda önemli rol oynar. Penisinnervasyonu hem otonomik (sempatik ve parasempatik) hem somatiktir (duyusal ve motor). Ereksiyon ve detümen sırasında nörovasküler olaylarda en önemli rolü oynayan sinir kavernoza siniridir ve penis kökünden her iki korpus kavernoza doğru ilerler. Kavernoza siniri oluşturan parasempatik sinirler pelvik pleksustan (S2-S4), sempatik sinirler ise hipogastrik pleksustan (T11-L2) köken alırlar. Temel olarak duyu ve bulbokavernöz, iskiokavernöz kasların motor kontrolü ile

ilişkili somatik yolların iletimi ise spinal kordun sakral kısmından (S2-S4) köken alan pudental sinir aracılığı ile sağlanır. Penis cildinin duyusundan sorumlu sinir lifleri penis dorsal sinirinin demetlerini oluşturarak nihayetinde pudental sinire katılırlar. Bu duyusal nöronların aktivasyonu; ağrı, sıcaklık ve dokunma ile ilgili mesajların spinotalamik ve spinoretiküler yollar aracılığıyla talamusa ve duyusal kortekse iletilmesi ile sonuçlanır.^[14] Penisin dorsal siniri geçmişte tamamen somatik bir sinir olarak kabul edilmekteydi ancak Carrier ve ark. tarafından sıçanda, Burnett ve ark. tarafından insanda yapılan çalışmalarda; penil dorsal sinirde, otonomik kökenli olan nitrik oksit sentaz (NOS) için pozitif işaretlenen sinir demetlerinin varlığı gösterilmiştir.^[20,21] Bu bulgular, dorsal sinirin hem somatik hem de otonomik komponentler içeren mikst karakterde bir sinir yapısına sahip olduğunu, bu sayede erektile ve ejakülatuar fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır.

İkinci ile dördüncü sakral spinal segmentler (S2-S4) arasında bulunan Onuf nükleusu, penisin somatomotor innervasyonunun merkezidir. Bu sinirler, sakral sinirler aracılığıyla pudental sinire gider ve iskiokavernöz ile bulbokavernöz kaslarını innerve eder. İskiokavernöz kasın kontraksiyonu rijit ereksiyon fazını oluşturur. Bulbokavernöz kasın ritmik kontraksiyonları ise ejakülasyon için gereklidir. Hayvan çalışmalarında, beyin sapındaki sempatik merkezler (A5-katekolaminergik hücre grubu ve lokus seruleus) tarafından sakral spinal motonöronların doğrudan innervasyonunun olduğu tespit edilmiştir.^[22] Bu adrenerjik innervasyonun pudental motonöronları, ejakülasyon sırasında perineal kasların ritmik kontraksiyonlarında rol oynayabilir. Ayrıca, erkek sıçanlarda penil ereksiyonu ve perineal kasları kontrol eden lumbosakral nükleusların oksitosinerjik ve serotonerjik innervasyonu da kanıtlanmıştır.^[23] Genital stimülasyonun yoğunluğuna ve niteliğine bağlı olarak, genital organların uyarılmasıyla çeşitli spinal refleksi tetiklenebilir. Bunlar arasında en iyi bilineni, genital nörolojik muayenenin ve elektrofizyolojik latens testlerinin temelini oluşturan bulbokavernöz refleksidir. Bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasların hasarı penil ereksiyonu bozabilse de bulbokavernöz refleksin, genel cinsel işlev bozukluğu değerlendirmesindeki önemi tartışmalıdır.^[14]

Cinsel uyarı sonrası santral-periferik sinir sistemi, hormonal ve lokal faktörlerin etkisiyle gerçekleşen ereksiyonda nihai mekanizma; korpus kavernozumdaki düz kasların relaksasyonunu takiben sinüzoidlerin kan ile dolmasıyla ereksiyonun başlatılması ve venöz dönüşün azalması ile ereksiyonun devam ettirilmesidir. Bu olayın başlangıcında, sakral spinal kordun S2-S4 segmentlerindeki intermediolateral kolumnada yer alan preganglionik nöronlardan gelen

parasempatik uyarıların kavernoza sinir uçlarını uyarması sonucunda, nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) ortaya çıkar ve NOS sayesinde L-arjininden lipofilik nitrik oksit (NO) oluşur. Nitrik oksit ereksiyonda önemli rol oynar.^[10,24] NO kavernoza düz kas hücresi içine girerek siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine aracılık eder. cGMP; düz kas hücresinde Ca^{2+} düzeyini azaltarak kavernoza düz kasın gevşemesini sağlar ve ereksiyonu başlatır.^[25] Relaksasyonla beraber sinüzoidlere doğru artan kan akımı sonrasında venlerin, tunica albuginea tarafından sıkıştırılarak venöz akımın azaltılması sonucu ereksiyon gerçekleşir ve devamlılığı sağlanır.^[9] NOS'un bilindiği üzere insanda üç izoformu mevcuttur. nNOS ve eNOS sırasıyla nöronal ve endotelial kökenlidir. iNOS (indüklenebilen) ise hemen her hücre tipinde bulunur. Korpus kavernozumda her üç izoform da gösterilmiştir ve genel olarak nNOS ereksiyonun başlatılmasından, eNOS ise sürdürülmesinden sorumludur.^[26]

İnsanda; psikojenik, refleksojenik ve noktürnal olmak üzere üç tip ereksiyon bildirilmiştir. Psikojenik ereksiyon, odyovizüel uyarı veya fantezi sonucu oluşur. Beyinden gelen impulslar, erektile süreci aktive etmek için spinal ereksiyon merkezlerini (T11-L2 ve S2-S4) modüle eder. Refleksojenik ereksiyon ise genital organların taktile uyarılması ile oluşur. Dokunsal uyarılar ile meydana gelen impulslar spinal ereksiyon merkezlerine ulaşır. Bazı uyarılar sensöriyel algılanımı sağlamak üzere asendan traktı izlerken bazıları da otonom nükleusları aktive ederek kavernoza sinire peniste ereksiyon oluşturacak mesajı gönderirler. Refleksojenik ereksiyon, üst omurilik yaralanması olan hastalarda korunur. Noktürnal ereksiyon, esasen uykunun hızlı göz hareketleri (rapid eye movement –REM) döneminde oluşur ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir. REM uykusundaki insanların PET taramalarında; pontin bölge, amigdala ve anterior singulat girusta aktivite artışı olurken, prefrontal ve parietal kortekste azalmış aktivite olduğu gösterilmiştir. REM uykusunu tetikleyen mekanizma, pontin retiküler formasyonda yer alır. REM uykusu sırasında, lateral pontin tegmentumda bulunan kolinerjik nöronlar aktive olurken, lokus seruleus'taki adrenerjik nöronlar ve orta beyin raphe'sindeki serotonerjik nöronlar sessizdir. Bu farklı aktivasyon, REM uykusu sırasında oluşan gece ereksiyonlarından sorumlu olabilir.^[9,14]

Ereksiyon; hormonal faktörler, vasküler yapılar, periferik ve santral mediatörler ile sinir sisteminin birlikte görev yaptığı karmaşık bir süreçtir. Bu süreçlerde meydana gelebilecek herhangi bir aksaklık erektile disfonksiyon ile sonuçlanabilir. Erektile mekanizmanın bozulmasında; yaşlanma, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, sigara, üriner sistem hastalıkları, ilaçlar, cerrahi

travma, obezite, sedanter yaşam ve nörolojik hastalıklar gibi pek çok faktör rol oynamaktadır.^[15,27-30] Buna bağlı olarak erektil disfonksiyon patofizyolojisi; vaskülojenik, nörojenik, anatomik, hormonal, ilaca bağlı veya psikojenik kökenli olabilir ya da çoğu zaman birkaç faktörün birlikteliği erektil disfonksiyona neden olabilir.^[10,24] Bahsedildiği üzere nörolojik hastalıklar da ED patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Nörolojik hastalıklardan cinsel disfonksiyon yapanlar arasında en bilinenleri; multiple skleroz, epilepsi, Parkinson hastalığı, diyabete bağlı periferik nöropati, spinal kord travmaları, serebrovasküler olaylar ve geçirilmiş lomber cerrahi işlemlerdir.^[14,15] ED yapan nedenler arasında nörolojik hastalıkların oranı %10 ile %19 arasında değişmektedir.^[31] Elbette, bu oranlar yapılan çalışmaların metodolojisine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.

EPİLEPSİ ve EREKTİL DİSFONKSİYON

Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş ve nöbetler ile karakterize bir durumdur. Epilepsi, dünya genelinde yaklaşık 50 milyon insanı etkilemekte ve insidansı yılda 100 000 bin kişi başına 50,4–81,7 olarak hesaplanmaktadır.^[32,33] Türkiye’de ise yaklaşık 800 000 epilepsi hastası bulunmaktadır.

Epilepsinin cinsel disfonksiyonla ilişkili olduğu gerçeği son 70 yıldır bilinmektedir.^[34] Yapılan farklı çalışmalarda birçok farklı oranla karşılaşılmakla birlikte epileptik erkekte %67’ye varan oranlarda seksüel disfonksiyon bildirilmektedir.^[35,36] Epilepside, en sık saptanan cinsel fonksiyon bozukluğu %60’a varan oranlarda erektil disfonksiyon iken ikinci sıklıkta ise prematür ejakülasyon (yaklaşık %26) görülmektedir. Ayrıca hastaların yaklaşık %20’sinde azalmış libido bildirilmektedir.^[36-38] Keller ve ark. tarafından Tayvan’da sağlık sigortası veri tabanı kullanılarak yapılan ve 6427 erektil disfonksiyonlu erkek ile 32,135 kontrol grubunu içeren bir çalışmada; erektil disfonksiyonu olan hastaların, erektil disfonksiyon için bilinen diğer tüm risk faktörleri dışlandıktan sonra, kontrol grubuna kıyasla epilepsiye sahip olma olasılığının 1,8 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.^[39] Her ne kadar metodolojileri farklı olsa da yapılan çalışmalarda; epilepsisi olan erkeklerin sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla erektil disfonksiyon ile karşılaşma olasılığının 1,5–2 kat arttığı gösterilmiştir.^[40-43]

Epileptik hastalarda ED oluşum mekanizması multifaktöriyeldir ve dört ana başlık altında özetlenebilir^[38]:

- Hastalığın beyindeki tahribata bağlı direkt etkisi
- Epileptik deşajların, hipotalamo-hipofizer aksa etkisi sonucu meydana gelen endokrin disfonksiyon

iii) İyatrojenik (Kullanılan antiepileptik ilaçların etkileri)

iv) Hastalığın psikososyal-psikiyatrik etkileri

Lezyon olan bölgede, lezyonun kendi destrüktif etkisi ve epileptik bölgeden oluşan elektriksel deşajların direkt tahribatı nedeniyle ilgili ereksiyonda rol oynayan beyin bölge-leri etkilenebilir. Bu nedenle nöbetleri kontrol altında olmayan hastalarda ED daha sık görülmektedir. Ayrıca primer jeneralize epilepsisi olan hastalarla karşılaştırıldığında fokal epilepsisi olan hastaların ED prevalansının dört kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[44,45] Yapılan çalışmalarda özellikle fokal temporal lob epilepsisinde daha sık seksüel disfonksiyon ile karşılaşıldığı bildirilmiştir ve sağ temporal lobun etkilendiği durumlarda ED daha sıktır.^[38,46] Daniele ve ark.’nın yaptığı ve 45 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada; sağ temporal lob epilepsisi olan hastaların, sol temporal lob epilepsisi olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla seksüel disfonksiyon prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[46] Patofizyolojide; medial temporal lob ile yakın komşulukta bulunan amigdala-hipotalamik yolların epileptiform deşajlardan etkilenerek gonadotropinlerin pulsatil salınımının bozulması ve ayrıca dopaminin bazal seviyelerinin etkilenmesi en önemli nedenler olarak düşünülmektedir. Nihai olarak, hipotalamo-hipofizer aksın bozulması hipogonadotropik hipogonadizme yol açarken, prolaktin salınımı üzerine inhibitör etkisi olan dopaminin azalması ise hiperprolaktinemiye neden olur. Hiperprolaktinemi bilindiği üzere cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etki gösterir.^[47,48] Bu patofizyolojik yollar nedeniyle epilepsi, nörojenik kökenli olmasına rağmen, hasta endokrinolojik sebeplere bağlı erektil disfonksiyonla karşılaşabilir.^[15]

Epileptik hastalarda, erektil disfonksiyona neden olabilen bir diğer etken de tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda, antiepileptik ilaçların birçok farklı mekanizma ile cinsel fonksiyonları bozabildiği gösterilmiştir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar, genellikle GABA-glutamat dengesi üzerinden spesifik beyin bölgelerindeki nöronlarda inhibitör etki gösterir. Bu ilaçlar, sodyum ve kalsiyum kanallarını etkileyerek glutamat salınımını baskılar ve GABAerjik reseptörler üzerinden merkezi eksitator iletimi azaltır, bu da hiposeksüalite ile sonuçlanabilir. Enzim indükleyici olup olmadıklarından bağımsız olarak, antiepileptik ilaçlar ayrıca serotonerjik yolları da etkileyerek cinsel işlev bozukluklarına yol açabilir.^[37,49,50] Özellikle enzim indükleyen antiepileptik ilaçlar, gonadal/adrenal seks steroidlerinin karaciğerdeki metabolizmasını hızlandırarak ve serum seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) sentezini artırarak, serumdaki serbest testosteron düzeylerini düşürür. Bu durum, hastalarda erektil disfonksiyon gelişiminde önemli rol oynar.^[50] Epilepsi tedavisinde sıklıkla başvuru-ulan karbamazepin ve

fenitoin, enzim indükleyen ilaçlar olup seksüel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda karbamazepin; düşük serbest testosteron ve yüksek SHBG ile ilişkili bulunmuştur.^[37,51] Herzog ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; biyoaktif testosteronun, karbamazepin ve fenitoin alan gruplarda lamotrijin alan gruba kıyasla daha fazla azaldığı ve bu durumun seksüel istek ve fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, lamotirinin genel olarak seksüel fonksiyonlar üzerine önemli bir etkisi olmadığı ve kontrol grubu ile cinsel fonksiyonlar açısından anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur.^[52] Enzim indüklemeyen daha yeni antiepileptik ilaçların, cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkileriyle ilgili veri oldukça sınırlıdır ve genel olarak bu ilaçların çoğunun seksüel disfonksiyona neden olmadığı ya da minimal düzeyde seksüel disfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir.^[53,54] Svalheim ve ark. yaptıkları bir çalışmada; lamotrijin, karbamazepin ve levitirasetamın cinsel fonksiyonlar ve hormon düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirilmiş ve hem erkek hem de kadın hastalarda, lamotrijin ve levitirasetam kullananların, karbamazepin kullananlara kıyasla daha iyi cinsel fonksiyonlara ve seks hormonu profiline sahip olduğunu göstermişlerdir.^[55] Ancak yapılan bazı çalışmalarda enzim indüklemeyen antiepileptik ilaçların da erektile disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu ilaçların erektile disfonksiyona hangi mekanizma üzerinden neden olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak en olası mekanizma, serotonin ve dopamin dengesi üzerinden açıklanmaktadır. Bilindiği üzere serotonin cinsel fonksiyonlar üzerinde inhibitör etki gösterirken, dopamin ise uyarıcı etki göstermektedir. Bu ilaçların hipotalamo-limbik sistemde dopamin-serotonin oranını değiştirerek cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir.^[37,38]

Epilepsi hastalarında erektile disfonksiyon görülme nedenlerinden biri de eşlik eden depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklardır. Bilindiği üzere epilepside, eşlik eden psikiyatrik hastalık görülme olasılığı normal popülasyona kıyasla daha fazladır. Yirmi üç çalışmayı içeren bir sistematik derlemede, epilepsi hastalarında aktif depresyon prevalansı %23 olarak hesaplanmıştır.^[56] Benzer şekilde, yapılan bir çalışmada epilepsi hastalarının, sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla psikoz geliştirme olasılığının on kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[57] Psikiyatrik hastalıkların kendisi erektile disfonksiyona neden olabileceği gibi, kullanılan antipsikotik ve antidepresan ilaçlar nedeniyle de ED gelişebilir.

Sonuç olarak, epilepsi hastalarında ED etiyolojisi multifaktöriyeldir. Epilepsinin beyine verdiği hasara bağlı direkt etki, hipotalamo-hipofizer aksın bozulması, antiepileptik ilaçların etkileri, kronik hastalığa bağlı psikolojik sorunlar-depresyon ED gelişiminde rol oynar. Dolayısıyla bu hastalara multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Epilepsi

hastalarında, cinsel sorunlar mutlaka hekimi tarafından sorgulanmalı ve hastaların yakınmaları dikkate alınmalıdır. Erektile disfonksiyon saptanması durumunda; hasta ürolojiye yönlendirilmelidir. Bu hastalarda erektile disfonksiyonunun tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım sergilenmeli; nöroloji, üroloji ve psikiyatri birlikte hareket etmelidir.^[38,58] Epilepsi hastalarında erektile disfonksiyonunun yönetiminde; antiepileptik ilaç dozlarının optimize edilmesi, mümkünse çoklu ilaç kullanımından monoterapiye geçilmesi ve enzim indüklemeyen antiepileptik ilaçların daha çok tercih edilmesi önemlidir. Ayrıca, eşlik eden depresyon varlığında, bu durumun etkin tedavisi de erektile fonksiyonların iyileşmesine katkı sağlayacaktır. Ürolojik açıdan ise erektile disfonksiyona standart yaklaşımda olduğu gibi birinci basamak tedavide fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri (PDE-5 inhibitörleri) tercih edilebilir. Epilepside, PDE-5 inhibitörü kullanımı genellikle güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilir. Bu tedaviye yanıt alınamaması halinde ise ikinci ve üçüncü basamak tedavi yöntemlerine (vakum ereksiyon cihazı kullanımı, intrakavernozal enjeksiyon tedavileri, penil protez implantasyonu gibi) başvurulabilir.^[38,50,58,59]

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received

Kaynaklar

1. World Health Organization. Defining sexual health: report of a technical consultation on sexual health, 28-31 January 2002. Geneva: WHO; 2006.
2. Edwards WM, Coleman E. Defining sexual health: a descriptive overview. Arch Sex Behav. 2004;33:189-95. [CrossRef]
3. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Magini A, Lotti F, Ricca V, et al. Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction. J Androl. 2006;27(6):795-801. [CrossRef]
4. Anderson D, Laforge J, Ross MM, Vanlangendonck R, Hasoon J, Viswanath O, et al. Male sexual dysfunction. Health Psychol Res. 2022;10(3):37533. [CrossRef]
5. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993;270(1):83-90. [CrossRef]
6. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151(1):54-61. [CrossRef]

7. Çayan S, Kendirci M, Yaman Ö, Aşçı R, Orhan İ, Usta MF, et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. *Türk J Urol.* 2017;43(2):122–9. [\[CrossRef\]](#)
8. Aboseif SR, Lue TF. Hemodynamics of penile erection. *Urol Clin North Am.* 1988;15(1):1–7. [\[CrossRef\]](#)
9. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 1995;75(1):191–236. [\[CrossRef\]](#)
10. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction [published correction appears in *J Sex Med.* 2010;7(3):1316]. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 2):445–75. [\[CrossRef\]](#)
11. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Ramchandani P. Campbell Walsh Urology, 10th Edition. Elsevier Health Sciences; 2012. pp. 693–711.
12. Steers WD. Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24(5):507–16. [\[CrossRef\]](#)
13. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, Jardin A. Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am.* 1995;22(4):747–66. [\[CrossRef\]](#)
14. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005;32(4):379–v. [\[CrossRef\]](#)
15. Lue TF. Neurogenic erectile dysfunction. *Clin Auton Res.* 2001;11(5):285–94. [\[CrossRef\]](#)
16. Marson L, Platt KB, McKenna KE. Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. *Neuroscience.* 1993;55(1):263–80. [\[CrossRef\]](#)
17. Mallick HN, Manchanda SK, Kumar VM. Sensory modulation of the medial preoptic area neuronal activity by dorsal penile nerve stimulation in rats. *J Urol.* 1994;151(3):759–62. [\[CrossRef\]](#)
18. Ågmo A. Neuroendocrinology of sexual behavior. *Int J Impot Res.* 2024;36(4):305–11. [\[CrossRef\]](#)
19. Melis MR, Argiolas A. Erectile function and sexual behavior: a review of the role of nitric oxide in the central nervous system. *Biomolecules.* 2021;11(12):1866. Published 2021 Dec 11. [\[CrossRef\]](#)
20. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol.* 1993;150(1):73–6. [\[CrossRef\]](#)
21. Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, Lue TF. Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol.* 1995;153(5):1722–7. [\[CrossRef\]](#)
22. Marson L, McKenna KE. CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J Comp Neurol.* 1996;374(2):161–79. [\[CrossRef\]](#)
23. Tang Y, Rampin O, Calas A, Facchinetti P, Giuliano F. Oxytocinergic and serotonergic innervation of identified lumbosacral nuclei controlling penile erection in the male rat. *Neuroscience.* 1998;82(1):241–54. [\[CrossRef\]](#)
24. MacDonald SM, Burnett AL. Physiology of erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2021;48(4):513–25. [\[CrossRef\]](#)
25. Lincoln TM. Cyclic GMP and mechanisms of vasodilation. *Pharmacol Ther.* 1989;41(3):479–502. [\[CrossRef\]](#)
26. Ghalayini IF. Nitric oxide-cyclic GMP pathway with some emphasis on cavernosal contractility. *Int J Impot Res.* 2004;16(6):459–69. [\[CrossRef\]](#)
27. Salonia A, Castagna G, Saccà A, Ferrari M, Capitanio U, Castiglione F, et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain. *J Sex Med.* 2012;9(10):2708–15. [\[CrossRef\]](#)
28. Cao S, Gan Y, Dong X, Liu J, Lu Z. Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a dose-response meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11(10):2376–84. [\[CrossRef\]](#)
29. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014;65(5):968–78. [\[CrossRef\]](#)
30. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E; Gruppo di studio SUBITO-DE. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med.* 2014;11(8):2065–73. [\[CrossRef\]](#)
31. Shridharani AN, Brant WO. The treatment of erectile dysfunction in patients with neurogenic disease. *Transl Androl Urol.* 2016;5(1):88–101.
32. Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Semin Neurol.* 2020;40(6):617–23. [\[CrossRef\]](#)
33. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 *Lancet Neurol.* 2019;18(4):357–75.
34. Gastaut H, Collomb H. Sexual behavior in psychomotor epileptics. *Ann Med Psychol (Paris).* 1954;112:657–96.
35. Taylor DC. Sexual behavior and temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 1969;21(5):510–6. [\[CrossRef\]](#)
36. Lambert MV. Seizures, hormones and sexuality. *Seizure.* 2001;10(5):319–40. [\[CrossRef\]](#)
37. Atif M, Sarwar MR, Scahill S. The relationship between epilepsy and sexual dysfunction: a review of the literature. Springerplus. 2016;5(1):2070. Published 2016 Dec 2. [\[CrossRef\]](#)
38. Rathore C, Henning OJ, Luef G, Radhakrishnan K. Sexual dysfunction in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019;100(Pt A):106495. [\[CrossRef\]](#)
39. Keller J, Chen YK, Lin HC. Association between epilepsy and erectile dysfunction: evidence from a population-based study. *J Sex Med.* 2012;9(9):2248–55. [\[CrossRef\]](#)
40. Henning OJ, Nakken KO, Træen B, Mowinckel P, Lossius M. Sexual problems in people with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;61:174–9. [\[CrossRef\]](#)
41. Nikoobakht M, Motamedi M, Orandi A, Meysamie A, Emamzadeh A. Sexual dysfunction in epileptic men. *Urol J.* 2007;4(2):111–7.
42. Duncan S, Talbot A, Sheldrick R, Caswell H. Erectile function, sexual desire, and psychological well-being in men with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):351–7. [\[CrossRef\]](#)
43. Calabrò RS, Grisolaghi J, Quattrini F, Bramanti P, Magaudo A. Prevalence and clinical features of sexual dysfunction in male with epilepsy: the first southern Italy hospital-based study. *Int J Neurosci.* 2013;123(10):732–7. [\[CrossRef\]](#)
44. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors [published correction appears in *JAMA.* 1999;281(13):1174]. *JAMA.* 1999;281(6):537–44. [\[CrossRef\]](#)
45. Shukla GD, Srivastava ON, Katiyar BC. Sexual disturbances in temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Br J Psychiatry.* 1979;134:288–92. [\[CrossRef\]](#)
46. Daniele A, Azzoni A, Bizzi A, Rossi A, Gainotti G, Mazza S. Sexual behavior and hemispheric laterality of the focus in patients with temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry.* 1997;42(7):617–24. [\[CrossRef\]](#)

47. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*. 1986;43(4):347–50. [\[CrossRef\]](#)
48. Gerendai I, Halász B. Neuroendocrine asymmetry. *Front Neuroendocrinol*. 1997;18(3):354–81. [\[CrossRef\]](#)
49. Calabrò RS. Sexual dysfunction in patients with epilepsy: disentangling the pathogenic mechanisms!. *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):294. [\[CrossRef\]](#)
50. Calabrò RS, Marino S, Bramanti P. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(6):887–95. [\[CrossRef\]](#)
51. Connell JM, Rapeport WG, Beastall GH, Brodie MJ. Changes in circulating androgens during short term carbamazepine therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17(3):347–51. [\[CrossRef\]](#)
52. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology*. 2005;65(7):1016–20. [\[CrossRef\]](#)
53. Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, Mørkrid L, Gjerstad L. Reversible effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy -a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsia*. 2007;48(10):1875–82. [\[CrossRef\]](#)
54. Najafi MR, Ansari B, Zare M, Fatehi F, Sonbolstan A. Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients. *Iran J Neurol*. 2012;11(2):37–41.
55. Svalheim S, Taubøll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav*. 2009;16(2):281–7. [\[CrossRef\]](#)
56. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590–9. [\[CrossRef\]](#)
57. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ*. 2005;331(7507):23. [\[CrossRef\]](#)
58. Del Popolo G, Cito G, Gemma L, Natali A. Neurogenic sexual dysfunction treatment: a systematic review. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):868–76. [\[CrossRef\]](#)
59. Thomas C, Konstantinidis C. Neurogenic erectile dysfunction. Where do we stand?. *Medicines (Basel)*. 2021;8(1):3. Published 2021 Jan 7. [\[CrossRef\]](#)