

## Eretil disfonksiyon ve ateroskleroz

Uzm. Dr. Mustafa Gökhan Vural, Prof. Dr. Ramazan Akdemir  
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD

Eretil disfonksiyon (ED) en az 6 ay süre ile cinsel ilişkiyi başlatamamaya veya devam ettirememeye neden olan penil ereksiyon yetersizliğidir (1). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için risk faktörü olduğu gösterilen orta-ciddi ED ülkemizde %36 sıklığında gözlenmektedir ve dünya ortalamalarına yakındır (2).

Eretil disfonksiyon etiolojisine göre üçe ayrılır (3) (Tablo 1):

i) Organik ED: Vaskülojenik, hormonal, nörojenik. En sık vaskülojenik ED gözlenir ve sıklıkla psikojenik ED ile birlikte görülür. Yüksek KVH riski veya vasküler hastalığı olan ileri yaş erkeklerde genellikle vaskülojenik ED gözlenir.

ii) Psikojenik ED: Genellikle multifaktöryeldir; depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar ve cinsel partner ile iletişim bozukluğu neden olabilir.

iii) Mikst tip ED

Vaskülojenik ED ile KVH arasında önemli ilişki bulunmasından dolayı non-vaskülojenik ED'lerden ayırmak önemlidir. ED sıklığı ve ciddiyeti ileri yaş, hiperkolesterolemi (HL), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara, obezite ve metabolik sendrom (MetS), sedanter yaşam ve depresyon gibi geleneksel KVH risk faktörlerinin varlığı ve ciddiyeti ile artmaktadır (4–11). Ayrıca ED genel popülasyonda ileride gelişebilecek KV olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Koroner arter hastalığı (KAH) (12–14) ve akut myokard enfarktüsü (AME) (15); serebrovasküler hastalık (SVH) (16); HT ve periferik vasküler hastalık (PAH) (17,18) durumlarında ED sık görülmektedir.

Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi'nin (The International Index of Erectile Function [IIEF]) kısaltılmış versiyonu olan The Sexual Health Inventory for Men (SHM) veya IIEF-5 güncel pratikte kullanılan beş maddelik eretil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, arzulama ve cinsel ilişki sonrası doyumun değerlendirildiği ve geçerliliği gösterilmiş, hastanın rahatlıkla cevaplayabileceği bir ankettir. IIEF-5 anketinin Türkçe versiyonunu Türk popülasyonunda değerlendiril-

miş ve kullanılabilir olduğu gösterilmiştir (19,20) (Tablo 2). ED skorlaması anjiyografik olarak KAH tanı ve yaygınlığı ile ilişkilidir ve total KVH tahmin ettirmede tek soruluk (ED var/yok) tanımlamaya göre üstündür (21,22).

Vaskülojenik ED endotel bağımlı veya endotel bağımsız düz kas hücrelerinde gevşeme kusuru, kavernoöz arterlerde aterosklerotik tıkanma ile oluşur. Güncel bilgiler endotel disfonksiyonu, subklinik inflamasyon ve androjen yetersizliğinin kompleks bir ilişkiyle ED gelişimine öncülük ettiklerine işaret etmektedir (23). Androjen yetersizliği ED ve KVH ortak fizyopatogenezinde önemli gibi görünmektedir.

Ateroskleroz tüm vasküler yatağı etkilediğinden damar lümeni en dar olan arterde en erken semptom gelişmesi beklenir. Arter lümeni 1-2 mm olan penil arterde lümen çapları daha geniş olan proksimal sol inen koroner artere (3-4 mm), internal karotis artere (5–7 mm) ve femoral artere (6-8 mm) göre daha erken semptom gözlenir. Ayrıca ereksiyon için önemli derecede vazodilatasyon gereksinimi penil arter gibi küçük çaplı arterlerde diğerlerine göre daha erken semptom geliştirebilir (24) (Şekil 1). Koroner arter hastalığı olmayan erkelerde ED tanısı aldıktan sonraki 2–5 yıl içinde artmış KAH, iskemik inme ve PAH bu şekilde açıklanmaktadır.

Aşık KAH tanısı olanlarda ED sıklığı %44–75 arasında değişmektedir ve eşlik eden penil arter aterosklerozuna işaret etmektedir (25–32). Geç evre semptomatik KAH ve PAH hastalarında ED sıklığı sırası ile %86 ve %87 'dir (33,34). Akut myokard enfarktüsü (AME) sonrası ED sıklığının daha düşük olması AME'nin sıklıkla <%50 darlık olan damarlardaki ani tıkanmalar yüzünden olduğu ile açıklanabilir. ED olan hastalarda iskemi testlerinde %5–56 (≈ %20) oranında pozitif sonuç elde edilmiştir (35–38).

Ayrıca ED'si olan hastaların takip edildiği prospektif bir çalışmada hastaların %19'unda subklinik obstrüktif KAH gösterilmiştir (39). Yine ED ile subklinik KAH (40), mikrovasküler anjina (41) birlikteliği endotel disfonksiyonunun

**Tablo 1.** Psikojenik ve organik erektil disfonksiyonun klinik farklılıkları

Karakteristik	Psikojenik ED	Organik ED
Başlangıç	Ani	Kademeli
Koşul	Durumsal	Sürekli
Süreç	Aralıklı	Sabit
Koitus dışı ereksiyon	Sert	Zayıf
Noktürnal/erken ereksiyon	Normal	Tutarsız
Psikolojik problemler	Uzun süredir var	ED'ye ikincil
Partner problemi	Başlangıçta var	ED'ye ikincil
Anksiyete/Korku	Birincil	ED'ye ikincil









ED: Eretil disfonksiyon.

ortak fizyopatogenezdeki rolüne işaret etmektedir. The AssoCiatiOn Between eRectile dysfunction and coronary Artery disease (COBRA) çalışmasında tüm KAH hastalarında ED sıklığı %47, normal koroner anjiyogram saptananlarda %24, tek damar akut koroner sendrom hastalarında (AKS) %22, çok damar AKS'de %55 ve kronik KAH'da %65

bulunmuştur. ED'si ciddi (IIEF < 10) ve uzun süreli (>24 ay) olanlarda koroner arter tutulumu daha ciddi bulunmuştur (42). Benzer şekilde ülkemizde Canat ve ark. AME hastalarının %54.6'sında ED saptamışlardır (43). Bir damar hastalarında %45.3, 2 damar hastalarında %64.5 ve 3 damar hastalarında %65.7 bulunmuştur. Hipertansiyon ve disli-

**Tablo 2.** IIEF-5 anketinin Türkçe versiyonu

Son 6 ayda					
1. Sertleşme sağlama konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?					
Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek	Sizin puanınız
1	2	3	4	5	
2. Cinsel uyarı ile sertleşme sağladığınızda, bu sertleşme ne sıklıkla içeriye (vajene/hazneye) girmek için yeterliydi?					
Hiç ya da neredeyse hiç	Girişlerimin yarısından çok daha azında	Girişlerimin yaklaşık yarısında	Girişlerimin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
1	2	3	4	5	
3. Cinsel birleşme öncesinde sağladığınız sertleşmeyi içeriye (vajene/hazneye) girdikten sonra ne sıklıkla sürdürebildiniz?					
Hiç ya da neredeyse hiç	Girişlerimin yarısından çok daha azında	Girişlerimin yaklaşık yarısında	Girişlerimin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
1	2	3	4	5	
4. Cinsel birleşme sırasında, sertliği ilişkinin sonuna kadar sürdürmekte ne derece zorlandınız?					
Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım	
1	2	3	4	5	
5. Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?					
Hiç ya da neredeyse hiç	Girişlerimin yarısından çok daha azında	Girişlerimin yaklaşık yarısında	Girişlerimin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
1	2	3	4	5	
	Skor	Kategori			
Şiddetli	5-7	1			
Orta	8-11	2			
Hafif-orta	12-16	3			
Hafif	17-21	4			
ED yok	22-25	5			
	ED kategorisi				

Klinik	Eretil disfonksiyon	Sessiz iskemi, stabil/stabil olmayan anjina, AME	Geçici iskemik atak, iskemik inme	Kladikasyo intermittants
Arter çapı (mm)	Penil arter (1-2 mm)	Proksimal ön inen koroner arter (3-4 mm)	İnternal karotis arter (5-7 mm)	Femoral arter (6-8 mm)
				
Lümen tıkanıklığı (%)				
	ED	KAH	SVH	PAH

**Şekil 1.** Değişik damar yataklarında aterosklerotik tutulumun şematik gösterilişi. AME: Akut myokard enfarktüsü; ED: Eretil disfonksiyon; KAH: Koroner arter hastalığı; SVH: Serebrovasküler hastalık; PAH: Periferik arter hastalığı; ok: İskemik eşığı (>%50) göstermektedir.

pidemi ile ED ciddiyeti arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir (43). Bu sonuçlar arter genişliği hipotezini destekler niteliktedir.

Eretil disfonksiyon kronik ateroskleroz veya çoklu damar AKS hastalarında daha yaygındır çünkü bu hastalarda zeminde yaygın ateroskleroz bulunmaktadır ve bu penil arter yatağının çoktan tutulduğuna işaret etmektedir. AKS hastalarının çoğunda daha az görülmesinin nedeni bu hastalarda ateroskleroz yükünün orta derecede olması ve yaygın ateroskleroz yerine obstrüksiyona neden olmayan plakların ani tıkanıklığının fizyopatogenezden sorumlu olmasıdır. Daha önceki çalışmamızda AME hastalarında primer anjiyoplastinin trombolitik tedaviye göre daha az ED sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermiştik (44). Yine Canguven ve ark. nın on-pump ve off-pump kardiopulmoner bypass cerrahisini karşılaştırdıkları çalışmalarında iki tedavi çeşidinin de yüksek ED sıklığına neden olduğu ve birbirlerinden farklarının olmadığı gösterilmiştir (45). Subklinik PAH ile vaskülojenik ED arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (46).

Gelecekteki fatal ve nonfatal kardiyovasküler olayların (KVO) (myokard enfarktüsü, iskemik inme, revaskülarizasyon gereksinimi) ve total mortalitenin genel popülasyonda ve yüksek riskli hastalarda değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır (47–50). On dört prospektif çalışmanın

(92.757 hasta; ortalama takip süresi 6.1 yıl) meta-analizinde ED'nin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak toplam KVO riskini %44, KV mortalite riskini %19, AME riskini %62, SVO riskini %39 ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini %25 oranlarında yükselttiği gösterilmiştir (51,52).

Testosteron eksikliğinin ED ve KVH birlikteliğini açıklayan mekanizmalardan biri olduğu ileri sürülmüştür. Düşük testosteron seviyelerinde total ve LDL kolesterol, pro-inflamatuvar belirteçler yükselir (53,54). Yine bu hastalarda endotel disfonksiyonu artmış vasküler sertlik ve kalsifikasyon bulunur. Gerçekten kronik düşük testosteron seviyesinin genel popülasyonda ve KVH risk faktörleri olan veya bilinen KAH tanısı olan hastalarda toplam KVO ve KV mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (55). Yaşlı hastalarda yüksek testosteron seviyesinin KVH'dan koruyucu etkisinin olması bu görüşü destekler niteliktedir (56–58).

ED saptanmış hastalar tespit edilmiş KVH olup olmasına bakılmaksızın yüksek KVH riskli kabul edilip risk faktörlerinin tedavisi başlanmalı ve yakın takibe alınmalıdır. Ayrıca KVH olanlarda cinsel aktivitenin getireceği risk değerlendirilmeli ve hasta bilgilendirilmelidir (59,60).

Hastalar SCORE veya FRS skora göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrıldıktan sonra Princeton III Konsensusu'na göre tedavi edilir. Tüm hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerilir ve gerekli görüldü-

günde medikal tedaviye başlanır. Eğer hastalarda KVH ve diyabet var ise hastalar belirli kriterlere göre düşük, belirlemeyen ve yüksek risk grubuna ayrıldıktan sonra düşük riskli gruba yaşam tarzı değişiklikleri, risk faktörlerinin tedavisi, fosfodiesteraz 5 enzim inhibitörleri (PDE5i) ve uygunsuz testesteron tedavisi verilir. Orta risk grubunda eğer indüklenbilir iskemi yoksa düşük risk grubuna yeniden sınıflandırılır ve aynı önerilerde bulunulur. İndüklenbilir iskemisi olanlar ise yüksek risk grubuna yeniden sınıflandırılır ve derhal cinsel aktiviteye son verilmesi ve altta yatan hastalığın kontrolü için kardiyoloji konsültasyonu önerilir.

**Düşük risk grubu:** Tam revaskülarizasyon uygulanmış, asemptomatik kontrol edilmiş HT, hafif kapak hastalığı, solV disfonksiyonu/KY (fonksiyonel kapasite NYHA<3) olanlarda Treadmill egzersiz testinde METs>5 ve indüklenen iskemi yok ise.

**Belirlenemeyen risk grubu:** DM, hafif-orta stabil anjina (CCS-I/II), AME sonrası 2. ve 8. haftalar arasında, revaskülarize edilmemiş ve kardiyak stres testi bekleyenler, KY (NYHA-III), kardiyak olmayan aterosklerotik sekelleri olanlar (PAH, geçici iskemik atak, SVO), [Bu grupta ek vasküler hastalıklar karotis intima medya kalınlığı ve ayak bileği-kol indeksi ile değerlendirilmeli ve hasta düşük veya yüksek risk grubuna yeniden sınıflandırılmalıdır.]

**Yüksek risk grubu:** Stabil olmayan veya dirençli anjina, kontrolsüz HT, KY (NYHA-IV), revaskülarize edilmemiş ve AME sonrası ilk 2 haftada, yüksek aritmi riski (egzersizle indüklenen ventriküler taşikardi, ICD varlığında sık şoklama, kontrolsüz atriyal fibrilasyon), obstruktif hipertrofik kardiyomyopati ve ciddi semptom varlığı, orta-ciddi kapak hastaları (özellikle aort darlığı).

Fiziksel ve cinsel aktivite akut kardiyak olayları tetikleyebilir (61). Normotansif hastalarda kalp hızı nadiren 130/dk'yı ve sistemik sistolik kan basıncı ise 170 mmHg'yi geçer. Bu durum sedanter olmayanlarda azalmaktadır. Çalışmalarda cinsel aktivitenin 3-4 METs'e eşit olduğu (hafif-orta fiziksel aktivite) gösterilmiştir (59,62). Basitçe 1.5 km'lik yolu 20 dakikada yürüyebilmek veya 10 saniyede iki kat merdiveni hızlıca çıkmak kadar ihtiyaç gerektirir. Daha objektif olarak standard Bruce protokolüne göre 4 dk yürümek (5-6 METs) (semptom gelişmeden, ST segment değişikliği, aritmi ve anormal sistemik kan basıncı olmadan) güvenli cinsel aktivite yapılabileceğini gösterir.

i. Yaşam tarzı değişiklikleri: KVH risk faktörlerinin tedavisinde önerilen yaşam tarzı değişiklikleri cinsel fonksi-

yonlarda iyileşme sağlar. Fiziksel aktivite, Akdeniz tipi diyet, kilo kontrolü, sigara kullanımının bırakılması gibi (63).

ii. Fosfodiesteraz 5 enzimi inhibitörleri (PDE5i): PDE5 pulmoner ve sistemik vasküler dokularda ve hipertrofik myokarda belirgin olmak üzere tüm vücutta sentezlenen bir enzimdir. PDE5'i'ler pulmoner ve vasküler yatakta vazodilatasyon, myokardiyal kontraktilete artış, arteriyel sertlikte azalma, endotel fonksiyonlarında iyileşme, apoptoz, fibroz ve hipertrofide azalma sağlarlar (NO, cGMP ve PKG yolaklarını kullanarak) (64). Spesifik bir kontraendikasyon olmadıkça organik ED'de ilk seçenek tedavidir ve oldukça etkin ve güvenilirdirler (65). Nitrat ve NO donörleri (nicorandil) dışındaki diğer KVH ilaçları ile minimal etkileşim gösterirler. Bu ilaçlarla birlikte kullanımları ciddi vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olabilir. Güvenirlik çalışmalarında üç ajanın da (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) non-fatal AME, iskemik inme ve KV ölüm riskini arttırmadıkları gösterilmiştir. Cinsel aktiviteyi sağlayacak düzeyde fonksiyonel kapasitesi olan KAH hastalarında iskemi indüklemeler veya egzersiz toleransını bozmazlar (65). Sessiz KAH ve ED'si olan DM hastalarında PDE5i kullanımı ile KV morbidite ve mortalitede azalma sağlandığı gösterilmiştir (66). Başka bir çalışmada sildenafil kullananlarda 2 yıl sonra KVH riski ED'si olmayanlarla benzer seviyeye inmiştir (67).

Kardiyovasküler aktif ilaçlardan sadece tiyazid diüretiklerin açıkça ED yaptığı belirlenmiştir (68). Bundan başka nebivolol'ün ED'de iyileşme sağladığı gösterilmiştir (69,70). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, anjiyotensin reseptör blokörlerinin ve kalsiyum kanal blokörlerinin nötral veya minimal olumlu etkileri olduğu görülmüştür (69—71). Kardiyovasküler aktif herhangi bir ilaç başladıktan kısa süre sonra ED geliyor ise neden sonuç ilişkisinin tespit edilmesi için ilaca kısa süre ara verilmesi ve ED'nin düzeliş düzelmediğinin gözlenmesi önerilmektedir. Eğer ilaç başladıktan sonra geç dönemde ED gözleniyor ise ilacın etiolojide etkili olma olasılığı düşüktür ve bu hastalarda PDE5i düşünülmelidir.

Testosteron eksikliği nedeni ile semptomatik (düşük libido veya ED) olanlarda veya biyokimyasal olarak düşük seviye gösterildiğinde (<8 nmol/L veya <2.3 ng/mL) ve kontraendikasyon yoksa testosteron tedavisi verilmelidir. En düşük doz ile optimal sonuçlar alınmaya çalışılmalıdır (72).

ED hipertansif hastalarda iki kez daha sık gözlenir ve daha ciddidir (73). Uzun kan basıncı yüksekliği endotel

hasarını ve vazoaktif mediyatörlerin yüksekliğini tetikler. Sonuçta penil arterde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar gelişir. HT hastalarında PDE5i güvenle kullanılabilir ve etkilidirler (74).

ED kalp yetmezliği hastalarında %60–90 sıklıkta gözlenir. Ayrıca cinsel istekte azalma ve %25'inde cinsel ilişkiyi terk gözlenir. KY hastalarında ED hayat kalitesinin düşmesine ve depresyona neden olur. Bundan başka cinsel fonksiyonlar semptomatik durum ile ilişkilidir (NYHA ve 6-dk yürüme) (75). Kalp yetmezliğinin kendisi ED ye yol açtığı gibi cinsel aktiviteye başlamayı da engelleyebilir. Nörohormonal aktivasyon, tiyazidler, düşük fonksiyonel kapasite ve depresyon altta yatan sebeplerdir (76).

ED hastalarının önemli bir kısmında ya medikal tedavi yetersiz kalır ya da kontraendike olduğu için başlanamaz. Bu durumlarda mekanik cihazlar veya protez implantasyonu denenmektedir. Fakat yakın zamanda diğer damar yataklarındaki endovasküler girişimsel tedavilerde önemli başarılar elde edilmiş olması penil arteriyal akımı arttıracak invaziv tedavilerin araştırılmasını teşvik etmiştir.

Penil arter (PA) akımında yetersizlik ED'lerin %55'inden sorumludur. Tüm farmakolojik tedaviler endotel fonksiyonlarını düzeltmeyi ve PA akımını arttırmayı amaçlarken başarı oranı %50 civarında kalmaktadır (77). PDE5i tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ciddi PA akım yetersizliği %90'dır (78). İnternal pudental arter (İPA) aterosklerozu diffüzdür ve proksimal tutulum %56 ve distal tutulum %60 dır (küçük penil arterler). Yaşlı ve diyabetik hastalarda ise genellikle multisegmental tutulum gözlenir.

Diğer ED nedenleri dışlandıktan sonra vaskülojenik ED düşünülen hastalarda (IIEF-5<17) Duplex USG (kavernöz ineksiyon yapıldıktan sonra) yapılmalıdır. İlk 5 dk içinde pik sistolik hız >25 cm/sn ise penil arteriyal yetmezlik dışlanır: <25 cm/sn ise anjiyografide ciddi penil arter akım yetersizliği olduğu kabul edilir (duyarlılık %100 ve seçicilik %95) (79). Diyastol sonu akım hızı >5 cm/sn ise venojenik ED düşünülür ve bu hastalar revaskülarizasyondan fayda

görmeyeceği için anjiyografi yapmanın anlamı yoktur. Eğer ED penil arteriyal akım yetersizliğine bağlı ise ve PDE5i tedavisi fayda etmemişse revaskülarizasyon düşünülebilir.

Cerrahi revaskülarizasyonda başarı oranı %36–91 arasında değişmektedir. Proksimal arterler arasında anastomozlar yapılmakta ve ciddi komplikasyonlar ile sonlanabilmektedir. (Penil parastezi ve retrograd ejakülasyon). Diğer yaklaşım ise endovasküler translüminal anjiyoplastidir. Bugüne kadar iliak artere uygulanan anjiyoplasti ile ilgili vaka serileri yayınlanmıştır ve başarı oranı %30-100 arasında değişmektedir. Fakat kan akımında artışa neden olup olmadıkları veya klinik iyileşme durumu objektif olarak ölçülmemiştir. Zotarolimus salgılayan periferel sistemin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada 3 aylık takipte hastaların %68'inde ED de iyileşme gözlenmiştir (>4 IIEF-5). Bu çalışmada stent İPA'ya takılmıştır (80). Bu çalışma ile anjiyoplastinin ve stentlemenin güvenilir olduğu ve ED de iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Yakın zamanda Wang ve ark. izole penil arter darlığı olan hastalara (ort. 61 yaş) perkütan anjiyoplasti uyguladıkları (%100 başarı ile revaskülarizasyon) çalışmalarını yayınlamışlardır (81). Hastalarda IIEF-5 skorunda ve klinikte 1. ve 6.ayda anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Eretil disfonksiyon KVH olanlarda sıklıkla gözlenmektedir. Hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Bundan başka genel popülasyonda gelecekteki KVH riski için bağımsız bir risk faktörüdür. Erkeklerde KVH risk skorlamasında ED'nin değerlendirilmesi güncel bir yaklaşım olsa da kılavuzlara henüz girmemiştir. Tüm ED hastalarında PED5i tedavisinin gerekliliği değerlendirilmelidir. Yakın zamanda başlanan vaskülojenik ED hastalarının perkütan anjiyoplasti ile tedavisi umut vadeden bir yaklaşımdır. Eretil disfonksiyon hastaları kardiyoloji uzmanlarının merkezde olduğu bir medikal ekip tarafından değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Jun 15;342(24):1802–13.
2. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, et al; Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol*. 2002 Mar;41(3):298–304.
3. Persu C, Cauni V, Gutue S, et al. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction—a practical update. *J Med Life*. 2009 Oct–Dec;2(4):394–400.
4. Bortolotti A, Parazzini F, Colli E, Landoni M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl*. 1997 Dec;20(6):323–34.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994 Jan;151(1):54–61.
6. Cander S, Coban S, Altuner S, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional single-center study among Turkish patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014 Aug;12(6):324–9.
7. Akin Y, Gulmez H, Bozkurt A, et al. Usage of neck circumference as novel indicator of erectile dysfunction: a pilot study in Turkish popula-

- tion. *Andrologia*. 2014 Nov;46(9):963–70.
8. Dişsiz M, Oskay ÜY. Evaluation of sexual functions in Turkish alcohol-dependent males. *J Sex Med*. 2011 Nov;8(11):3181–7.
  9. Unal M, Aksoy DY, Aydın Y, et al. Carotid artery intima-media thickness and erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Med Sci Monit*. 2014 May 29;20:884–8.
  10. Aribas A, Kayrak M, Ulucan S, et al. The relationship between uric acid and erectile dysfunction in hypertensive subjects. *Blood Press*. 2014 Dec;23(6):370–6.
  11. Tanik S, Sarikaya S, Zengin K, et al. Cardiometabolic risk factors in patients with erectile dysfunction. *ScientificWorldJournal*. 2014 Jan 22;2014:892091.
  12. Dogru MT, Basar MM, Hacıislamoglu A. The difference of heart rate recovery between males with and without erectile dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010 Jul;15(3):223–9.
  13. Bortolotti A, Parazzini F, Colli E, Landoni M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl*. 1997 Dec;20(6):323–34.
  14. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994 Jan;151(1):54–61.
  15. Dhabuwala CB, Kumar A, Pierce JM. Myocardial infarction and its influence on male sexual function. *Arch Sex Behav*. 1986 Dec;15(6):499–504.
  16. Korpelainen JT, Kauhanen ML, Kemola H, et al. Sexual dysfunction in stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 1998 Dec;98(6):400–5.
  17. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994 Jan;151(1):54–61.
  18. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet*. 1985 Jan 26;1(8422):181–4.
  19. Turunç T, Deveci S, Güvel S, Peşkirioğlu L. Uluslararası Cinsel İşlev İndeksinin 5 soruluk versiyonunun (IIEF-5) Türkçe geçerlilik çalışmasının değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2007;33(1):45–49
  20. Öztürk Mİ, Koca O, Keleş MO, et al. Question for a questionnaire: the International Index of Erectile Function. *Int J Impot Res*. 2011 Jan-Feb;23(1):24–6.
  21. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003 Jan 15;91(2):230–1
  22. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jan 1;6(1):99–109.
  23. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. The triad: erectile dysfunction-endothelial dysfunction-cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2008;14(35):3700–14.
  24. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the “tip of the iceberg” of a systemic vascular disorder? *Eur Urol*. 2003 Sep;44(3):352–4.
  25. Wabrek AJ, Burchell RC. Male sexual dysfunction associated with coronary heart disease. *Arch Sex Behav*. 1980 Feb;9(1):69–75.
  26. Greenstein A, Chen J, Miller H, et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res*. 1997 Sep;9(3):123–6.
  27. Kirby M, Jackson G, Betteridge J, Friedli K. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? *Int J Clin Pract*. 2001 Nov;55(9):614–8.
  28. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003 Jan 15;91(2):230–1
  29. Diokno AC, Brown MB, Herzog AR. Sexual function in the elderly. *Arch Intern Med*. 1990 Jan;150(1):197–200.
  30. Jackson G, Boon N, Eardley I, Kirby M, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract*. 2010 Jun;64(7):848–57.
  31. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol*. 2006 Oct;50(4):721–31.
  32. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol*. 2003 Sep;44(3):360–4
  33. Morley JE, Korenman SG, Kaiser FE, et al. Relationship of penile brachial pressure index to myocardial infarction and cerebrovascular accidents in older men. *Am J Med*. 1988 Mar;84(3 Pt 1):445–8
  34. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988 Nov;78(5 Pt 1):1157–66.
  35. Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, Koizumi et al. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. *Int J Impot Res*. 2001 Apr;13(2):100–3.
  36. Kim SW, Paick J, Park DW, et al. Potential predictors of asymptomatic ischemic heart disease in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Urology*. 2001 Sep;58(3):441–5.
  37. Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, et al. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):615–20.
  38. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol*. 2006 Oct;50(4):721–31.
  39. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol*. 2005 Dec;48(6):996–1002
  40. Umul M, Semerci B, Umul A, Ceylan N, Mammadov R, Turna B. Relationship between erectile dysfunction and silent coronary artery disease: detection with multidetector computed tomography coronary angiography. *Urol Int*. 2014;92(3):310–5.
  41. Demirkol S, Balta S, Kucuk U, et al. Association between microvascular angina and erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2014 Jul-Aug;26(4):124–7.
  42. Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2613–4.
  43. Canat L, Cicek G, Atis G, et al. Is there a relationship between severity of coronary artery disease and severity of erectile dysfunction? *Int Braz J Urol*. 2013 Jul-Aug;39(4):465–73.
  44. Akdemir R, Karakurt O, Orcan S, et al. Comparison between primary angioplasty and thrombolytic therapy on erectile dysfunction after acute ST elevation myocardial infarction. *Asian J Androl*. 2012 Sep;14(5):784–7.
  45. Canguven O, Albayrak S, Selimoglu A, et al. The effect of cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgeries (on-pump versus off-pump) on erectile function and endothelium-derived nitric oxide levels. *Int Braz J Urol*. 2011 Nov-Dec;37(6):733–8.
  46. Goksu C, Deveer M, Sivrioglu AK, et al. Peripheral atherosclerosis in patients with arterial erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2014 Mar-Apr;26(2):55–60.
  47. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, et al; ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation*. 2010 Mar 30;121(12):1439–46.
  48. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 27;51(21):2040–4.
  49. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005 Dec 21;294(23):2996–3002.
  50. Miner M, Seftel AD, Nehra A, et al. Prognostic utility of erectile dysfunction for cardiovascular disease in younger men and those with diabetes. *Am Heart J*. 2012 Jul;164(1):21–8.
  51. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jan 1;6(1):99–109.

52. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jan 26;55(4):350–6.
53. Jackson G. Testosterone deficiency syndrome (TDS) and the heart. *Eur Heart J.* 2010 Jun;31(12):1436–7.
54. Carson CC 3rd, Rosano G. Exogenous testosterone, cardiovascular events, and cardiovascular risk factors in elderly men: a review of trial data. *J Sex Med.* 2012 Jan;9(1):54–67.
55. Haring R, Völzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20–79. *Eur Heart J.* 2010 Jun;31(12):1494–501.
56. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 11;58(16):1674–81.
57. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011 Jun;97(11):870–5.
58. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011 Nov;165(5):687–701.
59. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug;87(8):766–78.
60. Erne P, Schoenenberger AW, Zuber M, et al. Effects of anti-ischaemic drug therapy in silent myocardial ischaemia type I: the Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia type I (SWISSI I): a randomized, controlled pilot study. *Eur Heart J.* 2007 Sep;28(17):2110–7.
61. Dahabreh IJ, Paulus JK. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011 Mar 23;305(12):1225–33.
62. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Feb 28;125(8):1058–72.
63. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011 Nov 14;171(20):1797–803.
64. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Rokkas K, Stefanadis C. Cardiovascular effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med.* 2009 Mar;6(3):658–74.
65. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract.* 2010 Jan;64(2):240–55.
66. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May 27;51(21):2040–4.
67. Frantzen J, Speel TG, Kiemeny LA, Meuleman EJ. Cardiovascular risk among men seeking help for erectile dysfunction. *Ann Epidemiol.* 2006 Feb;16(2):85–90.
68. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract.* 2011 Mar;65(3):289–98.
69. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009 Nov;27(11):2121–58.
70. Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Aug;14(4):285–92.
71. Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract.* 2011 Mar;65(3):289–98.
72. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med.* 2013 Jan;10(1):245–84.
73. Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, et al; European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens.* 2011 Feb;29(2):403–7.
74. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Rokkas K, Stefanadis C. Cardiovascular effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med.* 2009 Mar;6(3):658–74.
75. Apostolo A, Vignati C, Brusoni D, et al. Erectile dysfunction in heart failure: correlation with severity, exercise performance, comorbidities, and heart failure treatment. *J Sex Med.* 2009 Oct;6(10):2795–805.
76. Baraghoush A, Phan A, Willix RD Jr, Schwarz ER. Erectile dysfunction as a complication of heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010 Dec;7(4):194–201.
77. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al; European Association of Urology. Guidelines on erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2002 Jan;41(1):1–5.
78. Rogers JH, Karimi H, Kao J, et al. Internal pudendal artery stenoses and erectile dysfunction: correlation with angiographic coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Nov 15;76(6):882–7.
79. Quam JP, King BF, James EM, et al. Duplex and color Doppler sonographic evaluation of vasculogenic impotence. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Dec;153(6):1141–7.
80. Rogers JH, Goldstein I, Kandzari DE, et al. Zotarolimus-eluting peripheral stents for the treatment of erectile dysfunction in subjects with suboptimal response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 25;60(25):2618–27.
81. Wang TD, Lee WJ, Yang SC, et al. Safety and six-month durability of angioplasty for isolated penile artery stenoses in patients with erectile dysfunction: a first-in-man study. *EuroIntervention.* 2014 May;10(1):147–56.