

DIABETES MELLİTUS & EREKTİL DİSFONKSİYON KONSENSUS RAPORU

Aykut BAŞER
Barış KARAGÜN
Umut GÖNÜLALAN
Hakan ANIL
Mert KILIÇ

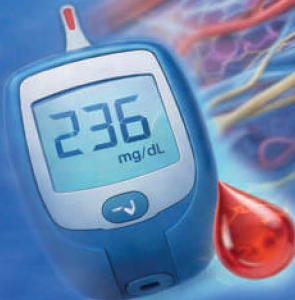
Erol BOLU
Çağrı DOĞAN
Okan Sefa BAKİNER
Hasan DELİKTAŞ
Tahsin TURUNÇ



TÜRKİYE
DİYABET VAKFI



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



DİABETES MELLİTUS & EREKTİL DİSFONKSİYON KONSENSUS RAPORU

YAZARLAR

Aykut BAŞER

Barış KARAGÜN

Umut GÖNÜLALAN

Hakan ANIL

Mert KILIÇ

Erol BOLU

Çağrı DOĞAN

Okan Sefa BAKINER

Hasan DELİKTAŞ

Tahsin TURUNÇ

Abdi İbrahim İlaç Koşulsuz eğitim desteği ile hazırlanmıştır.



Ankara Nobel Tıp
Kitapevleri LTD. ŞTİ.
markasıdır.

© 2026 Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

DİABETES MELLİTUS & EREKTİL DİSFONKSİYON KONSENSUS RAPORU

Yazarlar: Aykut BAŞER, Barış KARAGÜN, Umut GÖNÜLALAN,
Hakan ANIL, Mert KILIÇ, Erol BOLU, Çağrı DOĞAN,
Okan Sefa BAKINER, Hasan DELİKTAŞ, Tahsin TURUNÇ,

BİRİNCİ BASKI: 2026

ISBN: 978-625-5746-76-4



Ankara Nobel Tıp
Kitabevleri LTD. ŞTİ.
markasıdır.

Kitaptaki bölüm içeriklerinin sorumluluğu, yazarlarına aittir.

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yayım hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve güncellenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalıdır. Yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında, tedavilerde ve ilaç uygulamalarında değişiklikler yapılması gerekli olabilir. Okuyuculara, ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan son bilgileri mutlaka kontrol etmeleri önerilir. Dozaj, uygulama şekilleri ve kontrendikasyonlar; güncel bilgiler ışığında sürekli olarak takip edilmelidir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini, en doğru ilaçları ve dozları belirlemek; uygulamayı yapan hekim sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

Yayına Hazırlayan : Ankara Nobel Tıp Kitabevleri
Yayın Koordinatörü : Mehmet Ali KARACA (mehmetalikaraca@ankaranobel.com)
Grafik Tasarım : Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Grafik Birimi
Baskı ve cilt : Güngörlü Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah. 658 Cad. No: 11 Kahramankazan/ANKARA
Sertifika No : 49889
Baskı Tarihi : 2026, Ankara

MERKEZ ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

Adres: Sağlık 1 Sok. No: 17/A Sıhhiye / ANKARA
Tel: 0 532 154 58 43 - 0 312 434 10 87
0 312 434 05 17 - 0 312 434 02 99
E-mail: info@ankaranobel.com

ŞUBE: ÇAPA ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

Adres: Şehremini Mah. Köprüli Mehmet Paşa Sk.
No 31/C Çapa/İSTANBUL
Tel: 0 535 028 22 62 - 0 212 589 10 50
E-mail: info@ankaranobel.com



GENEL DAĞITIM ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

Adres: Sağlık 1 Sok. No: 17/1 Sıhhiye / ANKARA
Tel: 0 532 154 58 43 - 0 312 434 02 99
E-mail: siparis@ankaranobel.com
info@ankaranobel.com

ŞUBE: KADIKÖY ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

Adres: Rasim Paşa Mah. Rıhtım Cad. Derya İş Mrk.
No: 28/18 Kadıköy / İSTANBUL
Tel: 0 535 629 23 63 - 0 216 550 09 07
E-mail: info@ankaranobel.com

Online Satış: www.ankaranobel.com

ÖNSÖZ

Diyabetes mellitus, çok boyutlu patofizyolojisi ve yaygın komplikasyonlarıyla modern tıbbin en önemli kronik hastalıklarından biridir. Erektile disfonksiyon ise diyabetin vasküler, nörolojik ve hormonal etkilerinin ortak bir sonucu olarak ortaya çıkan, yüksek prevalansına rağmen klinik pratikte sıklıkla yeterince ele alınmayan bir komplikasyondur. Oysa diyabete bağlı erektil disfonksiyon, yalnızca cinsel fonksiyon bozukluğu olarak değil; sistemik endotel disfonksiyonunun ve ilerleyici mikrovasküler hasarın erken bir klinik yansıması olarak değerlendirilmelidir.

Üroloji ve endokrinoloji disiplinleri, diyabetli hastanın izleminde birbirini tamamlayan ancak çoğu zaman sınırlı etkileşim içinde kalan alanlardır. Erektile disfonksiyon, bu iki disiplinin ortak değerlendirme ve yönetimini gerektiren en önemli klinik kesişim noktalarından biridir. Diyabetli erkekte erektil fonksiyon kaybının ortaya çıkışı; glisemik kontrol düzeyi, hastalık süresi, eşlik eden metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler risk profili ile yakından ilişkilidir ve bu yönüyle yalnızca semptomatik değil, aynı zamanda prognostik bir değer taşımaktadır.

Bu kitap, diyabete bağlı erektil disfonksiyonu güncel bilimsel veriler ışığında ele alarak; patofizyolojik mekanizmaları, tanısal yaklaşımları ve tedavi seçeneklerini bütüncül bir bakış açısıyla sunmayı amaçlamaktadır. Ülkemizde bu konuya odaklanan kaynakların sınırlı olduğu göz önüne alındığında, eserin Türkçe literatürde nadir ve önemli referans kaynaklardan biri olarak üroloji ve endokrinoloji hekimlerinin klinik pratiğine katkı sağlaması hedeflenmiştir. Multidisipliner yaklaşımın gerekliliği vurgulanarak, iki disiplin arasında ortak bir klinik anlayış geliştirilmesine özel önem verilmiştir.

Erektile disfonksiyonun diyabetli hastada erken bir klinik belirtiç olarak ele alınması, yalnızca yaşam kalitesini artırmaya yönelik bir yaklaşım değil; aynı zamanda hastalığın sistemik etkilerinin daha iyi anlaşılmasına ve daha etkin bir hasta yönetimine olanak tanıyan önemli bir fırsattır. Bu eserin, klinisyenlerin günlük pratiklerinde yol gösterici olması, farkındalığı artırması ve diyabete bağlı erektil disfonksiyonun değerlendirilmesine bütüncül bir bakış açısı kazandırması temennisile...

Bu kılavuz, Türk Diyabet Vakfı ile Ürolojik Cerrahi Derneği Androloji Çalışma Grubu üyelerinin ortak bilimsel katkılarıyla hazırlanmıştır. Endokrinoloji ve androloji disiplinlerinin iş birliğiyle oluşturulan bu çalışma, diyabete bağlı erektil disfonksiyonun değerlendirilmesi ve yönetiminde multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamakta; güncel kanıta dayalı veriler ışığında ortak bir klinik rehber sunmayı amaçlamaktadır. İki alanın uzmanlarının birlikte yürüttüğü bu çalışma süreci, yalnızca literatüre katkı sağlamayı değil, aynı zamanda klinik uygulamada standartlaşmayı ve hasta bakım kalitesinin artırılmasını hedeflemektedir.

Tüm yazarlar ve Türkiadiab yönetim kurulu adına
Prof. Dr. Okan BAKİNER

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. METODOLOJİ	2
2.1. Konsensusun katılımcıları	2
2.2. Literatür taraması	2
2.3. Konsensus kararlarında metodolojik yöntem	2
<i>Konsensus Süreci ve Uzman Seçimi</i>	2
<i>Kullanılan Konsensus Yöntemi</i>	3
<i>Konsensus Kararlarının Belirlenme Kriterleri</i>	3
<i>Sonuçların Doğrulanması ve Güvenilirlik Analizi</i>	3
3. KONSENSUS RAPORUNUN İÇERİĞİ	4
3.1. Epidemiyoloji	4
3.2. Patofizyoloji ve Risk Faktörleri	4
3.3. Tanı Kriterleri ve Değerlendirme	6
3.3.1. <i>Medikal ve Cinsel Öykü</i>	6
3.3.2. <i>Fizik Muayene ve Laboratuvar Testleri</i>	15
3.4. Tanısal Değerlendirme	15
3.4.1. <i>Noktürnal Penil Tümesans ve Rijidite Testi</i>	15
3.4.2. <i>İntrakavernöz Enjeksiyon Testi</i>	15
3.4.3. <i>Dinamik Penil Doppler Ultrasonografi</i>	16
3.5. Diabetes Mellitus ve Erektile Disfonksiyonun Tedavisi	17
3.5.1. <i>Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve DM Kontrolü</i>	17
3.5.2. <i>Diyabet Mellitus'un Medikal Tedavisi</i>	19
3.5.3. <i>Antidiyabetik İlaçlar ve Ereksiyon Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri</i>	19
3.5.3. <i>Antidiyabetik İlaçlar ve Ereksiyon Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri</i>	20
3.5.4. <i>Erektile Disfonksiyonun Tıbbi Tedavisi</i>	26
3.5.5. <i>Vakum Erektile Cihazları</i>	29
3.5.6. <i>İntrakavernöz Enjeksiyonlar</i>	29
3.5.7. <i>Regeneratif Terapiler</i>	29
3.5.8. <i>Penil Protezler</i>	31
4. ÖNERİLER VE KLİNİK REHBERLİK	31
5. SONUÇLAR VE GELECEĞE DÖNÜK ÖNERİLER	36
6. KAYNAKLAR	37

YAZARLAR

Aykut BAŞER

Bandırma Onyedi Eylül
Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-0457-512X

Barış KARAGÜN

Adana Őehir Hastanesi Endokrin ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği
ORCID: 0000-0002-4011-4622

Umut GÖNÜLALAN

Karatay Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-1953-5366

Hakan ANIL

Adana Őehir Hastanesi Üroloji Kliniği
ORCID: 0000-0002-6333-0213

Mert KILIÇ

Koç Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-1707-3890

Erol BOLU

Özel Muayenehane

Çağrı DOĞAN

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Üroloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-9681-2473

Okan Sefa BAKINER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrin ve Metabolizma
Hastalıkları Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-9038-8376

Hasan DELİKTAŞ

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-7915-2802

Tahsin TURUNÇ

UroCentre Üroloji Kliniği
ORCID: 0000-0002-7936-2172

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus tüm dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve artan insidansıyla günümüzde en önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir. Bu durum diyabete bağlı gelişen komplikasyonların artışını da beraberinde getirmektedir. Diyabetin kronik bir hastalık olması ve multidisipliner yaklaşım gerektiren komplikasyonları, hastaların sağlığını tehdit etmekte kalmayıp ülke ekonomileri için de önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu bağlamda hastaların doğru yönetimi ve ilgili branşların koordine çalışması topyekün önem taşımaktadır.

Eretil disfonksiyon (ED), diyabetin yaygın görülen komplikasyonlarından birisidir. Bu yaygınlık ile ilgili olarak Kitaw TA. ve arkadaşları diyabetli hastaların üçte ikisinin ED semptomları yaşadığını bildirmektedir [1]. Endotelial disfonksiyonun yanı sıra, hormonal ve nöropatik etkiler ED gelişiminden sorumlu tutulan başlıca patofizyolojik nedenlerdir. 2017 yılında gerçekleştirilen bir sistematik derlemede, diyabetik hastalarda ED prevalansı %52,5 (95% CI, 48,8-56,2) olarak bildirilmiştir [2]. 2024 yılında Kitaw TA. ve arkadaşlarının diyabetli hastalarda ED yükünü ve ilişkili risk faktörlerini incelemeyi amaçladıkları 108.030 diyabetli erkek hastanın dahil edildiği derlemede ise; ED'nin global prevalansı %65,8 (95%GA: %58,3-73,3), Afrika'da ise %62,9 (95%GA: %46,1-79,7) olarak bulunmuştur [1]. ED'nin derecesi büyük ölçüde diyabetin tipine, süresine, tedavi şekline ve eşlik eden komorbiditelere bağlıdır [3-5]. Aynı çalışmada diyabetli hastalarda yaş (>40 yıl), DM süresi (>10 yıl), periferik vasküler hastalık ve vücut kitle indeksi (>30 kg/m²) erektil disfonksiyonla ilişkili risk faktörleri olarak bulunmuştur [1]. Diyabet nedeniyle polikliniğe başvuran hastaların görece kısıtlı muayene süresi içinde cinsel sağlıkları ile ilgili konuda yaşadıkları sorunları doktorlarıyla paylaşmaktan kaçınmaları, bu ilişkiyi kuramamaları veya ihmal etmeleri olasıdır. Burada biz hekimlere sorumluluklar düşmektedir. Dahiliye/endokrinoloji branşı hekimlerinden diyabetik olgularda ED'yi, üroloji hekimlerinden ise ED ile başvuran hastalarda diyabet olgularını tanıması, değerlendirmesi ve doğru yönlendirmelerde bulunması beklenmelidir. Bu konudaki eksiklikleri anlamaya yönelik yaptığımız 2 farklı anket çalışmasının verilerine göre diyabet hastalarının yaklaşık yarısının ED açısından hiç sorgulanmadığı veya nadiren sorgulandığı ortaya konulmuştur. Buna ilaveten dahili branşların ED, üroloji hekimlerinin ise diyabet açısından yapılan değerlendirmelerindeki noksanlar göz çarpmıştır.

Bu doğrultuda gözlemlenen teorik ve pratik eksiklikler ve hekimlerimize bu konuda bir kaynak sağlama motivasyonu, Endokrinoloji ve Üroloji disiplinlerinden gelen hekimleri bir konsorsiyum oluşturmak üzere bir araya getirmiştir. Nihai hedefimiz kılavuz niteliği taşımasını umduğumuz kanıta dayalı fikir birliği sağladığımız önerilerimizi paylaşarak, diyabet ve ED birlikteliğinin daha iyi anlaşılıp, tanınması ve yönetilmesi konusunda ülkemiz hekimlerine kaynak sağlamaktır.

2. METODOLOJİ

2.1. Konsensusun katılımcıları

Bu konsensus, diyabet konusunda uzmanlaşmış Türkiye Diyabet Vakfı (TÜRK-DİAB) ve androloji uzmanlık alanı olan Ürolojik Cerrahi Derneği (ÜCD) Androloji Çalışma Grubunun ortak uzlaşısı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubuna TT, HD ve OSB başkanlık ederken, literatür taraması ve metodolojik kalite değerlendirmesinden MK, UG, HA, BK, ve EB, veri çıkarma, veri analizi, sonuçların açıklanması ve kanıt beyanının yazılmasından AB ve ÇD sorumluydu.

2.2. Literatür taraması

MEDLINE (PubMed) ve Cochrane Library veritabanlarında anahtar kelimeler kullanılarak sistematik literatür araştırması yapıp, ilgili makaleler belirlendi. Tespit edilen çalışmalar arasından meta analizler, sistematik incelemeler, randomize kontrollü çalışmalar ve prospektif kohort çalışmaları dahil edildi.

Dahil edilen tüm makaleler tanısallık (sorgulama formları, laboratuvar testleri) veya tedavi (yaşam tarzı modifikasyonu, ilaç ve diğer tedaviler) ile ilgili olanlar olmak üzere hem endokrinoloji hem de üroloji perspektifleri açısından ayrı ayrı sınıflandırıldı.

2.3. Konsensus kararlarında metodolojik yöntem

Konsensus kararlarının şeffaflığını artırmak, kullanılan yöntemler konusunda netlik sağlamak ve standardizasyonu sağlayabilmek adına ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document) raporlama kılavuzu takip edildi [6].

İlk çevrimiçi toplantıda, ÜCD Androloji Çalışma Grubu ile TÜRKDİAB'ın görevlendirdiği uzman üyeleri bir araya gelerek projenin temel çerçevesi, metodolojisi ve görev dağılımları üzerine görüş alışverişinde bulunmuştur. Çalışmanın ilerleyen aşamalarında yüz yüze konsensus toplantıları planlanmış ve uygulanmıştır.

İkinci yüz yüze toplantıda, metodolojik süreç netleştirilmiş, ana başlıklar altındaki tartışma konuları ve yönlendirici sorular belirlenmiştir. Bu süreç, literatür taraması ve sistematik derlemeye rehberlik edecek şekilde yapılandırılmıştır. Literatür taraması, Web of Science (WOS), Scopus ve PubMed veri tabanları kullanılarak gerçekleştirilmiş; üroloji ve endokrinoloji alanlarında mevcut ulusal ve uluslararası kılavuzlar detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Konsensus Süreci ve Uzman Seçimi

Konsensus sürecinde 7 üroloji/androloji uzmanı ve 3 endokrinolog olmak üzere toplamda 10 uzman yer almıştır. Uzmanlar, ilgili alanlarda yetkin, konsen-

sus raporuna doğrudan katkı sağlayabilecek bilim insanları arasından seçilmiştir. Seçim kriterleri arasında akademik yetkinlik, konu ile ilgili bilimsel çalışmalara katkı sağlamış olma ve klinik deneyim yer almıştır.

Kullanılan Konsensus Yöntemi

Konsensus süreci, Modifiye Delphi Tekniği v ACCORD kılavuzunun da tanımladığı şekliyle seri panel tartışmaları yöntemleri kullanılarak yürütülmüştür. İlk turda, uzmanlardan bireysel olarak görüşleri alınmış, bu görüşler anonim olarak analiz edilerek ortak noktalar belirlenmiştir. Daha sonra yüz yüze panel tartışmaları ile farklı görüşler değerlendirilmiş ve ortak kararlar oluşturulmuştur.

Konsensus Kararlarının Belirlenme Kriterleri

Konsensus kararlarının oluşturulmasında şu kriterler dikkate alınmıştır:

- Mevcut ulusal ve uluslararası kılavuzlar ile literatürde yer alan kanıt düzeyi yüksek çalışmaların analizi
- Uzman görüşlerinin bilimsel verilerle desteklenmesi
- Uzmanlar arasındaki fikir ayrılıklarının yapılandırılmış tartışmalarla giderilmesi
- En az %75 oranında oybirliği ile kabul edilen görüşlerin konsensus olarak belirlenmesi

Sonuçların Doğrulanması ve Güvenilirlik Analizi

Sonuçların doğrulanması sürecinde İç Tutarlılık (Internal Consistency) ve Dış Validasyon (External Validation) yöntemleri kullanılmıştır. Uzmanlar arasında tutarlılığı sağlamak amacıyla, kararların belirli zaman dilimleri içinde tekrar analiz edilmesi sağlanmış ve mevcut literatür ile karşılaştırmalı değerlendirmeler yapılmıştır.

Ayrıca, konsensusun güvenilirliğini test etmek amacıyla şu üç yöntem kullanılmıştır:

- Tekrar Analizi (Repeatability): Belirli aralıklarla yapılan toplantılarda alınan kararların değişmezliği test edilmiştir.
- Kör Değerlendirme (Blind Review): Belirli kararlar anonim olarak tekrar değerlendirilmiştir.
- Uzmanlar Arası Güvenilirlik (Inter-rater Reliability): Aynı konular farklı zamanlarda değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edilip edilmediği kontrol edilmiştir.

Sonuç olarak, multidisipliner bir yaklaşımla yürütülen bu konsensus süreci, metodolojik olarak şeffaf ve güvenilir bir çerçeve içinde gerçekleştirilmiştir. Kullanılan yöntemler, literatüre katkı sağlayacak nitelikte olup, kararların kanıta dayalı tıp ilkeleri doğrultusunda alınmasına olanak tanımıştır.

3. KONSENSUS RAPORUNUN İÇERİĞİ

3.1. Epidemiyoloji

Diabetes Mellitus (DM), neden olduğu morbidite ve mortalite oranlarıyla dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle son on yılda artan prevalansı, DM'yi dünya çapında ölüm nedenleri arasında 9. sıraya yükseltmiştir [7]. Epidemiyolojik çalışmalar, 2030 yılı itibarıyla her 10 kişiden 1'inin bu kronik hastalıktan etkileneceğini öngörmektedir [8]. Diyabetin ve komplikasyonlarının artan prevalansı, ekonomik bir yük oluşturmaya devam etmektedir.

Eretil disfonksiyon, DM'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. ED, tatmin edici bir cinsel birleşmeyi sağlayacak ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanır [9]. Diyabetli bir erkekte ED gelişme olasılığı, genel popülasyona kıyasla 3 kat daha fazladır [10]. Bu risk, DM'nin genç yaşta geliştiği bireylerde daha yüksektir. Ayrıca, pre-diyabetik erkeklerde ED prevalansı, normal popülasyona göre daha yaygındır [11].

Eretil disfonksiyonun sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Dünya genelinde 150 milyon erkeğin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir [12]. Yaş, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı, obezite, dislipidemi, diabetes mellitus ve depresyon, ED gelişimi için başlıca risk faktörleri arasındadır. Bu risk faktörlerinin her biri ED sıklığını bağımsız olarak etkilese de DM'li hastalarda yapılan çalışmalar, ED prevalansının %35 ile %90 arasında değiştiğini göstermektedir [13]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, bu oranın Tip 2 DM için %66,3, Tip 1 DM için ise %37,5 olduğunu bildirmiştir [2]. Coğrafyaya bağlı olarak değişmekle birlikte, Afrika'da bu oranın %71,4 olduğu belirlenmiştir [14].

3.2. Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Diabetes Mellitus hastalarında görülen erektil disfonksiyonun (DMED) patofizyolojisi karmaşık multifaktöriyel bir süreçtir. DM'li birçok hastada metabolik sendrom, dislipidemi ve koroner arter hastalığı gibi eşlik eden komorbiditeler bulunur [15]. Ancak DM, bu faktörlerden bağımsız olarak da vaskülopati, periferik nöropati, hipogonadizm ve depresyona neden olarak ED gelişimine yol açabilir. Bu multifaktöriyel etioloji, DM'nin ED üzerindeki etkisini tam olarak anlamayı zorlaştırmaktadır.

DMED'in patofizyolojisinde hiperglisemi, gelişmiş glikasyon son ürünlerini (AGEs), heksozamin ve protein kinaz C seviyelerini artırır. Bu maddelerin aşırı üretimi oksidatif stresi tetikleyerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımına yol açar. Nitrik oksit (NO), erektil fizyolojide kritik bir rol oynar ve hem kavernoöz sinirlerden hem de vasküler endotelten salınır. Artan ROS ve oksidatif stres, nöronal

nitrik oksit sentetaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentetazı (eNOS) baskılayarak NO üretimini inhibe eder. Bu kaskad ayrıca vasküler endotelden protrombotik faktörlerin salınmasını teşvik ederek tromboz ve vazokonstrüksiyona neden olur. Hiperglisemi ile tetiklenen bu zincirleme reaksiyon, **diyabet-erektile disfonksiyon duvarı** olarak adlandırılmaktadır [16].

Ateroskleroz; Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar, DM hastalarında en sık gözlenen komplikasyonlardır [17]. DM hastalarında trombotik eğilim, yüksek homosistein seviyeleri ve anormal lipid profilleri sık görülmekte olup, bunlar ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir [18,19]. Bu durum hem merkezi hem de periferik damarları etkileyerek ED gelişimine zemin hazırlar. DM'li bireylerde ateroskleroz riski, diyabeti olmayan bireylere kıyasla 2-4 kat daha fazladır [18]. Gelişen ateroskleroz ve vasküler problemler, penil damarları etkileyerek ED'ye yol açar [20].

Nöropati; Diyabetik bireylerde artmış serbest radikaller ve gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGEs), aksonal taşımayı bozarak lokalize demiyelinizasyona neden olur. Bu süreç, otonom ve periferik nöropatiye yol açar [21]. Periferik nöropati, özellikle bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasların kontraksiyon gücünü azaltırken, aynı zamanda artmış venöz drenaja neden olur [22]. Otonom nöropati ise azalmış parasempatik aktivite, yetersiz NO ve nNOS salınımı ile düşük eNOS aktivitesi ile ilişkilidir [23]. Bu nedenle hem ereksiyonun başlangıç hem de devamlılık evresi olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca, DM hastalarında görülen nefropati ve hiperürisemi, periferik nöropatiye zemin hazırlayarak ED gelişimine katkıda bulunabilir [24].

Hipogonadizm; Kontrolsüz DM ve hipergliseminin testosteron seviyelerinin düşmesine yol açtığı bilinmektedir. Bu bağlamda üç teori öne sürülmektedir. İlk teori, artan insülin direncinin seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerinde azalmaya neden olduğunu öne sürer [25]. İkinci teori, hipotalamusta azalan insülin aktivitesine bağlı olarak hipogonadotropik hipogonadizmin geliştiğini savunur. Son olarak, üçüncü teori artmış adipöz doku ve aromataz aktivitesinin testosteronun östrojene dönüşümünü artırdığını ileri sürmektedir [26]. Düşük testosteron seviyeleri lipoprotein lipazı aktive ederek serbest yağ asitlerinin hücre içine alımını teşvik eder. Sonuç olarak, hiperglisemi ile tetiklenen reaksiyonlar, düşük testosteron seviyelerinin lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle daha da kötüleşir [27].

Depresyon; Organik faktörlerin yanı sıra psikojenik faktörler de ED etiolojisinde önemli bir yere sahiptir. DM hastalarında depresyon görülme sıklığı 2 kat daha fazladır [28]. Hem DM hem de depresyonun bir arada bulunduğu hastalarda ED gelişme riski 6 kat artmaktadır [3]. DM varlığı, özellikle hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın bozulması nedeniyle yüksek kortizol seviyeleri, artmış dopamin ve serotonin stres yanıtları ve depresyon belirtileri ile ilişkilendirilmiştir [29].

DM Komplikasyonları ED riskini artırır; Bunlara ek olarak, bazı DM'ye bağlı komplikasyonların varlığı ED riskini artırmaktadır. Bu risk faktörlerini değerlendiren bir meta-analizde, diyabetin süresinden bağımsız olarak gelişen diyabetik nöropati, nefropati ve diyabetik ayak gibi komplikasyonların ED gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (OR: 1.39, %95 CI=1.29-1.50, OR: 3.47, %95 CI=2.16-5.56, OR: 3.01, %95 CI=2.02-4.48, OR: 3.96, %95 CI=2.87-5.47, sırasıyla). Ayrıca, yaş, sigara kullanımı, HbA1C düzeyi, mikrovasküler hastalık, metabolik sendrom ve diüretik ilaç kullanımı DM hastalarında ED sıklığını artırmaktadır [30].

3.3. Tanı Kriterleri ve Değerlendirme

Erektile disfonksiyon ve DM yönetiminde ayrıntılı bir tıbbi öykü almak, hastalığın olası etiyolojisini, risk faktörlerini ve şiddetini anlamada önemli bir adımdır. Bu aşamada, endokrinolog ile multidisipliner bir yaklaşım, diyabet ve komplikasyonlarını anlamada hastalığın yönetimini kolaylaştıracaktır.

3.3.1. Medikal ve Cinsel Öykü

Erektile disfonksiyonlu bir hastada tıbbi öykü, değiştirilebilir veya değiştirilemez risk faktörlerini belirlemek ve bu hasta grubuna bütüncül bir yaklaşım göstermek açısından önemlidir. Erektile disfonksiyon bir hastalık değil, bir bulgudur [31]. ED'nin altında yatan etiyolojisinin tanımlanması, henüz tanı konmamış primer hastalıkların tespit edilmesi için bir fırsat olabilir [31]. Bu hastalarda atılması gereken ilk adımlardan biri, hastanın olası kardiyolojik risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve kardiyoloji konsültasyonu istenmesidir [32]. Mevcut performans durumu, hipertansiyon, DM ve dislipidemi gibi sık karşılaşılan etiyolojik nedenler sorgulanmalı ve kullanılan ilaçlar not edilmelidir.

Cinsel öykü, hastalar tarafından utanma, anlatacak zaman ve klinik ortamın olmaması ya da cinselliğin konuşulmasına dair tabular nedeniyle atlanabilmektedir [33]. Ancak, iyi alınmış bir cinsel öykü çoğu zaman etiyolojiyi ortaya çıkarmak için yeterlidir. Erektile disfonksiyon şikayetiyle başvuran bir hastanın cinsel öyküsünde; erektile disfonksiyonun süresi, ereksiyon kalitesi ve devamlılığı, noktürnal ereksiyonlar, sabah ereksiyonları, mastürbasyon alışkanlıkları, ejakülasyon ve orgazm kalitesi sorgulanmalıdır [34]. Bunlara ek olarak, cinsel istek durumu (cinsel aktivite, cinsel düşüncelerin sıklığı gibi), depresif ruh hali varlığı, anksiyete düzeyi, partnerle ilişki durumu, cinsellikle ilgili mitler ve fetişizm varlığı da değerlendirilebilir.

Cinsel öykü alındıktan sonra, semptomların şiddetini objektif olarak belgelemek için bazı doğrulanmış anket formları kullanılabilir. Uluslararası Cinsel Fonksiyon Ölçeği (IIEF-5), Erkekler İçin Cinsel Sağlık Değerlendirme Formu (SHIM) ve Ereksiyon Sertliği Skoru, ED'li erkeklerde ereksiyon kalitesini ve bozulma düzeyini gösteren doğrulanmış ölçeklerdir [35-37].

Ek olarak, hastanın mevcut psikolojik durumunu değerlendirmek ve depresyon varlığını ortaya koymak için Beck Depresyon Ölçeği kullanılabilir [38].

3.3.2. Fizik Muayene ve Laboratuvar Testleri

Fizik muayenenin amacı, genital sistemi değerlendirmek, eşlik eden anormallikleri (Peyronie plakları, atrofik testisler vb.) tespit etmek, hormonal belirtileri anlamak ve nörojenik ve vasküler durumu değerlendirmektir. Bazı ED hastalarında, yalnızca fizik muayene ile ciddi komorbiditeler teşhis edilebilir [39]. Genel muayenede, erkeklerde sekonder cinsiyet karakterleri incelenmeli, jinekomasti varlığı, periferik nabızlar ve duyarlar değerlendirilmeli ve önceki cerrahi skarlar incelenmelidir. Testosteron replasmanı gerekecek veya prostat kanseri riski taşıyan bireylerde rektal muayene yapılabilir. Vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, kan basıncı ve nabız ölçümünde gerçekleştirilmelidir [40].

Laboratuvar testleri açısından, hastanın açlık kan şekeri, HbA1c ve lipid profili son 12 ay içinde değerlendirilmemişse bu testler yapılmalıdır [41]. Eğer testosteron seviyeleri ölçülecekse, total testosteron sabah saatlerinde ve aç karnına ölçülmeli, gerekirse serbest testosteron düzeyleri de değerlendirilmelidir. Seçilmiş vakalarda ek olarak PSA, prolaktin, LH ve tiroid hormon seviyelerinde bu testlere dahil edilebilir [42].

3.4. Tanısal Değerlendirme

3.4.1. Noktürnal Penil Tümesans ve Rijidite Testi

Bu test, spontan ereksiyonları değerlendirerek psikojenik ve organik erektil disfonksiyonu ayırt etmeyi amaçlar. Test, uyku sırasında yapılan ölçümlere dayanır. İnvazif olmaması, ereksiyon süresi ve derecesi hakkında objektif bilgi sağlaması ve doğal koşullarda gerçekleştirilmesi nedeniyle avantajlıdır. Duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %81 ve %82 olarak bildirilmiştir [43]. Ölçümlerin en az 2 gece boyunca yapılması önerilir [44]. Gece boyunca en az %60 rijiditeye ulaşan ve en az 10 dakika süren ereksiyon varlığı, normal erektil fonksiyonu gösterir. Ancak ilerleyen yaş, sigara kullanımı, depresyon, düşük uyku kalitesi ve bazı ilaçların (örneğin antiandrojenler) kullanımı, testin güvenilirliğini olumsuz etkileyebilir [45]. Diabetes Mellitus ve ED bağlamında, etiyojide hem psikojenik hem de organik faktörlerin varlığı, altta yatan nedenlerin aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

3.4.2. İtrakavernöz Enjeksiyon Testi

Bu test, çeşitli ajanlarla yapılan intrakavernöz enjeksiyon sonrası ereksiyonun değerlendirilmesini amaçlar. Enjeksiyonun ardından 10 dakika içinde ereksiyon başlaması ve yaklaşık 30 dakika sürmesi beklenir. Ancak, testin penil vasküler

yapı hakkında ayrıntılı bilgi vermemesi, kullanım alanını kısıtlayan bir faktördür. Günümüzde, daha kapsamlı bir değerlendirme için testin Doppler ultrason ile birlikte uygulanması önerilmektedir [31].

3.4.3. Dinamik Penil Doppler Ultrasonografi

Penil Doppler ultrasonografi, deneyimli bir radyolog tarafından intrakavernöz olarak vazookif bir ajanın (örneğin papaverin, alprostadil, fentolamin) enjeksiyonunu takiben gerçekleştirilen bir işlemdir. İnvazif bir yöntem olması nedeniyle ikinci basamak tanı aracı olarak önerilmektedir. Kavernöz enjeksiyonda, priapizm riskini azaltmak amacıyla genellikle 10 mg düşük doz PGE1 kullanılır [46]. Eğer yeterli rijidite sağlanamazsa doz artırılabilir. Yeterli ereksiyon sağlandıktan sonra, Pik sistolik hız (PSV) >30 cm/sn, Diyastol sonu hız (EDV) <3 cm/sn, Direnç indeksi (RI) >0.8, parametrelerin normal kabul edildiği bildirilmiştir [47,48]. Diyabetik hastalarda fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerine yanıtızlık oranının yüksek olması nedeniyle, psikojenik faktörler dışlandıktan sonra nörojenik ve vasküler ED etiyojisinin aydınlatılmasında bu testten yararlanılabilir.

Eretil disfonksiyonun tanısal değerlendirilmesinde kullanılan testlerin özet bilgisi tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. ED tanısal değerlendirmenin özeti

Test Adı	Noktürnal Penil Tümesans ve Rijidite Testi (NPTR)
Amaç	Psikojenik ve organik ED ayrımı
Uygulama Yöntemi	Uyku sırasında RigiScan cihazı ile 2 gece boyunca ölçüm yapılır [44]
Avantajlar	İnvazif değildir, doğal koşullarda değerlendirme, objektif veri sağlar
Kısıtlılıklar	Uyku kalitesi, yaş, ilaç kullanımı gibi faktörlerden etkilenebilir [45]
Klinik Değeri	Gece boyunca en az %60 rijiditeye ulaşan ve en az 10 dakika süren ereksiyon varlığı, normal erektile fonksiyonu gösterir.

Test Adı	İntrakavernöz Enjeksiyon Testi (ICI)
Amaç	Penil vasküler yanıtın değerlendirilmesi
Uygulama Yöntemi	Vazoaktif ajan (örneğin papaverin) penise enjekte edilir, ereksiyon süresi ve kalitesi gözlemlenir
Avantajlar	Hızlı yanıt alınır, basit uygulama
Kısıtlılıklar	Vasküler yapı hakkında detaylı bilgi vermez [31], priapizm riski
Klinik Değeri	Vasküler yetmezlik şüphesi olan hastalarda ilk değerlendirme aracı

Test Adı	Dinamik Penil Doppler Ultrasonografi
Amaç	Arteriyel ve venöz kan akışının değerlendirilmesi
Uygulama Yöntemi	İntrakavernöz vazoaaktif ajan sonrası ultrason ile PSV, EDV, RI ölçülür
Avantajlar	Hemodinamik parametreler sağlar, arteriyel ve venöz yetmezlik ayrımı yapılabilir
Kısıtlılıklar	İnvazivdir, deneyimli uygulayıcı gerektirir, priapizm riski
Klinik Değeri	Arteriyel yetmezlikte PSV >30 cm/sn, venöz kaçakta EDV <3 cm/sn, RI >0.8 [47,48]

3.5. Diabetes Mellitus ve Erektile Disfonksiyonun Tedavisi

3.5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve DM Kontrolü

Diabetes Mellitus, ED için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür ve diyabeti olan erkeklerde erektil disfonksiyonun görülme sıklığı genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir [49,50]. Literatürdeki kanıtlar, yaşam tarzı değişikliklerinin hem glisemik kontrol hem de erektil fonksiyon üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir [10]. Diabetes Mellitus hastalarında, yaşam tarzı değişiklikleri ED tedavi algoritmasının temel bir basamağı olmalıdır.

- **Diyet ve Beslenme:** Tıbbi Beslenme Tedavisi (Medical Nutrition Therapy - MNT), diyabet yönetiminin temel taşlarından biridir ve her bireyin özel ihtiyaçlarına göre uyarlanmış, kanıta dayalı bir yaklaşımı benimser. Geleneksel makro besin odaklı stratejilerin aksine, MNT, bireyin toplam besin ve içecek tüketimini dikkate alan beslenme modellerini önceliklendirir. Akdeniz diyeti, DASH (Hipertansiyonu Önlemeye Yönelik Beslenme Yaklaşımları) diyeti ve bitki bazlı beslenme gibi diyetler, MNT'nin temelini oluşturur. Bu beslenme planları, sebzeler, tam meyveler, baklagiller, tam tahıllar, yağsız protein kaynakları ve sağlıklı yağlar gibi besin açısından yoğun gıdalara ağırlık verirken, işlenmiş gıdaları, ilave şekerleri ve doymuş yağları en aza indirir.

MNT, bireyin tercihleri, metabolik hedefleri ve yaşam tarzına uygun esnek stratejiler içerir; bunlar arasında tabak yöntemi, karbonhidrat sayımı ve öğün zamanlaması gibi uygulamalar bulunur [51]. Rafine şekerler yerine tam tahıllar, sebzeler ve baklagiller gibi kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir. Karbonhidrat tüketimi, tam tahıllar ve lif açısından zengin gıdalar gibi yüksek kaliteli kaynaklara odaklanmalı ve günlük lif alımı her 1.000 kalori için en az 14 gram olacak şekilde hedeflenmelidir [52]. Protein alımında, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amacıyla bitkisel kaynaklara öncelik verilirken, sağlıklı yağlar açısından tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlar, doymuş ve trans yağlara tercih edilmelidir [51].

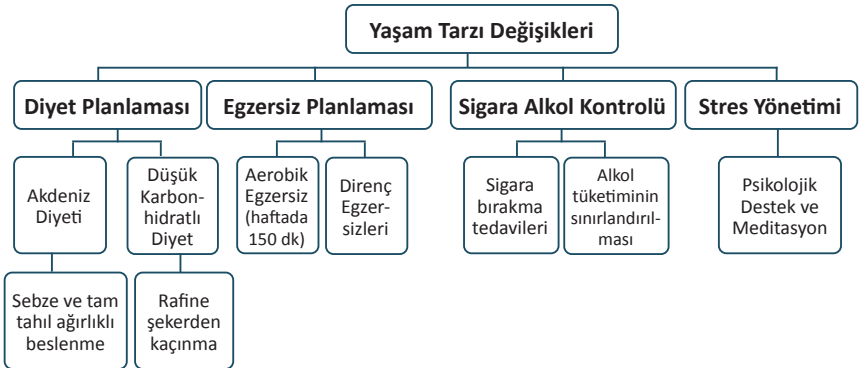
- **Fiziksel Aktivite:** Haftada en az 150 dakika orta şiddette aerobik egzersiz yapmak, insülin duyarlılığını artırır ve kilo kaybını teşvik eder. Direnç egzersizleri

ise kas kütlesini artırarak metabolik kontrolü daha da iyileştirebilir [53]. Bir sistematik derleme, haftada dört kez ve her biri 40 dakika süren orta-şiddetli aerobik egzersizlerin altı ay boyunca uygulanmasının ED'yi azalttığını göstermektedir. Haftalık toplam 160 dakika aerobik egzersiz, erektil fonksiyonda %14 ila %86 arasında iyileşme sağlamıştır. Ayrıca, aerobik egzersizlere direnç antrenmanları eklenmesi ek faydalar sunmaktadır [54].

- **Sigara ve Alkol Kullanımı:** Sigara içmek, e-sigara kullanımı da dahil olmak üzere, insülin direncini, inflamasyonu ve diyabet komplikasyonlarını kötüleştirir, kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde artırır [55]. Diyabetli bireylerin sigarayı bırakmaları şiddetle önerilir ve bu süreçte davranışsal terapi ile farmakolojik destek kombinasyonu etkili olabilir. Sigarayı bırakmak, kısa vadede glisemik kontrolü iyileştirirken, uzun vadede kardiyovasküler ve genel sağlık risklerini azaltır. Sigara içmek, vasküler disfonksiyonu ve oksidatif stresi artırarak ED gelişimine katkıda bulunur. Sigarayı bırakmak, vasküler komplikasyonları önemli ölçüde tersine çevirebilir [56,57].

Diyabetli bireylerde alkol tüketimi; özellikle insülin veya insülin salgılatıcı ilaçlar kullanan hastalarda, hipoglisemi, kilo alımı ve hiperglisemi riskini artırır. Alkol tüketiminin erkekler için günde iki, kadınlar için ise bir standart içecek ile sınırlandırılması önerilir; alkol tüketmeyen bireylerin ise başlamaları teşvik edilmemelidir [52]. Alkol tüketimini sınırlandırmak, kronik alkolizmde gözlenen hormonal dengesizliklerin önlenmesi açısından da önemlidir [58].

- **Stres Yönetimi:** Psikososyal stres, hem diyabeti hem de ED'yi kötüleştiren önemli bir faktördür. Diyabetle ilişkili stres, depresyon, anksiyete ve diğer psikolojik zorluklar, hastaların öz yönetimini ve genel sağlık sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilir [59]. Davranışsal sağlık müdahaleleri, stresi azaltmada, genel yaşam kalitesini artırmada ve diyabetin önlenmesine yönelik etkili stratejiler sunmada kritik bir rol oynar [60].



Şekil 1. Erektile disfonksiyonun tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinin rolü

3.5.2. Diyabet Mellitus'un Medikal Tedavisi

Diyabet tanısı almış tüm bireylerin, beslenme ve diyet alışkanlıkları, fiziksel aktivite, metabolik kontrolün optimizasyonu ve komplikasyonları önleme stratejileri gibi temel unsurları kapsayan kapsamlı bir diyabet öz yönetimi eğitim programına katılmaları gerekmektedir. Diyabet tedavisinin erken başlatılması, özellikle HbA1c seviyeleri önemli ölçüde yükselmeden önce, daha iyi uzun vadeli glisemik kontrol ve kronik komplikasyonların azaltılmış riskiyle ilişkilidir [61]. Diyabet tedavisinin başlangıcında, hiperglisemik semptomların varlığı veya yokluğu, eşlik eden tıbbi durumlar, başlangıçtaki HbA1c seviyeleri, bireyselleştirilmiş tedavi hedefleri ve hasta tercihleri, glukoz düşürücü ajanların etkinliği, güvenlik profili, tolere edilebilirliği ve ekonomik uygulanabilirlik gibi çok sayıda faktör göz önünde bulundurulur. Metformin, etkili glisemik kontrolü, ılımlı kilo kaybını destekleme yeteneği, hipoglisemi riski düşük olması, iyi tolere edilebilirliği ve uygun fiyatı nedeniyle birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir [62]. Metformin'in kontrendike olduğu veya kötü tolere edildiği durumlarda, alternatif glukoz düşürücü tedavi seçimi öncelikle hastanın eşlik eden hastalıkları, özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) veya albuminürik kronik böbrek hastalığı varlığına göre belirlenir.

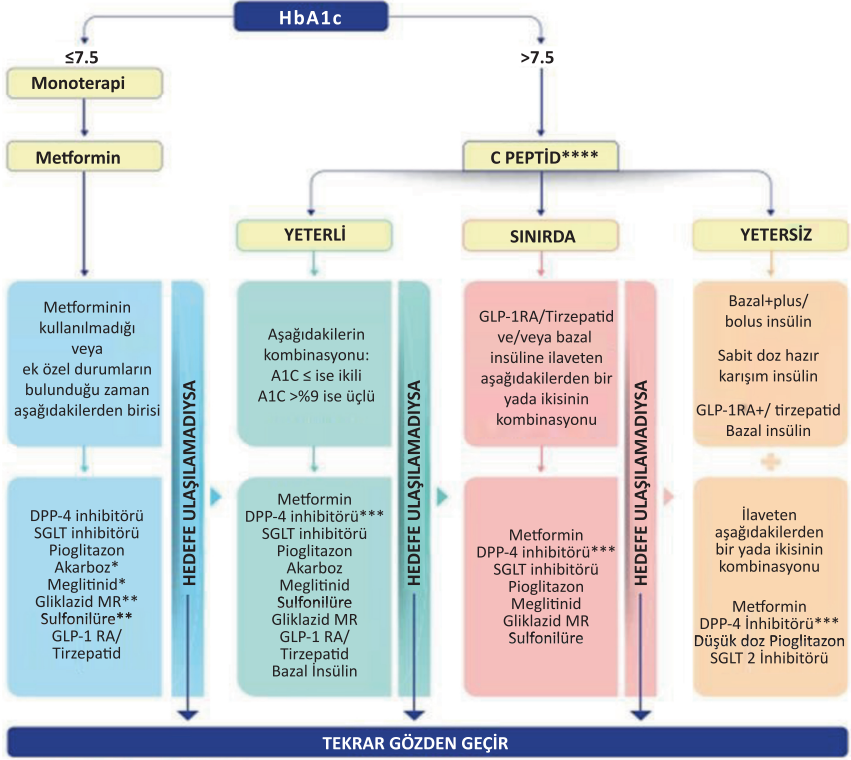
Tip 2 diyabetin yönetiminde tedavi, HbA1c seviyeleri ve C-peptit konsantrasyonlarına göre bireyselleştirilmiştir. HbA1c seviyeleri <7.5 ve yeterli C-peptit seviyeleri (>1.8 ng/ml) olan hastalar için metformin monoterapisi genellikle birinci basamak tedavi olarak uygulanır. HbA1c seviyeleri 7.5 ile 10 arasında olan ve monoterapinin yeterli olmadığı hastalarda, kombine oral antidiyabetik kombinasyon tedavisi uygulanabilir. Yaygın kombinasyonlar arasında metformin, sülfonillüreler, SGLT-2 inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri ve pioglitazon yer alır. HbA1c >10 ve düşük C-peptit seviyeleri (<0.6 ng/ml) olan hastalar, genellikle birden fazla günlük insülin enjeksiyonu veya karışık insülin \pm GLP-1 reseptör agonistleri ile yoğun tedavi gerektirir. Tedavi stratejisi, obezite, böbrek fonksiyonu, yaşlılık/zayıflık ve kardiyovasküler risk profili gibi bireysel faktörlere göre daha da özelleştirilir [63].

3.5.3. Antidiyabetik İlaçlar ve Ereksiyon Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri

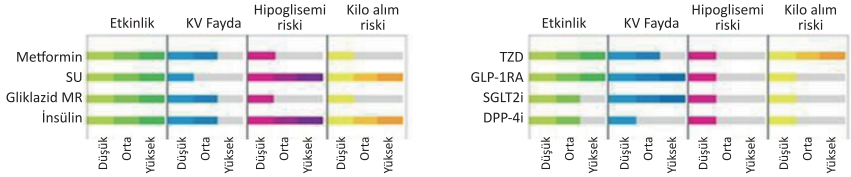
Diyabette hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açarak endotel fonksiyonunu bozar ve ereksiyon için kritik olan nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır. Glukoz düşürücü ilaçlar bu etkileri hafifletebilir, ancak normal cinsel aktivitenin geri kazanılmasındaki etkinlikleri değişkenlik gösterir [65].

Antidiyabetik ilaçlar ve ED arasındaki ilişki karmaşıktır ve farklı ilaç sınıflarına bağlı olarak değişken etkiler gösterebilir. Kan şekeri düzenleyici tedavilerin erektil fonksiyon üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Şimdiye kadar, yalnızca sınırlı sayıda antidiyabetik ilaç sınıfı erektil disfonksiyon üzerindeki potansiyel etkileri açısından incelenmiştir.

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİNE EK OLARAK
TİP 2 DİYABETTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ ALGORİTMASI



* Ağık glukozu hedefte hastalarda diyalmalıdır.
** Meglitinid, Gliklazid MR ve sulfonilürler bir arada kullanılmaz.
*** GLP-1 ra ve DPP4 inhibitörleri bir arada kullanılmaz.
**** Ağık plazma C peptid düzeyi > 1.8 ng/ml ise yeterli, 0.6-1.8 ng/ml arası ise sınırdır, < 0.6 ng/ml ise yetersiz kabul edilmelidir.
***** Hipoglisemi ve glukozokazite semptomları ve bulguları mevcut olan HbA1c düzeyi > %7.5 olan hastalarda insulin tedavisi ön planda düşünülmelidir.



Şekil 2. Diyabet yönetim algoritması.

(tedavi algoritması TÜRKDIAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025 den alınmıştır) [64]

3.5.3. Antidiyabetik İlaçlar ve Ereksiyon Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri

Diyabette hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açarak endotel fonksiyonunu bozar ve ereksiyon için kritik olan

nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır. Glukoz düşürücü ilaçlar bu etkileri hafifletebilir, ancak normal cinsel aktivitenin geri kazanılmasındaki etkinlikleri değişkenlik gösterir [65].

Antidiyabetik ilaçlar ve ED arasındaki ilişki karmaşıktır ve farklı ilaç sınıflarına bağlı olarak değişken etkiler gösterebilir. Kan şekeri düzenleyici tedavilerin erektil fonksiyon üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Şimdiye kadar, yalnızca sınırlı sayıda antidiyabetik ilaç sınıfı erektil disfonksiyon üzerindeki potansiyel etkileri açısından incelenmiştir.

- **İnsülin:** İnsülin kullanımı ile erektil disfonksiyon arasında anlamlı bir nedensel ilişki bulunmamıştır, bu da insülinin bazı oral hipoglisemik ajanlar gibi ED'ye katkıda bulunmadığını göstermektedir [66]. İnsülin, enerji metabolizmasında merkezi bir rol oynar ve metabolik olarak aktif dokularda besin emilimi, protein sentezi ve HbA1c seviyeleri gibi glisemik parametrelerde iyileşmeler sağlar. Bu metabolik etkilerin ötesinde, insülinin ED patofizyolojisi üzerindeki etkileri de önemlidir; kanıtlar, insülin direncinin sempatik sinir sistemi değişiklikleri ve erektil fonksiyon için kritik olan NO sentezinin bozulması ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir [67].

Dişabetik sıçan modellerinde yapılan prelinik çalışmalar, insülin tedavisinin endotel fonksiyon belirteçlerini (örneğin, PECAM-1, eNOS ve MYPT1) artırarak erektil fonksiyonu geri kazandırabileceğini ve kavernöz dokuda apoptozu azalttığını göstermektedir [68]. Klinik araştırmalar da insülinin erektil fonksiyonu iyileştirici etkilerini desteklemektedir. Tip 2 dişabetli erkeklerde yapılan randomize bir çalışmada, sürekli subkutan insülin infüzyonunun, çoklu günlük enjeksiyonlardan daha etkili bir şekilde ED ve glisemik kontrolü iyileştirdiği bulunmuştur [69]. Bununla birlikte, insülin monoterapisi genellikle erektil fonksiyonu tamamen geri kazandıramaz. İnsülin tedavisinin tamamlayıcı yaklaşımlarla birleştirilmesi, daha iyi sonuçlar sağlayabilir. Örneğin, adipoz kök hücre (ASC) tedavisi, apoptozu azaltarak, kavernöz endotel dokusunu yeniden yapılandırarak ve ereksiyon fonksiyonunu iyileştirerek insülinin etkilerini artırmıştır. Benzer şekilde, antioksidan tedavi, cinsel fonksiyon parametrelerini optimize ederek insülinle sinerjik bir etki göstermektedir [70]. Genel olarak, insülin tedavisi, dişabetle ilişkili ED'nin yönetiminde önemli bir rol oynar ve glisemik kontrolü ve endotel fonksiyonunu iyileştirerek ereksiyon kapasitesini artırabilir. Ancak, tam iyileşme sağlamak için rejeneratif veya tamamlayıcı tedavilerle kombine edilmesi daha etkili olabilir [65].

- **Sulfonilüreler:** Sulfonilüreler (SUs), HbA1c seviyelerini düşürerek glisemik kontrolü iyileştiren, ancak genellikle hafif kilo artışına neden olan en yaygın reğetelenen tip 2 dişabet (T2D) ilaçlarından biridir. Bu ilaçlar, pankreatik β -hücrelerdeki SU reseptör 1'i aktive ederek ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarını

(KATP'ler) inhibe eder, membran depolarizasyonuna yol açar ve insülin salınımını tetikler [71]. İlginç bir şekilde, KATP kanalları pankreas dışındaki dokularda da, özellikle penil korporal düz kaslarda, eksprese edilir ve burada kas tonusunu ve penil arter gevşemesini düzenleyerek ereksiyon sürecine katkıda bulunur [72]. Bununla birlikte, SUS'lerin ED üzerindeki etkileri tutarsızdır. Araştırmalar, glibenklamid ve glimepirid gibi SUS'lerin, penil dokuda KATP kanal aracılı kas gevşemesini inhibe ettiğini ve KATP aktivatörleri tarafından tetiklenen vazodilatasyonu engellediğini göstermektedir [73]. Ancak bu inhibisyon, SUS'lerin fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5is) ile birlikte uygulanması durumunda ortadan kalkmakta olup, bu durum KATP kanallarının cGMP aracılı gevşeme yolunda rol oynamadığını düşündürmektedir [74]. Ek olarak, SUS'lerin tip 2 diyabetli ve hipogonadizmlilerde testosteron seviyelerini artırdığı ve cinsel isteği iyileştirdiği bildirilmiştir; bu etki muhtemelen testosteron sentezinin doğrudan uyarılması yoluyla gerçekleşmektedir [75]. Genel olarak, bu bulgular SUS'lerin ED'yi, testosteron modülasyonu ve vasküler fonksiyon üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ancak, sonuçlar SU'nun seçiciliğine ve diğer tedavi ajanlarının varlığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. SUS'lerin endotelial fonksiyon ve ED ile olan karmaşık ilişkisini netleştirmek ve ED yönetimindeki potansiyel terapötik rollerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [65].

- **Metformin:** Metformin, T2D yönetiminde temel bir taş olmaya devam etmekte olup, önemli ölçüde glisemik kontrol sağlamaktadır. Metabolik faydalarının ötesinde, metformin anti-enflamatuar ve anti-aterojenik özellikler göstererek oksidatif stresi azaltmakta ve özellikle reaktif oksijen türleri (ROS) ve enflamasyonun arttığı durumlarda vasküler ve endotelial fonksiyonları iyileştirmektedir [76,77]. Son çalışmalar, metforminin ED yönetimindeki potansiyelini vurgulamaktadır. Hayvan modellerinde, metformin, penil dokuda nNOS ve eNOS gibi temel vazodilatör mediyatörlerin ekspresyonunu geri kazandırmıştır. Bu durum, iyileşmiş erektil yanıtlar, azalmış sempatik aktivite ve düşmüş intrakavernöz basınç ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, hipertansif sıçan modellerinde metformin, anjiyotensin II kaynaklı ED'yi tersine çevirerek intrakavernöz kas gevşemesini artırmış ve eNOS aktivitesini yükseltmiştir [78,79]. Metforminin ED üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizma, AMP-AMP deaminaz (AMPD) aksının modülasyonu ile adenosin sinyallemesini teşvik etmesini içerebilir; bu sinyal yolu, penil vazodilatasyonun anahtar araçlarından biridir. Deneysel koşullarda, metformin adenosin degradasyonunu inhibe ederek, korpora kavernoza'daki vazodilatör etkilerini artırmıştır. Ayrıca, metforminin PDE5i ile kombinasyonu, düz kas proliferasyonunu geri kazandırmış ve NOS aktivitesini iyileştirerek ereksiyon fonksiyonunu daha da artırmıştır [79,80].

İnsan çalışmalarında, metforminin erektil fonksiyonu iyileştirme potansiyeli özellikle insülin direnci olan ve sildenafil'e zayıf yanıt veren diyabetik olmayan erkeklerde gösterilmiştir. Bu durum, ED yönetiminin bir parçası olarak insülin direncinin ele alınmasının önemini vurgulamaktadır [81]. Dahası, metformin, yüksek yağlı diyetin neden olduğu metabolik disfonksiyonda testis fonksiyonu üzerinde koruyucu etkilere sahip olup, semen kalitesini iyileştirmiş ve testosteron seviyelerini geri kazandırmıştır [82]. Metabolik sendromu olan hastalarda metformin tedavisi sonrası artan androjen seviyeleri ve iyileşmiş üreme fonksiyonları gösterilmiştir [83]. Bu bulgular, metforminin ED tedavisindeki potansiyelini vurgulasa da, kesin moleküler mekanizmalarının netleştirilmesi ve klinik ortamlarda etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [65].

- **Akarboz (Acarbose):** Akarboz (ACA), karbonhidrat sindirim inhibitörü olarak HbA1c seviyelerini ve vücut ağırlığını orta derecede azaltmakta ancak gastro-intestinal yan etkiler nedeniyle kullanımında sınırlamalar bulunmaktadır [84]. Diyabetle ilişkili ED üzerindeki etkisi belirsiz olmakla birlikte, ACA'nın antioksidan ve anti-enflamatuar özelliklerinin vasküler sağlık açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir [73,85]. Çalışmalar, ACA'nın yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kullanılmasının penil dokudaki inflamasyonu azaltarak ve antioksidan aktiviteyi artırarak ED'yi iyileştirebileceğini öne sürmektedir [65]. Ancak, ED tedavisindeki etkinliğini doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- **Tiazolidindionlar (Thiazolidinediones, TZDs):** Tiazolidindionlar (TZDs), pioglitazon ve rosiglitazon gibi insülin duyarlılaştırıcı ajanlar olup, PPAR γ aktivasyonu yoluyla glisemik kontrolü iyileştirir (HbA1c'yi yaklaşık %0,9-1,3 oranında azaltır) ve pankreatik β -hücre fonksiyonunu destekler [86]. Metabolik etkilerinin ötesinde, TZDs kardiyovasküler ve anti-enflamatuar faydalar sunarak ROS miktarını azaltır ve vasküler fonksiyonu korur [87].

Düşük doz pioglitazonun, T2D ratların korpora kavernozaında oksidatif stresi ve fibrotik süreçleri azalttığı, bu etkinin glisemik kontrolden bağımsız olduğu gösterilmiştir [88]. Ereksiyon sürecindeki iyileştirici etkisi, Rho-kinaz sisteminin (düz kas gevşemesini ve penil ereksiyonu inhibe eden ana mekanizma) inaktivasyonu yoluyla penil gevşemenin artmasına bağlanmıştır [89]. Ancak, penil dokudaki kollajen-düz kas oranını etkilememesi, etkisinin esas olarak anti-erektil faktörleri baskılamak üzerine yoğunlaştığını göstermektedir [89].

Kavernöz sinir hasarı durumlarında, pioglitazon tedavisi doz bağımlı olarak intrakavernöz basıncı artırmış, eNOS, nNOS ve cGMP ekspresyonunu artırarak erektil fonksiyonu geri kazandırmıştır [90]. Mekanistik olarak, pioglitazon düz kas hücrelerinde L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek kalsiyum girişini inhibe eder

ve vasküler endotel hücrelerinde eNOS seviyelerini artırarak vazorelaksasyonu teşvik eder [91].

Pioglitazon ayrıca sinirsel hasar durumlarında erektil fonksiyonu destekleyerek bilateral kavernoöz sinir hasarı olan ratlarda nöronal hayatta kalımı ve rejenerasyonu artırmıştır. Bu etki, insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) gibi nöroprotektif moleküller aracılığıyla gerçekleşmiş olabilir [92].

Klinik veriler, pioglitazonun orta-şiddetli ED'si olan ve sildenafille düşük yanıt veren erkeklerde erektil fonksiyonu iyileştirebileceğini ve sildenafilin etkinliğini artırabileceğini göstermektedir, ancak testosteron seviyelerinde belirgin bir değişiklik yaratmamaktadır [93]. Bununla birlikte, bazı çalışmalar sildenafilin ATP'ye bağımlı iyon taşıyıcıları üzerindeki etkiler nedeniyle pioglitazonun vazorelaksan etkilerini ortadan kaldıracılabileceğini göstermektedir [94]. Genel olarak, pioglitazon, ciddi erektil disfonksiyonda rejeneratif ve anti-vazokonstriktif bir ajan olarak umut vaat etmektedir [65]. Ancak, cinsel fonksiyon bozuklukları bağlamında mekanizmalarının ve potansiyel ilaç etkileşimlerinin netleştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

- **GLP-1 Reseptör Agonistleri ve DPP-4 İnhibitörleri:** İncretin bazlı tedaviler, GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RAs) ve DPP-4 inhibitörleri (DPP4is) dahil olmak üzere, T2D tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. GLP-1RAs, glikemik kontrolü iyileştirmenin yanı sıra kilo kaybı ve kardiyovasküler koruma gibi ek faydalar da sunmaktadır [95–98]. Ayrıca, GLP-1RAs'ın AMPK–eNOS aksı ve NO üretimi gibi mekanizmalar aracılığıyla vazodilatör ve endotel koruyucu etkiler gösterdiği düşünülmektedir [99,100]. Örneğin, liraglutid'in endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, oksidatif stresi azalttığı ve otofajiyi düzenlediği gösterilmiştir; bu etkiler kardiyoprotektif ve vasküler faydalarına katkıda bulunabilir [101,102].

Hem aterosklerozda hem de ED yaygın bir faktör olan endotel disfonksiyonu, NO üretiminin azalması ve oksidatif stresin artması ile karakterizedir [103]. Liraglutid gibi GLP-1RAs'ların, düz kas fonksiyonunu, oksidatif stresi ve otofajiyi düzenleyerek diyabete bağlı ED'yi iyileştirebildiği gösterilmiştir [104]. Bu etkiler, RhoA–ROCK yolu ve NO sinyalinin artışı gibi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir [104,105]. Bu mekanizmalar, GLP-1RAs'ların glukoz düşürücü etkilerinden bağımsız olarak erektil fonksiyon üzerindeki olumlu etkilerine katkıda bulunur. Benzer şekilde, exendin-4'ün korpus kavernozum disfonksiyonu modellerinde koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir [106].

DPP4is sınıfına ait ilaçlar, incretin hormonlarının yarı ömrünü uzatarak glikemik kontrolü iyileştirir. Metabolik etkilerinin ötesinde, DPP4is'lerin vasküler koruyucu etkiler sunduğu, dolaşımdaki endotel progenitör hücrelerin düzenlenmesi yoluyla damar onarımını, vasküler büyümeyi ve vazorelaksasyonu teşvik ettiği

öne sürülmektedir. Bu etkiler, SDF-1 α , P maddesi ve hipofiz adenilat siklaz-aktifleştirici polipeptid (PACAP) gibi moleküller aracılığıyla gerçekleşmektedir ve aynı zamanda cinsiyet steroid seviyelerini de artırabilir [107–110].

Preklinik çalışmalar, DPP4is'lerin vasküler faydalarını vurgulamaktadır. Örneğin, vildagliptinin, diyabeti olmayan apolipoprotein E eksikliği olan farelerde endotel disfonksiyonunu ve aterosklerozu önlediği gösterilmiştir [111]. Benzer şekilde, saksagliptinin, JNK, AP-1 ve NF- κ B gibi proinflamatuvar yolları inhibe ederek insan vasküler endotel hücrelerinde oksitlenmiş LDL'nin neden olduğu endotel disfonksiyonunu baskıladığı bulunmuştur [112]. Bu bulgular, DPP4is'lerin vasküler farmakoterapi içinde önemli bir rol oynayabileceğini ve endotel sağlığını ve damar onarımını iyileştirerek ED tedavisine katkı sağlayabileceğini göstermektedir [65].

Sonuç olarak, inkretin bazlı tedaviler, özellikle GLP-1RAs, glukoz düşürücü etkilerinin ötesinde erektil fonksiyon ve vasküler sağlık açısından umut vaat etmektedir. Erektile disfonksiyon tedavisindeki potansiyelleri preklinik ve sınırlı klinik verilerle desteklenmektedir. Ancak, mekanizmalarının, uzun vadeli etkilerinin ve erkek üreme sağlığı üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır [65].

- **SGLT2 inhibitörleri:** SGLT2 inhibitörleri (SGLT2is), aynı zamanda gliflozinler olarak da bilinir, glukoz reabsorpsiyonunu böbreklerde inhibe ederek hiperglisemiyi azaltan, dolayısıyla glikozüriyi artıran glukoz düşürücü ilaçlardır [113]. Preklinik çalışmalar, empagliflozin ve dapagliflozin gibi SGLT2is'lerinin diyabet ve metabolik sendromlu hayvan modellerinde endotel fonksiyonunu iyileştirdiğini, arteriyel sertliği azalttığını ve iltihaplanmayı düşürdüğünü göstermiştir. Örneğin, empagliflozin, diyabetik ve obez sıçan modellerinde kardiyak yeniden yapılanmayı iyileştirmiş ve endotel disfonksiyonunu hafifletmiştir. Benzer şekilde, dapagliflozin, diyabetik farelerde vasküler düz kas fonksiyonunu artırmış ve enflamasyon belirteçlerini azaltmıştır [114–116]. İnsan çalışmalarında da bu bulgular doğrulanmıştır; SGLT2is'lerinin sistemik endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, aort sertliğini azalttığı, NO biyoyararlanımını restore ettiği ve endotel hücrelerinde ROS seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir [117,118].

Endotel disfonksiyonunun ED merkezi bir rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, SGLT2is'lerinin ED için terapötik faydalar sunması muhtemeldir. Diyabetik sıçan modellerinde kronik empagliflozin tedavisi, erektil yanıt ve kavernöz nitrerjik gevşemede önemli iyileşmeler göstermiştir, bu da sinirle ilişkili ED için potansiyel faydaları düşündürmektedir. Ancak, bu etkilerin glisemik kontrolün iyileştirilmesi, iltihaplanmanın azaltılması veya doğrudan penil endotel hücreleri üzerindeki etkilerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [65,118,119].

Tablo 2. Diyabet tedavisinde kullanılan tedavilerin Erektile Disfonksiyon üzerindeki etkileri.

İlaç Sınıfı	Etkisi	Olası Mekanizmalar
Metformin	ED üzerinde olumlu etkiler; inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltır.	Endotel fonksiyonunun iyileşmesi, nNOS ve eNOS aktivasyonunun artması.
İnsülin	Glisemik kontrol sağlandığında ED'yi iyileştirebilir; ED'nin doğrudan nedeni değildir	Endotel fonksiyonunun güçlenmesi, NO üretiminin artması.
Sülfonilüreler (SUs)	ED üzerinde karışık etkiler; bazı çalışmalarda nötr veya olumsuz sonuçlar bildirilmiştir.	ATP-duyarlı potasyum kanallarının inhibisyonu, testosteron seviyelerinin artışı.
GLP-1 Reseptör Agonistleri	ED üzerinde olumlu etkiler; endotel disfonksiyonunu azaltabilir.	AMPK-eNOS yolu üzerinden NO üretimi, oksidatif stresin azalması.
DPP-4 İnhibitörleri	ED ve endotel fonksiyonu üzerinde potansiyel olumlu etkiler.	SDF-1 α ve PACAP gibi moleküllerin düzenlenmesi, endotel onarımına katkı.
SGLT2 İnhibitörleri	ED üzerinde olumlu etkiler; endotel fonksiyonunu ve damar sağlığını iyileştirebilir.	NO biyoyararlanımının artması, oksidatif stresin azalması.
Tiyazolidindionlar (TZDs)	ED'nin iyileşmesine katkıda bulunur; vasküler koruyucu etkiler gösterir.	Rho-kinaz sisteminin inaktivasyonu, endotel NO sentezinin artması.
Akarboz	ED üzerindeki etkileri belirsiz; potansiyel antioksidan ve anti-inflamatuar özellikler gösterir.	İnflamasyonun ve oksidatif stresin azalması.

3.5.4. Erektile Disfonksiyonun Tıbbi Tedavisi

3.5.4.1. Fosfodiesteraz Tip-5 İnhibitörlerinin Genel Bakış

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri, uzun yıllardır ED tedavisinde birinci basamak ajan olarak kullanılmaktadır [120]. PDE enzimi vücutta birçok hücrede bulunmasına rağmen, tip-5 alt tipi ağırlıklı olarak akciğerlerde, düz kaslarda ve trombositlerde yer almaktadır [121]. Penis düz kaslarda PDE5 inhibitörleri, arteriyel kan akışını artırarak ve venöz dönüşü azaltarak ereksiyonun korunmasına katkıda bulunur. Ancak, bir ereksiyonun başlaması için cinsel uyarı ve kavernoöz sinir stimülasyonu gereklidir. Bu nedenle PDE5 inhibitörleri, ereksiyonu başlatan değil, sürdüren ajanlar olarak kabul edilir. FDA ve EMA tarafından onaylanmış dört molekül bulunmaktadır: sildenafil, tadalafil, avanafil ve vardenafil. Buna ek

olarak, bazı bölgelerde, özellikle Asya ülkeleri ve Güney Kore’de, modenafil, ude-nafil ve loredanafil kullanımı da mümkündür [122].

PDE5 inhibitörleri ile ilgili çeşitli spekülasyonlar olsa da kontrendikasyonları literatürde net bir şekilde tanımlanmıştır. PDE5 inhibitörlerinin mutlak kontrendikasyonu nitrat kullanımımıdır [123]. Bunun yanı sıra, bu ajanlar ağır karaciğer veya böbrek yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon veya hipotansiyon, kontrolsüz aritmiler, son 6 ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, inme veya stabil olmayan anjina durumlarında da kullanılmamalıdır [124,125].

PDE5 inhibitörlerinin genel popülasyonda başarı oranı yaklaşık %70 olarak bildirilirken, diyabetik hastalarda bu oranın %40-50 arasında değiştiği gösterilmiştir [126]. PDE5 inhibitörleri talep üzerine (ilişki öncesi) veya kronik günlük dozaj rejimi şeklinde kullanılabilir. Bu ajanlar arasında tadalafil, en uzun yarı ömre sahip olması nedeniyle FDA tarafından 2,5 mg ve 5 mg doz formlarında günlük kullanım için onaylanmış tek PDE5 inhibitörüdür.

3.5.4.1a. Sildenafil (25, 50, 100 mg): Sildenafil, geliştirilen ilk PDE5 inhibitörü olup 1998 yılında piyasaya sürülmüştür. Önerilen başlangıç dozu 50 mg’dır ve yan etkilere ve erektil fonksiyon iyileşmesine bağlı olarak doz ayarlamaları yapılabilir. Yarı ömrü 2,6 ile 3,7 saat arasında değişirken, Tmax değeri 0,8 ile 1 saat arasındadır. Tip 1 diyabetli hastaları içeren bir çalışmada, sildenafil kullananların %66’sı başarılı cinsel ilişki sağlarken, plasebo grubunda bu oran %33 olarak bildirilmiştir [127]. Tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada klinik yanıt oranı %51 olup, hastaların %59’u başarılı cinsel ilişki sağlarken, %22’si yan etkiler yaşamıştır. En sık bildirilen yan etki baş ağrısıdır [128].

3.5.4.1b. Tadalafil (5, 10, 20 mg): Tadalafil, 2003 yılında 10 ve 20 mg formlarıyla piyasaya sürülmüştür. Sonrasında, talep üzerine kullanımda fayda görmeyen veya kendiliğinden cinsel aktivite beklentisi olan erkekler için kronik kullanım düşünülmüş ve 2007 yılında 2,5 mg ve 5 mg formları hem EMA hem de FDA tarafından günlük kullanım için onaylanmıştır [129]. Yarı ömrü 17,5 saat olup, Tmax değeri 2 saattir ve yağlı öğünlerden etkilenmez. Diyabetik hastalar ve erektil disfonksiyon (ED) üzerine yapılan 12 randomize, plasebo kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, tadalafil 20 mg kullanımını IIEF skorunda 7,4 puanlık bir artış sağlamıştır ve tedavi yanıt oranı %53 olarak bildirilmiştir [130]. 298 diyabetik erkeği içeren randomize kontrollü bir çalışmada, 12 hafta sonunda, günlük 2,5 mg tadalafil kullananların %41’i, 5 mg kullananların ise %46’sı yanıt almıştır [131]. Tek merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında, günlük tadalafil kullanımının 65 yaş üzeri diyabetik erkeklerde talep üzerine kullanımdan daha üstün olduğu gösterilmiştir [132].

3.5.4.1c. Vardenafil (5, 10, 20 mg): Vardenafil için önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve molekül hem tablet hem de ağızda çözünen formda bulunmaktadır. Tmax değeri 0,9 saat, yarı ömrü ise 3,9 saattir. 452 diyabetik erkeği içeren çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada, erektil fonksiyon iyileşmesi 10 mg doz için %57, 20 mg doz için %72 olarak bildirilmiştir [133]. Bu etkinin HbA1c seviyelerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Benzer bir çalışma, Ishii ve arkadaşları tarafından 778 diyabetik hasta üzerinde gerçekleştirilmiş olup, benzer sonuçlar elde edilmiştir [134]. Çalışmada, 10 mg ve 20 mg vardenafil kullanan gruplarda IIEF skorunda ortalama 7 puanlık bir artış sağlanmış, yanıt oranları ise sırasıyla %57 ve %63 olarak bildirilmiştir. Ağır ED vakalarında yanıt oranlarının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.

3.5.4.1d. Avanafil (50, 100, 200 mg): Talep üzerine kullanım için başlangıç dozu 100 mg'dır. Yarı ömrü 6 ila 17 saat arasında değişirken, Tmax değeri 0,5 saattir. PDE5 enzimine yüksek seçiciliği nedeniyle yan etki insidansı daha düşüktür [135]. Diyabetik erkekler üzerinde yapılan plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada, penetrasyon için yeterli ereksiyon sağlama oranı 100 mg doz için %47, 200 mg doz için %54 olarak bildirilmiştir [136].

3.5.4.2. Diyabetik Hastalarda Erektile Disfonksiyon İçin En Uygun PDE5 İnhibitörünün Seçimi

Yapılan meta-analizlerde ve çalışmalarda, diyabetik hastalarda herhangi bir PDE5 inhibitörünün diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. 5.274 diyabetik erkeği içeren bir meta-analizde, PDE5 inhibitörlerinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği, günlük ve talep üzerine kullanım rejimlerinin benzer etkinlik ve yan etki profillerine sahip olduğu bildirilmiştir [137].

PDE5 inhibitörü seçiminde rol oynayan bazı faktörler şunlardır:

- Maliyet ve hasta beklentileri
- Alt üriner sistem semptomlarının varlığı
- Partnerin beklentileri
- Spontan cinsel aktivite ihtiyacı

Hasta alt üriner sistem semptomlarına sahipse, zaman baskısı olmadan cinsel aktiviteyi tercih ediyorsa veya penis rehabilitasyonu gerekiyorsa, günlük kullanım tercih edilebilir. Diyabetik hastalarda PDE5 inhibitörlerine yanıtızlık oranının yüksek olması, hiperglisemiye bağlı kronik oksidatif stres ve bu hasta grubunda penil protez ihtiyacının iki kat fazla olması gibi nedenlerle de günlük kullanım önerilebilir.

3.5.5. Vakum Erektile Cihazları

Vakum erektil cihazları (VED'ler), erektil disfonksiyon için invaziv olmayan, ilaçsız ve maliyet açısından etkili tedavi seçenekleridir. Yaygın yan etkiler arasında peniste morarma, ağrı, ejakülasyon zorluğu ve penis uyuşması yer alır. Kullanımları, manuel beceri gerektirir [138]. Rapor edilen memnuniyet oranları erkeklerde %76,5 ve partnerlerinde %77,3'tür [123]. Ancak, iki yıl sonrasında drop-out oranları yüksektir ve %50 ile %64 arasında değişmektedir [139]. Diyabetik erkeklerde yapılan gözlemsel çalışmalarda başarılı cinsel ilişki oranları %70 ile %90 arasında bildirilmiştir [140–142]. Ayrıca, sildenafil 100 mg'a yanıt vermeyen diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada, sildenafil ve VED kombinasyonu %70 başarı oranı elde etmiştir [143]. VED'ler, genellikle antikoagülan kullanan hastalar için önerilmez ve seyrek cinsel aktiviteye sahip, ilaç kullanımını kontraendike olan ya da farmakolojik tedaviyi sınırlandıran diğer durumu olan hastalar için uygun bir seçenek olabilir [31].

3.5.6. İntrakavernöz Enjeksiyonlar

İntrakavernöz alprostadil enjeksiyonu, ED tedavisinde geleneksel bir yöntem olup, geliştirilen ilk tedavi seçeneklerinden biridir [144]. Alprostadil için önerilen doz aralığı 5-40 mcg'dir. Alprostadil dışında başka bir molekülün intrakavernöz kullanım için FDA onayı bulunmamaktadır. Ancak, papaverin (7,5-45 mg), fentolamin (0,25–1,5 mg) ve bunların kombinasyonları, rutin uygulamalarda yaygın olarak kullanılır [144]. İntrakavernöz ajanlar doğrudan corpus cavernosa'ya uygulandıkları için, sinir hasarı olan vakalarda bile etkilerini gösterebilirler. Diyabetik erkeklerde yapılan çalışmalar, bu tedavilerin etkinlik oranlarının %70'in üzerinde olduğunu göstermektedir [145-147]. Bu yaklaşımın büyük dezavantajı, %41 ile %68 arasında değişen bırakılma oranlarının yüksek olmasıdır [148,149]. Yan etkiler arasında penis ağrısı, ekimoz, priapizm, penis plağı oluşumu ve fibrozis yer alır [150].

3.5.7. Regeneratif Terapiler

3.5.7.1. Düşük Yoğunluklu Şok Dalga Terapisi (Li-ESWT)

Li-ESWT, 2010 yılında ED için potansiyel bir tedavi olarak ortaya çıkmış ve o zamandan beri önemli bir ilgi görmüştür [151]. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da, doku üzerinde mekanik etkiler göstererek anjiyogenezi uyardığı, büyüme faktörlerini aktive ettiği, kan akışını artırdığı ve sinir yenilenmesini teşvik ettiği varsayılmaktadır [152]. Avrupa kılavuzları, hafif ile orta dereceli vasküler ED'li hastalar için Li-ESWT'yi önermektedir [31]. Shendy ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, randomize kontrollü çalışması, tedavi grubundaki hastaların

%71'inin üç ay sonunda cinsel ilişkiye yeterli ereksiyonlar elde ettiğini göstermiştir. Çalışmada, iyi düzenlenmiş diyabeti olan ($HbA1c < 6.5$) hastalar da yer almıştır [153]. 183 diyabetik hastadan oluşan bir alt grup üzerinde yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, diyabetin Li-ESWT'nin etkinliğini olumsuz etkilediği ve odds oranının 64.8 olduğu bulunmuştur [154]. Dokuz klinik ve on hayvan çalışmasını kapsayan bir sistematik derleme, Li-ESWT'nin hafif ile orta dereceli ED'li diyabetik erkekler için güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, tedaviye yanıt oranları iyi kontrol edilen diyabetli hastalarda daha yüksek ve tedavi etkisinin süresi, diyabeti olmayan erkeklere kıyasla daha kısa olmuştur [155].

Umut verici sonuçlara rağmen, mevcut kanıtlar Li-ESWT'nin etkinliğini kesin olarak belirlemek ve özellikle diyabetik erkekler için hasta seçimi kriterlerini iyileştirmek amacıyla daha yüksek kaliteli çalışmalara ve meta-analizlere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

3.5.7.2. Kök Hücre Uygulaması

Kök hücre terapileri popülerlik kazanmış olsa da hâlâ önemli klinik doğrulamaya gerektirmektedir. Kök hücreler, genellikle yetişkin kök hücreleri ve embriyonik kök hücreler olarak iki ana kategoriye ayrılır. Yetişkin kök hücreleri genellikle mezenkimal kök hücreler olup, yaygın olarak yağ dokusundan ve kemik iliğinden elde edilir [156]. Diyabet bağlamında ED için kök hücre uygulamalarına yönelik araştırmalar çoğunlukla prelinik düzeydedir. Son yapılan bir meta-analizde, 33 hayvan çalışmasından elde edilen verilere dayanarak bu popülasyonda kök hücre tedavisinin umut verici sonuçlar verdiğini göstermektedir. Özellikle, yağ dokusundan elde edilen kök hücrelerin, kemik iliğinden elde edilen kök hücrelere kıyasla daha üstün etkinlik gösterdiği belirtilmiştir [156]. Ayrıca, insülin ve Li-ESWT tedavisinin kök hücre tedavisinden sonra kombinasyonu, hayvan modellerinde etkinliği artırma potansiyeli göstermiştir [157].

Kök hücre terapilerinin diyabetik hastalarda ED için güvenliğini ve etkinliğini tam olarak değerlendirebilmek adına prelinik araştırmalardan sağlam klinik denemelere geçişe duyulan belirgin bir ihtiyaç vardır.

3.5.7.3. Platelet-Rich Plasma (PRP) Uygulaması

Platelet-rich plasma (PRP), VEGF, EGF, IGF-1, PDGF ve FGF gibi çeşitli büyüme faktörleri içeren, trombositlerin konsantrasyonunda bir çözeltilisidir. PRP'nin, cavernosal dokusuna enjekte edilmesinin anjiyogenezi uyarak kök hücreleri aktive edeceği düşünülmektedir [158]. Altı yeni prospektif çalışmanın meta-analizi, PRP tedavisi sonrası 1, 3 ve 6 ayda tedavi grubunda placebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir iyileşme olduğunu ve IIEF skorlarının arttığını göstermiştir [159,160]. Diyabetik

bir hayvan modelinde, PRP tedavisinin sinir yenilenmesini ve corpus cavernosa kas atrofisini hafiflettiği, intrakavernosal ve ortalama arteriyel basınçta iyileşmelere yol açtığı gösterilmiştir [161].

Umut verici prelinik ve klinik kanıtlara rağmen, PRP'nin ED için etkinliğini ve güvenliğini kesin olarak belirlemek amacıyla özellikle diyabet bağlamında daha fazla yüksek kaliteli, uzun dönemli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.5.8. Penil Protezler

Penil protez cerrahisi, ED tedavisinde köklü bir tedavi seçeneğidir. Diyabetik erkekler, genel ED popülasyonuna kıyasla penil protez cerrahisi gerektirme riskinde iki kat artış göstermektedir [162]. Şu anda iki parçalı bükülebilir ve üç parçalı şişirilebilir protezler en yaygın kullanılan protez türleridir. Bu cihazlarla hasta ve partner memnuniyet oranları yüksek olup, %92 ile %100 arasında değişmektedir [163]. Diyabetik hastalar için penil protez cerrahisindeki önemli endişelerden biri enfeksiyon riskidir. 2000'li yılların başlarında enfeksiyon oranları %3-5 arasında iken, antibiyotik kaplı protezlerin kullanılması bu riski

%0,3-2,7'ye düşürmüştür [164]. Diyabetik hastalarda enfeksiyon riskini daha da azaltmak için preoperatif dönemde glisemik kontrolün optimize edilmesi ve HbA1c seviyesi %11.5 üzerinde olanlara mümkünse penil protez yerleştirilmemesi önerilmektedir [165]. Yeni yapılan bir meta-analiz, diyabetli erkeklerde enfeksiyon riskinin diyabetsiz erkeklere kıyasla 1,53 kat arttığını doğrulamıştır [166].

4. ÖNERİLER VE KLİNİK REHBERLİK

Diabetes Mellitus günümüzde en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve makroanjiopati, mikroanjiopati ve nöropatiye bağlı uzun dönem komplikasyonlar ile birlikte seyreder [49]. Eretil disfonksiyon ise Massachusetts Male Aging Study'e göre 40-70 yaş arasındaki erkeklerde %52 oranında bildirilmektedir [10]. Koidrat Y ve ark. yaptığı meta-analizde Tip 1DM'li hastalarda %37,5 ve Tip 2 DM'li hastalarda %66,3 olmak üzere DM ile birlikte ED görülme oranının %52,5 olduğunu bildirmişler ve DM'nin ED görülme sıklığını 3,5 kat artırdığını ortaya koymuşlardır [2]. DM ve ED birlikteliğindeki en önemli faktörlerden birisi ortak risk faktörleridir. Hiperglisemi, obezite ve sedanter yaşam tarzı DM ve ED'nin birlikte görülme riskini artırmaktadır. Buna ek olarak DM hiperglisemiye bağlı nöropatiye, vaskülopatiyeye, oksidatif stres artışına, reaktif oksijen radikali üretimine, Nitrik oksit sentezinde azalmaya, protrombotik faktörlerde artışa neden olmakta ve bunların sonucunda endotel disfonksiyonu ve ED gelişmektedir. Bu açıdan DM vaskülojenik, nörojenik ve mikst patofizyolojik yollarla ED'ye neden olan bir

etyolojik faktördür [31,49,167]. Yuan ve ark. Tip 2 DM'nin obezite ve dislipidemi-den bağımsız olarak ED riskini artırdığını göstermişlerdir [50]. DM hastalarındaki ED gelişimi riski yüksek olmasına ve aralarındaki patofizyolojik ilişki nedeniyle; **DM tanısı alan veya takibi yapılan tüm hastaların ED açısından mutlaka sorgulanmaları gerekir. Ayrıca ED nedeniyle başvuran tüm hastalar da DM yönünden sorgulanmalıdır.**

ED değerlendirmesi yapılırken hastalar sabah ereksiyonlarındaki ereksiyon rijiditesi ve süresi ile birlikte cinsel arzu, ejakulasyon ve orgazmik bozukluklar açısından da sorgulanmalıdır. EAU güncel kılavuzunda bu hastalarda validasyonu yapılmış IIEF formu veya daha kısa kısa versiyonu olan IIEF-5 formunun ya da SHIM veya EHS gibi testlerin yapılmasını önerilmektedir [31]. **DM tanısı alan veya takibi yapılan hastalara ED sorgulaması mutlaka yapılmalı ve mümkünse IIEF-5, SHIM veya EHS testlerinden birisi bu amaçla kullanılmalıdır.**

Erektile disfonksiyon şikâyeti olan hastalarda yaşam şekli değişimi ve egzersiz medikal tedavi öncesi mutlaka önerilmektedir [31]. Benzer bir durum patofizyolojideki ortak risk faktörleri nedeniyle hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastaları için de söz konusudur [49]. Yaşam şekli değişimi, Akdeniz tipi diyet, fiziksel egzersiz ve en az %5 kilo kaybının hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastalarında glisemik kontrol ve seksüel fonksiyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Aynı zamanda fiziksel aktivite ve kilo verme testosteron düzeyinde de artışa neden olmaktadır [168,169]. Bu önlemler özellikle ılımlı ED olan hastalarda daha etkili olmaktadır. **Yaşam şekli değişimi ve kilo kaybı özellikle ılımlı düzeyde ED varlığında gerek Tip 1 gerekse Tip 2 DM hastalarında medikal tedavi ile birlikte önerilmelidir.**

Testosteron, ereksiyonun pek çok basamağının düzenlenmesinde görev alır ve testosteron eksikliği ED gelişmesinde önemli faktörlerden birisidir [91][170]. Bazı çalışmalar Tip-2 DM hastalarının %40'ında testosteron düşüşü ve bunların da %90'ında ED geliştiğini göstermektedir [49,171]. Bu hastalarda gelişen sekonder hipogonadizm, insülin rezistansı, artmış yağ dokusu veya düşük seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlı ED gelişebilir [172]. Günümüzde gerek testosteron yetersizliği semptomları olan DM hastalarında gerekse ED şikâyeti ile başvuran hastalarda kılavuzlar özellikle sabah açlık total testosteron düzeyine ve gerekirse LH, SHBG, ve serbest testosteron düzeylerine bakılmasını önermektedir [31,173–175]. Diğer taraftan ED tedavisinde hipogonadizm varlığında testosteron replasman tedavisinin özellikle PDE5 inhibitörlerinin etkinliğini artırdığı bilinmektedir [123]. **Bu bilgiler ışığında DM hastalarında ED şikâyeti sorgulaması sonrası hipogonadizm varlığı açısından özellikle sabah açlık total testosteron düzeyi bakılmalıdır.** Gerekirse LH, serbest testosteron ve SHBG düzeylerine de bakılmalıdır. DM hastalarda hipogonadizm tespiti halinde hiperprolaktinemi, ti-

roid disfonksiyonu gibi etyolojik sebeplerde araştırılmalıdır. **Hipogonadizm tanısı sonrası uygun hastalarda ED tedavisine ek olarak testosteron replasman tedavisi de yapılmalıdır.**

DM tedavisinde günümüzde pek çok antidiyabetik ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan metforminin arteriojenik ED tedavisinde özellikle endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelterek katkıda bulunduğu gösterilmiştir [176]. Kaya ve ark. metforminin insülin rezistansı olan ED hastalarında endotel disfonksiyonuna karşı koruyucu etkisi olduğunu bildirmektedir [177]. Metformin aynı zamanda insülin rezistansı olan hastalarda testosteron seviyelerini de artırmaktadır [178]. Rey-Valzacchi ve ark. prospektif, randomize, çift kör çalışmasında sildenafille yanıtsız hastalarda IIEF-5 skorlarını artırdığını göstermişlerdir [81]. Bir başka antidiyabetik ilaç olan Pioglitazon'un DM hastalarında ateroskleroz ve endotel disfonksiyonun düzelmesine katkıda bulunduğu ve glisemik kontrolden bağımsız olarak vazoprtektif olduğu gösterilmiştir [93]. SGLT-2 inh'leri ise majör kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek yetmezliği üzerine koruyucu etkilere sahiptir [179,180]. Ayrıca hayvan çalışmasında intrakavernozal basınçta artışa ve erektil fonksiyonda düzelmeye neden oldukları da gösterilmiştir [119]. DPP4i ve GLP1RA'nın hayvan modellerinde endotel onarımı ve endotel fonksiyonunu düzeltebileceği ve VEGF duyarlılığını arttırabileceği gösterilmiştir [107,110]. Güncel çalışmalar özellikle hayvan modellerinde insülin tedavisinin erektil fonksiyonu düzelttiğini göstermektedir [181]. **Bütün bu bilgiler ışığında DM'ye ek olarak ED saptanan hastalarda DM tedavisinde özellikle metformin gibi erektil fonksiyonu ve endotel fonksiyonunu koruyucu ajanlar kullanılması tercih edilebilir.**

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, ED tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve risk faktörleri modifikasyonu sonrası tedavi seçenekleri arasında önerilmektedir [31]. Diyabet hastalarında da ED varlığında PDE5i etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmesine rağmen özellikle DM'nin neden olduğu makroanjiopati, mikroanjiopati ve nöropatik komplikasyonlar ve olası hipogonadizm PDE5i etkinliğini azaltmaktadır [130,182,183]. Bu nedenlerle bu hastalarda kombinasyon tedavileri ya da daha yüksek dozda PDE5i tedavisi gerekebilmektedir [184]. PDE5i'leri arasında anlamlı etkinlik farkı gösterilmemesine rağmen özellikle tadalafil en uzun yarılanma ömrü ve 24-36 saatlik etkinliğiyle ön plana çıkmaktadır [31,185]. Görülebilen en yaygın yan etkisi kas ağrısı veya sırt ağrısıdır [186]. Tadalafil on-demand 20 mg tedavisinin DM'si olan ED hastalarında kullanımı ile ilgili yapılan bir meta-analizde %53 cevap oranı ve IIEF skorunda ortalama 7,4 artış ile etkinliği gösterilmiştir [130]. Günlük 2,5 veya 5 mg tadalafil kullanımı için DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada ise cevap oranları %41 ve %46 arasındadır [131]. Günlük tadalafil özellikle endotelial disfonksiyonu düzeltmede etkin görünmektedir. Diyabetli hastalarda

günlük 5 mg tadalafil ile 20 mg on-demand tadalafil kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada 65 yaş altındaki hastalarda IIEF skorlarında benzer bir düzelme tespit edilirken 65 yaş üstündeki hastalarda günlük 5 mg tadalafilin daha etkili olduğu gösterilmiştir [132]. 5 mg tadalafil özellikle benign prostat hiperplazisi olan hastalarda alt üriner sistem semptomlarını azaltmakta ve ürodinamik parametreler üzerinde olumlu etkiler yapmaktadır [31,132]. Özellikle hipogonadizm hastalarında (T<8 nmol/L) testosteron replasman tedavisi önerilmektedir [187]. TADTEST çalışmasında ise günlük tadalafile cevapsız olan hastalarda testosteron tedavisi eklenmesi sadece testosteron düzeyi <3 ng/ml olan hastalarda faydalı bulunmuştur [188]. ED tedavisinde hipogonadizm varlığında testosteron replasman tedavisinin özellikle PDE5 inhibitörlerinin etkinliğini artırdığı bilinmektedir [123]. Bizim anketimizde Endokrinoloji/Dahiliye uzmanlarının %24,9'u PDE5'i'leri hakkında hiçbir bilgiye sahip olmadıklarını belirtmişlerdir. Kısmen ya da yeterli bilgiye sahip olanlar ise sırasıyla %61,5 ve %13,6'dır. Diğer taraftan ankete katılan üroloji uzmanlarının bile %57,3'ü yeterli düzeyde bilgisi olduğunu belirtmişlerdir. Bu bilgiler ışığında;

- a. **DM tanı ve takibini yapan tüm klinisyenlerin PDE5'i'leri hakkında ve PDE5i yan etkileri ve güvenli kullanımı ile ilgili bilgi sahibi olmaları veya eğitim almaları gereklidir.**
- b. **DM ile beraber ED şikâyeti olan hastalarda PDE5'i'leri ile ED tedavisi DM tedavisiyle eşzamanlı başlamalıdır.**
- c. **PDE5'i'leri arasında uzun etki süresi ve tolere edilebilir yan etki profili nedeniyle tadalafil ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle özellikle 65 yaş üstü hastalarda günlük 5 mg tadalafil önerilmelidir. 65 yaş altındaki hastalarda on demand ya da günlük tadalafil kullanımı arasında etkinlik farkı olmamasına rağmen gerek uzun etki süresi ve gerekse endotel disfonksiyonu açısından olumlu etkileri nedeniyle günlük 5 mg tadalafil kullanımı önerilebilir.**
- d. **Benign prostat hiperplazisi ve alt üriner sistem semptomlarının eşlik ettiği DM ve ED hastalarında da öncelikle günlük 5 mg tadalafil kullanımı tercih edilmelidir.**
- e. **Tadalafile yanıtı olmayan veya yetersiz yanıt alınan hastalarda hipogonadizm varlığında tedaviye testosteron replasman tedavisi de eklenmelidir.**

DM'li hastalarda ED tedavisinde PDE5'i'leri yanıtınlığında ya da hastaların medikal tedavi istemediği veya uygun olmadıkları durumlarda diğer ED tedavileri ön plana çıkmaktadır. Bu tedaviler arasında intrakavernozal veya intraüretral alprostadil, vakum cihazı tedavileri, ESWT gibi tedaviler en sık kullanılan teda-

vilerdir. Bunlar algoritma çerçevesinde tek başına ya da kobine tedaviler olarak kullanılabilir [31,123]. Bu tedaviler dışında ED tedavisinde en etkin ve kalıcı tedavi ise penil protez implantasyonlarıdır. Yüksek başarı oranıyla ED tedavisinde en yüksek etkinliği sahip penil protez uygulamalarında en önemli komplikasyonlardan birisi protez enfeksiyonlarıdır [31,163]. DM varlığı ile beraber kan şekerinin >200 mg/dL olması ve HbA1c düzeyinin %11.5 üzeri olması protez enfeksiyonu için risk faktörü olarak belirtilmekle birlikte bazı çalışmalarda HbA1c düzeyi ile ilgili herhangi bir eşik değeri olmadığı da bildirilmiştir [31,189]. ED ile birlikte görülebilen diğer ürolojik hastalıklar arasında benign prostat hiperplazisi veya buna bağlı cerrahiler, kronik pelvik ağrı sendromu ve kronik prostatit, interstisyel sistit ve peyronie gibi patolojiler bulunmaktadır [31,190,191]. Benzer şekilde DM'li hastalarda asemptomatik bakteriyüri ve üriner sistem enfeksiyonu görülme sıklığı üç kat artmaktadır [192]. Diyabet hastalarında benign prostat hiperplazisi ve alt üriner sistem semptomları ve hiperaktif mesane semptomları daha sık görülmektedir [193,194]. Peyronie hastalığı sıklığı da DM'li hastalarda artmakta ve prevalansı %10-%43 arasında tespit edilmektedir [195,196]. Bizim yaptığımız Yaptığımız anket çalışmasında, endokrinoloji ve dahiliye uzmanlarının yalnızca %2,2'si erektil disfonksiyon (ED) şikâyeti olan hastaları üroloji bölümüne yönlendirmediklerini belirtmiştir. ED şikâyeti ile başvuran hastaların %46,3'ü tanı konar konmaz ürolojiye yönlendirilirken, geri kalan hastaların tedavi sürecinde yönlendirildiği ifade edilmiştir.

Aynı ankette, üroloji kliniğine ED nedeniyle başvuran ve daha sonra diyabet (DM) tanısı alan hastaların yönlendirilmesine ilişkin olarak, endokrinoloji ve dahiliye uzmanlarının

%18,2'si kendilerine bu şekilde hiçbir hasta yönlendirilmediğini bildirmiştir. Üroloji uzmanlarının %2,1'i ise, bu kliniklerde DM tanısı konmuş hiçbir hastanın ED nedeniyle kendilerine yönlendirilmediğini ifade etmiştir. Öte yandan, üroloji uzmanlarının %90,2'si ED şikâyeti ile başvuran hastalarda DM sorguladığını, %96,6'sı ise DM tespit edilmesi halinde hastaları dahiliye veya endokrinoloji polikliniğine yönlendirdiğini belirtmiştir. Ancak bu uzmanların %12'si yönlendirmeyi ED tedavisinin ardından gerçekleştirmektedir.

DM açısından araştırma yöntemlerine bakıldığında, üroloji uzmanlarının %62'si açlık kan şekeri ile tarama yaptığını, %37,6'sı ise HbA1c düzeyini tercih ettiğini belirtmiştir. Ayrıca, üroloji uzmanlarının %90,2'si DM varlığının tercih ettikleri ED tedavi yöntemini etkilediğini ifade etmiştir. Bu bilgiler ışığında

- a. **Diyabetli hastalarda ED tedavisi mutlaka multidisipliner bir planlamayla yapılmalıdır.**

- b. Diyabet hastalarında ED şikayetine ek olarak karşımıza çıkabilecek peyronie, kronik prostatit ve benign prostat hiperplazisi gibi diğer ürolojik hastalıklar açısından ürolojik değerlendirmesi üroloji uzmanları tarafından yapılmalıdır.
- c. Erektile disfonksiyon tedavisi için kullanılan PDE5i'lerine yanıtızsızlık durumunda diğer tedavi seçenekleri ve kombinasyon tedavileri üroloji uzmanları tarafından düşünölmelidir.
- d. Erektile disfonksiyon şikâyeti ile başvuran tüm hastalarda açlık kan şekeri ve gerekirse HbA1c düzeylerine bakılmalıdır.
- e. Erektile disfonksiyon nedeniyle başvuran hastalarda kan şekeri >200 mg/dL saptandığı takdirde hasta kan şekeri regölyasyonu ve ereksiyon koruyucu antidiyabetik tedavi açısından endokrinologlar tarafından değerlendirilmelidir.
- f. Erektile disfonksiyon tedavisi yanıtızsızlığında veya penil protez uygulaması planlanan hastalarda kan şekeri regölyasyonu mutlaka sorgulanmalı ve endokrinoloji uzmanları tarafından uygun regölyasyon sağlanmalıdır.

5. SONUÇLAR VE GELECEĞE DÖNÖK ÖNERİLER

DM ve ED birlikteliğine toplumda oldukça sık rastlanılır. Diyabet birçok patofizyolojik yollarla ED gelişimine sebep olabilir ve ED'nin önemli risk faktörlerinden birisidir. Bu nedenle gerek DM ve gerekse ED tanısı alan hastalarda multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir. Endokrinoloji ve diyabet ile ilgilenen dahiliye uzmanları ile ürologların bu bilinçle interaksiyonda olması bu iki hastalığın yönetimini daha iyi ele almayı sağlayacaktır. DM yönetiminde endotel disfonksiyonu koruyucu tedavilerin ön planda tutulması ve eş zamanlı olarak erektile disfonksiyon tedavisinin başlanması en etkili yaklaşım olarak görölmektedir. Yeni antidiyabetik ilaçların ereksiyon koruyuculuğu açısından insan çalışmaları yapılması bu tedavide yeni bir boyut kazandırması açısından faydalı olacaktır. DM nedeniyle başvuran ve ED tarifleyen diyabetik ED hastalarında multidisipliner bir yaklaşımla, DM tedavisiyle eş zamanlı olarak özellikle günlük 5 mg tadalafil başlanması ya da seçili olgularda on-demand sildenafil, vardenafil, tadalafil verilmesi önerilmektedir. ED nedeniyle tedavi alan hastaların tedavi başarısı açısından kan şekeri regölyasyonunun yapılması önemli olmakla birlikte ED gelişim riskini önlemek açısından ideal optimal kan şekeri ve HbA1c değerlerinin belirlenebilmesi açısından klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Kitaw TA, Abate BB, Tilahun BD, Yilak G, Rede MB, Getie A, et al. The global burden of erectile dysfunction and its associated risk factors in diabetic patients: an umbrella reviews. *BMC Public Health* 2024;24:2816. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20300-7>.
2. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, Thompson T, Carnaghi M, Bertoldo A, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med* 2017;34:1185–92. <https://doi.org/10.1111/dme.13403>.
3. Wang X, Yang X, Cai Y, Wang S, Weng W. High Prevalence of Erectile Dysfunction in Diabetic Men With Depressive Symptoms: A Meta-Analysis. *J Sex Med* 2018;15:935–41. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.05.007>.
4. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 1998;21:1973–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.11.1973>.
5. Kamenov Z. A Comprehensive Review of Erectile Dysfunction in Men with Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;123:141–58. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1394383>.
6. Gattrell WT, Logullo P, van Zuuren EJ, Price A, Hughes EL, Blazey P, et al. ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document): A reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi. *PLOS Med* 2024;21:e1004326. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004326>.
7. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health* 2019;10:107. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>.
8. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
9. Impotence. *NIH Consens Statement* n.d.;10:1–33.
10. 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;151:54–61. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)34871-1).
11. Jin M, Yuan S, Wang B, Yi L, Wang C. Association Between Prediabetes and Erectile Dysfunction: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.733434>.
12. Aytaç, Mckinlay, Krane. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84:50–6. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00142.x>.
13. Malavige LS, Levy JC. Erectile Dysfunction in Diabetes Mellitus. *J Sex Med* 2009;6:1232–47. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x>.

14. Shiferaw WS, Akalu TY, Aynalem YA. Prevalence of Erectile Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus and Its Association with Body Mass Index and Glycated Hemoglobin in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol* 2020;2020:1–10. <https://doi.org/10.1155/2020/5148370>.
15. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of Carotid Atherosclerosis by Control of Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2004;110:214–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000134501.57864.66>.
16. Defeudis G, Gianfrilli D, Di Emidio C, Pofi R, Tuccinardi D, Palermo A, et al. Erectile dysfunction and its management in patients with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:213–31. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9321-4>.
17. Prasad DS, Kabir Z, Devi KR, Dash AK, Das BC. Subclinical atherosclerosis and silent myocardial ischaemia in patients with type 2 diabetes: a protocol of a clinico-observational study. *Open Hear* 2014;1:e000100. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000100>.
18. Sukhija R, Dhanwal D, Gambhir DS, Dewan R. Silent myocardial ischaemia in patients with type II diabetes mellitus and its relation with autonomic dysfunction. *Indian Heart J* 2000;52:540–6.
19. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma Homocysteine Levels and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1997;337:230–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707243370403>.
20. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The Second Princeton Consensus on Sexual Dysfunction and Cardiac Risk: New Guidelines for Sexual Medicine. *J Sex Med* 2006;3:28–36. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.00196.x>.
21. Celtek S, Cameron NE, Cotter MA, Muneer A. Pathophysiology of diabetic erectile dysfunction: potential contribution of vasa nervorum and advanced glycation endproducts. *Int J Impot Res* 2013;25:1–6. <https://doi.org/10.1038/ijir.2012.30>.
22. Bleustein CB, Arezzo JC, Eckholdt H, Melman A. The neuropathy of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002;14:433–9. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900907>.
23. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:4061–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.052712499>.
24. Palmer BF. Outcomes associated with hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:342–7.
25. Le TN, Nestler JE, Strauss JF, Wickham EP. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:32–40. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.09.005>.
26. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:911–7. <https://doi.org/10.2337/dc06-1426>.
27. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, et al. Testosterone Concentrations in Diabetic and Nondiabetic Obese Men. *Diabetes Care* 2010;33:1186–92. <https://doi.org/10.2337/dc09-1649>.

28. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1069–78. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>.
29. Perrelli M, Goparaju P, Postolache TT, del Bosque-Plata L, Gragnoli C. Stress and the CRH System, Norepinephrine, Depression, and Type 2 Diabetes. *Biomedicines* 2024;12:1187. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061187>.
30. Dilixiati D, Waili A, Tuerxunmaiti A, Tao L, Zebibula A, Rexiati M. Risk factors for erectile dysfunction in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1368079>.
31. A. Salonia (Chair), L. Boeri, P. Capogrosso GC, M. Dinkelman-Smith, M. Falcone, M. Gül AK, J.I. Martinez-Salamanca SM (Vice-chair), E.C. Serefoğlu PV, Guidelines Associates: A. Cocci CFJ, A. Kalkanli, L.A. Morgado, U. Milenkovic GR, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2025. <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health> (accessed March 30, 2025).
32. Tanaka Y, Bundy JD, Allen NB, Uddin SMI, Feldman DI, Michos ED, et al. Association of Erectile Dysfunction with Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Med* 2020;133:613-620.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.08.052>.
33. Berman L, Berman J, Felder S, Pollets D, Chhabra S, Miles M, et al. Seeking help for sexual function complaints: what gynecologists need to know about the female patient's experience. *Fertil Steril* 2003;79:572–6. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04695-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04695-2).
34. Althof SE, Rosen RC, Perelman MA, Rubio-Aurioles E. Standard Operating Procedures for Taking a Sexual History. *J Sex Med* 2013;10:26–35. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02823.x>.
35. 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;49:822–30. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00238-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00238-0).
36. Rosen R, Cappelleri J, Smith M, Lipsky J, Peña B. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319–26. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900472>.
37. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the Erection Hardness Score. *J Sex Med* 2007;4:1626–34. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00600.x>.
38. Beck AT. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>.
39. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The Prevalence Of Hypertension, Hyperlipidemia, Diabetes Mellitus and Depression in Men with Erectile Dysfunction. *J Urol* 2004;171:2341–5. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000125198.32936.38>.

40. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: Physical Examination and Laboratory Testing for Men with Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:108–10. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02734.x>.
41. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124–37. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.046>.
42. Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, Low WY, Meuleman EJH, Sadovsky R, et al. Recommendations for the Clinical Evaluation of Men and Women with Sexual Dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:337–48. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01619.x>.
43. Karadeniz T, Topsakal M, Aydogmus A, Beksan M. Role of RigiScan in the Etiologic Differential Diagnosis of Erectile Dysfunction. *Urol Int* 1997;59:41–5. <https://doi.org/10.1159/000283015>.
44. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity Monitoring in Young Potent Volunteers: Reproducibility, Evaluation Criteria and The Effect Of Sexual Intercourse. *J Urol* 1998;159:1921–6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63197-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63197-5).
45. Zou Z, Lin H, Zhang Y, Wang R. The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) Monitoring in the Diagnosis of Psychogenic Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev* 2019;7:442–54. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.10.005>.
46. Lee B, Sikka SC, Randrup ER, Villemarette P, Baum N, Hower JF, et al. Standardization of Penile Blood Flow Parameters in Normal Men Using Intracavernous Prostaglandin E1 and Visual Sexual Stimulation. *J Urol* 1993;149:49–52. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35996-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35996-7).
47. Caretta N, Palego P, Roverato A, Selice R, Ferlin A, Foresta C. Age-matched cavernous peak systolic velocity: a highly sensitive parameter in the diagnosis of arteriogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006;18:306–10. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901413>.
48. Sikka SC, Hellstrom WJG, Brock G, Morales AM. Standardization of Vascular Assessment of Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:120–9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02825.x>.
49. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, Rossini G, Zamponi V, Olana S, et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev* 2022;38. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3494>.
50. Yuan C, Jian Z, Gao X, Jin X, Wang M, Xiang L, et al. Type 2 diabetes mellitus increases risk of erectile dysfunction independent of obesity and dyslipidemia: A Mendelian randomization study. *Andrology* 2022;10:518–24. <https://doi.org/10.1111/andr.13132>.
51. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Briggs Early K, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025;48:S86–127. <https://doi.org/10.2337/dc25-S005>.

52. McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. *Adv Nutr* 2011;2:293–4. <https://doi.org/10.3945/an.111.000430>.
53. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1433–8. <https://doi.org/10.2337/dc06-9910>.
54. Gerbild H, Larsen CM, Graugaard C, Areskoug Josefsson K. Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies. *Sex Med* 2018;6:75–89. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2018.02.001>.
55. Health. NC for CDP and HP (US) O on S and. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
56. Verze P, Margreiter M, Esposito K, Montorsi P, Mulhall J. The Link Between Cigarette Smoking and Erectile Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2015;1:39–46. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2015.01.003>.
57. Allen MS, Tostes RC. Cigarette smoking and erectile dysfunction: an updated review with a focus on pathophysiology, e-cigarettes, and smoking cessation. *Sex Med Rev* 2023;11:61–73. <https://doi.org/10.1093/sxmrev/qeac007>.
58. Grover S, Mattoo SK, Pendharkar S, Kandappan V. Sexual Dysfunction in Patients with Alcohol and Opioid Dependence. *Indian J Psychol Med* 2014;36:355–65. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.140699>.
59. Naicker K, Johnson JA, Skogen JC, Manuel D, Øverland S, Sivertsen B, et al. Type 2 Diabetes and Comorbid Symptoms of Depression and Anxiety: Longitudinal Associations With Mortality Risk. *Diabetes Care* 2017;40:352–8. <https://doi.org/10.2337/dc16-2018>.
60. Radcliff TA, Côté MJ, Whittington MD, Daniels MJ, Bobroff LB, Janicke DM, et al. Cost-Effectiveness of Three Doses of a Behavioral Intervention to Prevent or Delay Type 2 Diabetes in Rural Areas. *J Acad Nutr Diet* 2020;120:1163–71. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.10.025>.
61. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR. Are Lower Fasting Plasma Glucose Levels at Diagnosis of Type 2 Diabetes Associated With Improved Outcomes? *Diabetes Care* 2002;25:1410–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.8.1410>.
62. Castelli G, Barlett SJ. Should Metformin Continue as First-Line Pharmacotherapy for Patients With Type 2 Diabetes? Yes: Metformin Is Still the Best Choice. *Am Fam Physician* 2024;109:200–1.
63. Vakfı TD. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023*. 12th ed. Elit Ofset Matbaacılık Ambalaj San. ve Tic. A.Ş.; 2023.
64. TÜRKDİAB *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025*. TÜRKDİAB *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025* n.d. https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/DIYABET_TANI_ve_TEDAVI_REHBERI_16x23_2025.pdf.
65. Cignarelli A, Genchi VA, D’Oria R, Giordano F, Caruso I, Perrini S, et al. Role of Glucose-Lowering Medications in Erectile Dysfunction. *J Clin Med* 2021;10:2501. <https://doi.org/10.3390/jcm10112501>.

66. Feng L, Jinhua W, Shulin G, Jiangping X, Zhongxiang L, Xiaohong L. Causal association between antidiabetic drugs and erectile dysfunction: evidence from Mendelian randomization. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1414958>.
67. Cho SY, Chai JS, Lee SH, Park K, Paick J-S, Kim SW. Investigation of the Effects of the Level of Glycemic Control on Erectile Function and Pathophysiological Mechanisms in Diabetic Rats. *J Sex Med* 2012;9:1550–8. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02720.x>.
68. Park J, Kwon O, Cho SY, Cho MC, Paick J-S, Kim SW. Comparison of Improving Effects for Diabetic Erectile Dysfunction according to the Anti-Glycemic Agents: Phlorizin and Insulin. *World J Mens Health* 2019;37:210. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180057>.
69. Kesavadev J, Sadasivan Pillai PB, Shankar A, Warriar RS, Ramachandran L, Jothidev S, et al. Exploratory CSII Randomized Controlled Trial on Erectile Dysfunction in T2DM Patients (ECSII TED). *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:1252–3. <https://doi.org/10.1177/1932296818794704>.
70. Zhou F, Hui Y, Xu Y, Lei H, Yang B, Guan R, et al. Effects of adipose-derived stem cells plus insulin on erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int Urol Nephrol* 2016;48:657–69. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1221-3>.
71. Burke MA, Mutharasan RK, Ardehali H. The Sulfonylurea Receptor, an Atypical ATP-Binding Cassette Protein, and Its Regulation of the K ATP Channel. *Circ Res* 2008;102:164–76. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.165324>.
72. Lee S, Wang H-Z, Christ G. Characterization of ATP-sensitive potassium channels in human corporal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 1999;11:179–88. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900398>.
73. Insuk S, Chae M, Choi J, Yang D, Sim J, Lee S. Molecular basis and characteristics of KATP channel in human corporal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 2003;15:258–66. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901013>.
74. Ruiz Rubio JL, Hernández M, Rivera de los Arcos L, Benedito S, Recio P, García P, et al. Role of ATP-sensitive K⁺ channels in relaxation of penile resistance arteries. *Urology* 2004;63:800–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.10.071>.
75. Wong L, Chen H, Lai S, Yang H, Kuang J, Pei J. Effects of sulfonylurea as initial treatment on testosterone of middle-aged men with type 2 diabetes: A 16-week, pilot study. *J Diabetes Investig* 2015;6:454–9. <https://doi.org/10.1111/jdi.12324>.
76. Kim Y, Park S, Kim J, Huh J, Jeon W, Yoon C, et al. Metformin Restores the Penile Expression of Nitric Oxide Synthase in High-Fat-Fed Obese Rats. *J Androl* 2007;28:555–60. <https://doi.org/10.2164/jandrol.106.001602>.
77. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin Inhibits Cytokine-Induced Nuclear Factor κ B Activation Via AMP-Activated Protein Kinase Activation in Vascular Endothelial Cells. *Hypertension* 2006;47:1183–8. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000221429.94591.72>.
78. Labazi H, Wynne BM, Tostes R, Webb RC. Metformin Treatment Improves Erectile Function in an Angiotensin II Model of Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:2154–64. <https://doi.org/10.1111/jsm.12245>.

79. Zhang J, Li S, Zhang S, Wang Y, Jin S, Zhao C, et al. Effect of Icariside II and Metformin on Penile Erectile Function, Histological Structure, Mitochondrial Autophagy, Glucose-Lipid Metabolism, Angiotensin II and Sex Hormone in Type 2 Diabetic Rats With Erectile Dysfunction. *Sex Med* 2020;8:168–77. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.01.006>.
80. Ouyang J, Parakhia RA, Ochs RS. Metformin Activates AMP Kinase through Inhibition of AMP Deaminase. *J Biol Chem* 2011;286:1–11. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.121806>.
81. Rey-Valzacchi GJ, Costanzo PR, Finger LA, Layus AO, Gueglio GM, Litwak LE, et al. Addition of Metformin to Sildenafil Treatment for Erectile Dysfunction in Eugonadal Nondiabetic Men With Insulin Resistance. A Prospective, Randomized, Double-Blind Pilot Study. *J Androl* 2012;33:608–14. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.013714>.
82. Yan W, Mu Y, Yu N, Yi T, Zhang Y, Pang X, et al. Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by high-fat diet. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1097–104. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0506-2>.
83. Morgante G, Tosti C, Orvieto R, Musacchio MC, Piomboni P, De Leo V. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:2150–2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.009>.
84. Sun W, Zeng C, Liao L, Chen J, Wang Y. Comparison of acarbose and metformin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients with overweight and/or obesity. *Curr Med Res Opin* 2016;32:1389–96. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1176013>.
85. Oyeleye SI, Ojo OR, Oboh G. Moringa oleifera leaf and seed inclusive diets influenced the restoration of biochemicals associated with erectile dysfunction in the penile tissue of STZ-induced diabetic male rats treated with/without Acarbose drug. *J Food Biochem* 2021;45. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13323>.
86. Bi Y, Zhang B, Xu W, Yang H, Feng W, Li C, et al. Effects of exenatide, insulin, and pioglitazone on liver fat content and body fat distributions in drug-naïve subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2014;51:865–73. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0638-3>.
87. Wilcox R, Bousser M-G, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke. *Stroke* 2007;38:865–73. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257974.06317.49>.
88. Kovanez I, Ferrini MG, Vernet D, Nolazco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Pioglitazone prevents corporal veno-occlusive dysfunction in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *BJU Int* 2006;98:116–24. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06268.x>.
89. Kovanez I, Ferrini MG, Vernet D, Nolazco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Ageing-related corpora veno-occlusive dysfunction in the rat is ameliorated by pioglitazone. *BJU Int* 2007;100:867–74. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07070.x>.
90. Aliperti LA, Lasker GF, Hagan SS, Hellstrom JA, Gokce A, Trost LW, et al. Efficacy of Pioglitazone on Erectile Function Recovery in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *Urology* 2014;84:1122–7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.07.033>.

91. Heppner TJ, Bonev AD, Eckman DM, Gomez MF, Petkov G V., Nelson MT. Novel PPAR γ Agonists GI 262570, GW 7845, GW 1929, and Pioglitazone Decrease Calcium Channel Function and Myogenic Tone in Rat Mesenteric Arteries. *Pharmacology* 2005;73:15–22. <https://doi.org/10.1159/000081070>.
92. Katz EG, Moustafa AA, Heidenberg D, Haney N, Peak T, Lasker GF, et al. Pioglitazone Enhances Survival and Regeneration of Pelvic Ganglion Neurons After Cavernosal Nerve Injury. *Urology* 2016;89:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.12.021>.
93. Gholamine B, Motevallian M, Shafiei M, Mahmoudian M. Effects of pioglitazone on erectile dysfunction in sildenafil poor-responders: a randomized, controlled study. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11:22. <https://doi.org/10.18433/J3TG6H>.
94. Peuler JD, Phelps LE. Sildenafil does not enhance but rather attenuates vasorelaxant effects of antidiabetic agents. *J Smooth Muscle Res* 2015;51:22–36. <https://doi.org/10.1540/jsmr.51.22>.
95. Deng H, Lin S, Yang X, Lv J, Luo S, Zeng L, et al. Effect of baseline body mass index on glycemic control and weight change with exenatide monotherapy in Chinese drug-naïve type 2 diabetic patients. *J Diabetes* 2019;11:509–18. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12883>.
96. Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:47. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94259>.
97. Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents. *Circ Res* 2018;122:1439–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311588>.
98. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes* 2016;40:1310–9. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.52>.
99. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Raravikar K, Liu J, et al. Exenatide Protects Against Glucose- and Lipid-Induced Endothelial Dysfunction: Evidence for Direct Vasodilation Effect of GLP-1 Receptor Agonists in Humans. *Diabetes* 2015;64:2624–35. <https://doi.org/10.2337/db14-0976>.
100. Cheng CK, Luo J-Y, Lau CW, Cho WC, Ng CF, Ma RCW, et al. A GLP-1 analog lowers ER stress and enhances protein folding to ameliorate homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Acta Pharmacol Sin* 2021;42:1598–609. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00589-x>.
101. Han F, Hou N, Liu Y, Huang N, Pan R, Zhang X, et al. Liraglutide improves vascular dysfunction by regulating a cAMP-independent PKA-AMPK pathway in perivascular adipose tissue in obese mice. *Biomed Pharmacother* 2019;120:109537. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109537>.
102. Bjørnholm KD, Skovsted GF, Mitgaard-Thomsen A, Rakipovski G, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J, et al. Liraglutide treatment improves endothelial function in the Ldlr $^{-/-}$ mouse model of atherosclerosis and affects genes involved in vascular remodelling and inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2021;128:103–14. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13486>.

103. Altabas V, Altabas K. DPP-4 inhibition improves a sexual condition? *Med Hypotheses* 2015;85:124–6. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.04.011>.
104. Yuan P, Ma D, Gao X, Wang J, Li R, Liu Z, et al. Liraglutide Ameliorates Erectile Dysfunction via Regulating Oxidative Stress, the RhoA/ROCK Pathway and Autophagy in Diabetes Mellitus. *Front Pharmacol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01257>.
105. Sopko NA, Hannan JL, Bivalacqua TJ. Understanding and targeting the Rho kinase pathway in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 2014;11:622–8. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.278>.
106. Dalaklioglu S, Tasatargil A, Kusu N, Celik S, Celik-Ozenci C, Ozdem S, et al. Protective effect of exendin-4 treatment on erectile dysfunction induced by chronic methylglyoxal administration in rats. *Peptides* 2018;106:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.005>.
107. Huang C, Shih C, Tsao N, Lin Y, Huang P, Wu S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves neovascularization by increasing circulating endothelial progenitor cells. *Br J Pharmacol* 2012;167:1506–19. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02102.x>.
108. Fadini GP, Avogaro A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and vascular repair by mobilization of endogenous stem cells in diabetes and beyond. *Atherosclerosis* 2013;229:23–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.007>.
109. Amadesi S, Reni C, Katare R, Meloni M, Oikawa A, Beltrami AP, et al. Role for Substance P–Based Nociceptive Signaling in Progenitor Cell Activation and Angiogenesis During Ischemia in Mice and in Human Subjects. *Circulation* 2012;125:1774–86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089763>.
110. Harmar AJ, Fahrenkrug J, Gozes I, Laburthe M, May V, Pisegna JR, et al. Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR Review 1. *Br J Pharmacol* 2012;166:4–17. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01871.x>.
111. Aini K, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Yagi S, et al. Vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Attenuates Endothelial Dysfunction and Atherogenesis in Nondiabetic Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Int Heart J* 2019;60:1421–9. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-117>.
112. Ma S, Bai Z, Wu H, Wang W. The DPP-4 inhibitor saxagliptin ameliorates ox-LDL-induced endothelial dysfunction by regulating AP-1 and NF- κ B. *Eur J Pharmacol* 2019;851:186–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.008>.
113. Verma S, McMurray JJ V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108–17. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>.
114. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, Hou S, Ecton KE, Weir TL, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:62. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0708-x>.
115. Park S-H, Farooq MA, Gaertner S, Bruckert C, Qureshi AW, Lee H-H, et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling

- in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:19. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-00997-7>.
116. Ganbaatar B, Fukuda D, Shinohara M, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Pharmacol* 2020;875:173040. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173040>.
 117. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:138. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0621-8>.
 118. Uthman L, Homayr A, Juni RP, Spin EL, Kerindongo R, Boomsma M, Hollmann MW, Preckel B, Koolwijk P, van Hinsbergh VWM, Zuurbier CJ, Albrecht M WN. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem* 2019;53:865–86. <https://doi.org/10.33594/000000178>.
 119. Assaly R, Gorny D, Compagnie S, Mayoux E, Bernabe J, Alexandre L, et al. The Favorable Effect of Empagliflozin on Erectile Function in an Experimental Model of Type 2 Diabetes. *J Sex Med* 2018;15:1224–34. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.07.002>.
 120. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diab Rep* 2014;14:545. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0545-6>.
 121. Cockrill BA, Waxman AB. Phosphodiesterase-5 Inhibitors, 2013, p. 229–55. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0_10.
 122. Andersson K. PDE5 inhibitors – pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *Br J Pharmacol* 2018;175:2554–65. <https://doi.org/10.1111/bph.14205>.
 123. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol* 2018;200:633–41. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.004>.
 124. Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. *P T* 2013;38:407–19.
 125. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al. The Princeton III Consensus Recommendations for the Management of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:766–78. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.015>.
 126. Vickers MA, Satyanarayana R. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Int J Impot Res* 2002;14:466–71. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900910>.
 127. Stuckey BGA, Jadzinsky MN, Murphy LJ, Montorsi F, Kadioglu A, Fraige F, et al. Sildenafil Citrate for Treatment of Erectile Dysfunction in Men With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:279–84. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.279>.
 128. Safarinejad MR. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *J Diabetes Complications* 2004;18:205–10. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(03\)00056-4](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(03)00056-4).

129. McMahon C. Efficacy and Safety of Daily Tadalafil in Men with Erectile Dysfunction Previously Unresponsive to On-Demand Tadalafil. *J Sex Med* 2004;1:292–300. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.04042.x>.
130. Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004;47:1914–23. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1549-6>.
131. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008;25:138–46. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02338.x>.
132. Bolat MS, Cinar O, Akdeniz E, Aşçı R. Low dose daily versus on-demand high dose tadalafil in diabetic patients with erectile and ejaculatory dysfunction. *Int J Impot Res* 2018;30:102–7. <https://doi.org/10.1038/s41443-018-0019-5>.
133. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a New Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, in the Treatment of Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:777–83. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.777>.
134. Ishii N, Nagao K, Fujikawa K, Tachibana T, Iwamoto Y, Kamidono S. Vardenafil 20-mg demonstrated superior efficacy to 10-mg in Japanese men with diabetes mellitus suffering from erectile dysfunction. *Int J Urol* 2006;13:1066–72. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01480.x>.
135. Wang R, Burnett AL, Heller WH, Omori K, Kotera J, Kikkawa K, et al. Selectivity of Avanafil, a PDE5 Inhibitor for the Treatment of Erectile Dysfunction: Implications for Clinical Safety and Improved Tolerability. *J Sex Med* 2012;9:2122–9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02822.x>.
136. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, Karlin GS, Bowden CH, Peterson CA, et al. Avanafil for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study in Men With Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc* 2012;87:843–52. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.016>.
137. Liao X, Qiu S, Bao Y, Wang W, Yang L, Wei Q. Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol* 2019;37:1061–74. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2583-1>.
138. Yuan J, Hoang AN, Romero CA, Lin H, Dai Y, Wang R. Vacuum therapy in erectile dysfunction—science and clinical evidence. *Int J Impot Res* 2010;22:211–9. <https://doi.org/10.1038/ijir.2010.4>.
139. Cookson MS, Nadig PW. Long-Term Results with Vacuum Constriction Device. *J Urol* 1993;149:290–4. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36059-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36059-7).
140. Israilov S, Shmueli J, Niv E, Engelstein D, Livne P, Boniel J. Evaluation of a progressive treatment program for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Int J Impot Res* 2005;17:431–6. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901337>.
141. Pajovic B, Dimitrovski A, Fatic N, Malidzan M, Vukovic M. Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between

- patients with DM type I and DM type II. *Aging Male* 2017;20:49–53. <https://doi.org/10.1080/13685538.2016.1230601>.
142. Bodansky HJ. Treatment of Male Erectile Dysfunction Using the Active Vacuum Assist Device. *Diabet Med* 1994;11:410–2. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00295.x>.
 143. Sun L, Peng F, Yu Z, Liu C, Chen J. Combined sildenafil with vacuum erection device therapy in the management of diabetic men with erectile dysfunction after failure of first-line sildenafil monotherapy. *Int J Urol* 2014;21:1263–7. <https://doi.org/10.1111/iju.12564>.
 144. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. A Comparative Review of the Options for Treatment of Erectile Dysfunction. *Drugs* 2005;65:1621–50. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565120-00003>.
 145. Perimenis P, Konstantinopoulos A, Perimeni PP, Gyftopoulos K, Kartsanis G, Liatsikos E, et al. Long-term treatment with intracavernosal injections in diabetic men with erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2006;8:219–24. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2006.00095.x>.
 146. Heaton J, Lording D, Liu S-N, Litonjua A, Guangwei L, Kim S, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001;13:317–21. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900760>.
 147. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP Conservative (Medical and Mechanical) Treatment of Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:130–71. <https://doi.org/10.1111/jsm.12023>.
 148. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:524–40. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01627.x>.
 149. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, Ami Sidi A, Billups K, Pryor JL. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:932–5. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00079-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00079-4).
 150. Lakin MM, Montague DK, Medendorp SV, Tesar L, Schover LR. Intracavernous Injection Therapy: Analysis of Results and Complications. *J Urol* 1990;143:1138–41. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)40208-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)40208-4).
 151. Capogrosso P, Di Mauro M, Fode M, Lowenstein L, Reisman Y, Dehò F, et al. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy among urologist practitioners: how the opinion of urologists changed between 2016 and 2019. *Int J Impot Res* 2021;33:839–43. <https://doi.org/10.1038/s41443-020-00347-x>.
 152. Tepeköylü C, Wang F-S, Kozaryn R, Albrecht-Schgoer K, Theurl M, Schaden W, et al. Shock wave treatment induces angiogenesis and mobilizes endogenous CD31/CD34-positive endothelial cells in a hindlimb ischemia model: Implications for angiogenesis and vasculogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:971–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.01.017>.
 153. Shendy WS, Elsoghier OM, El Semary MM, Ahmed AA, Ali AF, Saber-Khalaf M. Effect of low-intensity extracorporeal shock wave therapy on diabetic erectile dysfunction: Randomised control trial. *Andrologia* 2021;53. <https://doi.org/10.1111/and.13997>.

154. Adeldaeim HM, Abouyoussif T, Gebaly O El, Assem A, Wahab MMA, Rashad H, et al. Prognostic Indicators for Successful Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy Treatment of Erectile Dysfunction. *Urology* 2021;149:133–9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.12.019>.
155. Mason MM, Pai RK, Masterson JM, Lokeshwar SD, Chu KY, Ramasamy R. Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for diabetic men with erectile dysfunction: A systematic scoping review. *Andrology* 2023;11:270–81. <https://doi.org/10.1111/andr.13197>.
156. Luo D-S, Li Y-Q, Deng Z-Q, Liu G-H. Progress and prospect of stem cell therapy for diabetic erectile dysfunction. *World J Diabetes* 2021;12:2000–10. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i12.2000>.
157. Yao C, Zhang X, Yu Z, Jing J, Sun C, Chen M. Effects of Stem Cell Therapy on Diabetic Mellitus Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Sex Med* 2022;19:21–36. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.10.001>.
158. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis in 't Veld R, Vocteloo AJH. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am J Sports Med* 2019;47:479–87. <https://doi.org/10.1177/0363546517746112>.
159. Suharyani S, Leonardo M, Oentoeng HH, Pardamean Lumban Tobing ER, Tansol C, Hariyanto TI. Efficacy and safety of platelet-rich plasma intracavernous injection for patients with erectile dysfunction: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Asian J Urol* 2024;11:545–54. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2024.01.001>.
160. Ragheb AM, Lotfy AM, Fahmy M, Elmarakbi AA. Safety and efficacy of platelet-rich plasma injection for treatment of erectile dysfunction: a prospective randomized controlled study. *Basic Clin Androl* 2024;34:16. <https://doi.org/10.1186/s12610-024-00232-3>.
161. Liao C-H, Lee K-H, Chung S-D, Chen K-C, Praveen Rajneesh C, Chen B-H, et al. Intracavernous Injection of Platelet-Rich Plasma Therapy Enhances Erectile Function and Decreases the Mortality Rate in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci* 2022;23:3017. <https://doi.org/10.3390/ijms23063017>.
162. Walsh TJ, Hotaling JM, Smith A, Saigal C, Wessells H. Men with diabetes may require more aggressive treatment for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2014;26:112–5. <https://doi.org/10.1038/ijir.2013.46>.
163. Lipsky MJ, Onyeji I, Golan R, Munarriz R, Kashanian JA, Stember DS, et al. Diabetes is a Risk Factor for Inflatable Penile Prosthesis Infection: Analysis of a Large Statewide Database. *Sex Med* 2019;7:35–40. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2018.11.007>.
164. Best JC, Clavijo RI. Best practices for infection prevention in penile prosthesis surgery. *Curr Opin Urol* 2020;30:302–8. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000744>.
165. Montague DK, Angermeier KW. Penile Prosthesis Implantation. *Urol Clin North Am* 2001;28:355–62. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70144-0](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70144-0).
166. Gon LM, de Campos CCC, Voris BRI, Passeri LA, Fregonesi A, Riccetto CLZ. A systematic review of penile prosthesis infection and meta-analysis of diabetes mellitus role. *BMC Urol* 2021;21:35. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00730-2>.

167. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai Y, Kim NN, Paick J-S, et al. Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:445–75. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01624.x>.
168. Gupta BP. The Effect of Lifestyle Modification and Cardiovascular Risk Factor Reduction on Erectile Dysfunction. *Arch Intern Med* 2011;171:1797. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.440>.
169. Minami H, Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, et al. Physical activity and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. *J Diabetes Investig* 2018;9:193–8. <https://doi.org/10.1111/jdi.12660>.
170. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A Critical Analysis of the Role of Testosterone in Erectile Dysfunction: From Pathophysiology to Treatment—A Systematic Review. *Eur Urol* 2014;65:99–112. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.048>.
171. El Saghier EOA, Shebl SE, Fawzy OA, Eltayeb Ihab M, Bekhet LMA, Gharib A. Androgen Deficiency and Erectile Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2015;8:CMED.S27700. <https://doi.org/10.4137/CMED.S27700>.
172. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:321–9. <https://doi.org/10.1111/cen.12086>.
173. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43:S98–110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.
174. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715–44. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>.
175. Defeudis G, Mazzilli R, Gianfrilli D, Lenzi A, Isidori AM. The <sc>CATCH</sc> checklist to investigate adult-onset hypogonadism. *Andrology* 2018;6:665–79. <https://doi.org/10.1111/andr.12506>.
176. Patel JP, Lee EH, Mena CI, Walker CN. Effects of metformin on endothelial health and erectile dysfunction. *Transl Androl Urol* 2017;6:556–65. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.03.52>.
177. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2006;18:55–60. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901371>.
178. Pivonello R, Menafra D, Riccio E, Garifalos F, Mazzella M, de Angelis C, et al. Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00345>.
179. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2097–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>.
180. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization ac-

- ross the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2018;39:363–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx511>.
181. Choi WS, Kwon OS, Cho SY, Paick J-S, Kim SW. Effect of Chronic Administration of PDE5 Combined with Glycemic Control on Erectile Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Sex Med* 2015;12:600–10. <https://doi.org/10.1111/jsm.12752>.
 182. Cheng E. Real-Life Safety and Efficacy of Vardenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction—Results from 30,010 U.S. Patients. *J Sex Med* 2007;4:432–9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00383.x>.
 183. Shah P, Trivedi N. A meta-analysis on efficacy and tolerability of sildenafil for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2018;39:1. https://doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_99_17.
 184. Francis SH, Corbin JD. PDE5 inhibitors: targeting erectile dysfunction in diabetics. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:683–8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.08.004>.
 185. Bruzziches R, Francomano D, Gareri P, Lenzi A, Aversa A. An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1333–44. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.799665>.
 186. Kayık G, Tüzün NŞ, Durdagi S. Investigation of PDE5/PDE6 and PDE5/PDE11 selective potent tadalafil-like PDE5 inhibitors using combination of molecular modeling approaches, molecular fingerprint-based virtual screening protocols and structure-based pharmacophore development. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2017;32:311–30. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1250756>.
 187. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol* 2017;72:1000–11. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.032>.
 188. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH, et al. Hypogonadal Men Nonresponders to the PDE5 Inhibitor Tadalafil Benefit from Normalization of Testosterone Levels with a 1% Hydroalcoholic Testosterone Gel in the Treatment of Erectile Dysfunction (TADTEST Study). *J Sex Med* 2011;8:284–93. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01956.x>.
 189. Verze P, Califano G, Sokolakis I, Russo GI, Hatzichristodoulou G, Musi G, et al. The impact of surgery for lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement on both erectile and ejaculatory function: a systematic review. *Int J Impot Res* 2019;31:319–27. <https://doi.org/10.1038/s41443-019-0140-0>.
 190. Chung S-D, Keller J, Lin H-C. A nationwide population-based study on bladder pain syndrome/interstitial cystitis and ED. *Int J Impot Res* 2013;25:224–8. <https://doi.org/10.1038/ijir.2013.15>.
 191. Çakan M, Demirel F, Karabacak O, Yalçınkaya F, Altuğ U. Risk factors for penile prosthetic infection. *Int Urol Nephrol* 2003;35:209–13. <https://doi.org/10.1023/B:UROL.0000020300.23522.49>.
 192. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-Analysis of the Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:230–5. <https://doi.org/10.2337/dc10-0421>.

193. Bang WJ, Lee JY, Koo KC, Hah YS, Lee DH, Cho KS. Is Type-2 Diabetes Mellitus Associated With Overactive Bladder Symptoms in Men With Lower Urinary Tract Symptoms? *Urology* 2014;84:670–4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.05.017>.
194. Wessells H, Braffett BH, Holt SK, Jacobson AM, Kusek JW, Cowie C, et al. Burden of Urological Complications in Men and Women With Long-standing Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Cohort. *Diabetes Care* 2018;41:2170–7. <https://doi.org/10.2337/dc18-0255>.
195. Gomes CM, Averbek MA, Koyama M, Soler R. Association Among Lower Urinary Tract Symptoms, Erectile Function, and Sexual Satisfaction: Results from the Brazil LUTS Study. *Sex Med* 2020;8:45–56. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2019.09.003>.
196. Irwin DE, Milsom I, Reilly K, Hunskaar S, Kopp Z, Herschorn S, et al. Overactive Bladder Is Associated with Erectile Dysfunction and Reduced Sexual Quality of Life in Men. *J Sex Med* 2008;5:2904–10. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01000.x>.

Abdi İbrahim İlaç Koşulsuz eğitim desteği ile hazırlanmıştır.

