

# Diyabetik Erkek ve Kadınlarda Seksüel Disfonksiyon

## Sexual Dysfunction in Men and Women With Diabetes Mellitus

**Salamettin Demir**

*S.B.Ü Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Van, Türkiye*

### ÖZET

Diyabet ile seksüel fonksiyon arasındaki ilişki ilk olarak 10.yüzyılda diyabete özgü bir komplikasyon olarak "seksüel fonksiyonun kollapsı" adıyla İbni Sina tarafından tanımlanmış ancak cinsel tabular nedeniyle bu konu 1950'lere kadar araştırılmamıştır. Diyabet tüm popülasyonun %3-6'sını etkilemektedir. Erkek diyabetik hastalarda seksüel ilişkiye yönelik ilgi veya güdü, suboptimal glisemik kontrol, değişmiş vücut imajı, azalmış enerji, diyet uyumu veya glikoz seviyesini kontrol etmedeki zorluklardan kaynaklanan kişiye özgü problemlerden etkilenebilmektedir. Diyabet ile ilişkili erektil disfonksiyon sıklığı yaşla artmakta ve bazı çalışmalarda %75 gibi büyük oranlar bildirilmektedir. Kadın seksüel fonksiyon üzerine çalışmalar 1971'de Kolodny'nin ilk yayınına kadar ihmal edildiği görülmektedir. Yayımlanan makaleler tarandığında, erkeklerde seksüel disfonksiyonda diyabetin rolü üzerine 477 yayın olmasına rağmen kadınlarda ise sadece 19 yayın yapıldığı görülmektedir. Datalardaki bu orantısızlık kısmen kadınlarda seksüel cevabın ölçülmesindeki zorluklara bağlıdır. Erkeklerde erektil disfonksiyon kolaylıkla ölçülürken ve erkeklerin direkt subjektif uyarımını yansıtırken, kadınların subjektif uyarımı ile kötü bir korelasyondan dolayı genital konjesyonu ölçmek daha zordur. Bu derleme boyunca erkek ve kadınlarda seksüel disfonksiyonun patofizyolojisi ve güncel tedavi seçeneklerini analiz edeceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Cinsel fonksiyon bozukluğu, diyabet, erkekler, kadınlar, tedavi

### ABSTRACT

The relationship between diabetes and sexual dysfunction was first described as a complication distinctive to diabetes in the 10th century by Avicenna with the name "collapse of sexual function", but this issue was not investigated until the 1950s due to sexual taboos. Diabetes affects 3-6% of all population. Concern or incentive for sexual interaction may be affected by suboptimum glycaemic control, reduced energy, changed body image, and person-specific problems resulting from hardship with dietary compliance or glucose monitoring. The incidence of diabetes-associated erectile dysfunction increases with age, and some studies have reported rates as high as 75%. Studies on female sexual function appear to have been neglected until the first publication of Kolodny in 1971. When the published articles were scanned, it was seen that there were 477 publications on the role of diabetes on sexual function in men—but only 19 in women. This disproportion in data is partially because of difficulties in measuring the sexual response in women. While erectile dysfunction is easily measured in men and reflects directly subjective arousal of men, it is more difficult to measure genital congestion due to erroneous correlation with subjective arousal in women. Throughout this article, we will analyze the pathophysiology of sexual dysfunction and its up-to-date treatment options in men and women.

**Key Words:** Sexual dysfunction, diabetes, men, women, treatment

### Giriş

Seksüel disfonksiyonun 60 yaşından önce diyabetik erkeklerin yaklaşık %50'sinde olduğu bilinmekle birlikte ancak az sayıda çalışma kadın seksüalite ve seksüel fonksiyonda diyabetin etkisini araştırmıştır (1, 2).

Diyabetik erkeklerde seksüel disfonksiyon vasküler hastalık, endokrin anormallikler, psikolojik problemler ve nörolojik defisitler tarafından etkilenebilmektedir (2). Diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde kullanılan medikal ilaçlar erkek seksüel fonksiyonu etkileyebilmektedir (1,3).

Yapılan çalışmalar kadın seksüel problemlerde diyabetin etkisi hakkında sınırlı fikirler vermesine rağmen her iki cinste de diyabet ve komplikasyon oranlarının benzer olduğu bilinmektedir (4). Bu yüzden seksüel disfonksiyonun diyabetik kadınlarda da sık olabileceğinin düşünülmesi mantıklı gözükmektedir.

**Diyabetik Erkeklerde Seksüel Disfonksiyon:** Bazı kontrollü çalışmalarda diyabetik erkeklerde seksüel istek, aktivite, uyarılma ve tatmin önemli olarak düşük bulunmuşken erkeklerdeki seksüel disfonksiyon üzerine çoğu çalışmalar sadece erektil disfonksiyon üzerine yoğunlaşmıştır (5).

Amerika populasyonunun %6'sında diyabet varken bunların yaklaşık 8 milyonunda erektil disfonksiyon (ED) bulunmuştur (6). ED, tip1 diyabetlerin %32'sinde, tip2 diyabetlerin %46'sında oluşmaktadır. Diyabetik erkeklerin %50'si tanı konduktan sonra 10 yıl içinde ED ile başvurmuştur (7). Hastaların %12'si ilk başvuru şikayetleri ED iken takibinde bunlara diyabet tanısı konmaktadır. 30-34 yaş arasında diyabetiklerin %15'inde ED varken bu oran 60 yaşından sonra %50'ye varmaktadır (8).

**Patofizyoloji:** Diyabetik erkeklerde ED patofizyolojisi multifaktöryeldir.

**1-) Yükselmiş AGEs (Glikozillenmiş son ürünler):** AGEs diyabetiklerde hiperglisemiye sekonder gelişmektedir. AGEs glikoz ile lipidler, proteinler veya nükleik asitler arasında non-enzimatik reaksiyon ürünleridir (9). Glikoz proteinlerin aminoasit grupları ile reaksiyona girmekte ve bu temelde reversibl daha stabil bozuk ürünler oluşmaktadır. Ayrıca bu glikolizasyonlardan bazıları kimyasal modifikasyonlar geçirerek AGEs denilen irreversibl son ürünler oluşturmaktadır (9,10).

AGEs'ler damar kollajenine kovalent bağlar ile bağlanarak damarların kalınlaşmasına, elastik özelliğinin azalmasına, endotelial disfonksiyona ve ateroskleroza yol açmaktadır (11). AGEs yaşlanmış ve diyabetik dokularda birikmekte ve glikoz seviyesi arttıkça bu birikme hızı da artmaktadır (11,12). Yapılan çalışmalarda fare ve insan korpus kavernoza dokuda yüksek bulunmuş ve bu artımın korpus kavernoza düz kas gevşemesini bozduğu gösterilmiştir (9,12). AGEs'ler NO (nitrik oksit) ile reaksiyona giren serbest radikal veya reaktif oksijen ürünleri (ROS) meydana getirerek düz kas kasılmasını ve korpus kavernoza kompliyansını bozmaktadır (9,13). ROS ve superoksit iyonlarının diyabetik ratların penisinde yükseldiği gösterilmiştir. ROS ve NO reaksiyon ürünü peroksinitrittir ve peroksit bağlı hücre hasarı ve ölümünde rol almaktadır (13). Sonuç olarak AGEs'lerin NO üretimini bozan ve oksidatif hücre hasarına yol açan serbest oksijen radikallerini üreterek diyabetik ED'ye katkıda bulunduğu vurgulanmıştır.

**2-) NO (Nitrik oksit):** NO, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ve nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS) enzimleri kullanılarak penis arterlerinin endotelialyumunda ve nitrerjik nöronlarda üretilmektedir. NO, cGMP (sıklık guanizin monofosfat) formasyonu ile korpus kavernoza düz kas gevşemesine aracılık etmektedir (14). Yapılan çalışmalarda diyabetik hayvanlarda

korpus kavernoza düz kas gevşemesine aracılık eden eNOS ve nNOS üretimini azaldığı gösterilmiştir (15). Araştırmalar korpus kavernoza relaksasyonunun, primer olarak penisin nitrerjik nöronlarında nNOS aktivitesiyle ayarlandığı ve ayrıca diyabetik farelerde nNOS aktivitesinin azaldığı gösterilmiş ve ek olarak diyabetik hastalardan elde edilen insan penis dokusunda NOS aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (16). Diğer bir hipotezde diyabetin, guanilil siklaz aktivitesini bozduğu ve cGMP üretimini azalttığı yönündedir (12). Sonuç olarak NO ve efektör moleküllerinin (cGMP) azalması diyabetik ED'nin gelişimine önemli ölçüde katkı sunmaktadır.

**3-) PKG-1 (Protein kinaz G-1):** cGMP, primer olarak PKG ile kavernoza düz kas gevşemesine neden olmaktadır. PKG-1 düz kas hiperpolarizasyonuna yol açan kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını açmakta ve intrasellüler kalsiyum seviyelerini değiştirmektedir (17). Yapılan çalışmalarda PKG-1'i olmayan farelerde nöronal ve endotelial NO'ya yanıtta kavernoza düz kas gevşemesinin bozulduğu ve PKG-1'in cGMP'yi hidrolizde koruduğu gösterilmiştir (18). Diyabetik fare korpus kavernoza PKG'nin önemli ölçüde azaldığı ve ayrıca normal farelere kıyasla PKG aktivitesinde önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (18). Sonuç olarak PKG'deki bu kalitatif ve kantitatif azalma cGMP'nin intrasellüler yolunun azalmış aktivitesine yol açarak diyabetik ED'ye katkı sunduğu belirtilmiştir.

**4-) ETB (Endotelin B ) reseptörleri ve ultrastruktural değişiklikler:** Diyabetik ED ile ilgili yapılan çalışmalarda endotelialyumda ultrastruktürel değişiklikler ve endotelin (ET) ve onun reseptörünün bir sonucu olarak artmış penis vasokonstruksiyona yol açan bozulmalar olduğu gösterilmiştir (19). ET vasküler ve non-vasküler bir vazokonstrüktördür. ET'nin üç izotopu (1,2) ve iki G protein reseptörü (ETA ve ETB) vardır. ET-1 vasküler endotelialyumda üretilmekte ve penisin güçlü vazokonstriktörüdür. Ayrıca diyabetik hastalarda plazmada yükseldiği gösterilmiştir (19). ETA reseptörlerinin düz kaslarda bulunduğu, vazokonstrüksiyon ve hücre proliferasyonuna aracılık ettiği, ETB reseptörlerinin ise primer olarak vasküler endotelialyumunda bulunduğu ve NO, prostasiklin üretimi ile vazodilatasyon sağladığı gösterilmiştir (20). ETB reseptörlerinin de diyabetik fare korpus kavernoza düz kas dokuda ETB reseptörlerinin vazokonstrüktör rolü olduğu hipotezi ortaya

atılmıştır (20). Ayrıca diyabetiklerde ateroskleroz benzeri erken ultrastrüktürel değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (20). Diyabetik fare tunika albuginea'da azalma ve düzensiz dizilimler gösterilmiş ve tunikadaki bu strüktürel değişikliklerin penisin vazookluzif fonksiyonunu bozup diyabetik ED'ye katkıda bulunabileceği varsayılmıştır (21).

**5-) Rho/Rho-kinaz:** Güncel araştırmalar ET ve onun reseptörünün iletim yolunun diyabetik ED'de rol alabileceğini göstermiştir. Bu yol GTP-binding protein (Rho) ve onun efektör ajanı (Rho-kinaz)'dan oluşmaktadır (22). ET-1 ile oluşan vazokonstriksiyonun Rho/Rho kinaz yolu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yolun aktivasyonu eNOS'u suprese ettiği ve bunda NO üretimini azalttığı bulunmuştur (22). Rho-kinaz fare, sıçan ve insan kavernoza dokuda var olduğu ve onun diyabetik farelerde upregüle olduğu gösterilmiştir (23). Sonuç olarak Rho/Rho-kinaz yolu peniste NO üretimini azaltarak ED'ye yol açtığı ifade edilmiştir.

**6-) Nöropati:** Nörolojik testler ile ED'si olan diyabetiklerde ED'si olmayan diyabetiklere göre anormal sinir iletimi, anormal sfinkter elektromyografi ve anormal vibrator testlerinin daha fazla sıklıkta olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca diyabetik ve nöropatik ED'li hastalar benzer sıklıkta somatik ve otonomik nöropatlere sahip olduğu bulunmuş ve bununla da nöropatinin diyabetik ED'ye önemli katkı sağladığı sonucu çıkarılmıştır (24). Güncel bir çalışmada hem diyabetik hem de nöropatik ED'de ortak bir apoptotik yolun olduğu gösterilmiştir (25). Diyabetik nöropatinin bir sonucu olan ED'de altta yatan etyolojinin diyabetik fare penisinde gösterilen selektif bir nitreerjik yolun dejenerasyonu olabileceği vurgulanmıştır (26). Bu selektif nörodejenerasyonun azalmış nNOS ve azalmış NO üretimine yol açtığı ve sonuçta diyabetiklerde korpus kavernoza'nın nitreerjik gevşemesinin bozulduğu belirtilmiştir (27). Ek olarak NO'nun serbest oksijen radikalleriyle formasyonu (Peroksinitrit) sonucu selektif nitreerjik dejenerasyonda rol alabileceği vurgulanmıştır (26).

**Tedavi:** Diyabetin tedavisi multimodaldır.

**1-) Yaşam tarzı değişikliği ve diyabetin tedavisi:** Sedanter yaşam biçimi ve diyet alışkanlıkları değiştirilmeli ve ED ile koroner kalp hastalığı için ortak risk faktörleri (hipertansiyon, sigara, dislipidemi) düzeltilmelidir. Altta yatan hiperglisemi ve komorbiditelerinin tedavisi anlatılan patofizyolojik olayların ilerlemesinin durdurulması veya önlenmesinde oldukça

önemlidir. Ek olarak hastaların komorbiditelerinin tedavisi için verilen ilaçlar erektil fonksiyona en az etkili ilaçlardan seçilmelidir.

**2-) Fosfodiesteraz inhibitörleri(PDE5-İ):** Periferik etkili oral fosfodiesteraz tip5 inhibitörleri (PDE5 inh.) diyabetik erkeklerin oral tedavisinin başlıca kaynağıdır. Bu ajanlar PDE5'i inhibe etmektedirler (PDE5:kavernöz dokuda fosfodiesterazlar cGMP yıkımından sorumludurlar). Seksüel stimülasyon sürecinde NO guanilil siklazı aktive etmekte ve buda guanizin trifosfatı cGMP'ye katalizlemektedir. cGMP serin protein kinaz'ı aktive ederek daha sonra iyon kanallarının ve proteinlerin fosforilasyonu sağlamaktadır. Bunu takiben potasyum kanallarının açılması, düz kas membranının hiperpolarizasyonu, endoplazmik retikulumda kalsiyumun hapsedilmesi, kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile kalsiyumun hücre içine girmesi engellenerek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu azaltılmakta ve düz kasların gevşemesi sağlanmaktadır (28). PDE5'in inhibisyonu ile cGMP'nin uzamış seviyesi sağlanmakta ve anlatılan kaskadın uzun süreli aktivasyonu sağlanarak düz kas gevşemesi uzamakta ve artmaktadır (28).

Yapılan birçok çalışmada PDE5-İ'lerin diyabetik erkeklerde ereksiyonu ve cinsel ilişki girişimlerini ve eş memnuniyetini düzelttiği gösterilmiştir (29). Genelde PDE5-İ'ler iyi tolare edilmekte ve oldukça iyi etkilere sahiptirler.

**3-) Vakum Ereksiyon Cihazları:** Vakum ereksiyon cihazları diyabet ilişkili ED'ye ek tedavi sunmaktadır. Bu cihaz bir ucu açık bir ucunda pompa bulunan silindir biçiminde bir kamaradan oluşmaktadır. Penisin kökü lubrike edilir ve silindir penisin köküne doğru sıkı sızdırmaz bir şekilde yerleştirilir. Pompa aktive edilerek silindir içinde 200-250 mmHG negatif basınç oluşturulur ve penis korpus kavernoza'larına kan dolarak ereksiyon sağlanmaktadır. Penisin ereksiyonundan sonra penis köküne gergin bir halka geçirilerek silindir çıkarılır ve böylece ereksiyonun devam etmesi sağlanmaktadır. Gergin halka 30 dakikadan fazla tutulmamalıdır. Bu cihazların kullanımının hiçbir kontrendikasyonu bulunmamakta ancak kan sulandırıcı kullanan, kanama bozukluğu öyküsü olan, azalmış penil his kusuru olan, önemli penis eğriliği olan, priapizm veya priapizm gelişme riski olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Penis ısısında düşme, yüzeysel damarların yaralanması ve travma oluşabilmektedir. Cihazın yapısı ve cihaz kullanımına uyum hasta memnuniyetini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda vakum ereksiyon cihazları ile diyabetik erkeklerin %70'inde tatminkar ereksiyon elde edildiği ancak

hastaların %30'u yetersiz sertlik, ağrı ve ejakülat yetersizliği nedenleriyle cihaz kullanımını bıraktıkları belirtilmiştir (30).

**4-)İntraüretal Supozitivar:** Alprostadil üretral supozitivar (muse) prostaglandin E1 (PGE1)'dir. İntraüretal alprostadil üretradan absorbe olmakta ve korpus kavernozauma geçmektedir. Burada kendi prostasiklin reseptörleri ile etkileşime girerek düz kas gevşemesine ve vazodilatasyona yol açmaktadırlar. Diyabetik ED'li hastalarda yapılan bir çalışmada plaseboya kıyasla (%18,6) hastaların %64,9'unda en az bir defa başarılı cinsel ilişki sağlandığı belirtilmiştir (31). Başka bir açık uçlu randomize çalışmada da benzer şekilde plaseboya kıyasla (%11) hastaların %69'u en az bir defa başarılı cinsel ilişki sağladıklarını ifade etmişlerdir (32).

**5-) İntrakavernozal Enjeksiyon:** ED için kullanılan en sık enjektabl ilaçlar papaverin, fentolamin ve PGE1'dir. Tek başlarına veya kombine halde kullanılabilirler. Papaverin cAMP (siklik adenosin monofosfat) ve/veya cGMP seviyesini artıran nonspesifik bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Nihai etkisi ereksiyonla sonuçlanan penil damar ve düz kas gevşemesi olmaktadır (33). Fentolamin, kompetitif alfa-1 ve alfa-2 adrenoreseptör antagonistidir. Alfa-1 reseptör antagonizmi penil damarların dilatasyonu, presinaptik alfa-2 antagonizması ise azalmış intrakorporeal norepinefrin ile sonuçlanmaktadır (34). PGE1 cAMP seviyesini artırmak için adenilat siklaz'ı aktive etmekte ve düz kas gevşemesi ile vazodilatasyona yol açmaktadır (35).

İntrakavernozal enjeksiyon diyabetik ED'lerde etkili uzun dönem tedavi modalitesidir. Yan etki olarak priapizm ve kavernozaal fibrozis görülebilmektedir. ED'de intrakavernozal enjeksiyon tedavisi yüksek bırakma oranlarına sahiptir. Çeşitli çalışmalarda etki etmemesi, yan etkilerinin gelişmesi ve enjeksiyon gerekliliği gibi nedenlerle hastaların %46-76'sının tedaviyi kestiği belirtilmiştir (36).

**6-) Penil Protez:** Farmakolojik tedaviye başarısız cevap veren veya kontrendikasyon olan ve/veya vakum ereksiyon cihazını tolare edemeyen hastalar için penil implantlar uygun bir seçenek olarak görülmektedir. ED için tedavi gören hastaların yaklaşık %15'inde erektil mekanizmanın irreversibl bozulması meydana gelmekte ve penil protez implantasyonu için aday olmaktadır. Penil protezler genel olarak malleabl (veya non-inflatabl) ve inflatabl olarak ikiye ayrılmaktadırlar. İnflatabl implantlar normale yakın ereksiyon ve yumuşaklık

sağlamaktadırlar. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda penil protezlerde genel memnuniyet oranı %69-81 olarak bildirilmiştir (37). Komplikasyon olarak erezyon, enfeksiyon, hematoma, protezin üretraya veya penis dışına çıkması olarak sayılmıştır.

**Diyabetik Kadınlarda Seksüel Disfonksiyon:** Kadın seksüalite ve seksüel fonksiyonda diyabetin etkisini araştıran çok az çalışma mevcuttur (38). Araştırmalar diyabetin kadın seksüel fonksiyon üzerine etkisi hakkında çok sınırlı bilgi sağlamasına rağmen kesin olarak biliyoruz ki, diyabetin komplikasyon insidansı her iki cinste benzer bulunmuştur (39). Bu yüzden seksüel disfonksiyonun diyabetik kadınlarda da sık olabileceğini düşünmek mantıklı olacaktır.

#### Patofizyoloji:

**1-) Vasküler Hastalık:** Klitorise kan akımı dorsal ve kavernozaal arterler ile sağlanırken vajinaya kan akımı internal pudental, perineal, posterior labial arterlerle sağlanmaktadır (40). Uyarılma süresince perivajinal dokular vazokonjeste olmakta ve koitusa hazırlık için vajinal transüstasyon oluşmaktadır (41). Koitus öncesi uterus ve serviks vajinanın üst üçte ikilik kısmı kan dolma etkisiyle genişledikçe yukarı doğru hareket etmektedir (42). Klitoral tümesansın oluştuğu ve glans klitoris stimülasyon süresince sensitivitesi artarak protruze olduğu gösterilmiştir (43). Ayrıca vajinal vazokonjesyon koitus süresince perivajinal anatomik yapılara bir koruyucu mekanizma olarak görev yapmaktadır (41). Vajinal kan desteğinin azalması ve vajinal introitusun lubrikasyon kaybı disparoniye neden olan atrofik değişikliklere yol açmaktadır (41,42). Vajinal lubrikasyon yokluğundan muzdarip kadınlar sıklıkla klitorisi hissiz ve ölmüş olarak tanımlamaktadırlar (43). Bu yüzden kadın genitalyasına yeterli kan desteği, penil tümesans süresince erkekte olan vasküler cevapta olduğu kadar, kadın seksüel fonksiyonda da çok önemli olabilmesi muhtemeldir.

Daha önce bahsettiğimiz gibi nöronal nitrik oksit seksüel stimülasyon süresince aktive olmakta ve penil tümesansta önemli rol almaktadır. Azalmış nitrik oksit diyabetik vasküler hastalıkla ilişkili bulunmuştur (44). Bu yüzden ileride vasküler komplikasyon riski artmakta ve muhtemelen vajinal vazokonjesyon azalmaktadır. Sildenafil sitrat bu amaç için lisans almamasına rağmen kadınlarda vajinal vazokonjesyona yardım etmek için kullanılmıştır (45).

Tyrer ve ark. çalışmalarında 82 insülin bağımlı diyabetik kadında diyabetin vajinal lubrikasyona etkisini aile planlama kliniğinden seçilmiş 47

sağlıklı kadınla karşılaştırarak araştırmıştır (46). Yetersiz lubrikasyon diyabetiklerin %10'unda bulunurken kontrol grubunun sadece %2'sinde bulunduğu gösterilmiştir. Diyabetik kadınlarda azalmış lubrikasyon başka çalışmalarda da bildirilmesine ve vasküler patolojiyi yansıttığı düşünülmese rağmen vajina lubrikasyon yokluğu ile vasküler hastalık arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir (47).

**2-) Endokrin Fonksiyon ve Seksüel İstek:** Östrojenin kadın seksüel uyarılma sürecinde fizyolojik değişiklikleri etkilediği bilinmesine rağmen kadın seksüel fonksiyonda hormonların serebral ve periferik etkisi tam olarak anlaşılammıştır (48). Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da free testosteron seviyesi SHBG seviyesi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (40). Düşük serum testosteron düzeyi olan kadınlarda androjen terapisinin kadın seksüel isteğini artırdığı rapor edilmesi ile hem suplemental testosteron hem de 5-hidrotestosteron bu amaç için kullanılmaya başlanmıştır (49). Diyabetin hem erkek hem de kadınlarda sistemik endokrin fonksiyona yan etkisi bildirilmiş ancak özel hormonlarda etkisi tam olarak anlaşılammıştır. Yüzseksenaltı diyabetik erkek ve 104 diyabetik kadından oluşan kontrollü bir çalışmada diyabetik erkekte serbest testosteron ölçümü non-diyabetik hastalara göre düşük bulunmuştur. Serbest testosterondaki artışı yansıtan SHBG (seks hormon bağlayıcı protein) diyabetik kadınlarda daha da düşük bulunmuştur (50). Ayrıca başka çalışmalarda da diyabetik kadınlarda düşük SHBG ve serum androjen artışı bulunmuştur (51). Phillips ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 55 yaşından büyük 20 postmenopozal ispanyol kadında seks hormonları, total kolesterol, LDL(düşük molekül ağırlıklı lipoprotein), HDL (yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein), Trigliserit, kan basıncı, bel-kalça oranı, sigara içme insidansı 29 aynı yaşta non-diyabetik kadınla karşılaştırarak araştırılmış ve diyabetik kadınlarda bel-kalça oranı, free testosteron, DHEA-S (dehidroepiandrosteron sülfat), androstenedion ve östrodiol önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Androjenler bu hastalarda yükselmiş olmasına rağmen östrojen seviyesinde de artış rapor edilmiş ve kadınlarda aşırı androjen üretiminin erkek tipi sekonder seksüel karakterlere yol açabileceği sonucuna varmışlardır (52).

Meeking ve ark (53) yaptığı bir çalışmada 161 diyabetik kadında seksüel fonksiyon araştırılmıştır. Diyabetik kadınlarda azalmış seksüel istek, azalmış seksüel ilgi (vajinal lubrikasyon yokluğundan) ve azalmış duyarlılık bildirilmiştir

Post menopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin (HRT) seksüel istek, vaginal lubrikasyon, seksüel tatmin ve genital his duyusunu artırdığı ancak diyabetik kadınlarda HRT'nin bu iyileşmeyi genel popülasyona kıyasla daha az gerçekleştirdiği bildirilmiştir (41,54). Başka kontrolsüz açık uçlu çalışmada ise 14 diyabetik kadına verilen HRT'nin bütün hastalarda seksüel fonksiyonda iyileşme sağladığı bildirilmiş ancak çalışmada tedaviden önce hastaların seksüel fonksiyonlarının ölçülmemesi dezavantaj oluşturmuştur (55).

**3-) Psikoseksüel Problemler:** Newman ark. (56) psikoseksüel çalışmalarında hastaların %73'ünde sekonder seksüel disfonksiyon rapor etmelerine rağmen seksüel disfonksiyon ve diyabet komplikasyonları arasında hiçbir ilişki bulunmadığı ve ayrıca diyabetik kadınlarda seksüel disfonksiyonun büyük ölçüde psikojenik orjinli olduğu kanaatine varmışlardır. Ancak datalarda kontrol grubu kullanılmamıştır. Meeking ve ark. (53) çalışmalarında tip1 diyabetlerin %34'ünde, tip2 diyabetlerin %19'unda çekicilik kaybı bildirmiş ve ayrıca yalnızlık hissi ve izolasyonun tip1 diyabette %40, tip2 diyabette %21 olduğunu rapor etmişlerdir.

**4-) Nöropati:** Diyabet ve kadın seksüel fonksiyonda erken çalışmalar orgazmik duyumda nöropatinin muhtemel etkisini değerlendirmek için yapılmıştır ancak ne bu çalışmalar ne de daha sonraki çalışmalar nöropati ile azalmış orgazmik duyum arasında ilişkiyi gösterememiştir (46). Bu çalışmalarda muhtemelen orgazmik zevkteki serabral etkilerin azalmış genital duyumu kompanse ettiği düşünülmüştür (40). Bu senaryo kadın orgazmında diyabetik nöropatinin etkisini değerlendirmesinde zorluklar yaratmıştır. Genital duyum kaybı yaşlanma ile de ilişkili olabilmekte ve nöropati ile yaşlanma sürecinin etkisini birbirinden ayırmak zor olmaktadır (57). Nöropati NO aktivasyonunu inhibe ederek seksüel stimülasyon sürecinde vasküler cevabı etkilemektedir (58).

**5-) Diğer Nedenler:** Hiperglisemi kadınlarda disparoniyle sonuçlanan vulvanın enflamasyonuna yol açmaktadır (59). Meeking ve ark. (70) yaptıkları çalışmada 161 diyabetik gebe kadının %12'sinde gebelikte diyabetin etkileri ile ilişkili korku ve kaygının seksüel ve ilişki zorluklarına yol açtığını bulmuşlardır. Farklı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ancak her iki çalışmada da seksüel ilişkilerde diyabetin uzun dönem etkisi çalışılmamıştır (61).

**Tedavi:** Kadın seksüel disfonksiyon sınırlı tedavilerle çok daha kompleks bir konudur.

Lubrikasyon problemleri kolaylıkla çözümlenmesine rağmen uyarılma bozukluğu, orgazmik zorluklar, seksüel istek konuları daha karmaşıktır ve bu konularda uzman konsültasyonlar gerekmektedir.

Özellikle diyabetik erkekler ED'ye daha yatkındır. ED diyabetli hastalarda rutin bir şekilde sorgulanmalı ve düşünülmelidir. Kişiyeye uygun tedaviler yüksek etkinliğe sahiptir. Kadın seksüel fonksiyon ise mevcut sınırlı tedavilerle daha kompleks bir durumdur.

Çoğu çalışmada diyabette azalmış lubrikasyon gösterilmesine rağmen kadın seksüel fonksiyonu diyabetin büyük ölçüde etkilemediği düşünülmüştür. Diyabetik kadınlarda yükselmiş serum androjen seviyeleri ile birlikte vasküler patoloji ve nöropatiler muhtemelen seksüalite ve seksüel fonksiyon üzerinde yan etkileri vardır.

Diyabetik kadınlarda seksüel disfonksiyon etyoloji ve insidansı ile ilgili çalışmaların çoğunluğu seksüel fonksiyonun tam değerlendirilmesinin yokluğu ve tasarlanan çalışmalardaki sınırlamalardan dolayı tutarsızdır. Partner faktörü sıklıkla atlanmış ve seksüel fonksiyonun değerlendirilmesi tamamen seksin fiziksel etkisine odaklanılarak yapılmıştır.

Diyabetle ilişkili psikolojik etkiler seksüel bozulmayı etkiler ancak eşlik eden fiziksel patolojilerden dolayı seksüel fonksiyonda psikojenik problemlerin gerçek etkisini değerlendirmek çok zordur.

Penis ve klitoral tümesansın fizyolojisi benzer olduğu düşünülmesine rağmen kadın seksüel siklus boyunca azalmış klitoral tümesans hakkında çok az bilgi vardır. Ancak erkeklerde azalmış tümesansta vizüel ve psikolojik defisitler daha açıktır. Bu senaryo ile birlikte seksüel disfonksiyonun farmakolojik tedavisinin büyük ölçüde erkek seksüel disfonksiyon ile sınırlı kalmasına ve kadın seksüel konuların ihmaline yol açmıştır.

## Referanslar

1. Kolodny RC. Sexual dysfunction in diabetic females. *Diabetes* 1971; 20(8): 557-559.
2. Close CF, O'Leary H, Ryder REJ. Transdermal glycerol trinitrate in the treatment of erectile dysfunction in diabetes. *Diabetic Med* 1994; 11(1): 42.
3. Trigwell P. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus: Addressing impaired arousal. *Sex Marital Ther* 1999; 14: 385-397.
4. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Orchard TJ. Improved glycemic control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. *The Epidemiology of diabetes complications study*. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1084-1091.
5. Smith AD. Causes and classification of impotence. *Urol Clin North Am* 1981; 8(1): 79-89.
6. Vickers MA, Wright EA. Erectile dysfunction in the patient with diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2004; 10(1): 3-11.
7. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28(2): 209-216.
8. Costabile RA. Optimizing treatment for diabetes mellitus induced erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 170(2): 35-38
9. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF. Advanced glycation end-products are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation seen in diabetes. *BJU Int* 2001; 87(4): 402-7
10. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318(20): 1315-1321.
11. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87(2): 432-438.
12. Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, Razmjouei K, Fogarty J, Hampel N et al. Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology* 1997; 50(6): 1016-1026.
13. Usta MF, Bivalacqua TJ, Yang DY, Ramanitharan A, Sell DR, Viswanathan A et al. The protective effect of aminoguanidine on erectile function in streptozotocin diabetic rats. *J Urol* 2003; 170: 1437-1442.
14. Thompson CS, Mumtaz FH, Khan MA, Wallis RM, Mikhailidis DP, Morgan RJ et al. The effect of sildenafil on corpus cavernosal smooth muscle relaxation and cyclic GMP formation in the diabetic rabbit. *Eur J Pharmacol* 2001; 425(1): 57-64.
15. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF. Nitric oxide-mediated corpus cavernosal smooth muscle relaxation is impaired in ageing and diabetes. *BJU Int* 2001; 87(4): 394-401.
16. Kimoto Y, Kessler R, Constantinou CE. Endothelium dependent relaxation of human corpus cavernosum by bradykinin. *J Urol* 1990; 144(4): 1015-1017.
17. Chang S, Hypolite JA, Velez M, Changolkar A, Wein AJ, Chacko S et al. Downregulation of cGMP-dependent protein kinase-1 activity in the corpus cavernosum smooth muscle of diabetic rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287(4): 950-960.
18. Mills TM, Pollock DM, Lewis RW, Branam HS, Wingard CJ. Endothelin-1-induced vasoconstriction is inhibited during erection in

- rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(2): 476-R83.
19. Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, Muddle JR, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Alterations in endothelin B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits: potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction. *J Urol* 1997; 158(5): 1966-1972.
  20. Lu YL, Shen ZJ, Wang H, Chen SW, Zhou XL, Chen ZD. Ultrastructural changes of penile tunica albuginea in diabetic rats. *Asian J Androl* 2004; 6(4): 365-368.
  21. Wang H, Eto M, Steers WD, Somlyo AP, Somlyo AV. RhoA mediated Ca<sup>2+</sup> sensitization in erectile function. *J Biol Chem* 2002; 277(34): 30614-30621.
  22. Chua R, Tar M, Melman A, DiSanto ME. Streptozotocin-induced diabetes results in time-dependent upregulation of the endothelin/rho-kinase pathway in rat corpus cavernosum smooth muscle. *J Sex Med* 2006; 3(1): 25.
  23. Hecht MJ, Neundorfer B, Kiesewetter F, Hilz MJ. Neuropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction. *Neurol Res* 2001; 23(6): 651-4.
  24. McVary KY, Podlasek CA, McKenna KE, Wood D. Intrinsic and extrinsic apoptotic pathways are employed in neuropathic and diabetic models of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3(1): 45.
  25. Celtek S, Rodrigo J, Lobos E, Fernandez P, Serrano J, Moncada S. Selective nitrenergic neurodegeneration in diabetes mellitus – a nitric oxide-dependent phenomenon. *Br J Pharmacol* 1999; 128(8): 1804-1812.
  26. Azadzoï KM, Saenz de Tejada I. Diabetes mellitus impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1992; 148(5): 1587-91.
  27. Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carnae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol* 1999; 83(5A): 3-12.
  28. Stuckey BG, 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: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 279-284.
  29. Safarinejad MR. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men: a randomized double-blind and placebo-controlled study. *J Diabetes Complications* 2004; 18(4): 205-210.
  30. Sidi AA, Becher EF, Zhang G, Lewis JH. Patient acceptance of and satisfaction with an external negative pressure device for impotence. *J Urol* 1990; 144(5): 1154-1156.
  31. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(1): 1-7.
  32. Williams G, Abbou CC, Amar ET, Desvaux P, Flam TA, Lycklama à Nijeholt GA et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil therapy in men with erectile dysfunction. MUSE study group. *Br J Urol* 1998; 81(6): 889-894.
  33. Savoca G, Silvestre G, Belgrano E. Intracavernosal injection therapy and surgical therapy in diabetic patients with erectile dysfunction. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15(1): 53-57.
  34. Hakenberg O, Wetterauer U, Koppermann U, Liffimann R. Systemic pharmacokinetics of papaverine and phentolamine: Comparison of intravenous and intracorporal application. *Int J Impot Res* 1990; 2(2): 247-248.
  35. Broderick GA, Lue TF. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ editors. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Publishers 2002; 1619-71.
  36. Althof SE, Turner LA, Levine SB, Risen C, Kursh E, Bodner D et al. Why do so many people drop out from auto-injection therapy for impotence? *J Sex Marital Ther*. 1989; 15(2): 121-9.
  37. Minervini A, Ralph DJ, Pryor JP. Outcome of penile prosthesis implantation for treating erectile dysfunction: experience with 504 procedures. *BJU Int* 2006; 97(1): 129-133.
  38. Ellenberg M. Sexual aspects of the female diabetic. *Mount Sinai J Med*. 1997; 44(4): 495-500.
  39. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Orchard TJ. Improved glycemic control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. The Epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1084-1091.
  40. Bancroft J editor. *Human sexuality and its problems*, Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989.
  41. Riley AJ. Sexuality and the menopause. *Sex Marital Ther*. 1991; 6: 135-146.
  42. Mostyn P. Psychosexual disorders mini symposium. *Diplomate* 1997; 4: 276-279.
  43. Riley AJ. The erotic potential of the clitoris. *J Sex Health* 1994; 1: 57-59.
  44. Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, Crowde K, Hempfling A, Hook G et al. Type II diabetes abrogates sex differences in the endothelial function in premenopausal women. *Circulation* 2000; 101(17): 2040-2046.
  45. Perleman MA. FSD partner issues: expanding sex therapy with sildenafil. *J Sex Marital Ther* 2002; 28(1): 195-204.
  46. Tyrer G, Steel JM, Ewing DJ, Bancroft J, Warner P, Clarke BF. Sexual responsiveness in diabetic women. *Diabetologia* 1983; 24(3): 166-171.
  47. Meeking DR, Fosbury JA, Cummings MH. Sexual dysfunction and sexual health concerns in women

- with diabetes. *Practical Diabetes* 2013; 30(8): 327-331.
48. Basson R. The female sexual response. A different model. *J Sex Marital Ther* 2000; 26(1): 51-65.
  49. Riley AJ, Riley E. Controlled studies on women presenting with sexual drive disorder: I. Endocrine status. *J Sex Marital Ther* 2000; 26(3): 269-283.
  50. Defay R, Papoz L, Barny S, Bonnot-Lours S, Cacès E, Simon D. Hormonal status in NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: A casecontrol study. The Caledonia diabetes mellitus (CALDIA) study group. *Int J Obesity Rel Metabol Disord* 1998; 22(9): 927-934.
  51. Falkener B, Sherif K, Sumner A, Kushner H. Hyperinsulinism and sex hormones in young adult African Americans. *Metabolism* 1999; 48(1): 107-112.
  52. Phillips GB, Tuck CH, Jing TY, Boden-Albala B, Lin IF, Dahodwala N et al. Association of hyperandrogenemia and hyperestrogenemia with type 2 diabetes in Hispanic postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000; 23(1): 74-79.
  53. Meeking DR. Sexual dysfunction and sexual health concerns in women with diabetes. *Sexual Dysfunction* 1998; 1: 83-87.
  54. Feher MD, Isaacs AJ. Is hormone replacement therapy prescribed for post menopausal diabetic women? *Br J Clin Prac* 1996; 50(8): 431-432.
  55. Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycaemic control, lipid metabolism and vascular factors in type 2 diabetes: A prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1401-1407.
  56. Newman AS, Bertelson AD. Sexual dysfunction in diabetic women. *J Behav Med* 1986; 9(3): 261-270.
  57. Guay, A.T. ED 2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(2): 453-463.
  58. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoï K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1987; 320(16): 1025-1030.
  59. Sawers JS, Todd WA, Kellett HA, Miles RS, Allan PL, Ewing DJ et al. Bacteriuria and autonomic nerve function in diabetic women. *Diabetes Care* 1996; 9(5): 460-463.