

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

**KAROTİD ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI
VE BRAKİAL ARTER AKIMA BAĞLI
GENİŞLEME TESTİNİN BİRLİKTE
KULLANIMININ DAMARSAL KÖKENLİ
EREKTİL DİSFONKSİYONU SAPTAMADAKİ
ROLÜ**

DR GÖKHAN UÇAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

**KAROTİD ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI
VE BRAKİAL ARTER AKIMA BAĞLI
GENİŞLEME TESTİNİN BİRLİKTE
KULLANIMININ DAMARSAL KÖKENLİ
EREKTİL DİSFONKSİYONU SAPTAMADAKİ
ROLÜ**

DR GÖKHAN UÇAR

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MUSTAFA SEÇİL

UZMANLIK TEZİ

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 04.KB.SAĞ.070
sayı ile desteklenmiştir

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	5
ŞEKİL LİSTESİ.....	6
KISALTMALAR.....	7
TEŞEKKÜR.....	8
ÖZET.....	9
SUMMARY.....	10

BİRİNCİ BÖLÜM

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
-----------------------	----

İKİNCİ BÖLÜM

2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. EREKTİL DİSFONKSİYON	
2.1.1. Erektıl Disfonksiyonun Tanımı.....	13
2.1.2. Erektıl Disfonksiyona Tarihsel Yaklaşım.....	13
2.1.3. Prevalans.....	14
2.2. PENİSİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ.....	15
2.2.1. Penil Kan Akımı.....	17
2.2.2.1. Arteriyel Dolaşım.....	17
2.2.2.2. Venöz Dolaşım.....	19
2.3. EREKSİYON FİZYOLOJİSİ.....	20
2.4. EREKSİYONUN NÖROFİZYOLOJİSİ.....	23
2.5. EREKTİL DİSFONKSİYONUN SINIFLAMASI.....	26
2.5.1. Organik ED.....	26
2.5.2. Psikojenik ED.....	26
2.5.3. Karma organik/psikojenik ED.....	26

2.6. EREKTİL DİSFONKSİYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	26
2.7. EREKTİL DİSFONKSİYON VE ENDOTELYAL DİSFONKSİYON İLİŞKİSİ.....	30
2.8. ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN ve ENDOTELYAL DİSFONKSİYON..	31
2.9. ANA KAROTİD ARTERLERİN İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI	33
2.10. BRAKİAL ARTERİN AKIMA BAĞLI GENİŞLEME TESTİ.....	34
2.11. PENİL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ.....	39
2.11.1 Arteriyel yetmezlik.....	40
2.11.2 Venookluziv yetmezlik.....	41

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. OLGU SEÇİMİ.....	43
3.2. YÖNTEM.....	44
3.2.1. Laboratuvar testleri.....	44
3.2.2. Otonom nöropati testleri.....	45
3.2.3 Ultrasonografik incelemeler.....	46
3.2.3.1 Karotid arterlerin intima-media kalınlığı ölçümleri.....	46
3.2.3.2. Brakial arterin akıma bağlı genişleme testi.....	47
3.2.3.3. Penil Doppler ultrasonografi.....	48
3.2.4. İstatistiksel yöntemler.....	49

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR.....	50
----------------------	-----------

BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ.....	60
-------------------------------	-----------

KAYNAKLAR.....	67
-----------------------	-----------

EKLER

EK-01: IIEF Formu.....	76
-------------------------------	-----------

EK-02: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	78
------------------------------------------	-----------

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1: Otonom nöropati testlerinin yorumlanması

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Tablo 3. AKA ve brakial arterlerin ultrasonografik ölçümleri.

Tablo 4. Penil Doppler ultrasonografi standart olarak alındığında, damarsal kökenli ED'yi saptamada İMK, ABG ve her ikisinin birlikte kullanımının istatistiksel değerleri.

Grafik 1. Penil Doppler ultrasonografi sonucuna göre hastaların dağılımı.

Grafik 2. Penil Doppler ultrasonografi sonucuna göre hastaların gruplandırılması.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Penisin kesitsel görünümü.

Şekil 2. Penisin tabakaları.

Şekil 3. Penisin arteriyel ve venöz sistemi.

Şekil 4. Penil ereksiyon anatomisi.

Şekil 5. Ereksiyon nörofizyolojisi.

Şekil 6. Ereksiyon fizyolojisi.

Şekil 7. Endotel disfonksiyonu ve ED patofizyolojisinde ADMA'nın rolü.

Şekil 8. Ana karotid arterlerin intima-media kalınlığı ölçümü.

Şekil 9. Penil Doppler ultrasonografi ve intima-media kalınlıkları -1.

Şekil 10. Penil Doppler ultrasonografi ve intima-media kalınlıkları-2.

Şekil 11. Brakial arter ABG'si ve penil Doppler ultrasonografi bulguları.

KISALTMALAR

- ED:** Erektile disfonksiyon
DM: Diyabetes Mellitus
NO: Nitrik oksit
AKA: Ana karotid arter
İMİK: İntima-media kalınlığı
ABG: Akıma bağılı genişleme
ADMA: Asimetrik dimetil arjinin
PDUS: Penil doppler ultrasonografi
nNOS: Nörojenik nitrik oksit sentaz
eNOS: Endotelyal NO sentaz
NANC: Nonadrenerjik-nonkolinerjik
VIP: Vazoaktif intestinal polipeptid
GMP: Guanozin monofosfat
cGMP: Siklik guanozin monofosfat
ATP: Adenozin trifosfat
cAMP: Siklik adenozin monofosfat
ACE: Angiotensin-converting enzim
EKG: Elektrokardiogram
NBG: Nitrata bağılı genişleme
PSH: Pik sistolik hız
EDH: End-diastolik hız
IIEF: International Index of Erectile Function
BMI: Vücut-kitle indeksi
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
KVOY: Kavernoöz venokluziv yetmezlik
AY: Arteriyel/kombine yetmezlik
DOED: Damarsal kökenli olmayan ED
DKED: Damarsal kökenli ED

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi yaptığım süre boyunca, gerek eğitim, gerekse özel yaşamımın her aşamasında bilgi birikimi ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa Seçil'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilimdalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz Dicle olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez projemin planlanması ve yürütülmesindeki önemli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Adil Esen'e, Uzm. Dr. Ömer Demir'e, Uzm. Dr. Tefvik Demir'e ve Doç. Dr. Sezer Çalışkan'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca kendileri ile uyum içerisinde çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum, birer kardeş olarak gördüğüm sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin sorumluluklarını bizimle paylaşıp desteklerini esirgemeyen teknisyenlerimize ve yardımcı sağlık personelimize teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğrenim yaşantım boyunca her konuda desteklerini daima yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. Gökhan Uçar

ÖZET

Amaç: Erektile disfonksiyonlu hastalarda, penil Doppler ultrasonografi (PDUS) bulguları ile, ultrasonografik endotel fonksiyon parametreleri olarak kabul edilen, karotid arterlerin intima-media kalınlığı (İMK) ölçümü ile, brakial arterin akıma bağılı genişleme testi (ABG) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya toplam 56 hasta alınmıştır. Bütün hastalara penil Doppler ultrasonografi, karotid arterlerin İMK ölçümü ve brakial arterin ABG testi uygulanmıştır.

Bulgular: PDUS verilerine göre 27 (48%) hasta damarsal kökenli olmayan ED, 29 (52%) hasta damarsal kökenli ED; bu 29 hastadan 17'si (30%) kavernoöz venookluziv yetmezlik (KVOY), 12'si (22%) arteriyel yetmezlik (AY) tanısı almıştır. Damarsal kökenli olmayan ED, KVOY, AY gruplarının ortalama brakial arter ABG değerleri sırasıyla 14.50(±5.78), 11.48(±5.59) and 6.81(±6.55)'dir. AY grubunda ABG diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin istatistiksel azalma göstermektedir. KVOY grubunun ABG değerleri damarsal kökenli olmayan ED grubu ile karşılaştırıldığında düşüş eğilimi göstermektedir ancak, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. Damarsal kökenli ED grubunun İMK değerleri, damarsal kökenli olmayan ED ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir (p<0.05). KVOY grubu ile karşılaştırıldığında AY grubunda ortalama İMK'lar artmış olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Karotid arterlerin İMK'sı ve brakial arter ABG'si birlikte kullanıldığında, damarsal kökenli ED'yi, %100 duyarlılık, %59.2 özgüllük, % 72 olumlu öngörü değeri, 100% olumsuz öngörü değeri ve 80% doğruluk ile tanımlayabilmektedir.

Sonuç: Karotid arterlerin İMK'sı ve brakial arter ABG'sinin birlikte kullanımı, damarsal kökenli ED'yi saptamada penil Doppler ultrasonografiye alternatif olarak öne sürülebilir.

**THE COMBINED USE OF BRACHIAL ARTERY FLOW MEDIATED
DILATATION AND CAROTID ARTERY INTIMA-MEDIA THICKNESS
MEASUREMENTS: AN ALTERNATIVE METHOD TO PENILE DOPPLER
ULTRASONOGRAPHY**

Purpose: The aim of this study was to investigate the relationship between penile color Doppler sonography (CDS) findings and sonographic endothelial parameters in patients with erectile dysfunction (ED).

Materials and Methods: Fifty-six ED patients were included in the study. Penile CDS, intima-media thickness (IMT) of common carotid arteries (CCA) and flow mediated vasodilatation (FMD) of brachial artery were performed in all patients.

Results: According to penile CDS findings, 27 (48%) patients had non-vasculogenic and 29 (52%) patients had vasculogenic ED. Among 29 patients, 17 (30%) patients had cavernous venoocclusive insufficiency (CVOD) and 12 (22%) patients had arterial insufficiency (AI). Mean FMD values of non-vasculogenic ED, CVOD and AI were, 14.50(\pm 5.78), 11.48(\pm 5.59) and 6.81(\pm 6.55), respectively. FMD was found to be impaired significantly in AI group when compared to the other groups. FMD values of CVOD group were lower when compared to non-vasculogenic group but the difference was not statistically significant. IMT values of vasculogenic ED patients were higher than non-vasculogenic ED patients ($p < 0.05$). Although IMT values were higher in AI group when compared to CVOD, the difference was not statistically significant. The combined use of IMT and FMD established the diagnosis of vasculogenic ED with 100% sensitivity and 59.2% specificity. The positive predictive value was 72%, negative predictive value was 100% and accuracy was 80%.

Conclusion: The combined use of brachial artery FMD and carotid arteries IMT measurements may be suggested as an alternative method to evaluate vasculogenic ED.

BİRİNCİ BÖLÜM

1. GİRİŞ VE AMAC:

Eretil disfonksiyon (ED), cinsel ilişki için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır (1, 2). ED etyolojisinde, damarsal, nörojenik, hormonal, kavernoza ve psikolojik nedenler bulunmaktadır (1, 3, 4).

Organik nedenler ED vakaların yaklaşık %80'inden sorumlu olup penil arterlerin aterosklerotik hastalığı ilk sırada yer almaktadır (5). ED riskinin, ateroskleroz ve endotelyal disfonksiyon ile ilişkisi kanıtlanan diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi hastalıklarda arttığı bilinmektedir. Özellikle diyabetes mellitus (DM) ED'nin en sık görüldüğü hasta grubudur (5, 6) Vakaların önemli bir kısmında tıkaçıcı darlıklar olmamasına karşın endotelyal disfonksiyon sonucu ED'nin oluştuğu düşünülmektedir (7). Bu nedenle ED ile damar hastalıklarının endotel düzeyinde birbirleri ile ilişkili oldukları ileri sürülmektedir (8). Endotel disfonksiyonu sonucunda endotelyal nitrik oksit (NO) salınımı azalmakta ve azalmış NO aktivitesi ED patogenezinde önemli rol oynamaktadır (9). Geliştirilmiş tedaviler penil yapılardaki nitrik oksit (NO) salınımını iyileştirerek, penil damarsal yapıların endotel disfonksiyonunu düzelterek etkilerini sağlamaktadır.

B-mod ultrasonografi ile ana karotid arter (AKA)'lerin intima-media kalınlığı (İMK) ölçümü, ED'nin öncüsü olarak kabul edilen aterosklerozun tekrarlanabilir ve noninvaziv morfolojik ölçütü olarak kabul edilmektedir (10, 11). Klinik aterosklerotik hastalığı olmayan ancak aterosklerozun risk faktörlerini taşıyan hastalarda bile B-mod ultrasonografi ile karotid arterlerin intima media kalınlığının arttığı gösterilmiştir (11-13).

Endotelyal disfonksiyonun değerlendirilmesinde non-invaziv bir yöntem olan brakial arterin ultrasonografi ile akıma bağlı genişleme (ABG) testi, araştırmalarda kullanımı giderek artan bir uygulamadır (14-17). Belirgin kalp-damar hastalığı ve DM'si bulunmayan ED hastalarında bile, ABG'nin normal popülasyona göre azaldığı saptanmıştır (18, 19)

Ateroskleroz patogenezinde rol alan serum ADMA (asimetrik dimetil arjinin), lipid düzeyleri, glukoz ve homosistein düzeyinin yüksek oluğu klinik araştırmalarda laboratuvar parametreleri olarak sıklıkla kullanılmaktadır (20-22).

Penil Doppler ultrasonografi (PDUS) kullanıma girdiği 1985 yılından bu yana ED'li hastalarda hemodinamiği belirlemede rutin olarak uygulanan klinik bir test olmuştur (23).

Bu alışmada ED'li hastalarda penil Doppler ultrasonografi bulguları ile endotel fonksiyonunun morfolojik parametresi olarak kabul edilen karotid arterlerin intima media kalınlığı ve fizyolojik parametre olarak kabul edilen brakial arterin akıma bağlı genişlemesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

İKİNCİ BÖLÜM

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EREKTİL DİSFONKSİYON

2.1.1. Erektıl Disfonksiyonun Tanımı

Erektıl disfonksiyon, cinsel aktivite için yeterli ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır (1, 2). ED, yapı olarak iyi huylu bir rahatsızlık olmakla birlikte, fiziksel ve psikososyal sağlık üzerinde derin etkiler bırakmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (24, 25). ED erkeğin mutluluğunu, kendine saygısını, toplumsal ilişkilerini zedeleyen ve ciddi psikolojik sorunlar oluşturabilen bir patolojidir. Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunica albugineanın koordine çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir psiko-nörovasküler olaydır (26, 27).

2.1.2. Erektıl Disfonksiyona Tarihsel Yaklaşım

Antik çağlardan beri erkeklik, "güçlü adam" sembolü olarak düşünülen tam bir ereksiyon kapasitesi ile tanımlanmıştır. Erkek seksüel disfonksiyonu, tarih boyunca kültürel, dinsel ve hukuksal sorunlarla iç içe olmuştur. Tarihte, ilk ED tanımı MÖ 2000 yıllarında Mısır papirüslerinde geçmektedir. Bu yazıtlarda ED, doğal (seksüel aktivite yeteneği olmayan erkek) ve doğaüstü (şeytanın büyü ve tılsımları sonucu ortaya çıkan) sebeplere bağlı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Daha sonraki dönemlerde Hipokrat, zengin İskit halkında ata binme nedeni ile erektıl disfonksiyon geliştiğini, ata binemeyen fakir halkta böyle bir yakınmanın görülmediğini yazmıştır. Aristo, penis ereksiyonunun ruhunu ve enerjisini 3 sinirin sağladığını ve ereksiyonunu penisin içine hava dolması ile gerçekleştiğini söylemiştir. Leonardo da Vinci'nin ölüm cezası nedeniyle asılan erkeklerin erekte penisleri içinde normalden fazla kan olmasını gözlemlemesi sonucunda erekte penisin hava ile dolu olma teorisi yıkılmıştır.

İlk kez 1718 yılında Dionis, penil ereksiyonun sürmesinin, içindeki kanın penisin proksimal ucundaki kasların venler üzerine bası yaparak tutulması ile

mümkün olduğunu ifade etmiştir. Hammond tarafından 1883 yılında yazılan “Erkeklerde Seksüel İmpotans” adlı kitap ile cinsellik ilk kez bilimsel platformda konuşulmaya başlanmıştır (27).

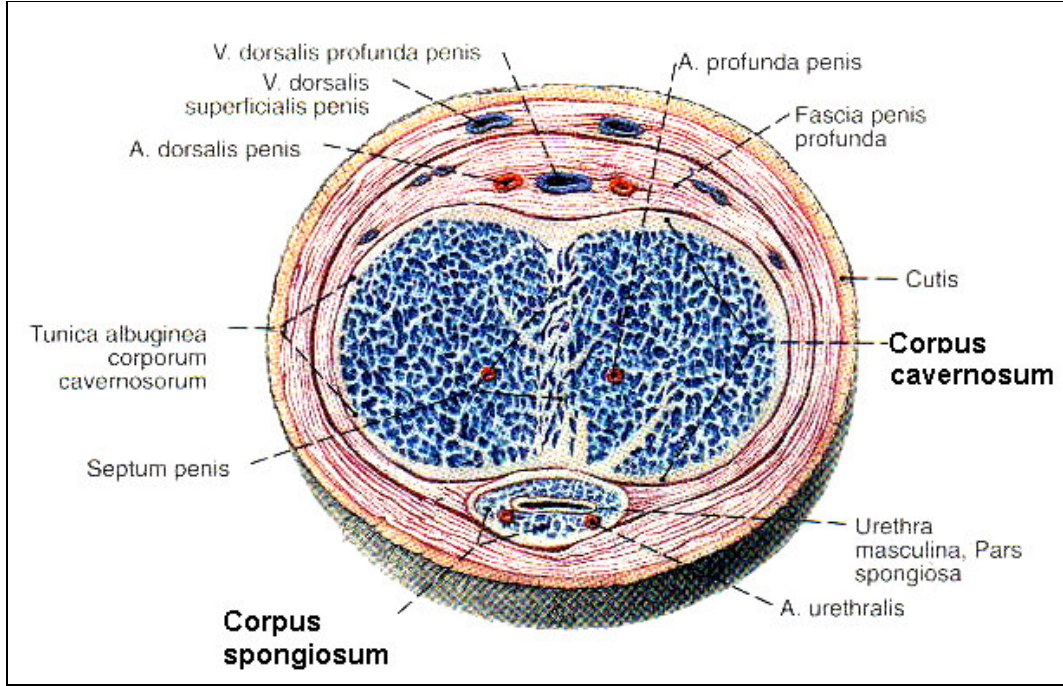
2.1.3. Prevalans

ED'nin prevalansını belirlemek güçtür. ED'nin yaşamı tehdit eden bir durum olmaması yanında toplumun kültürel yapısının özellikleri, hastaların ve sağlık görevlilerinin cinsel konuları konuşmadaki çekingenlikleri, bireylerin ED nedeniyle doktora başvurmaları önünde önemli engeller oluşturmaktadır. ED nedeniyle tedavi gören erkekler, etkilenen popülasyonun sadece küçük bir bölümünü oluşturur (3). ED tüm dünyada 100 milyondan fazla erkek ve seksüel partnerini etkileyen ciddi bir tıbbi sorundur. İyimser bir tahmine göre tüm dünyada prevalans 10-20 milyon erkek civarındadır (1, 3). Danimarka'da 51 yaş üzerindeki 431 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, deneklerin %40'ının çeşitli oranlarda seksüel problemleri olduğu halde, ancak %5'inin bu problemleri nedeniyle doktora başvurduğu saptanmıştır (28).

Dünyanın değişik bölgelerinde yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda ED prevalansına ilişkin çeşitli tahminler elde edilmiştir (3, 29, 30). Ancak bir çalışmanın sonuçlarını başka bir çalışmanın sonuçları ile karşılaştırmak kolay değildir çünkü üzerinde çalışılan popülasyonların boyutları ve özellikleri, kullanılan ED tanımları ve çalışmanın yapıldığı yıllar birbirinden farklıdır.

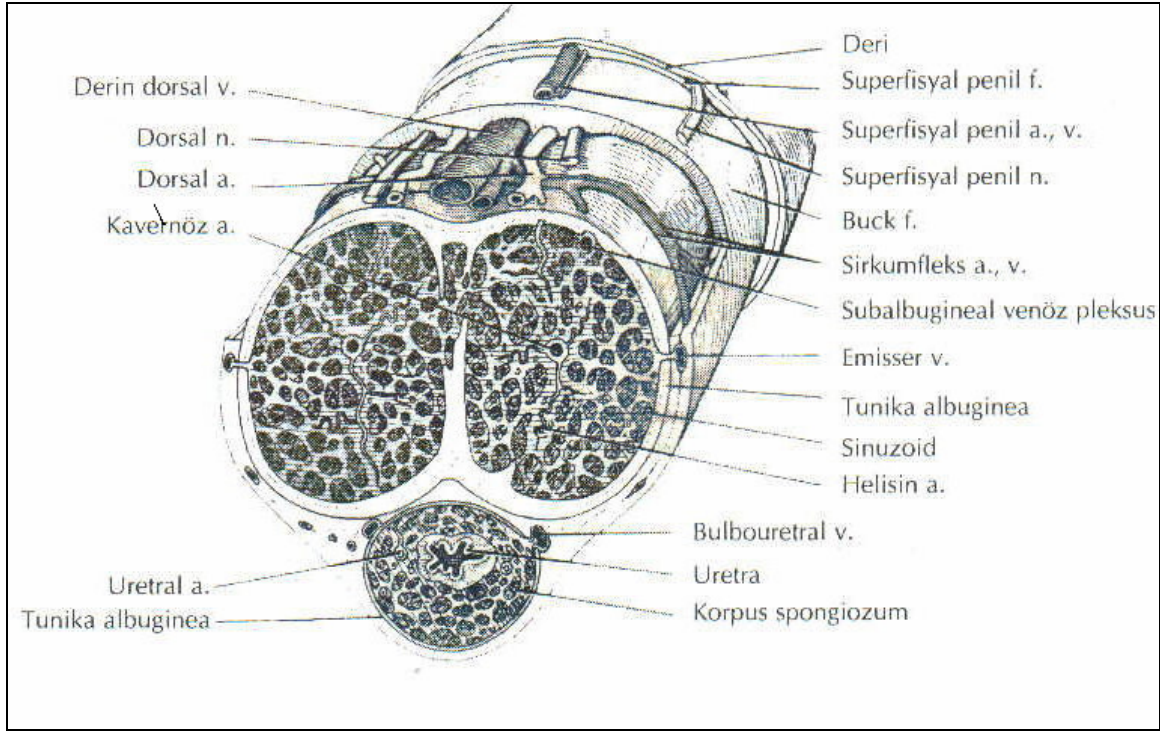
ED prevalansına ilişkin en kapsamlı ve güvenilir verileri Feldman ve arkadaşları tarafından 1987 ile 1989 yılları arasında yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması sağlamıştır (31). Çalışma sonucunda, Boston-Massachusetts bölgesinde rastgele seçilen 11 şehir ve kasabada, yaşları 40-70 arasında değişen 1290 erkekte uygulanan bir anket sonucunda ED prevalansı %52 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %9,6'sında tam ED, %25,2'sinde orta, %17,2'sinde ise hafif şiddette ED saptanmıştır (31).

2.2. PENİSİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ



Şekil 1. Penisin kesitsel görünümü.

Penis, bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşan erektil bir organdır. Spongioz cisim distalde glansı ve proksimalde bulbusu oluşturur. Kavernöz cisimler, distalde birbirine birleşik, proksimalde birbirinden ayrılarak iki krus halinde simfizis pubisin tuberositas iskisine yapışan bir çift süngerimsi silindir boru şeklindedirler. Ligamentum suspensorium, penisin simfizis pubise tutunmasını ve ilişki sırasında penisin dorsalinin sabitlenmesini sağlar. Kruslar ventralde iskiokavernoz kaslarla sarılıdır. Her bir korpus elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin, içte sirküler dışta longitudinal liflerden oluşan tunica albuginea ile örtülüdür (4, 32).



Şekil 2. Penisin tabakaları.

Penisin tabakaları ;

1. Penis derisi
2. Yüzeyel tabaka
3. Tela subfacialis
4. Buck fasyası
5. Tunica albuginea

1- Penis Derisi: Hareketli ve ereksiyona adapte olabilecek şekilde esnekliğe sahiptir. Derinin ince olması ve cilt altı yağ dokusunun bulunmaması penis derisinin vücuda göre renginin daha koyu olmasına sebep olur (33, 34).

2- Yüzeyel tabaka: Yüzeyel penil arter ve venleri içinde bulunduran, kasık ve perinedeki yüzeyel fasyanın membranöz tabakasının devamıdır. Gevşek ve areolar yapıda olan Colles fasyası ile birlikte glansın altından başlayıp skrotumu

da sararak ürogenital diyafragma kadar uzanır ve karın ön duvarında Scarpa fasyası olarak devam eder (33, 34).

3- Tela subfacialis: Kavernoöz arter, ven ve sinirin ekstrakorporal kısmını çevreleyen Dartos ve Colles fasyalarının altında penis bazalinde belirginleşen ince bir dokudur (33, 34).

4- Buck fasyası: Altından derin dorsal arter, ven ve sinirlerin geçer. Her iki kavernoöz cismi ve spongiöz cismi saran, ereksiyonda sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak rijiditeye katkıda bulunan fibröz bir kılıftır (33, 34).

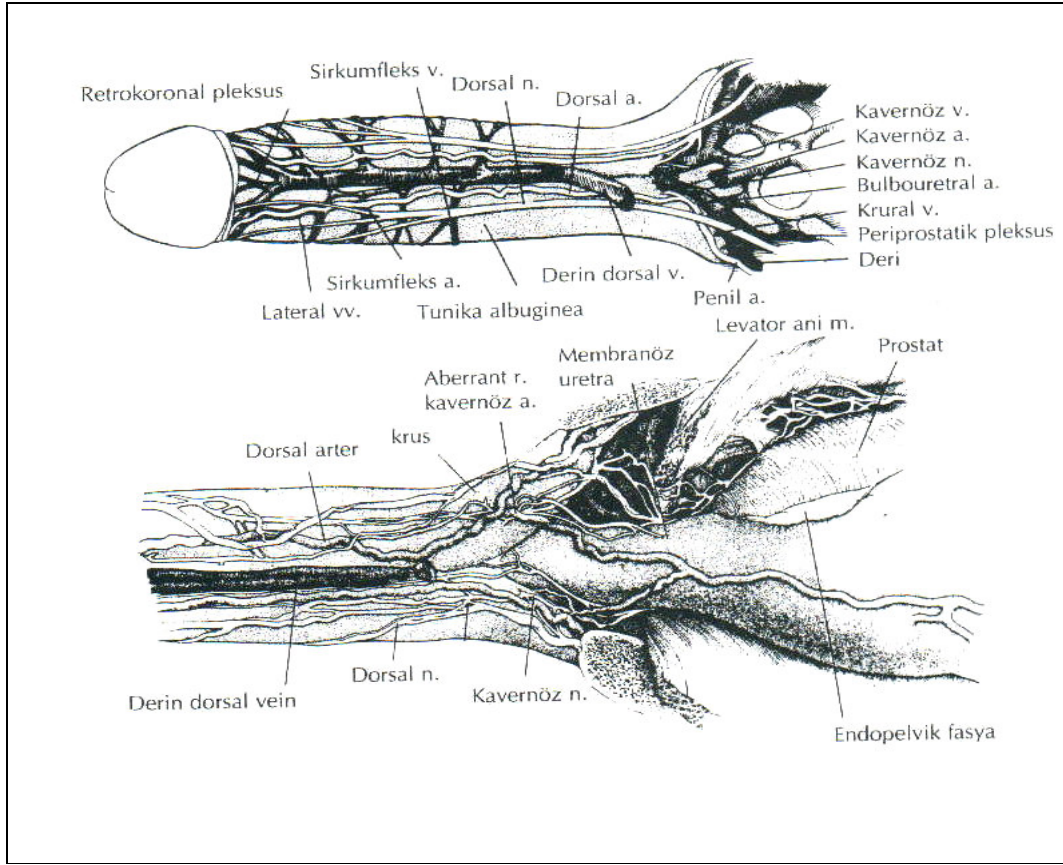
5- Tunica albuginea: Penise yüksek derecede esneklik, sertlik ve doku desteği sağlayan, kavernoöz cisim ve spongiöz cisimleri ayrı ayrı çevreleyen, içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşan penisin en derin katmanıdır.

Tunica albuginea, ereksiyonda ancak kollajen liflerin izin verdiği ölçüde genişler ve kendisini delip geçen emisser venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller (4, 33-37).

2.2.1 PENİL KAN AKIMI

2.2.2.1. Arteriyel Dolaşım

İnternal iliak arterden ayrılan internal pudental arter, penil kan akımını sağlayan ana arterdir. Ürogenital diyafragmaı geçtikten sonra, Alcock kanalında perineal dalını verir ve penil arter adını alır. Penil arterler kısa bir seyir gösterdikten sonra bulbar, kavernoöz, dorsal ve üretral olmak üzere dört uç dala ayrılırlar.



Şekil 3. Penisin arteriyel ve venöz sistemi.

Dorsal arter: Penise girdikten sonra Buck fasyasının hemen altında distale doğru ilerler ve ereksiyon esnasında glans penisin dolgunlaşmasına yol açar. Penil fasyalar ve cilt, kısmen dorsal arter kısmen de eksternal pudental arter tarafından beslenir (33, 34, 37).

Kavernoöz arter: Ereksiyondan sorumlu ana arterdir. Tunica albugineayı delerek, kavernoöz ven ve sinirlerle beraber, krusların ikiye ayrıldığı yerden korpus kavernozumuna girer ve helisin arterler olarak adlandırılan çok sayıda kıvrıntılı, kas yapısı içeren, 150-300 mikron çaplı uç dallara ayrılır. Helisin arterler, doğrudan kavernoöz alana açılır ve rezistans arterler olarak görev yaparlar (33, 34, 37).

Üretral arter: Üretranın her iki yanında korpus spongiosum içinde longitudinal olarak uzanırlar ve trasesi boyunca korpus spongiosum, üretral doku ve glans penisi besler (33, 34, 37).

Bulbar arter: Penis bulbusuna girip Cowper bezi ve proksimal üretral bulbusu besler (33, 34, 36, 37).

2.2.2.2. Venöz Dolaşım

Penisi yüzeysel, orta ve derin olmak üzere üç ven grubu drene eder ;

Derin venöz sistem: Hem korpus kavernozum hem de korpus spongiosumu drene eder. Kavernöz alanın kan akımını toplayan postkavernöz venler birleşerek subalbugineal venöz pleksusu, ardından da emisser venleri oluştururlar. Emisser venler oblik bir hatta ilerleyerek tunica albugineaaya geçerler ve supratunikal alana çıkarlar. Distal ve mid peniste birleşerek sirkumfleks venleri oluşturarak derin dorsal vene, proksimal peniste ise kavernöz veni oluşturarak internal pudental vene dökülürler. Korpus spongiosum ise bulbar ve üretral venler tarafından drene edilir. Emisser ve sirkumfleks venler içinde valflerin varlığı gösterilmiştir (33, 34, 37). (Şekil 3).

Orta venöz sistem : Buck fasyası ile tunica albuginea arasındadır. Glans penisten gelen venler retrokoronal alanda birleşerek pleksus oluşturur ve derin dorsal vene drene olurlar. Derin dorsal ven orta hattın proksimalinde iki korpus kavernozum arasında ilerleyerek periprostatik pleksusa dökülür (33, 34, 37).

Yüzeysel venöz sistem: Cilt ve cilt altı dokuyu drene eder ve eksternal pudental vene dökülür (33, 34, 36, 37).

2.3. EREKSİYON FİZYOLOJİSİ

Penil kan akımının artmasına yol açan penil vasküler rezistans azalması, penil ereksiyon oluşmasında primer hemodinamik olay olarak kabul edilir. Genel bir ifade ile ereksiyonun oluşumu esas olarak iki olayın entegrasyonu ile sağlanır: Arteriyel ve kavernozaal düz kas relaksasyonu ile sinüzoidlerdeki kan akımının artışı ve kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp, sinüzoidler içindeki kanın göllenmesi. (4, 37, 38).

Bu temelden yola çıkılarak penil ereksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler altı fazda ele alınabilir:

İstirahat (Flaccid) fazı: İnsan korpus kavernozaumunda sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin, düz kas tonusunun ayarlanmasında rol oynayan ana nörotransmitterdir (37, 39). Detümesans ve penisin istirahat hali büyük oranda, sempatik sinir terminalerinden salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu oluşur (40). Noradrenalin ile artan düz kas tonusu penis kan akımının düşük düzeylerde kalmasına yol açar. Noradrenalinin etkisine başlıca postsinaptik yerleşimli alfa-1 reseptörleri aracılık etmekle birlikte, alfa-2 reseptörlerinin de katkısı olduğu bilinmektedir (40). Sempatik deşarj ile düz kaslar tonik olarak kontrakte olarak yalnızca nütrisyonel amaçlı arteriyel akıma izin verir. B-mod ve Doppler ultrasonografik incelemede, bu evrede kavernozaal arter çapı ortalama 0,05 cm ve kavernozaal arter maksimum kan akım hızı 15 cm/sn veya daha az düzeydedir.

Latent faz: Seksüel uyarı ile kavernozaal sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olur. Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernozaal düz kaslardaki reseptörlere ulaşması ereksiyon mekanizmasını tetikler. Hem diastolik hem de sistolik fazda arter ve arteriyollerin dilatasyonu ile kavernozaal arter kan akımı artar. Peniste yavaş bir uzama ve dolma başlar. Yoğun kan akımı genişleyen sinüzoidler tarafından hapsedilir. Tunica albuginea ile periferik sinüzoidler arasında subtunikal ven pleksuslarının kompresyonu, venöz kan akımını azaltır (Şekil 4). İntrakavernozaal basınç yaklaşık 100 mmHg'ya kadar yükselir. Bununla birlikte en yüksek kavernozaal arter kan akım hızı bu fazda görülür. Kavernozaal arter çapı

bu fazda iki katına çıkar ve 0,1 cm'ye ulaşır. Doppler ultrasonografik değerlendirmede bu fazda kavernozaal arterde maksimum sistolik akım hızı 30 cm/sn ve üzerinde ölçülür (37).

Tümesans fazı: Tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernozaal basınç artmaya devam eder (41). Penis hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana kadar uzamaya devam eder. İntrakavernozaal basınç, diastolik basıncı aştıktan sonra sistolik fazda akım devam eder ve diastolik ters akım izlenir.

Tam ereksiyon fazı: İntrakavernozaal basınç artarak sistolik basınca yaklaşır. Pudental arterdeki kan akımı, tümesans fazındakinden daha az, fakat istirahat fazındakinden daha fazladır. Papaverin ile elde edilen ereksiyonlarda, Doppler ultrasonografik incelemede, latent ve tümesans fazlarıyla karşılaştırıldığında, kan akımının azaldığı ve istirahat fazına göre biraz daha fazla olmakla birlikte, arter çapının küçüldüğü görülür. Venöz akımın arteriyel akıma eşit olması nedeniyle penil volüm ve basınç sabit kalır.

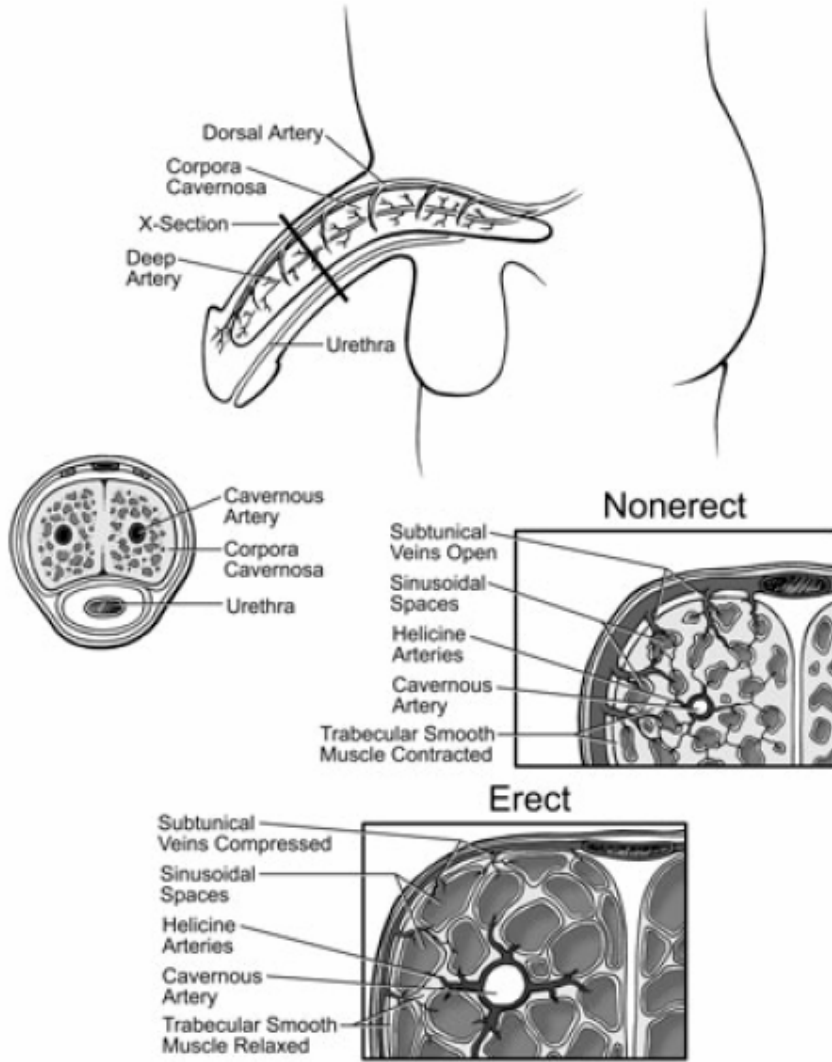
Rijid ereksiyon fazı: Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoza kasta oluşan istemli kasılma sonucunda kavernoza cisim içindeki basınç sistolik basınçtan daha yüksek değerlere ulaşır. Bu faz sadece masturbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülür. İnternal pudental arterde akım sifıra yakındır ve kavernoza arterde akım ölçülemez. Kasların yorulmaları nedeniyle bu fazın bir kaç dakikadan uzun sürmemesi nedeniyle iskemi oluşmaz.

Detümesans fazı:

İnisiyal detümesans: Ejekülasyon veya cinsel uyarının bitmesinden sonra istirahat fazındaki gibi kavernozaal cisim içinde tekrar sempatik sinirlerden salınan noradrenalinin hakimiyeti başlar. Sempatik sistemde artan aktivite, helisin arter tonusunun artmasına ve trabeküler düz kaslarda kasılmaya yol açar. Kapalı bir venöz sisteme rağmen düz kas kontraksiyonu ile geçici bir intrakorporal basınç artışı olur. Arteriyel akım başlangıç düzeyine döner ancak veno-oklusiv mekanizma hala aktiftir.

Yavaş detümesans : Arteriyel akım azalarak bazal düzeylere ulaştığında, venöz kanallar yavaşça yeniden açılır. İntrakavernozal basınçta da orta derecede bir azalma vardır.

Hızlı detümesans : İntrakavernozal basınç hızla düşer ve veno-okluziv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis yeniden flaccid hale döner (37, 42).



Şekil 4. Penis ereksiyon anatomisi.

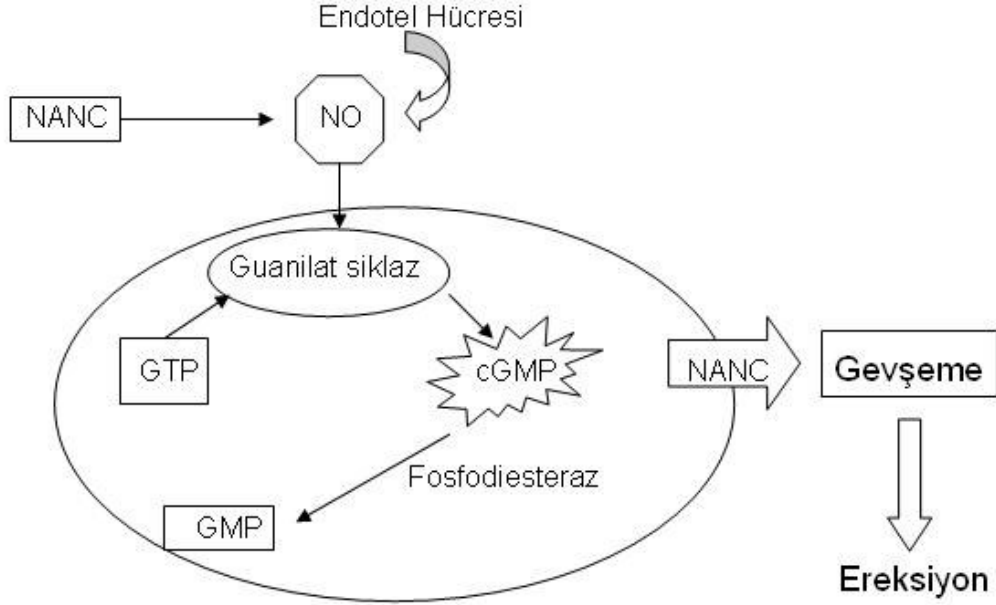
2.4. EREKSİYONUN NÖROFİZYOLOJİSİ

Diensefalonda yer alan medial preoptik-anterior hipotalamik bölge ve dorsal hipotalamik bölge seksüel kontrol merkezidir (43). Bu bölgeler seksüel motivasyon, davranış ve performansın ana kontrol bölgeleridir (34). Bu bölgelerden kalkan uyarı medulla spinalisteki periferel kontrolün yapıldığı parasempatik merkeze (S2-4 bölgesine), buradan da pudental sinir ve nervi erigentes aracılığıyla genital bölgeye ulaşır (44).

Asetilkolin, ganglionik ileti (nikotinik reseptörler aracılığıyla) ve damar düz kası gevşemesi (muskarinik reseptörler aracılığıyla) için gereklidir. İnsan kavernoza düz kasında ve penil arter çevresinde kolinerjik reseptörlerin varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Asetilkolin, ereksiyon sırasında endotelial hücrelerden nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) vasıtasıyla nitrik oksit (NO) salınımını uyararak, dolaylı yolla da düz kasların gevşemesine yol açar (37, 42, 45-48). NO'nun korporal düz kas gevşemesinde düzenleyici rol oynadığına dair kanıt biyokimyasal, histokimyasal çalışmalar ve fizyolojik ereksiyon çalışmalarından elde edilmiştir. Organ banyosu çalışmalarında NO'nun direkt uygulanması doku relaksasyonuna, NO sentezinin veya etkisinin inhibe edilmesi de relaksasyonun inhibe olmasına neden olur (48, 49).

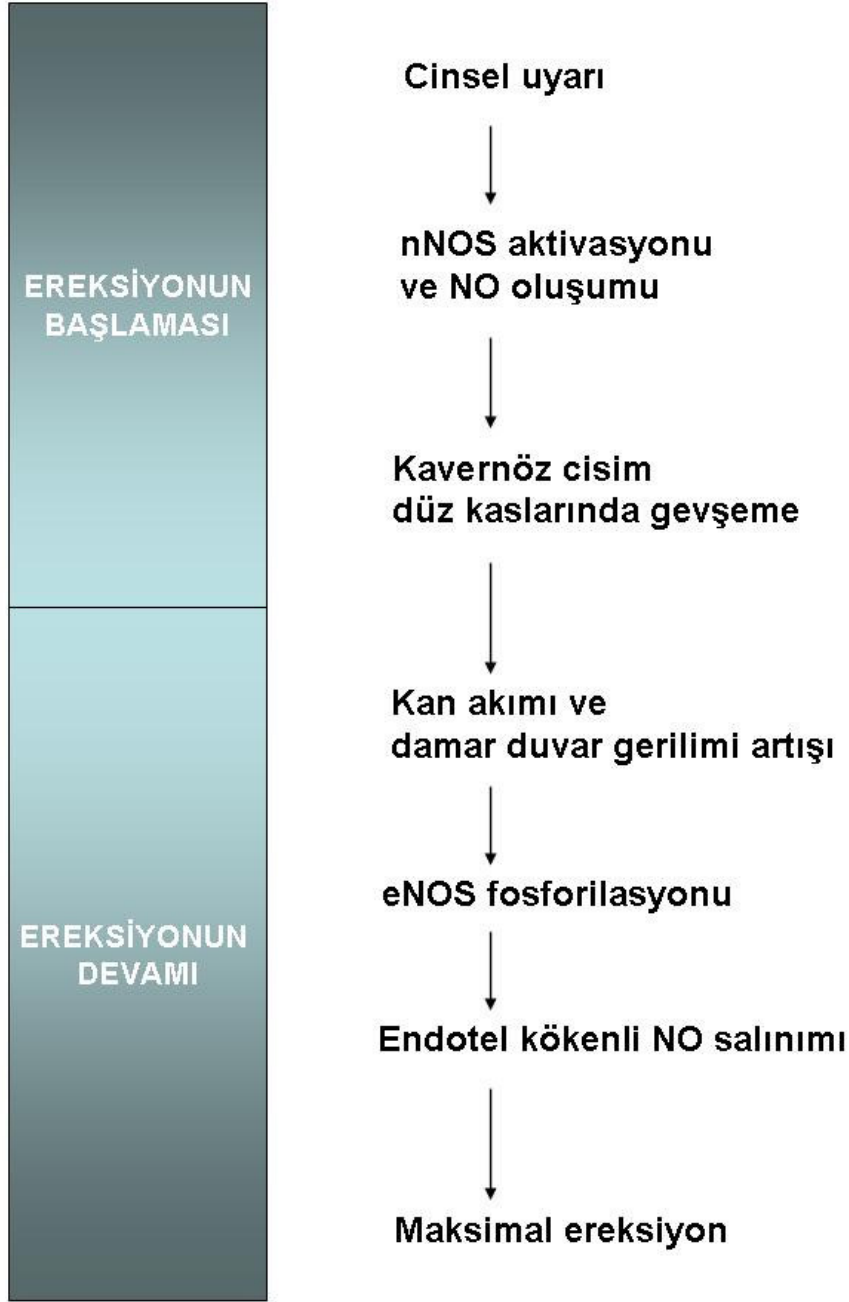
Nitrik oksit, damar endotelinde endotelial NO sentaz (eNOS) enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (37, 42, 45-48). Nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANC) sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), komşu damar ve trabeküler yapılara diffüze olur; düz kastaki guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin monofosfatı (GMP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür (4, 45, 47, 48). Oluşan cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır. Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E₁ de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturur. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A'yi aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşer (42). Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernoza düz kaslar ve intrakavernoza damarlar gevşer (42). Buna bağlı olarak kavernoza düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernoza sinüzoidlere kan dolmaya başlar ve ereksiyon oluşur (Şekil 5). Buna karşın

detümesans fazında adrenerjik aktivite (α_1 reseptörler) ve endotelin-1 düz kas tonusunu artırır. Sinüzoidal düz kas kontraksiyonu ile birlikte sinüzoidler boşalır (4). Şekil 6'da ereksiyon fizyolojisinin şematik özeti verilmiştir.



Şekil 5. Ereksiyon nörofizyolojisi.

NO/cGMP mekanizması korpus kavernozum düz kaslarının gevşemesinde ve penil ereksiyonda major rolü oynamaktadır (45, 49, 50). cGMP'nin yıkılımını engelleyen fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü sildenafilin de klinik uygulamalarda başarıyla kullanımı bu bulguları desteklemektedir. NO aktivitesinin azaldığı durumlarda ED oluşmaktadır (9, 45). Bozulmuş NO formasyonu endotel disfonksiyonu ve ED için anahtar patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır (45, 51).



Şekil 6. Ereksiyon fizyolojisi.

2.5. EREKTİL DİSFONKSİYONUN SINIFLAMASI

En yalın biçimiyle ED 3 grupta sınıflanır (1, 3):

2.5.1. Organik ED:

Damarsal, sinirsel, hormonal veya kavernoza anormallikler ya da lezyonlara bağlıdır. ED bulunan erkeklerin ortalama %78'inde psikojenik faktörlerle birlikte veya tek başına organik faktörler mevcuttur (37). Organik ED travma öyküsü yoksa, genellikle ilerleyen yaşa ve değişik hastalıklara bağlı olarak damar yatağının fonksiyonlarının bozulmasına bağlıdır (1, 3).

2.5.2. Psikojenik ED:

Fiziksel bir hasar olmadan erektil mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağlıdır. Geçmişte ED şikayetleri ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunda, psikojenik faktörlerin ED nedeni olduğu düşünülmekteydi. Ancak, tanısal yöntemlerin gelişmesi ile birlikte hastaların yalnızca %10-30'unda nedenin psikojenik olduğu saptanmıştır (1, 37).

Psikojenik ED, daha çok genç hastalarda izlenmektedir. Etkilenen hastaların ancak %10'u 50 yaşının üzerindedir. Psikojenik ED nedenleri arasında şunlar sıralanabilir: Performans anksiyetesi, başarısızlığı bekleme, eşler arasında çekiciliğin kaybı, eşler arasında iletişim bozukluğu, yetersiz cinsel bilgi (37).

2.5.3. Karma organik/psikojenik ED:

Bazı hastalarda organik ve psikojenik ED birarada bulunur. Burada etken, kronik hastalıkların hem organik ED'ye neden olurken hem de hastalığın kendisinin ve eşlik eden ED'nin hastaya getirdiği anksiyete ve ruhsal çöküntüdür (37).

2.6. EREKTİL DİSFONKSİYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için de bazı hazırlayıcı veya ED oluşmasını kolaylaştırıcı faktörler söz konusudur. Erkeklerin çoğunda ED için çok sayıda risk faktörü vardır ama bunlardan biri veya birkaçı baskın olabilir (2). Organik ED'nin prevalansını etkileyen faktörlerin çoğu kronik hastalıklar, cerrahi, travma, ilaç tedavileri, sigara ve alkol kullanımı ile ilgilidir. Diyabet, hipertansiyon,

hiperlipidemi, ateroskleroz ve böbrek yetmezliğinde ED riski artmaktadır. Tüm bu hastalıklar ve koşullar endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (3).

Yaşlanma: Gelişmiş toplumlarda yaşam süresinin belirgin uzaması doğal olarak ED'nin görülme sıklığını da yükseltmektedir. ED prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ancak yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir (52). Sinir sisteminin doğal seyir nedeniyle yaşlanması bu kişilerde kimyasal ve fonksiyonel değişmelere sebep olmaktadır (53). Ayrıca yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fiziksel problemler de kişinin cinsel aktivitesi üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Massachusetts erkek yaşlanma çalışmasında 40 yaş grubundaki kişilerde komplet ED oranı %5,1 iken 70 yaşındaki kişilerde bu oran %15 olarak bildirilmiştir (54).

Kronik hastalıklar: Hemen hemen tüm kronik hastalıklar, doğrudan sinir, damarsal veya hormonal sistemleri etkiler ya da sinüsoidal düz kaslarda mikroskopik düzeyde değişikliklere yol açar. Dolaylı olarak ise, hastanın psikososyal yapısını etkileyip anksiyete, stres ve depresyonunu arttırarak ED'ye neden olur (3).

Kronik Hipertansiyon: Gerek hipertansiyonda oluşan patofizyolojik değişikliklerin, gerekse tedavi amacıyla alınan antihipertansiflerin çeşitli mekanizmalarla hastanın erektil fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların, libido azalması, prolaktin yükselmesi veya santral sinir sistemi depresyonu yaparak ED'ye yol açtıkları düşünülmektedir (37).

Diyabetes Mellitus: Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda ED oranı %35-75 arasında bildirilmektedir (30, 54-57). Etiyolojisi multi-faktöriyeldir (30, 49, 56, 58). Damarsal, nörolojik ve farmakolojik faktörler ED oluşmasına neden olabilir (59). ED olan hastalarda ED'si olmayanlara göre periferik nöropati, mikroangiopati ve arteriyel yetmezlik insidansı daha yüksektir (56, 59). Ayrıca diyabetik hastalarda hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi ED'ye sebep olabilecek birçok eşlik eden hastalık daha sık görülür (59). Diyabetik erkek hastalarda ED'nin patofizyolojisinde penil otonomik nöropatinin rolü olduğu birçok indirekt klinik gözlem ve laboratuvar çalışmalarında

gösterilmiştir. Diyabetik erkeklerde periferal nöropati varsa sıklıkla ED gözlenir (56). DM olup periferal nöropatisi olan erkeklerde, periferal nöropatisi olmayan diyabetli erkeklere göre ED insidansı önemli ölçüde yüksektir (59, 60). Bununla beraber, ED otonomik nöropatinin en sık karşılaşılan belirtilerinden biridir. Prospektif çalışmalar ED'nin gelişiminde nöropatinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (56).

DM, kan şekerinin regülasyonuna ve süresine bağlı olarak artmış mikro ve makroanjyopati ile birliktedir. DM ve sigara içimi, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi major aterojenik risk faktörlerinin birlikteliği bulunabilir ve endotel fonksiyonlarında değişikliklere neden olurlar (5, 8, 61-67). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu, non-diyabetik bireylere göre daha sık ve daha erken dönemde görülmektedir. Komplike olmamış diyabetik hastalarda, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda bile endotel bağımlı damar genişlemesinin bozulduğu gösterilmiştir (66, 68).

Kronik renal yetmezlik: Bu gruptaki hastalarda ED oranı % 40-60 olarak bildirilmiştir (69). ED, diyaliz öncesi veya diyaliz başladıktan sonraki dönemde ortaya çıkabilir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliği bu hastalarda etken olarak düşünülmektedir (69).

Nörolojik hastalıklar: Serebrovasküler olaylar, beyin ve spinal kord tümörleri, epilepsi, multipl skleroz, Parkinson gibi hastalıklarda sıklıkla ED görülmektedir. Serebrovasküler olaylar sonrası %86, multipl sklerozlu hastalarda %71 oranında ED görüldüğü bildirilmiştir (37).

Hormonal nedenler: Tüm organik ED olguları içinde endokrinolojik nedenler %3-6'lık kısmı oluşturmaktadır (70). Hipertiroidizm, artmış prolaktin seviyesi ve hızlanan ateroskleroz da sekonder hipogonadizme neden olur. Hipogonadizm, yaklaşık %10 erkekte ED'ye sebep olmaktadır (37).

Diğer Kronik hastalıklar: Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda ED oranı %50 olarak bildirilmektedir (71). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bildirilen

oran ise %30'dur (72). Ayrıca beslenme bozukluğuna yol açan hastalıklar, lösemi, anemi ve diğer kronik hastalık süreçlerinde de ED görülebilmektedir.

Travma : Şiddetli pelvik travma geçiren erkeklerde, ED gelişme riski yüksektir (73). Prostatik üretra rüptür onarımlarını takiben %54 oranında ED görülmektedir (37).

Cerrahi Girişimler: Sinir sisteminde yaralanmaya yol açan ya da penisin kan akımını engelleyen cerrahi yaklaşımlar iatrojenik ED'ye sebep olurlar. Suprasakral spinal kord yaralanmalarda %5-8 oranında, sakral veya infrasakral lezyonlarda ise %60-80 oranında ED görülür (74). Aorta-femoral by-pass sonrası %30'lara varan oranlarda ED olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (37). Sinir koruyucu radikal prostatektomilerden sonra %15-57 ve sinir korunmayanlarda %74 oranında ED bildirilmiştir (75, 76). Transüretal prostat rezeksiyonu sonrası % 4-12 ve internal optik üretrotomi sonrası %2 hastada ED geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (37, 77).

İlaçlar: İlaçlara bağlı ED insidansı %25 civarındadır. ED'ye neden olduğu bilinen ilaçlar arasında antihipertansifler, diüretikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, hormonal ilaçlar, H2 antagonistleri bulunmaktadır (3, 37).

Sigara: Sigara kullanımı ED için bir risk oluşturmaktadır (64). Sigara içme, endotelde oluşturduğu hasar nedeniyle düz kas relaksasyonunu inhibe etmektedir. ED, sigara içenlerde 2 kat daha fazla görülmektedir. Daha önce sigara içip bırakmış kişilerde ED prevalansı hiç sigara içmemiş olanlara yakındır ve sigaranın bırakılması ile ED gerilemektedir (64).

Alkol: Kullanım süresi ve miktarı ile değişmekle beraber uzun süreli kullanımı intrapenil sinir iletimi mekanizmasına zarar verdiği düşünölmektedir. Ayrıca alkol tüketimi sonucunda karaciğer yetmezliğine ikincil olarak artan östrojen düzeyi de ED riskini arttırır (37).

2.7. EREKTİL DİSFONKSİYON ve ENDOTELYAL DİSFONKSİYON İLİŞKİSİ

Erektıl fizyoloji ve ED patogenezi üzerine yapılan araştırmalar, ED'nin öncelikle damarsal orijinli bir hastalık olduğunu kanıtlamaktadır. ED insidansı DM, kalp-damar hastalıkları ve hiperkolesterolemide belirgin olarak artmaktadır (9, 78). Bu hasta gruplarında endotelin fonksiyonel bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan endotelyal disfonksiyon, ED oluşumunda önemli rol oynamaktadır (79). Damarların duvarını döşeyen endotel, nonadrenerjik-nonkolinerjik vazodilatatör nörotransmitter olan NO'nun primer kaynağı olup damar duvarının fonksiyonunu düzenler. Endotel disfonksiyonu, damar düz kasında kasılma ve gevşeme yapan faktörler arasındaki dengenin bozulmasıdır. Bu denge üzerine çok sayıda faktör etki ediyor olmakla birlikte, endotel fonksiyon ve disfonksiyonunda anahtar rolü olan en önemli mediatör endotelyal NO'dur (80). Hücrenel düzeyde endotelyal disfonksiyon, azalmış NO biyoaktivitesi ile sonuçlanır (81). NO sadece vazomotor tonusun kontrolüne katılmakla kalmayıp, vasküler hemostaz, nöronal ve immunolojik fonksiyonların düzenlenmesinde de görev alır. Endotel disfonksiyonu ve erektil disfonksiyonda anahtar patofizyoloji bozulmuş NO formasyonudur (67, 82). Azalmış vazodilatasyonla kendini gösteren endotelyal disfonksiyon ateroskleroz gelişimine öncülük eder.

Damar endoteli, arteriyel ve venöz sistem arasında yalnızca pasif bir bariyer olarak kalmayıp, aynı zamanda damar tonusunu ayarlama ve humoral, nöral ve mekanik uyarılara cevap olarak meydana gelen kan akımı değişimlerini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Bu görevleri, endotel altında bulunan kasılma ve gevşeme yeteneğine sahip damarsal düz kaslar yolu ile yapmaktadır. Endotel; kimyasal, hormonal ve hemodinamik değişiklikler ile oluşan kan akımı artışı ve bunun sonucu damar çeperlerinde oluşan gerilmeye (shear stres) damar düz kaslarının tonusunu ayarlayan mediatörler salgılayarak yanıt verir. Endotelin lokal hemodinamik değişikliklere verdiği bu cevabın bozulması endotelyal disfonksiyon olarak tanımlanır (79). Aslında endotelyal disfonksiyon bozulmuş antikoagülasyon ve antiinflamatuvar aktivite, azalmış damar büyüme modülasyonu ve damarsal yeniden yapılanmanın bozulması gibi pek çok patolojik durumu da içermektedir. Buna rağmen literatürde endotelyal disfonksiyon terimi, NO bioaktivitesinin azalması sonucunda, endotele bağlı

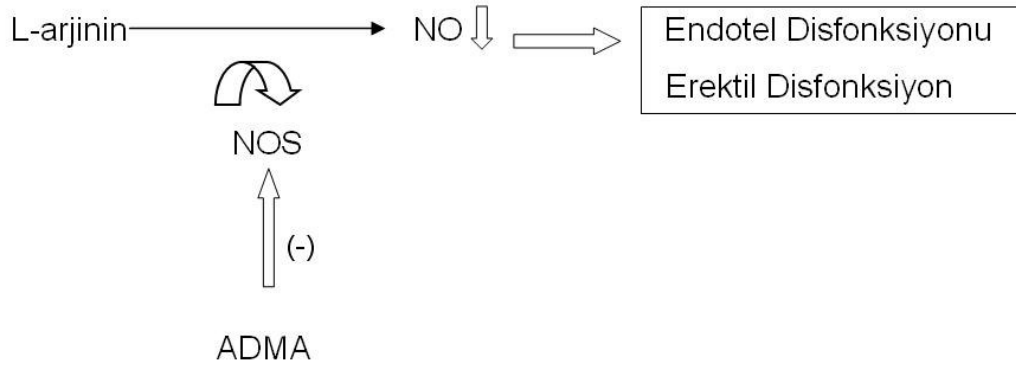
damar düz kası gevşeme yeteneğinin azalması antitesini tanımlamak için kullanılmaktadır.

Penis, damarsal yapıdan zengin bir organ olup, penil ereksiyon büyük oranda damarsal bir olaydır. Kavernöz cisimler, üzeri damar endoteli ile döşeli birbiriyle bağlantılı düz kas ağından oluşur. Aynı zamanda endotel ve altındaki düz kas yapısı penil tūmesans sırasında kavernöz cisimleri besleyen helisin arterlerde de bulunur. Penisin damarsal anatomisindeki patolojik değişimler ED'ye neden olmaktadır. Ereksiyonda cinsel uyarı ile birlikte NO yolu aktive olur ve hem penisin damarsal endotelinden hem de otonomik sinir uçlarından NO salınımı gerçekleşir. NO guanil siklazı aktive eder ve cGMP konsantrasyonunu artırır. Artan cGMP penisin arteriyel düz kaslarında gevşemeye neden olarak penil kan akımının artmasını sağlar. Ek olarak, cGMP trabeküler düz kasları da gevşeterek sinüzoidlerin genişlemesine, penisin uzayıp genişlemesine ve subtunikal venüllerin basıya uğramasına neden olur. Net sonuç penil venöz drenajın tam tıkanması ve kanın kavernöz cisimler içinde hapsolmesidir.

Düz kas gevşemesinde bir aracı olan NO, endotel fonksiyonu ve disfonksiyonunda en önemli mediatördür. Penil ereksiyon fizyolojisi ve patofizyolojisinde NO'ya bağlı düz kas gevşemesinin de önemli rolü kesinlik kazanmıştır. Bu nedenle azalmış NO oluşumunun hem endotelial disfonksiyonu hem de erektil disfonksiyonda anahtar mekanizma olduğu düşünölmektedir (9, 67).

2.8. ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN ve ENDOTELYAL DİSFONKSİYON

Nitrik oksit, damar endotelinde NO sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (37, 42, 45-48). Dolayısıyla azalmış NOS fonksiyonu yetersiz NO üretimi ile sonuçlanacaktır. Endotel hücrelerindeki metilli arjinin rezidülerinin katabolizması sonucunda oluşan, endojen bir ürün olan ADMA'nın NOS'u kompetitif olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (Şekil 7). Bunun sonucu olarak endotelden salgılanan NO'nun ve endotele bağlı vazodilatasyonun azaldığı saptanmıştır (79).



Şekil 7. Endotel disfonksiyonu ve ED patofizyolojisinde ADMA'nın rolü.

ADMA'nın birçok organik damar hastalığında, endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). Ayrıca erektil disfonksiyonla ilişkili ateroskleroz, hipertansiyon, DM, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı gibi pek çok durumda da ADMA plazma seviyelerinin artmış olduğu gözlenmiştir (67). Sağlıklı bireylerde serum ADMA düzeyleri 0.5-1µM/L arasındadır. Kalp damar hastalığı risk faktörleri bulunanlarda plazma seviyelerinin tipik olarak iki katına çıktığı bildirilmiştir (84). Hiperkolesterolemisi olan hastalarda brakial arterin akıma bağlı genişlemesinin azalmış, ADMA düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır ki, bu bulgu endojen NOS inhibitörü olan ADMA'nın endotel disfonksiyona neden olduğunu düşündürmektedir (85). Sağlıklı gönüllülerde ADMA'nın arteriyel enjeksiyonu ile önkol kan akımında belirgin azalma saptanmıştır (86). Bu gözlemler ADMA'nın yalnızca endotel disfonksiyonun bir belirteci değil, aynı zamanda endotel disfonksiyonun nedeni olduğunu göstermektedir. NO yolunu inhibe ederek endotel disfonksiyonuna neden olan ADMA'nın, aynı mekanizma ile penil NO sentezini de inhibe ettiği ve ED'ye neden olduğu hipotezi öne sürülmektedir (67). ED'si bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda, eşlik eden kalp damar hastalığı ve koroner arter endotel disfonksiyonu bulunan gruplarda, ADMA düzeylerinin anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır (87-89). Bu bulgular ED'li hastalarda ADMA düzeyi taramasının altta yatan kalp damar hastalıklarını belirlemede yardımcı olabileceği görüşünü

doğurmuştur. Ayrıca bu çalışmalar endotelial disfonksiyonun sistemik bir bozukluk olduğunu ve artmış ADMA düzeyleri ile saptanabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır. Literatür taramasında ADMA düzeylerinin penil Doppler ultrasonografi bulguları ile karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır.

2.9. ANA KAROTİD ARTERLERİN İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI

B-mod ultrasonografi ile ana karotid arterler (AKA)'in intima-media kalınlığı (İMK) ölçümü erken dönem jeneralize aterosklerozun non-invaziv ve tekrarlanabilir bir belirteci olup kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (90, 91). AKA'in İMK kalınlığı artışının, aynı zamanda klinik olarak kalp damar hastalığı bulunmayan ancak aterosklerozun risk faktörlerini taşıyan bireylerde de artmış olduğu saptanmıştır (12, 92, 93). Akut miyokard enfarktüsü geçirme riskinin artmış İMK ve eşlik eden karotid arter plakları ile üç kat arttığı bildirilmiştir (94). Aynı çalışmada her 0.11 mm'lik artışın miyokard enfarktüsü geçirme riskini %11 arttırdığı belirtilmektedir (94). Rotterdam çalışmasında, 0.89 mm'den fazla olan AKA İMK'nın, alt ekstremita aterosklerozu ile ilişkili olduğu ve karotid İMK artışının jeneralize aterosklerozun habercisi olduğu sonucuna varılmıştır (95). Genç erişkinler üzerinde yapılan prospektif çalışmada, artmış karotid İMK'nın ileride gelişecek olan koroner arter kalsifikasyonları ve kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkili olduğu ve İMK ölçümlerinin erken aterosklerotik değişimleri saptayabildiği bildirilmiştir (96). Pek çok yayında karotid arterlerin İMK ölçümünün ateroskleroz derecesini belirlemede kullanılacak referans metod olduğu belirtilmekte olup günümüzde de radyolojik ve klinik çalışmalarda geniş çapta kullanılmaktadır (90-94).

Penil ereksiyon büyük oranda damarsal bir olaydır. Dolayısıyla aterosklerozun ED'ye neden olabileceği öngörülebilir. ED'nin, karotid arterlerin aterosklerozu ve artmış İMK ile olan ilişkisini kanıtlayan yayınlar bulunmaktadır (10, 11, 97). Hatta, klinik olarak aterosklerotik damar hastalığı ve ateroskleroz için risk faktörü bulunmayan hastalarda, 1mm üzerindeki İMK değerlerinin, IIEF skorlaması ile değerlendirilen ED derecesi ile orantılı olduğu bildirilmiştir (10). Bu veriler aynı zamanda ED'nin sistemik aterosklerozun erken klinik bir göstergesi olduğunu ve ED saptanan hastaların kalp damar hastalıklarının risk faktörleri yönünden taranmaları gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu hastalarda

ED, klinik olarak saptanmamış ve gelecekte akut damarsal olaylara neden olabilecek damar hasarının tek klinik göstergesi olabilir. Bilinen kalp ve damar hastalıkları risklerine sahip ED'li hastalarda ise İMK ölçümü ile damar hasarının morfolojik olarak gösterilmesi, bu hasta gruplarında akut kalp damar hastalıklarını önlemek adına daha agresif tedavilerin kullanımı için klinisyenleri yönlendirebilir.

2.10. BRAKİAL ARTERİN AKIMA BAĞLI GENİŞLEME TESTİ

Endotel, akan kan ile damar duvarı arasında yalnızca bir bariyer olmayıp aynı zamanda otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan yaklaşık 1.8 kg ağırlığında, 700 m² yüzey genişliğine sahip büyük bir organdır. Kalp ve damar biyolojisindeki üç ana gelişme, endotel fonksiyonunun belirlenmesine gereksinim doğurmuştur. Birinci olarak, endotel fonksiyon bozukluğu kalp ve damar hastalıklarının risk faktörleri ve klinik damar hastalıkları ile yakından ilişkilidir. İkinci olarak, statinler, angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri gibi endotel fonksiyonunu düzenleyen ilaçların kalp ve damar hastalıkları üzerine olumlu etkileri tanımlanmıştır. Takiben, erken farmakolojik ajanların semptomu olmayan ancak risk altındaki hasta gruplarında kullanımı gündeme gelmiş ve bu amaçla endotelial fonksiyonu değerlendirme kapasitesine sahip testlere ilgi artmıştır. Son olarak, endotelial fonksiyonunu saptadığı öne sürülen çeşitli biyokimyasal belirteçler ve ölçüm yöntemleri tanımlanmıştır. Bunlar içinde ultrasonografi ile brakial arterin akıma bağı genişleme testi öne çıkmakta ve çalışmalarda endotelial fonksiyonu tanımlamak için kullanılmaktadır (98).

Endotel, kimyasal ve mekanik uyarılara değişik moleküller salgılayarak yanıt verir. Bunlardan en önemlisi NO'dur. NO salınımı hipoksi, asetilkolin, bradikinin, serotonin ve artmış kan akımına bağı artan damar duvar gerilimi gibi değişik faktörler tarafından meydana gelmektedir. NO'nun, damarda genişleme, damar duvarında kasılmaya neden olan faktörlerde inhibisyon yapma, damar düz kas proliferasyonu, inflamatuvar hücre organizasyonu, lökosit adezyonu, platelet agregasyonu ve doku faktörü üretimini başlatma gibi çeşitli görevleri vardır. Bu görevlerin yerine getirilebilmesi için sağlam bir endotele ihtiyaç duyulur. Endoteli soyulmuş damarlarda asetilkolin ve damar duvarı gerilimi gibi NO salınımı yaptıran uyarıcılara yanıt kaybolur, ancak eksojen nitratlara ve sodyum

nitropruside yanıt devam eder (99). Bu nedenle NO salınımını sağlayan faktörlere verilen damar genişlemesi yanıtı endotel bağımlı genişleme, eksojen nitratlara verilen genişleme yanıtı ise endotelden bağımsız genişleme olarak tanımlanır. Endotel bağımlı genişlemenin normal olması, intakt veya normal endotel, dolayısıyla normal NO biyoaktivitesi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

Bozulmuş endotel bağımlı genişlemenin kalp ve damar hastalıklarının risk faktörleriyle yakın ilişkisi daha önce tanımlanmıştır (98). Daha da önemlisi periferik arterlerde saptanan bozulmuş endotelyal fonksiyonun, koroner arterlerdeki disfonksiyon ve anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (100-102). Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı bulunmayan ancak koroner endotelyal disfonksiyonu saptanan hastaların, gelecekte miyokard infarktüsü ve kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle endotelyal disfonksiyon, prelinik damarsal hastalıkların bir belirteci olarak kabul edilmekte ve erken tedavilerden fayda görecektir hasta gruplarını belirlemektedir. Endotelyal fonksiyonu belirlemeye yönelik adımlar geçerli ve tekrarlanabilir bir inceleme yöntemine ihtiyaç doğurmuştur.

Günümüze kadar bu amaç doğrultusunda farklı yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin, anjiyografik olarak koroner arterlerin asetilkoline yanıtı, brakial artere NO salınımı yaptıran ajan infüzyonları gibi yöntemler ile endotelyal fonksiyon değerlendirilmesi denenmiştir. Her ne kadar bu yöntemler yeterli geçerliliğe sahip olsa da invaziv doğaları nedeniyle klinik uygulamalara geçememiştir (103, 104). Geliştirilen bu yöntemler arasında en yaygın olarak kullanılan teknik ultrasonografi ile brakial arterin akıma bağlı genişleme (ABG) testidir.

Brakial arterin ABG'si ilk olarak Anderson ve Mark tarafından 1989'da tanımlanmış ve 1990'ların başından itibaren klinik araştırmalarda kullanılmıştır (105). İskemi ile distal damar yatağında otoregülatuar mekanizma ile genişleme oluşur. İskeminin ortadan kalkması ile birlikte genişlemiş ve direnci artmış damar yatağına uyum sağlamak amacıyla, brakial arter kan akımında artış ile oluşan reaktif hiperemi meydana gelir. İskemi, kola yerleştirilen ve arteriyel akımı kesecek kadar şişirilen manşon yardımı ile yapılır. Manşon indirildikten sonra, distal damar yatağındaki genişleme nedeniyle brakial arter kan akımı artar, artan kan akımı damar duvar gerilimini artırır ve bu brakial arterin

genişlemesi ile sonuçlanır. ABG'nin mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da büyük oranda endotelden salınan NO'ya bağlı olduğuna inanılmaktadır. NO'yu sentezleyen NOS'un inhibisyonu ile ABG'nin %70 azaldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla NO'nun ABG'nin %70'inden sorumlu olduğu, gerisinin prostasiklinlere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (106, 107). Ayrıca genetik olarak endotelyal NOS'u bulunmayan farelerde damar duvar gerilimi ile damarda genişleme yanıtı alınabilmektedir. Bu damarlarda oluşan genişleme indometazin ile inhibe edildiğinden oluşan ABG'nin endotelden köken alan prostanoidlere bağlı olduğu düşünülmüştür (107). Görüldüğü gibi ABG'nin fizyolojisi henüz tam olarak çözülmemiştir. Sağlıklı arterlerde bu testte brakial arter akımı 5-6 kat artarken, arter çapında da %10'un üzerinde bir artış meydana gelir. Bozulmuş NO aktivitesine sahip hastalarda, dolayısıyla endotelyal disfonksiyonu olanlarda, ABG yanıtı azalır, hatta bazı hastalarda vazokonstrüksiyon yanıtı görülebilir (106).

İnceleme, yüksek frekanslı problarla (7.0-13.0 MHz), antekübital fossanın 5-10 cm proksimalindeki brakial arter segmentinden elde edilen longitudinal görüntüler üzerinden yapılır. Hastalar 10-15 dakikalık dinlenme ardından, ısı kontrollü odada, supin pozisyonda incelemeye alınır. Hastalar sekiz saatlik açlık sonrasında incelemeye gelmeli ve inceleme öncesinde kahve, sigara gibi ABG'yi etkileyecek ürünler tüketmemelidir. Benzer şekilde hastaların kullandıkları çeşitli ilaçlar da ABG'yi etkileyebilir. Ancak inceleme öncesinde uzun süreli ilaç kısıtlaması etik olmayacağından, sadece vazoaaktif etkisi bulunan ilaçların birkaç yarılanma ömrü süresince kesilmesi önerilmektedir (107). Bunun yanında, nitrat içermeyen ilaçların ABG üzerine belirgin etkisi olmadığını belirten kanıtlar da bulunmaktadır (16).

İnceleme, brakial arterin belirlenen segmentinden bazal çap ölçümü ile başlar. Daha sonra alınacak görüntülerin aynı brakial arter segmentinden olması için, komşu damar yapıları, fasiyal planlar gibi anatomik işaretler belirlenmeli, hatta cilde probun yerleşimini gösteren işaretler konmalıdır. Bazal görüntüler dahil tüm görüntüler elektrokardiogram (EKG) eşliğinde, diastol sonunda ve büyütülerek (8xzoom) alınmalıdır. Ardından, kola yerleştirilen manşon 200 mm Hg basınca ya da sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine şişirilerek brakial arter akımı beş dakika boyunca kesilir. Manşon indirildikten sonra ABG'yi saptamak için seçilen brakial arter segmentinden çap ölçümleri

tekrarlanır. Yapılan çalışmalar en fazla genişlemenin yaklaşık 60. sn'de olduğunu belirtmektedir (107). Literatürde ABG'nin kaçınıcı saniyede ölçülmesi gerektiği konusunda fikir birliği bulunmasa da bu aralık 30 ile 90. saniyeler arasında değişmekte ve çoğunlukla 60. saniyeyi içermektedir (14). Çap ölçümü için, damarın proba yakın ve uzak tarafındaki lümen-intima arayüzlerinin görülmesi gerekir ki bu en iyi longitudinal görüntülerde ortaya çıkar. Lümen-intima arayüzleri belirlendikten sonra gerek manuel olarak gerekse bilgisayar programları ile çap ölçümü gerçekleştirilir. Ölçümün güvenilirliğini ve değişkenliği azaltmak için tek bir ölçümden çok, aynı segmentten birkaç ölçüm yapılması ve varsa bu amaç için geliştirilmiş yazılımların (edge-detecting software) kullanılması önerilmektedir. Literatürde, damarın kesitsel görüntüleri üzerinden yapılan çap ve alan ölçümlerinin, longitudinal planda yapılan ölçümlere göre daha duyarlı olduğunu bildiren yayınlar vardır (108). Buna rağmen damarın kesitsel görüntülemesinin bazı olumsuz yanları bulunmaktadır. Kesitsel görüntülemede proba yakın ve uzak damar duvarı arasındaki mesafe tek noktadan ölçülebilmektedir. Ayrıca kesit damara tam dik olarak alınmazsa lümen olduğundan daha geniş görünecektir. Kesitsel görüntülemenin bir başka dezavantajı da, artefaktlar nedeniyle, özellikle proba yakın damar duvarında, lümen-intima arayüzünün longitudinal planda elde edilen görüntüler kadar net olmamasıdır. Bu nedenlerle günümüzde ABG testi için daha çok longitudinal planda elde edilen görüntüler kullanılmaktadır (107). Görüntüler üzerinden yapılan değerlendirme sonrasında ABG, manşon indirilmesi ardından ölçülen en geniş damar çapının, bazal damar çapına yüzde oranı olarak ifade edilir.

Nitrata bağlı genişleme (NBG) için, hastalar brakial arterin bazal koşullara geri dönmesi amacıyla 5-10 dakika dinlendirilir. Dinlenme ardından 5 mg dilaltı nitrat verilip üç dakika beklenir ve brakial arterin çap ölçümü tekrarlanır. Klinik olarak belirgin bradikardisi ve hipotansiyonu bulunanlara nitrat verilmemelidir. NBG, en fazla genişlemenin olduğu üçüncü dakikada ölçülen damar çapının bazal damar çapına yüzde oranı olarak ifade edilir. Pek çok çalışmada hastalık durumlarının NBG'ye az etkisi olduğu bildirilse de kalp ve damar hastalıkları risk faktörlerinin bu yanıtı bozduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (109, 110).

Her ne kadar brakial arter ABG, endotelyal fonksiyonu belirlemede kullanılan non-invaziv bir yöntem olsa da teknik ve hastaya bağlı bazı kısıtlamaları olması ve endotelyal fonksiyonu ölçümü için altın standart bir yöntem bulunmaması,

testin klinik bir tarama yöntemi olarak yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Teknik olarak brakial arter çapını ölçmek güç olabilir. Brakial arter üç-beş mm çapında olup, normal %10-20'lik ABG yanıtına sahip arterlerde bile genişleme 0.5-1.0 mm gibi küçük rakamlarla ifade edilir. Bu küçük değer magnifiye görüntülerde bile ancak birkaç piksele denk gelmektedir (108). Böylesine küçük rakamlar söz konusu olduğunda, özellikle uygulayıcılar arasında ölçüm farklılıkları gündeme gelecektir. Bazal çap değişimi göz önüne alınarak bildirilen, uygulayıcılar arası değişkenlik oranları %5'ten küçük olsa da değişim % olarak ifade edildiğinde değişkenlik belirgin olarak artmaktadır (98). Görüntü planında meydana gelen ufak değişiklikler, probun artere yanlış hizalanması ve manşon dilatasyonu sonrası arterin hareketi küçük çap değişimlerini maskeleyebilir ya da saptanmasını güçleştirebilir. Her ne kadar basit bir inceleme gibi görünse de brakial arter ABG testi uygulamasının görüldüğünden daha zor olduğu, uygulayıcıların belli bir eğitim sürecinden geçmeleri gerektiği ve kullanılan ekipmanın belli standartlara sahip olması gerektiği belirtilmektedir (107).

İnceleme sırasında prob arterin üzerindeki yumuşak dokuya, dolayısıyla artere bir miktar bası yapacaktır. Bu durum brakial arterin silindirik yapısını bozacak ve her iki yana doğru yaylanmasına neden olacaktır. Dolayısıyla longitudinal planda tek boyutta yapılan çap ölçümünün gerçek çaptan daha düşük olacağı öne sürülebilir. Hele ki brakial arter ABG testinde birden fazla ölçüm yapıldığı ve her ölçümde prob basısının farklı güçlerde olduğu varsayılırsa bu artefakt daha da önem kazanır. Bu nedenle prob basısı mümkün olduğunca az yapılmalıdır. Kesitsel görüntüler üzerinden yapılan değerlendirmelerin bu problemi önlediğini bildirilmiştir (108).

Bir başka problem görüntülerin alınma zamanıdır. Birçok yazar manşon dilatasyonundan sonra 60. sn'de görüntü alınmasında hemfikirdir ancak Bressler ve ark.'ları, en geniş damar çapına ulaşmanın ortalama 81. sn'de olduğunu ve 40-140 sn'ler arasında değişkenlik gösterdiğini bildirmişlerdir (111). Artmış kan akımına verilen genişleme yanıtının, böyle geniş zaman aralığına sahip olması, uygulanan tekniğin, gerçek (en geniş damar çapı) ABG'yi saptamada başarısız olmasına neden olabilir.

Hastaya bağlı bazı nedenler de testin uygulanabilirliğini kısıtlayabilir. Özellikle obez hastalarda ultrason sinyalinin atenüasyonunun fazla olması nedeniyle, özellikle proba yakın damar duvarında lümen-intima arayüzü belirgin

olmayabilir. İnceleme öncesinde gereken açılığa; sigara, kahve gibi ABG'yi etkileyen ürünlere yönelik kısıtlamaya uymayan hastalarda testin güvenilirliği düşer.

Teknik ve hastaya bağlı bazı kısıtlamaları olmasına rağmen, brakial arterin ABG testinin, endotelial fonksiyonun fizyolojik bir parametresi olduğu kabul edilmekte ve klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.11. PENİL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

ED'li hastalarda, etiyolojiye yönelik olarak, arteriyel veya venookluziv kökeni ayırmaya genellikle ihtiyaç duyulmaktadır. PDUS altta yatan damarsal kökeni belirlemek için klinik uygulamalarda tanımlandığı 1985 yılından beri sıklıkla kullanılan minimal invaziv bir inceleme yöntemidir (23). O zamandan bu yana ultrasonografi teknolojisindeki gelişmelerle birlikte PDUS'un tanısal değeri artmıştır. Ancak sildenafilin kullanıma girmesinden bu yana öncelikle ilaç tedavisi denenmekte, eğer ilaca yanıt alınamazsa ileri inceleme için PDUS kullanılmaktadır. Sildenafil yanıt verenler gerekli tedaviyi zaten almış olduklarından PDUS'ye gerek kalmamakta ve bu uygulama günümüzde PDUS istemini azaltmaktadır.

İncelemeye başlanmadan önce hasta priapizm riskine karşı uyarılarak olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmektedir. PDUS yapılan hastalarda intrakavernöz ajana bağlı priapizm oranının %11'lere ulaştığını bildiren yayınlar vardır (112, 113). Farmakolojik uyarı için değişik intrakavernöz ajanlar ya da bunların kombinasyonları kullanılmaktadır (114). Yurtdışında reseptör bağımlı düz kas gevşemesine neden olan prostaglandin E1, 10-20 mg dozunda uygulanmaktadır. Ülkemizde bulunmayan bu ajan yerine düz kas gevşetici etkisi olan 50-60 mg papaverin hidroklorür kullanılmaktadır. İnceleme hastanın konsantrasyonunu sağlamasını kolaylaştırmak için izole, sessiz ve yarı karanlık odalarda yapılmalıdır. Optimum ereksiyonu sağlamak amacıyla intrakavernöz ajana ek olarak inceleme öncesinde ve inceleme aralarında hastalara görsel uyarı uygulanmakta ve bu sırada hastalardan dokunarak uyaran uygulamaları istenmektedir.

İnceleme için yüksek frekanslı (7.5-12 MHz), lineer problar kullanılmaktadır. Penil arterlerin anatomik ve patolojik varyasyonları bulunduğu alanlarda yapılan ölçümlerde farklı hemodinamik parametreler elde edilebilir. Bu nedenle güvenilir bir değerlendirme için prob longitudinal planda penis köküne yerleştirilerek, kavernöz arterin kavernöz cisime girdiği proksimal segmentten ölçümler yapılmalıdır (115). İnceleme intrakavernöz ajan enjeksiyonundan 3-4 dakika sonra başlar; 5., 10. ve 20. dakikalarda kavernöz arterden spektral akım örneklemeleri yapılır. Doğru hız değerleri elde etmek için Doppler açısının 30-60°ler arasında olmasına özellikle dikkat edilmelidir. İncelemenin için toplam 20 dakikanın yeterli olduğu bildirilmiştir (115).

Akselerasyon zamanı parametresi ilk olarak Mellinger ve ark.'ları tarafından tanımlanmış olup genel olarak uzamış akselerasyon zamanının ve düşük pik sistolik hız değerlerinin arteriyel yetmezlik ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (116). Speel ve ark.'ları akselerasyon zamanı ölçümünün aterosklerozun göstergesi olan intima-media kalınlığı ile korelasyon gösterdiğini ve akselerasyon zamanının kavernöz arter yanıtlarını değerlendirmede en değerli parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Aynı çalışmada, akselerasyon zamanı sınır değeri 100 milisaniye kabul edildiğinde bu değer üzerindeki akselerasyon zamanlarının aterosklerotik ED'yi tanımlamada yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak geçerliliğinin düşük olması akselerasyon zamanı parametresinin rutin klinik uygulamalarda kullanımını sınırlamaktadır (11).

2.11.1 Arteriyel yetmezlik

Intrakavernöz ajan enjeksiyonunu takiben renkli Doppler ultrasonografi ile her iki kavernöz arter ve süperfisyal dorsal arterler görüntülenebilir. Damarlardaki çapraz bağlantılar, duplikasyonlar, stenozlar gibi varyasyonlar ya da anomaliler saptanabilir. Hem ED'li hem de normal olgularda, kavernöz arterlerin pik sistolik hız değerlerinin, arterin proksimal ve distalinden yapılan ölçümlerde belirgin farklılık gösterdiği bildirilmiştir (117). Bu nedenle hemodinamik parametrelerin ölçümü için prob penis köküne yerleştirilmeli ve kavernöz arterin spektral akım formları penise girdiği proksimal kesimden yapılmalıdır.

Farmakolojik uyarıyı takiben akımda zamana bağlı değişimler meydana gelir. Karakteristik olarak artan sertleşme ile beraber erken tümesensta sistolik ve diastolik akımlarda artış izlenir. Sertleşmenin devamı ve venöz oklüzyonun

oluşmasıyla sistolik ve diastolik akımlarda azalma ve sonunda diastolik akımda ters yöne akış saptanır (118). Tam sertleşmenin gerçekleştiği dönemde, detümesenstan önce, sistolik akım hızlarında belirgin azalma izlenebilir. Bu dönemde kavernoöz arterde akımın izlenmemesinin, işlemin bir komplikasyonu olan priapizm gelişimi açısından yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (112, 119). Sertleşmenin tam olduğu ancak kavernoöz arter akımının bulunmadığı hastalar gecikmeye fırsat vermeden priapizm yönünden gözlenmeli ve gerekirse tedavi edilmelidirler.

Pik sistolik hız (PSH) için kabul edilen normal sınır değerleri 25-35 cm/sn'dir. Yeterli farmakolojik uyarı sonrasında elde edilen hız değerlerinde 35 cm/sn ve üzerindeki PSH değerleri penil arteriyel akımın yeterli olduğunu; 25 cm/sn ve altındaki PSH değerleri ise arteriyel yetmezlik bulunduğunu göstermektedir. Ara değerler tanısız olarak duyarlı değildir (120).

2.11.2 Venooklüziv yetmezlik

Aslında venooklüziv yetmezlik için altın standart tanı yöntemi kavernoözografidir (121). Ancak günümüzde bu inceleme yalnızca pozitif PDUS sonrasında eğer cerrahi veya endovasküler tedavi planlanıyorsa kullanılmaktadır (122, 123).

Farmakolojik uyarı ve gelişen tūmesens ile birlikte peniste zamana bağlı hemodinamik değişiklikler oluşur. Ereksiyonun erken döneminde PSH ve end-diastolik hız (EDH) artarken, sertleşmenin ilerlemesi ile birlikte düşmeye başlarlar. Venöz oklūzyonun oluşması, EDH'nin 0 cm/sn'ye düşmesine hatta diastolik ters akımın oluşmasına neden olur. Normal PSH değerlerine sahip ancak yeterli ereksiyon yanıtı olmayan hastaların venooklüziv yetmezliği olduğu düşünülür. Bu hasta grubunda PDUS'de tanısız kriter EDH'nin 5 cm/sn ve üzerinde olması olarak kabul edilir (118).

PDUS'un venooklüziv yetmezlik tanısındaki ana limitasyonu eşlik eden arteriyel yetmezlik bulunmasıdır. Bu durumda arteriyel yetmezlik nedeniyle tam sertleşme gerçekleşmeyecek, subtunikal venlere bası olmayacak, venöz kaçak devam edecek ve spektral değerlendirmede EDH 5 cm/sn'den yüksek ölçülecektir. Aynı durum nadiren intakavernoöz ajana yeterli yanıt alınmaması durumunda da meydana gelir ve yanlış pozitif venooklüziv yetmezlik tanısına neden olabilir (124). Bu durum özellikle incelemenin doğası nedeniyle

anksiyeteye girmiş genç hastalarda görülür. Önlemek için, alfa-adrenerjik antagonist olan 2 mg intrakavernözal fentolamin uygulanarak artmış sempatetik uyarı bloke edilebilir. Fentolamin uygulaması sonrasında özellikle genç hastalarda EDH değerlerinin azaldığı saptanmıştır. Fentolamin ile azalmayan ya da ters akıma dönmeyen EDH değerlerinin venookluziv yetmezlik tanısında yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (118).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3.GEREC VE YÖNTEMLER:

3.1.OLGU SEÇİMİ:

Nisan ve Haziran 2005 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Polikliniğine ED yakınması ile başvuran 60 ardışık hasta çalışmaya dahil edilmiştir. ED varlığına Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (International Index of Erectile Function (IIEF)) skorlaması kullanılarak karar verilmiştir (125). IIEF, ED'nin tanı ve tedavi sonuçlarının klinik değerlendirilmesinde kısa, güvenilir, çok boyutlu, hastanın kendi kendine uygulayabildiği bir ölçü modelidir (126). On beş sorudan oluşan IIEF, cinsel işlevin beş alanını değerlendirmektedir. Bunlar erekil fonksiyon (6 soru), orgazmik fonksiyon (2 soru), cinsel istek (2 soru), cinsel ilişki tatmini (3 soru), ve genel tatmindir (2 soru). Kontroller ve hastalar arasında bazal skorların karşılaştırılmasına dayanılarak, IIEF'nin ED'si olan ve olmayan erkekleri ayırt etmekte ileri derecede anlamlı olduğu gösterilmiştir (126). Skorlama sonucunda toplam skoru ≤ 25 altında olan hastalar ED (+) kabul edilmiştir. ED tanısı alan hastalar sorgulanmış ve 6 aydan uzun süredir ED yakınması bulunan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Hastalara rutin fizik muayene yapılmış ve detaylı bir medikal ve cinsel anamnez alınmıştır. Ayrıca hastaların demografik bilgileri kaydedilmiş; özellikle sigara, alkol ve ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar ve operasyon öyküleri sorgulanmıştır. Sistemik arteriyel basınç, vücut-kitle indeksi (BMI) ve bel çevresi ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Hastaların anamnezinde diyabetes mellitus (DM) özellikle sorgulanmış ve diyabetik hastalar belirlenmiştir. Diyabet varlığı 1997 Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus kriterlerine göre değerlendirilmiştir (127). Diyabet tanısı olan hastalardan diyabet anamnezleri alınmış, uyguladığı diet, kullandığı ilaçlar sorgulanmıştır. Diyabet öyküsü bulunmayan hastalara bozulmuş glukoz toleransını veya diyabeti belirlemek amacıyla standart 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmıştır (128). Diyabetik hastalara ve OGTT sonucunda bozulmuş glukoz toleransı bulunan hastalara diyabetik otonom

nöropatinin varlığını belirlemek amacıyla bir endokrinoloji uzmanı tarafından otonom nöropati testi uygulanmıştır. Otonom nöropati, ortostatik hipotansiyon ve kardiyovasküler otonom nöropati testleriyle ortaya konulmuştur.

Dışlama kriterleri; pelvik cerrahi veya travma, karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği, ürogenital abnormaliteler, başvuru anında ED tedavisi için ilaç kullanımı ve pozitif otonom nöropati testi olarak belirlenmiştir.

Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Çalışma öncesinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu'ndan onay alınmıştır (Ek-02).

3.2. YÖNTEM

3.2.1.Laboratuvar testleri:

Sabah, 12 saatlik açlık ardından hastalardan lipid paneli (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, and trigliserit), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (ALT, AST, BUN, Creatinine) ve glukoz ölçümü için normal tüpe 10 cc ve ADMA (Asimetrik dimetil arjinin) ölçümü için EDTA içeren tüpe 2 cc venöz kan örnekleme yapılmıştır. 2 saat sonra OGTT için gereken tokluk kan şekeri ölçümü amacıyla ikinci bir venöz kan örnekleme yapılmıştır. Lipid paneli, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve glukoz ölçümleri spektrofotometrik yöntemle Hitachi 747 cihazında ölçülmüştür.

ADMA analizi için alınan EDTA'lı kan örneği santrifüj işlemine kadar +4°C 'de bekletilmiş (yaklaşık üç saat), ardından 3000 rpm' de 5 dakika çevrilerek, elde edilen serumlar çalışılacağı zamana kadar -86°C 'de saklanmıştır. Dondurulmuş serumlar soğuk zincir ile taşınmış ve ADMA analizi için ELISA yöntemi ile üreticinin talimatları doğrultusunda çalışılmıştır (Cardiovasics, California, USA) (129).

3.2.2.Otonom nöropati testleri

a- Derin nefes sırasındaki kalp hızı değişkenliği

Bu test kardiyak parasempatik regülasyonu test eder. Hasta rahat pozisyonda oturtularak EKG monitörizasyonuna başlanır. Hasta 5 saniye inspirasyon ve 5 saniye ekspirasyon yapacak şekilde bir dakika derin derin solutulur. Her bir inspirasyon ve ekspirasyon bir siklus olarak sayılır ve 6 siklus nefes alır. Her bir siklusun en kısa ve en uzun R-R intervali ölçülerek 6 siklusun ortalaması alınır. Kısa ve uzun R-R intervalleri kalp hızına dönüştürülerek hızlı kalp atımından kısa kalp atımı çıkartılır (128).

b- Pozisyon değişikliğine kalp hızı cevabı

Bu test baroreseptör refleksinin afferent kolunu (vagus siniri) değerlendirir. Normal koşullarda supin pozisyondan ayağa kalkıldığında kalp hızında hızlı bir artış olur. Bu artışın pik yaptığı zaman 15. kalp atımıdır ve takibinde yavaşlayarak 30. kalp atımında normal hızına döner.

Hastayı 5 dakika dinlendirdikten sonra EKG monitarizasyonuna başlanır. Hasta yardım edilmeden ayağa kalkar ve 15. ve 30. kalp atımlarının R-R intervali ölçülür (128).

$$30:15 \text{ oranı} = \frac{\text{R-R30}}{\text{R-R15}}$$

c- Ortostatik hipotansiyon testi

Bu test kardiyak otonom nöropati için spesifik değildir. Sadece ciddi periferel sempatik otonomik nöropatide anormaldir. Eğer hasta övolemik değilse yanlış pozitiflik saptanabilir.

Hasta 5 dakika dinlendirilir ve supin sistolik kan basıncı ölçülür. Hasta aniden ayağa kaldırılır ve tekrar sistolik kan basıncı ölçülür. Ayakta ölçülen sistolik kan basıncından supin pozisyondaki sistolik kan basıncı çıkartılır (128).

Tablo 1'de yukarıda tanımlanan testlerin yorumlanması özetlenmiştir.

Tablo 1: Otonom nöropati testlerinin yorumlanması.

TEST	DEĞERLENDİRME		
	NORMAL	SINIR	ANORMAL
Derin Nefes Testi	≥ 15	11-14	≤ 10
Kalp Hızı Cevabı 30:15 oranı = R-R30 / R-R15	≥ 1.04	>1.00, <1.04	≤ 1.00
Ortostotik Hipotansiyon Testi	≤ 10	11-29	≥ 30

3.2.3 Ultrasonografik incelemeler:

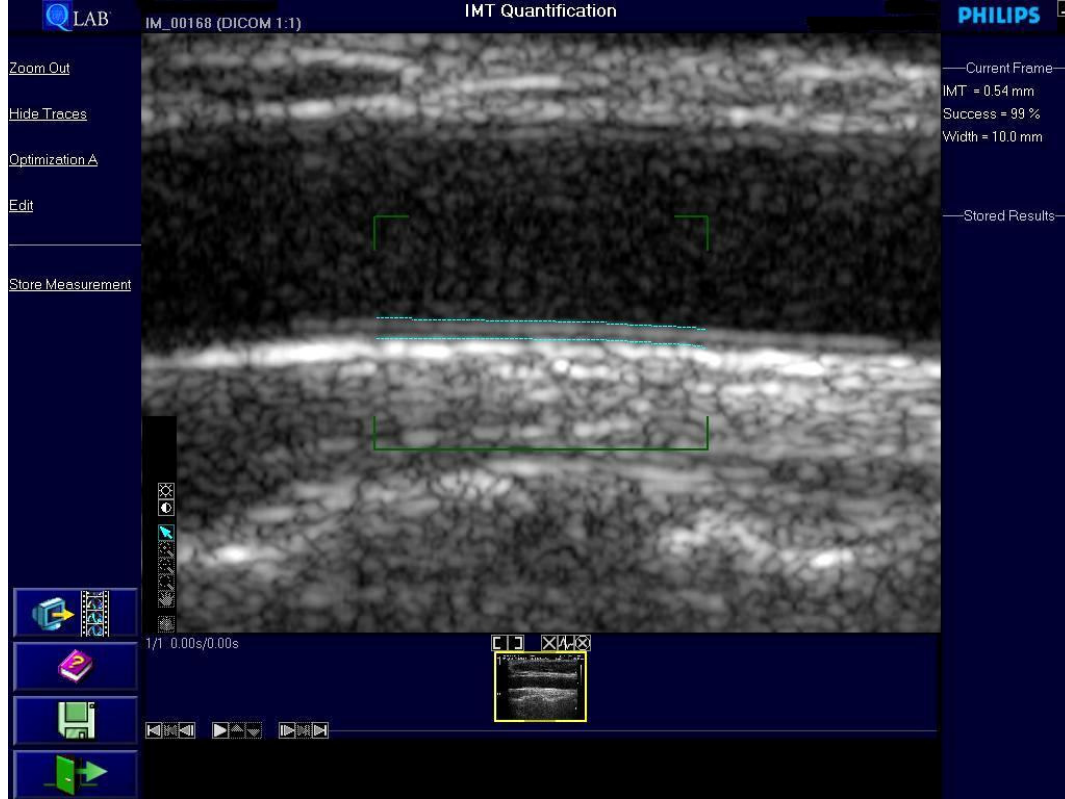
Bütün Ultrasonografik incelemeler az ışıklı, izole, sessiz ve 20-25°C ısı bulanan odalarda aynı uygulayıcı tarafından yapılmıştır. Görüntüler yüksek çözünürlüğe sahip Doppler ultrasonografi cihazı ile (HDI-5000; ATL, Bothell, WA, USA) 5-12 MHz'lik geniş bantlı lineer dizilimli probalar kullanılarak elde edilmiştir.

3.2.3.1 Karotid arterlerin intima-media kalınlığı ölçümleri:

Hastaların her iki ana karotid arterinin bulb düzeyinin yaklaşık 1 cm öncesindeki segmentten longitudinal planda görüntüler elde edilmiş ve PACS ortamında arşivlenmiştir. Probların frekanslarının ve diğer görüntüleme parametrelerinin (general 2D optimization, persistence, vb) her hasta için aynı olmasına dikkat edilmiştir. Arşivlenen görüntüler hasta bilgilerinden habersiz ikinci bir araştırmacı tarafından, İMK'ları otomatik olarak ölçebilen özel bir program (Q-LAB, ATL-Philips, Bothell, WA, USA) yüklü bilgisayar ile ayrı bir iş istasyonunda değerlendirilmiştir (Şekil 8). İMK ölçümü için kullanılan bu programın elle yapılan ölçümlere göre daha objektif kriterlere dayandığı, uygulama süresini kısalttığı ve uygulamayı kolaylaştırdığı bildirilmiştir (130). Program, elde edilen görüntüler üzerinden karotid arterlerin posterior duvarının lümen-intima ve media-adventisya arayüzlerini algılamakta ve seçilen segmentteki ortalama intima-media kalınlığını otomatik olarak ölçebilmektedir.

Programda kullanılan ROI (Region of interest) hastaların karotid bulb düzeylerinin yaklaşık 1 cm proksimaline yerleştirilerek her iki karotid arterin ortalama İMK değeri ölçülmüş ve değerler kaydedilmiştir. 0.70mm'den küçük veya eşit değerler normal, 0.70'den büyük değerler anormal olarak kabul edilmiştir (131).

Şekil 8. Ana karotid arterlerin intima-media kalınlığı ölçümü.



AKA'lerin İMK ölçümü için Q-Lab programı kullanılmıştır. ROI incelenmek istenen alana yerleştirilerek 1 cm'lik longitudinal segmentin ortalama İMK'sı program tarafından otomatik olarak verilmektedir. Şekildeki örnekte üst sağ köşede ortalama İMK: 0,54 mm olarak ölçülmüş.

3.2.3.2. Brakial arterin akıma bağlı genişleme testi:

ABG testi, sabah 8:00-9:00 saatleri arasında alkol, kafein, sigara, vazoaaktif ajanlar kısıtlanması uygulanarak 12 saatlik açlık sonrasında yapılmıştır. İlaç etkileşimini önlemek amacıyla, papaverinin yarılanma ömrünün 0.5-2 saat olduğu göz önünde bulundurularak, ABG testi ile PDUS incelemesi arasında 12 saat bulunmasına özellikle dikkat edilmiştir (132). Bütün hastalarda ABG testi için sağ brakial arter kullanılmıştır. İnceleme sırasında ultrasonografi cihazına bağlanarak gerçek zamanlı görüntülerle eş zamanlı çalışan EKG

monitorizasyonu yapılmış ve damar lümeninin genişliği EKG'de izlenen T dalgası ile Q dalgası arasındaki düz segmentten ölçülmüştür. Lümen genişliği ön ve arka duvarların lümen-imitima refleksiyonları arasındaki mesafe olarak kabul edilmiştir. İnceleme supin pozisyonda ve kol vücudun yanına paralel uzanır şekilde yapılmıştır. İncelemenin yapıldığı odaya alınan hastalar 10 dakika dinlendirildikten sonra, antekübital fossanın yaklaşık 5 cm proksimalindeki düz segmentten longitudinal planda brakial arter görüntülenmiştir. Bazal ölçüm ardından, bir tansiyon aletinin manşonu incelenecek brakial arter segmentinin üstünde kalacak şekilde kola yerleştirilmiş ve 250 mmHg basınca şişirilerek 5 dakika bekletilmiştir. Ardından manşon indirilmiş ve daha önce bazal ölçümün yapıldığı brakial arter segmentinden 30, 60 ve 90. saniyelerde damar çapı ölçümleri yapılmıştır. 10 dakika dinlenme ardından hastalara 5 mg dilaltı nitrat verilmiş ve nitrata bağlı genişlemeyi belirlemek amacıyla üç dakika sonra ölçüm tekrarlanmıştır. 30, 60 ve 90. saniyelerde yapılan ölçümler içindeki en yüksek çap değeri, maksimum genişleme kapasitesi için referans değeri olarak kabul edilmiş ve ABG damar genişliği değişiminin bazal değere yüzde oranı olarak kabul edilmiştir. Benzer şekilde nitrata bağlı genişleme de dilaltı nitrat sonrasında ölçülen damar genişliğinin bazale yüzde oranı olarak değerlendirilmiştir. \geq %10 genişleme normal, <10% genişleme anormal kabul edilmiştir (131).

3.2.3.3. Penil Doppler ultrasonografi:

Araştırmaya alınan tüm hastalara intravenöz papaverin hidroklorid (ülkemizde kullanılan tek intrakavernöz vazoaaktif ajan) enjeksiyonu ardından PDUS yapılmış ve 5, 10. ve 20. dakikalarda kavernoöz arter akım formları kaydedilmiştir. İncelemeler arasında konsantrasyonlarının bozulmaması amacıyla hastalar yalnız bırakılmıştır. Hastalardan görsel ve elle uyarı yardımı ile ejaküle olmadan mümkün olan en iyi ereksiyonu sağlamaları istenmiştir. İncelemeler, penis batına hafif gergin biçimde yatırılarak ve hasta supin pozisyonda iken yapılmıştır. Prob penis kökünün ventral yüzüne longitudinal planda yerleştirildikten sonra korpus kavernozum ve kavernoöz arter gerçek zamanlı olarak görüntülenmiştir. Penoskrotal bileşke düzeyinde renkli Doppler kodlama ile kavernoöz arter bulunmuş ve ana dallarını vermeden önceki proksimal kesiminden spektral akım dalga formları elde edilmiştir. İncelemeler

süresince Doppler açısı 30-60°de tutulmuştur. Elde edilen spektral akım dalga formları üzerinden pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeks ($RI = \frac{PSH - EDH}{PSH}$) değerleri ölçülmüştür. ≥ 35 cm/sn PSH ve < 5 cm/sn EDH değerleri normal yanıt, yani damarsal kökenli olmayan ED olarak kabul edilmiştir. Arteriyel yetmezlik için $PSH < 35$ cm/s, kavernoöz venookluziv yetmezlik için $PSH \geq 35$ cm/s, $EDH \geq 5$ cm/s ve $RI < 0.9$; kombine yetmezlik için $PSH < 35$ cm/s, $EDH \geq 5$ cm/s ve $RI < 0.9$ olarak belirlenmiştir.

PDUS bulgularına göre hastalar damarsal kökenli ED ve damarsal kökenli olmayan ED olarak sınıflanmıştır. Damarsal kökenli ED'si bulunan hastalar da kendi içinde arteriyel/kombine yetmezlik (AI) ve kavernoöz venookluziv yetmezlik (KVOY) gruplarına ayrılmıştır.

3.2.4. İstatistiksel yöntemler:

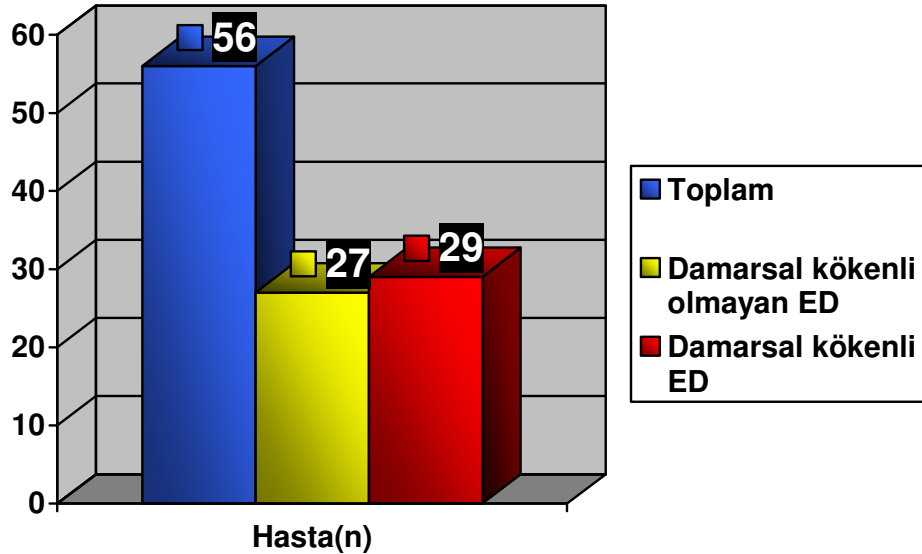
İstatistiksel analizler SPSS11.0 (SPSS, Chicago, IL) programı ile; ki-kare testi, Pearson korelasyon analizi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4.1.BULGULAR:

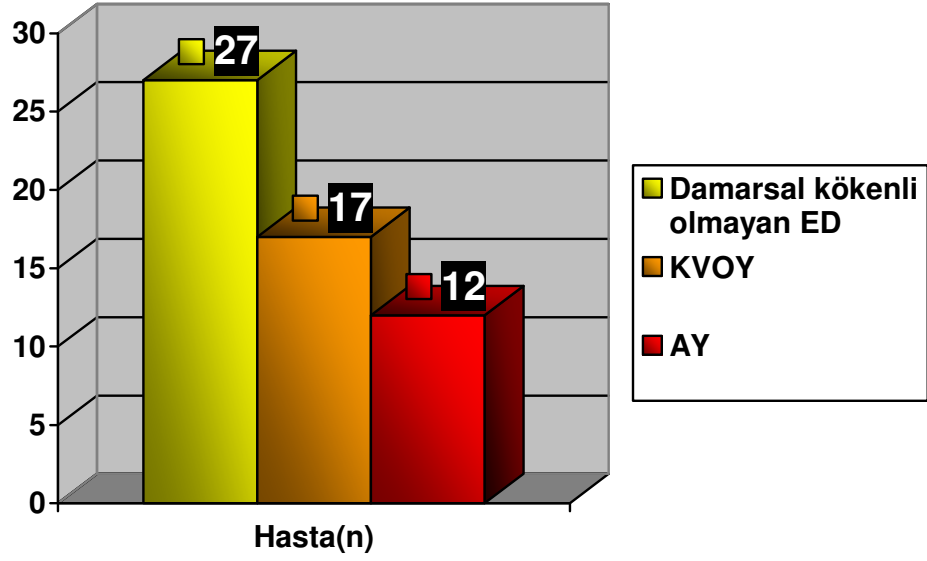
Çalışmaya alınan 60 hastanın 4'ü takipten çıkmış ve sonuçta toplam 56 hasta ile çalışma sonlandırılmıştır. Takipten çıkan 4 hastanın 2'sinde intakavernöz papaverin hidroklorid enjeksiyonunun komplikasyonu olarak priapizm gelişmiş ve hastalara gerekli tedavi DEÜTF Üroloji AD tarafından yapılmıştır. Çalışma dahilindeki diğer hastalarda herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. 56 hastanın 10'undan başvuru anında DM anamnezi alınmış olup bu hastalar DM için ilaç kullanmaktadır. Geriye kalan 46 hastaya OGTT yapılmış ve 2 hastada bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. DM anamnezi ve bozulmuş glukoz toleransı bulunan 12 hastaya otonom nöropati testi yapılmış, ancak test sonucunda hiçbir hastada otonom nöropati saptanmamıştır.

PDUS bulgularına göre 27/56 (48%) hastada damarsal kökenli olmayan ED, 29/56 (52%) hastada damarsal kökenli ED saptanmıştır (Grafik 1). Damarsal kökenli ED grubunda, 17/56 (30%) hasta KVOH, 12/56 (22%) hasta AY tanısı almıştır (Grafik 2)



Grafik 1. Penil Doppler ultrasonografi sonucuna göre hastaların dağılımı.

(ED: Erektile disfonksiyon)



Grafik 2. Penil Doppler ultrasonografi sonucuna göre hastaların gruplandırılması.(ED: Erektile disfonksiyon; KVOY: Kavernoöz venookluziv yetmezlik; AY: Arteriyel/kombine yetmezlik)

Damarsal kökenli ED grubunda, damarsal kökenli olmayan ED grubu ile karşılaştırıldığında, yaş ve bel çevresi daha yüksek, IIEF skorları ise daha düşüktür ($p < 0,05$). Diğer demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışma grubunun demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 2'de sunulmuştur.

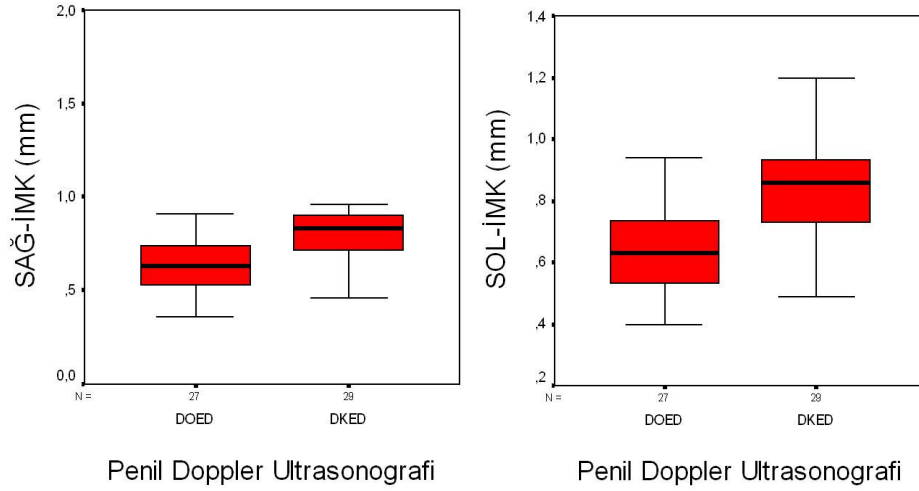
Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	DAMARSAL KÖKENLİ OLMAYAN ED (n:27)	KVOY (n:17)	AY (n:12)
Yaş*	50.2(±10)	56.5(±10)	59.5(±8)
Ortalama IIEF skoru*	12.2(±6)	9.7(±6)	8.7(±7)
Bel çevresi*	87.5(±18)	97.5(±11)	95.0(±8)
Sistolik KB (mmHg)	126.6(±11)	133.7(±16)	127.5(±14)
Diyastolik KB (mmHg)	80.3(±8)	85(±7)	83.7(±7)
Total kolesterol(mg/dl)	166.1(±36)	163.6(±23)	183(±58)
HDL(mg/dl)	48.6(±6)	49.1(±8)	52(±13)
LDL(mg/dl)	96(±34)	91(±23)	98(±44)
ADMA(µM/L)	0.67(±0.31)	0.56(±0.26)	0.63(±0.36)
Trigliserit (mg/dl)	104(±45)	109(±37)	191(±197)
ALT(u/l)	18(±7)	27(±21)	21(±12)
AST(u/l)	18(±4)	23(±13)	21(±7)
BUN(mg/dl)	16(±4)	14(±3)	18(±3)
Cr(mg/dl)	1.08(±0.18)	1.03(±0.09)	1.15(±0.14)
Sigara	9(%33)	6(%35)	3(%25)
DM	4(%14)	4(%23)	4(%33)
Vazoaktif ilaç kullanımı	7(%26)	9(%53)	4(%33)

(ED: Erektile disfonksiyon, KVOY: Kavernoöz venookluziv yetmezlik, AY: Arteriyel/kombine yetmezlik, IIEF: International Index of Erectile Function, KB: Kan basıncı, ADMA: Asimetrik dimetil arjinin); * p<0.05

Damarsal kökenli ED grubunda sağ ve sol AKA'lerin İMK değerleri, damarsal kökenli olmayan ED grubuna göre belirgin olarak yüksektir (Şekil 9). Pearson korelasyon testinde sağ ve sol AKA'ler arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0.867$, $p<0.05$) saptanmıştır.

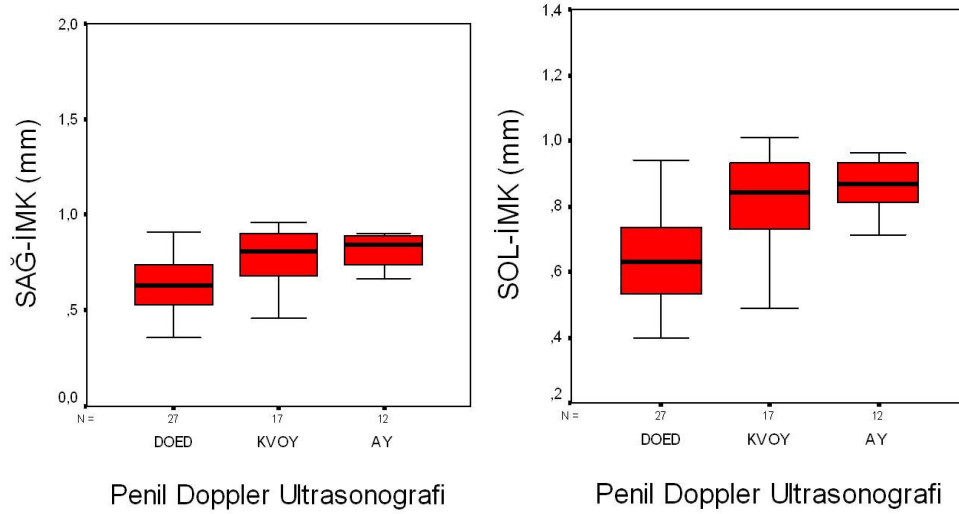
Şekil 9. Penil Doppler ultrasonografi ve intima-media kalınlıkları -1.



Penil Doppler ultrasonografi bulgularına göre gruplandırıldığında, damarsal kökenli ED bulunan grupta, hem sağ, hem de sol ana karotid arter intima-media kalınlıkları, damarsal kökenli olmayan ED ile karşılaştırıldığında artmıştır (DOED: Damarsal kökenli olmayan ED, DKED: Damarsal kökenli ED, İMK: İntima-media kalınlığı).

Hastalar gruplandırılıp, kendi içinde damarsal kökenli ED grubuna bakıldığında, AI grubunun İMK değerleri KVOY grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 10).

Şekil 10.Penil Doppler ultrasonografi ve intima-media kalınlıkları-2.



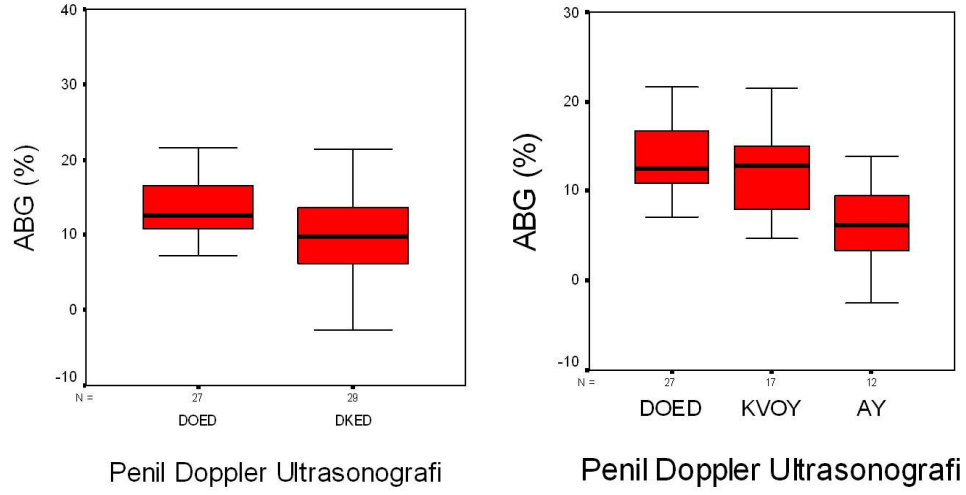
Penil Doppler ultrasonografi bulgularına göre gruplandırıldığında, damarsal kökenli ED grubunda, KVOY ve AY arasında, ana karotid arterlerin intima-media kalınlıkları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur. (DOED: Damarsal kökenli olmayan erektil disfonksiyon, KVOY: Kavernoöz venookluziv yetmezlik, AY: Arteriyel/kombine yetmezlik, İMK: İntima-media kalınlığı)

ABG testlerinde brakial arterin bazal çap ölçümleri açısından gruplar arasında fark yoktur. Damarsal kökenli ED ve damarsal kökenli olmayan ED grupları karşılaştırıldığında, damarsal kökenli ED bulunan grupta, ABG'nin daha düşük değerlere sahip olduğu saptanmıştır. Arteriyel yetmezlik grubu en düşük ABG değerlerine sahip olup, damarsal kökenli ED bulunan grupta kendi içinde arteriyel yetmezlik ve kavernoöz venookluziv yetmezlik grupları arasında da anlamlı istatistiksel fark izlenmektedir ($p < 0.05$). Damarsal kökenli olmayan ED grubu ile karşılaştırıldığında, kavernoöz venookluziv yetmezlik grubunun ABG değerleri daha düşük olarak gözlenmektedir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 11).

Nitrata bağlı genişleme damarsal kökenli ED bulunan grupta daha düşük değerlerde izlenmektedir ancak gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 3'te AKA'lerin İMK'ları ve brakial arter ABG ölçümleri verilmiştir.

Şekil 11. Brakial arter ABG'si ve penil Doppler ultrasonografi bulguları.



En düşük ABG değerleri, AY grubunda izlenmekte olup, hem DOED, hem de KVOY grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (DOED: Damarsal kökenli olmayan erektil disfonksiyon, KVOY: Kavernoöz venookluziv yetmezlik, AY: Arteriyel/kombine yetmezlik, ABG: Akıma bağlı genişleme)

Tablo 3. AKA ve brakial arterlerin ultrasonografik ölçümleri.

	DAMARSAL KÖKENLİ OLMAYAN ED	KVOY	AY
AKA'lerin İMK ölçümleri			
Sağ AKA İMK(mm)	0.6311(±0.1448)*	0.8218(±0.2094)	0.9150(±0.3097)
Sol AKA İMK (mm)	0.6415(±0.1473)*	0.8347(±0.1763)	0.8750(±0.1293)
Brakial arterin ABG testi			
Brakial arterin bazal lümen genişliği (mm)	3.9(±0.3)	4.0(±0.4)	4.1(±0.5)
ABG (%)	14.50(±5.78)	11.48(±5.59)	6.81(±6.55)*
NBG (%)	16.21(±7.50)	13.65(±5.03)	11.46(±9.83)

(ED : Eretil disfonksiyon, KVOY: kavernoöz venookluziv yetmezlik, AY: arteriyel/kombine yetmezlik, AKA : Ana karotid arter, İMK : İntima media kalınlığı, ABG: Akıma bağlı genişleme, NBG: Nitrata bağlı genişleme) *p<0.05

Pearson korelasyon testinde, İMK ve ABG arasında zayıf negatif korelasyon ($r = -0.315$, $p < 0.05$) saptanmıştır. Tablo 4'te, PDUS standart olarak kabul edildiğinde, çalışmada kullanılan testlerin damarsal kökenli ED saptamadaki istatistiksel değerleri verilmiştir.

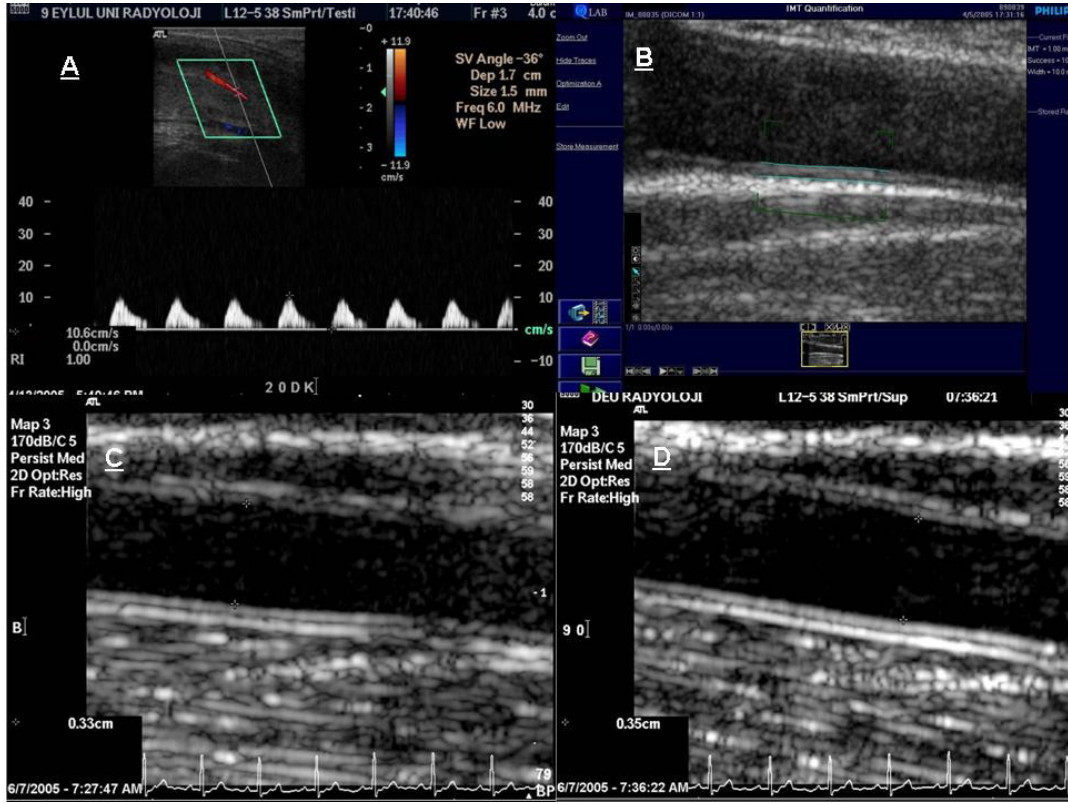
Tablo 4. Penil Doppler ultrasonografi standart olarak alındığında, damarsal kökenli ED'yi saptamada İMK, ABG ve her ikisinin birlikte kullanımının istatistiksel değerleri görülmektedir.

	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)	OLUMLU ÖNGÖRÜ DEĞERİ (%)	OLUMSUZ ÖNGÖRÜ DEĞERİ (%)	DOĞRULUK (%)
İMK	89.6	62.9	72.2	85	76
ABG	58.6	92.5	89.4	67.5	75
İMK+ABG	100	59.2	72	100	80

(İMK : İntima media kalınlığı, ABG: Akıma bağlı genişleme)

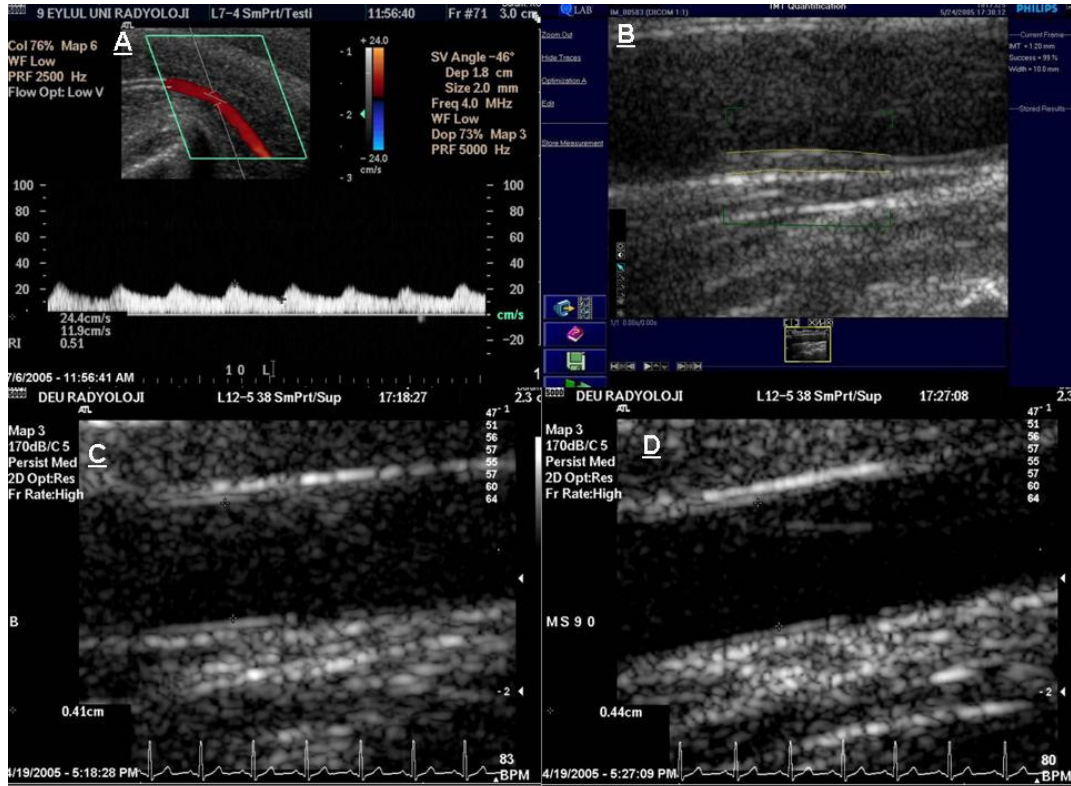
4.2.OLGU ÖRNEKLERİ :

1. Olgu



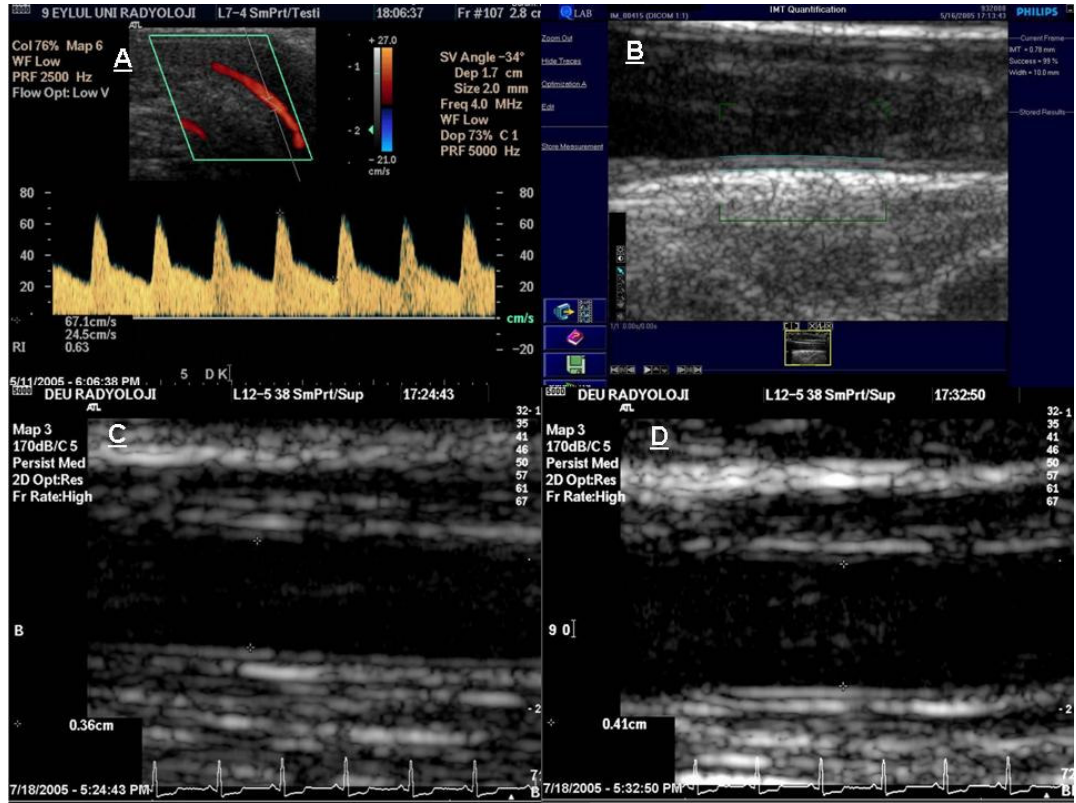
Resim A'da penil Doppler ultrasonografide 20. dakikada kavernöz arterden yapılan ölçümde PSH: 10 cm/sn, EDH: 0.0 cm/sn olup hasta arteriyel yetmezlik tanısı almıştır. (Hastanın 5. ve 10. dakika ölçümlerinde de PSH < 35 cm/s'dir). **Resim B**'de sağ AKA'den yapılan ölçümde İMK: 1.0 mm olup normalin üzerindedir. **Resim C**'de brakial arterin bazal genişlik ölçümü ve **Resim D**'de 90. sn'de yapılan ölçümü izlenmektedir. Bu ölçümlere göre ABG: % 6.06 olup normalin altındadır.

2. Olgu



Resim A'da penil Doppler ultrasonografide 10. dakikada kavernöz arterden yapılan ölçümde PSH: 24 cm/sn, EDH: 11.9 cm/sn olup hasta kombine yetmezlik tanısı almıştır. (Hastanın 5. ve 20. dakika ölçümlerinde de PSH < 35 cm/s, EDH \geq 5 cm/s'dir). **Resim B**'de sağ AKA'den yapılan ölçümde İMK: 1.20 mm olup normalin üzerindedir. **Resim C**'de brakial arterin bazal genişlik ölçümü ve **Resim D**'de 90. sn'de yapılan ölçümü izlenmektedir. Bu ölçümlere göre ABG: % 7.32 olup normalin altındadır.

3. Olgu:



Resim A'da penil Doppler ultrasonografide 5. dakikada kavernöz arterden yapılan ölçümde PSH: 67.1 cm/sn, EDH: 24.5 cm/sn olup venookluziv yetmezlik hasta tanısı almıştır. (Hastanın 5. ve 20. dakika ölçümlerinde de PSH \geq 35 cm/s, EDH \geq 5 cm/s'dir). **Resim B**'de sağ AKA'den yapılan ölçümde İMK: 0.78 mm mm olup normalin üzerindedir. **Resim C**'de brakial arterin bazal genişlik ölçümü ve **Resim D**'de 90. sn'de yapılan ölçümü izlenmektedir. Bu ölçümlere göre ABG: % 13.8 olup normal sınırlardadır.

BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA:

Eretil disfonksiyon, tüm dünya çapında milyonlarca erkeğin ve partnerinin yaşam kalitesini ve ruhsal sağlığını olumsuz yönde etkileyen yaygın bir hastalıktır. 40-70 yaşları arasında 1290 erkek üzerinde yapılan “Massachusetts erkek yaşlanma çalışması”nda, çalışmaya katılan erkeklerin %52’sinde çeşitli derecelerde ED saptanmıştır (54, 133). Penisin özel damarsal yatağa sahip bir organ olduğu düşünüldüğünde, ED’ye neden olan faktörlerin, damar sistemine etki edenler ve etmeyenler olarak ayrılması mümkündür. Damarsal kökenli ED’nin en önemli nedeni; DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı gibi birçok nedenle oluşabilen aterosklerozdur (5). Literatürde, ateroskleroza neden olan bu risk faktörlerinin aynı zamanda ED ile ilgili olduğunu belirten pek çok kanıt bulunmaktadır. Bozulmuş endotel fonksiyonu ve buna bağlı gelişen damar düz kası gevşeme kapasitesinin azalması, hem ateroskleroz hem de bozulmuş kavernoöz cisim genişlemesi, yani ED için öncü olarak kabul edilmektedir.

Obesite, anormal yağ oranı nedeniyle vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır. Obesitenin kalp damar hastalıkları ve ED ile ilişkisi birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Ek olarak bel çevresi ile ifade edilen abdominal obesitenin endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (134, 135). Hashimoto ve ark’ları, viseral tip obesitenin brakial arter ABG testi ile tanımlanan endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (136). Schroeder ve ark’larının yaptığı çalışmada ise, brakial arter ABG testinin vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (15). Demir ve ark’larının metabolik sendromlu hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, bel çevresi ile ifade edilen abdominal obesitenin, ED ile belirgin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (137). Çalışmamızda da gruplar arasında bel çevresinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği, ED derecesi arttıkça en belirgin arteriyel yetmezlik grubunda olmak üzere, bel çevresinde de artış olduğu gözlenmiştir. Brakial arter ABG testinin, vücut kitle indeksi ile değil de bel çevresi ile korelasyon göstermesi, ED’si bulunan hastalarda, ED derecesine göre bel çevresinin de artması, bu ölçümün ED ve endotelial disfonksiyon ile ilişkisini göstermektedir. Her ne kadar altta yatan patofizyolojik mekanizma henüz tam

olarak bilinmese de, daha ayrıntılı çalışmalar ile bel çevresi ölçümünün ED'nin bir belirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülebilir.

ED'si bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda, eşlik eden kalp damar hastalığı, kalp damar hastalığı risk faktörleri ve koroner arter endotel disfonksiyonu bulunan gruplarda, ADMA düzeylerinin anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır (87-89). Ancak bu çalışmalarda, serum ADMA düzeyleri ile ED derecesini gösteren IIEF skorları arasında korelasyon saptanmamıştır. Yaptığımız çalışmada da, serum ADMA düzeyleri ile IIEF skorları arasında korelasyon izlenmemiştir. Ek olarak, PDUS standart alınarak oluşturulan gruplar arasında da serum ADMA düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Bu nedenle ADMA, hastalarda damarsal kökenli ED'nin saptanmasından çok, literatürde belirtildiği gibi ED'si bulunan hastalarda altta yatan kalp damar hastalıklarını belirlemede yardımcı olarak kullanılmalıdır.

Ana karotid arterlerin intima-media kalınlığı artışının ateroskleroz ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (92, 95, 138-140). ED'si olup, klinik olarak aterosklerotik hastalığı bulunmayan hastalarda, karotid arterlerin intima-media kalınlığı artışının ED için bir belirteç olduğu bildirilmiştir (10). Vicari E ve ark'ları, AKA ve alt ekstremitte arterlerindeki aterosklerotik değişikliklerin düzeyi ile, PDUS bulgularını karşılaştırmış ve yaygın periferik aterosklerozun daha ciddi penil arteriyel yetmezlik ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı yazarın bir başka çalışmasında, nonarteriyel ve psikojenik kökenli gruplar ile karşılaştırıldığında, penil arteriyel yetmezliği olanlarda, karotid arterlerde ve periferik arterlerde ciddi aterosklerotik değişikliklerin bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, ciddi penil arteriyel yetmezlik saptanan tüm hastaların, aterosklerotik damar hastalıklarını belirlemek amacıyla, periferik arterlere yönelik Doppler ultrasonografi ile taranmaları gerektiği ileri sürülmektedir (141, 142).

İntima-media kalınlığı ölçümünün bazı avantajları vardır. İMK ölçümü noninvaziv, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve geçerliliği kanıtlanmış bir yöntem olup henüz klinik belirtileri olmayan aterosklerozun erken morfolojik değişikliklerini saptayabilmektedir (11, 143). Ölçümler, yüzeysel yerleşim gösteren ve düz bir segmente sahip olduğu için yüksek çözünürlüğe sahip görüntülerin elde edilmesine imkan veren AKA'lerden yapılmaktadır. İntima-media kalınlığı manuel olarak ölçülebileceği gibi, uygulaması daha kolay olan, daha az zaman alan ve daha güvenilir sonuçlar veren bilgisayar programları

yardımla da yapılabilir (130). Bu nedenle yaptığımız çalışma da bu amaca yönelik olarak tasarlanmış, manuel ölçümlere göre daha güvenilir ve geçerli olduğu kanıtlanmış bilgisayar programı kullanılmıştır (130).

İlerleyen yaşa bağlı olarak İMK değerinin 0.4 ile 1.5 mm arasında değiştiği ve her sene 0.06 - 0.90 mm'lik bir artışın meydana geldiği rapor edilmiştir (11). Literatürde normal populasyonun İMK'larını gösteren skalalar bulunmamaktadır. Ancak, Yan RT ve ark'larının 1578 orta yaşlı sağlıklı erkek (ortalama yaş: 49.37±9.92) üzerinde yaptığı kohort çalışmada, ortalama İMK, daha önce yayınlanan bilgilere benzer şekilde, 0.72±0.18 bulunmuştur (131). Literatür taramasında, en geniş popülasyonu içeren bu kohort çalışması göz önüne alınarak, çalışmamızda İMK için patolojik sınır değer 0.70 mm olarak belirlenmiştir.

Endotel hücrelerinin, damarda genişleme yapma yeteneğinin kaybolması endotelial disfonksiyon olarak ifade edilmektedir. Endotelial disfonksiyon, kalp ve damar hastalıklarının subklinik evreleri ve artmış ED riski ile ilişkilidir. Azalmış NO salımının, hem endotelial disfonksiyon hem de ED'de, anahtar patofizyolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir (67, 144). Periferik arterlerde artan akıma bağlı genişlemenin büyük oranda endotelden salgılanan NO tarafından gerçekleştirildiği gösterilmiştir (145). İskemi sonrasında meydana gelen reaktif hiperemiye bağlı oluşan ABG'nin endotele bağlı bir fenomen olduğu bilinmektedir. Reaktif hiperemi sırasında oluşan bu damar genişlemesi , yüzeysel arterlerde ultrasonografi ile saptanabilir (146). Literatürde ABG için, test oklüzyonun rahatlıkla yapıldığı, lümen-intima arayüzlerinin uzun bir segment boyunca düz seyir göstermesi nedeniyle rahatlıkla görüntülenebildiği, yüzeysel bir damar olan brakial arter kullanılmaktadır. Endotel fonksiyonunun belirlenmesi amacıyla hastaların rahatlıkla tolere edebildikleri, tekrarlanabilir ve non-invaziv olan bu yöntem, klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüzde10'luk bir ABG, genelde alt sınır değer olarak kabul edilmektedir (106). Yan RT ve ark'larının 1578 orta yaşlı sağlıklı erkek (ortalama yaş: 49.37±9.92) üzerinde yaptığı kohort çalışmada, ortalama ABG değeri 8.59±4.05% bulunmuştur. İlgili literatür ışığında, %10'un altındaki ABG değerleri anormal olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışma, penil Doppler ultrasonografi ile endotelin morfolojik parametresi İMK ve endotelin fizyolojik parametresi ABG'yi bir arada değerlendiren ilk

araştırmadır. Çalışmada, damarsal kökenli ED'si bulunan hastalarda İMK'ların arttığı ve ABG'nin azaldığı; arteriyel yetmezliği bulunan hastaların ABG yanıtlarının diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin azalma gösterdiği saptanmıştır. Mazo E ve ark'ları benzer bulgular tanımlamışlardır; yaptıkları çalışmada, arteriyel yetmezliği olan hasta grubunda, hem kavernöz arter hem de brakial arter ABG yanıtında belirgin azalma varken, ED'nin diğer formları bulunan hasta gruplarında ve kontrol grubunda ABG yanıtları arasında fark saptanmamıştır (147). Dayan L ve ark'ları, IIEF skorlaması yöntemi ile ED saptanan hastalarda, kavernöz arter ABG ile brakial arter ABG değerlerinin birbiriyle korelasyon gösterdiğini ve her iki arterin ABG yanıtının da azaldığını bildirmişlerdir (8). Benzer şekilde ED'li hastalarda brakial arter ABG'nin azaldığını bildiren başka yayınlar da bulunmaktadır. Bunlardan bazılarında ED'li hastalarda NBG'nin de azalmış olduğu rapor edilmiştir (8, 18, 19, 148-150). Yaptığımız çalışmada ise damarsal kökenli ED bulunan gruplarda (KVOY ve AY) NBG azalma eğiliminde olsa da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Brakial arter ABG testi damarsal "fonksiyon"un in vivo belirteci, karotid arterlerin İMK ölçümü ise damarsal hasar derecesinin "yapısal" bir belirteci olarak kabul edilmektedir (131). Damarlarda yapısal değişiklikler oluşmadan önce fonksiyonel bozulmanın gerçekleşmesi gerektiği hipotez olarak öne sürülebilir. Ancak, çalışmamızda İMK'nin artmış olduğu KVOY grubu ile damarsal kökenli olmayan ED grubu arasında, ABG yanıtları açısından fark saptanmamıştır. Bir başka deyişle bu iki grup arasında damarsal yapısal fark olmasına rağmen fonksiyonel fark saptanmamıştır. Bunu açıklayacak birkaç neden öne sürülebilir: Nitrat içermeyen ilaç kullanımının ABG testini etkilemeyeceğine dair yayınlar bulunsa da KVOY grubunda statin ve angiotensin-converting inhibitörleri gibi damarsal fonksiyonu düzenlediği kanıtlanmış ilaçların kullanımı diğer gruplara göre daha fazladır. Belki bu fark KVOY grubunda damarsal kökenli olmayan ED ile karşılaştırıldığında ABG yanıtında bir düşüş eğilimi olmasına rağmen, bu düşüşün istatistiksel olarak anlam kazanmamasını açıklayabilir. Bir başka açıklama şu olabilir: ABG testi, endotelin artan kan akımı sırasındaki damar yüzey gerilimini algılayıp NOS'u aktive ederek, NO salınımına yol açması ve damarın genişlemesi temeline dayanmaktadır. NOS'un inhibe edilmesi ile brakial arter ABG yanıtının %70

azaldığı bildirilmiştir. Geriye kalan %30'luk genişlemenin prostasiklin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir (106). Görüldüğü gibi ABG altında yatan fizyolojik mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Dolayısıyla, ABG'nin verdiği bilgi sadece damarsal anatomik değişikliklere öncülük eden endotelial disfonksiyon bilgisinden ibaret olmayıp, endotel disfonksiyonunun değişik aşamalarına işaret ediyor olabilir. Ayrıca, literatürde İMK artışı ile ABG azalmasının ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır. Ancak bu yayınlarda, bizim hasta gruplarımızda olduğu gibi, ABG'si normal olup İMK artışı gösteren ya da İMK'sı artmış olup ABG'si normal olan hastalardan söz edilmektedir (146). İMK ve ABG ilişkisi hakkında en geniş popülasyonda yapılmış çalışma Yan RT ve ark'larının yaptığı çalışma olup, İMK ve ABG arasında korelasyon bulunmadığını bildirmektedir. Bu bilgiler ABG bozulması sonrasında İMK artışı olması gerektiğini, ABG ve İMK'nın damar hastalığının farklı evrelerinde, farklı ve birbirinden bağımsız bilgiler verdiğini düşündürmektedir. Bu durum KVOY grubu ile damarsal kökenli ED arasında ABG farkı olmamasını açıklayabilir. Bunun da ötesinde ED'li hastalarda, karotid arter İMK ve brakial arter ABG'yi birlikte kullanarak hem yapısal değişiklikleri hem de fonksiyonel durumu ortaya koymanın gerekliliğini desteklemektedir.

Literatür taramasında, daha önce yapılan pek çok araştırmada karotid arter İMK, brakial arter ABG ve penil Doppler ultrasonografi incelemelerini içeren üç ultrasonografik yöntemi karşılaştıran yayına rastlanmamıştır. Kaiser DR ve ark'larının yaptığı çalışmada, bu üç ultrasonografik yöntem incelenmekte, ancak penil Doppler ultrasonografi yalnızca arteriyel yetmezliği bulunan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Hasta gruplarına kavernoöz venokluziv yetmezliği olanlar dahil edilmemiştir (148). Bu çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde ABG yanıtı ED olan hastalarda azalmıştır. Aynı çalışmada, NBG'nin ED (arteriyel yetmezlik) olan hastalarda kontrol grubuna göre düşmüş olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında NBG yanıtı açısından fark yoktur ancak çalışmaya alınan tüm hastaların ED'si olup kontrol grubu kullanılmamıştır.

Yaptığımız çalışmanın sonuçları doğrultusunda, karotid arterlerin İMK'sı ölçülerek damarsal kökenli ED ile damarsal kökenli olmayan ED ayrımı yapılabileceği öne sürülebilir. Damarsal kökenli ED grubu içinde ise, brakial arter ABG testi kullanılarak, kavernoöz venokluziv yetmezlik ve arteriyel

yetmezlik ayrımı için kullanılabilir. Her ne kadar özgülüğü düşük (%59,2) olsa da, karotid arter İMK ve brakial arter ABG'nin birlikte kullanımı ile damarsal kökenli ED hastaları, %100 duyarlılık ve %100 negatif öngörü değeri ile saptanabilmektedir.

Intrakavernöz ajan enjeksiyonu ile birlikte yapılan PDUS ED'li hastaların damarsal kökenini saptamak için uzun yıllardır kullanılan rutin bir inceleme yöntemidir. Buna rağmen PDUS, minimal invaziv bir yöntem olup, priapizm, penil hematoma ve ekimoz gibi birtakım komplikasyonları bulunmaktadır. Ayrıca intrakavernöz ajan enjeksiyonu ve incelemenin doğası gereği hastalar strese girebilmekte, oluşan sempatik aktivasyon nedeniyle ereksiyon yanıtı bozulmakta ve bu da yöntemin yanlış pozitif sonuçlar verebilmesine neden olmaktadır (151). Bunun ötesinde, PDUS'un klinikte rutin olarak kullanımı hakkında bazı soru işaretleri vardır çünkü günümüzde uygulanan tedavi seçenekleri ile PDUS bulguları arasında net bir ilişki bulunmamaktadır. Özellikle sildenafil kullanımıyla birlikte, ED ile üroloji kliniğine başvuran hastalara altta yatan nedeni belirlemeksizin önce oral ilaç tedavisi verilmekte eğer yanıt alınmazsa damarsal kökeni saptamak amacıyla PDUS istemi yapılmaktadır (11).

Penil ereksiyon, büyük oranda kavernöz cisimleri döşeyen endotelden salgılanan NO'nun düz kasları gevşetmesi sayesinde oluşmaktadır. NO aynı zamanda damar endotelinden de salgılanarak damar düz kasında gevşemeye ve damarda genişlemeye neden olur. Endotelden salgılanan NO'da azalma olursa, hem damar genişlemesinde hem de kavernöz cisim gevşemesinde azalma meydana gelir. Bir başka deyişle, damar genişleme kapasitesinin azalması ve kavernöz cisim gevşeme kapasitesinin azalması, endotel disfonksiyonuna bağlı olan aynı patofizyolojik kökene sahiptir. Gevşeme yeteneğini kaybetmiş kavernöz cisim subtunikal venlere yeterli basıyı yapamaz ve oluşan venöz kaçak nedeniyle venokluziv yetmezlik meydana gelir ve tam ereksiyon sağlanamaz. Daha ileri düzeydeki endotel disfonksiyonunda ise gerek aterosklerotik plaklar nedeniyle oluşan stenozlar, gerekse penil arterlerin genişleyerek kavernöz cisimlere yeterli kanı ulaştırılamaması nedeniyle arteriyel yetmezlik meydana gelir ve ED oluşur. Bu mekanizmalardan yola çıkarak aslında venokluziv yetmezlik ve arteriyel yetmezliğin aynı patofizyolojik mekanizmanın farklı aşamaları olduğu sonucuna varılabilir. Dolayısıyla seçilecek inceleme yöntemlerinin bu mekanizmaya duyarlı yöntemler olması

gerektiği öne sürülebilir. Patofizyolojinin temelinde endotelial disfonksiyon bulunduğundan endotel disfonksiyonu nedeniyle oluşan yapısal (İMK) ve fizyolojik (ABG) değişiklikleri saptamak, ED'ye neden olan altta yatan patofizyolojiyi saptamak ile eş anlamlı olacaktır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak kavernoöz cisim düz kaslarında papaverinden daha spesifik bir gevşemeye neden olan ve literatürde intrakaveröz ajan olarak kullanımı önerilen prostaglandin E1 ölkemizde bulunmadığı için kullanılamamıştır. İkinci olarak, çalışmaya katılan hastaların 20'si (%40), brakial arter ABG'yi potansiyel olarak etkileme olasılığı bulunan statin türevleri ve anjiyotensin inhibitörleri kullanmaktadır. Bu etkiyi en aza indirmek için hastaların kullandıkları bu grup ilaçlar ABG testinden 12 saat önce kesilmiştir. Birkaç yarılanma ömrünü geçen uzun süreli ilaç kesimi etik olmadığından uygulanmamıştır. Üçüncü olarak, çalışmadaki hasta gruplarının sayıları parametrik istatistiksel testler yapmaya imkan vermemiş olup daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Dördüncü olarak, KVOY tanısı alan hastalara altın standart olarak kabul edilen kavernoözografi yapılmamıştır. Son olarak, her ne kadar azaltılmaya çalışılsa da, brakial arter ABG incelemesinin bazı teknik ve hastaya bağlı sınırlılıkları vardır.

Sonuç olarak, damarsal kökenli ED'yi saptamada, karotid arter İMK ve brakial arter ABG'lerinin birlikte kullanımı, penil Doppler ultrasonografiye alternatif yöntemler olarak önerilebilir. Damarsal kökenli ED'nin saptanmasının yanı sıra, bu testler sayesinde aynı zamanda, hastaların damarsal durumları hakkında bilgi edinilerek, kalp damar hastalığına yatkın bireyler belirlenecek ve gelecekte oluşacak damarsal hastalıklara karşı önlem alma şansı doğacaktır.

KAYNAKLAR:

1. NIH. Impotence. JAMA 1993; 270:83-90.
2. Montague DK, Barada JH, Belker AM, et al. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. The American Urological Association. J Urol 1996; 156:2007-2011.
3. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995; 1995:699-709.
4. Seth E, L., Arnold M, George J, Christ. A review of erectile dysfunction: New insights and more questions. The J. Urology 1993; 149:1246-1255.
5. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU Int 2001; 87:838-845.
6. Najemnik C, Sinzinger H, Kritz H. Endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetes. Acta Med Austriaca 1999; 26:148-153.
7. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. N Engl J Med 1989; 321:1648-1659.
8. Dayan L, Greunwald I, Vardi Y, Jacob G. A new clinical method for the assessment of penile endothelial function using the flow mediated dilation with plethysmography technique. J Urol 2005; 173:1268-1272.
9. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? Cardiovasc Res 1999; 43:658-665.
10. Bocchio M, Scarpelli P, Necozone S, et al. Intima-media thickening of common carotid arteries is a risk factor for severe erectile dysfunction in men with vascular risk factors but no clinical evidence of atherosclerosis. J Urol 2005; 173:526-529.
11. Speel TG, van Langen H, Wijkstra H, Meuleman EJ. Penile duplex pharmaco-ultrasonography revisited: revalidation of the parameters of the cavernous arterial response. J Urol 2003; 169:216-220.
12. Campuzano R, Moya JL, Garcia-Lledo A, et al. [Endothelial dysfunction and intima-media thickness in relation to cardiovascular risk factors in patients without clinical manifestations of atherosclerosis]. Rev Esp Cardiol 2003; 56:546-554.
13. Rosa EM, Kramer C, Castro I. Association between coronary artery atherosclerosis and the intima-media thickness of the common carotid artery measured on ultrasonography. Arq Bras Cardiol 2003; 80:589-592, 285-588.
14. Atkov OY, Balahonova TV, Pogorelova OA. Non-invasive ultrasound detection of endothelial dysfunction. Eur J Ultrasound 1998; 7:37-45.
15. Schroeder S, Enderle MD, Baumbach A, et al. Influence of vessel size, age and body mass index on the flow-mediated dilatation (FMD%) of the brachial artery. Int J Cardiol 2000; 76:219-225.
16. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1769-1775.
17. Agewall S, Doughty RN, Bagg W, Whalley GA, Braatvedt G, Sharpe N. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation in the

- radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions. *Clin Physiol* 2001; 21:9-14.
18. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2006; 18:55-60.
 19. Yavuzgil O, Altay B, Zoghi M, Gurgun C, Kayikcioglu M, Kultursay H. Endothelial function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Cardiol* 2005; 103:19-26.
 20. Demir T ÇA. Erektıl disfonksiyonda yeni bir risk faktörü: Hiperhomosisteinemi. In: D.E.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.B.D. İZMİR: D.E.Ü.T.F, 2003.
 21. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95:1119-1121.
 22. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99:1141-1146.
 23. Lue TF, Hricak H, Marich KW, Tanagho EA. Vasculogenic impotence evaluated by high-resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. *Radiology* 1985; 155:777-781.
 24. Wagner G, Saenz de Tejada I. Update on male erectile dysfunction. *Bmj* 1998; 316:678-682.
 25. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol*. 1999; 161(1):5-11.
 26. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology* 1993; 42:468-481.
 27. Melman A, Rehman J. Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Mol Urol*. 1999; 3:87-102.
 28. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993; 22:51-58.
 29. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001; 166:569-574; discussion 574-565.
 30. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol* 2001; 166:1368-1371.
 31. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000; 30:328-338.
 32. Goldstein AM, Padma-Nathan H. The microarchitecture of the intracavernosal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. *J Urol* 1990; 144:1144-1146.
 33. Tanagho EA. Anatomy Of The Genitourinary Tract. In: McAnich EATAJW, ed. *Smith's General Urology*. California: Lange Med. Pub, 2000; 10-11.
 34. Anafarta K, M. Baykara, and C. Baydinç. Ürogenital Organların Anatomik Ve Histolojik Yapısı. In: K. Anafarta va, ed. *Temel Üroloji*. Ankara: Güneş Kitapevi, 1998; 1-28.

35. Bitsch M, Kromann-Andersen B, Schou J, Sjontoft E. The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa. *J Urol* 1990; 143:642-645.
36. Tanagho EA. Anatomy Of The Lower Urinary Tract. In: P.C. Walsh ea, ed. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; 119-122.
37. Tellaloglu SaAK. Erkek Seksüel Disfonksiyonu: Nobel tip kitapevi, 2000.
38. Lue TF. Hemodynamics Of Erection. In: E.A. Tanagho TFL, and R.D. McClure, ed. *Contemporary Management of Impotence and Infertility*. Baltimore: Willams&Wilkins, 1992; 28-38.
39. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *J Urol* 1995; 153:1998-2003.
40. Kirkeby HJ, Forman A, Sorensen S, Andersson KE. Alpha-adrenoceptor function in isolated penile circumflex veins from potent and impotent men. *J Urol* 1989; 142:1369-1371.
41. Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction and Priapism. Philadelphia: Saunders, 1998.
42. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75:191-236.
43. Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods. *Br J Urol* 1998; 81:785-795.
44. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *Jama* 1983; 249:1736-1740.
45. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic-noncholinergic neurotransmission. *N Eng. J. Med* 1992; 326:90-94.
46. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1992; 147:1650-1655.
47. Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod* 1995; 52:485-489.
48. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997; 157:320-324.
49. Pickard RS, Powell PH, Zar MA. The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 104:755-759.
50. Bush PA, Aronson WJ, Rajfer J, Ignarro LJ. The L-arginine-nitric oxide-cyclic GMP pathway mediates inhibitory non adrenergic-non cholinergic neurotransmission in the corpus cavernosum of human and rabbit. *Circulation* 1993; 87:V30-V32.
51. Kim N, Azadzoi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest*. 1991; 88:112-118.
52. Weizman R, Hart J. Sexual behavior in healthy married elderly men. *Arch Sex Behav* 1987; 16:39-44.

53. Hsueh WA. Sexual dysfunction with aging and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61:18H-23H.
54. 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.
55. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 2002; 25:284-291.
56. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:379-400.
57. Ryder RE. Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: a comparative study. *Diabet Med* 1996; 13:916.
58. Colakoglu Z, Kutluay E, Ertekin C, Altay B, Killi R, Alkis A. Autonomic nerve involvement and venous leakage in diabetic men with impotence. *BJU Int* 1999; 83:453-456.
59. Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, Marino L, Nappo F. Erectile and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: a possible link. *Diabetologia* 2001; 44:1155-1160.
60. Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Br J Clin Proc* 1976; 30:153.
61. Azadzi KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146:238-240.
62. Azadzi KM, Siroky MB, Goldstein I. Study of etiologic relationship of arterial atherosclerosis to corporal veno-occlusive dysfunction in the rabbit. *J Urol* 1996; 155:1795-1800.
63. Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, Jamrozik K, Keogh EJ. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. *Int J Impot Res* 2000; 12:41-45.
64. Bortolotti A, Fedele D, Chatenoud L, et al. Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *Eur Urol* 2001; 40:392-396; discussion 397.
65. Siu SC, Lo SK, Wong KW, Ip KM, Wong YS. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabet Med* 2001; 18:732-738.
66. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87:V67-V72.
67. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, Boger RH. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc Med* 2002; 7:213-225.
68. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001; 27:436-447.
69. Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patients with chronic renal failure. *J Nerv Ment Dis* 1975; 160:220-226.
70. Faiman C. Endocrine causes of impotence. *Cleve Clin J Med* 1993; 60:428-429.

71. Cornely CM, Schade RR, Van Thiel DH, Gavaler JS. Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology* 1984; 4:1227-1230.
72. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982; 81:413-421.
73. Ellison M, Timberlake G. Impotence following pelvic fracture. *J Trauma* 1988; 28:695-696.
74. Melman A. Iatrogenic causes of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1988; 15:33.
75. Ojdebey G, Claezon A, Brekkan E. Urinary incontinence and sexual impotence after radical prostatectomy. *J Urol Nephrol* 1996; 30:473-477.
76. Catolona WJ. Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997; 17:189.
77. Lue TF. Impotence after prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1990; 17:613-620.
78. Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59:225-229.
79. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl* 2003; 24:S17-37.
80. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol* 2001; 8:197-206.
81. Billups KL BA, Padma-Nathan H, Katz S, Williams R. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the minority health institute expert advisory panel. *J Sex Med* 2005; 2:40-50.
82. Sullivan ME, Thompson CS, Mýkhaýlidis DP, Morgan RJ, Angeliini GD. Differential alterations of prostacyclin, cyclic AMP and cyclic GMP formation in the corpus cavernosum of the diabetic rabbit. *BJU Int* 1998; 82:578-584.
83. Boger RH, Bode-Boger SM. Asymmetric dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:539-545.
84. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98:1842-1847.
85. Boger RH, Lentz SR, Bode-Boger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100:161-167.
86. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 Suppl 12:S60-62.
87. Wierzbicki AS, Solomon H, Lumb PJ, Lyttle K, Lambert-Hammill M, Jackson G. Asymmetric dimethyl arginine levels correlate with cardiovascular risk factors in patients with erectile dysfunction. *Atherosclerosis* 2006; 185:421-425.
88. Maas R, Wenske S, Zabel M, et al. Elevation of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary artery disease in men with

- erectile dysfunction. *Eur Urol* 2005; 48:1004-1011; discussion 1011-1002.
89. Elesber AA, Solomon H, Lennon RJ, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *Eur Heart J* 2006; 27:824-831.
 90. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26:386-391.
 91. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-1249.
 92. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:38-47.
 93. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, et al. Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24:52-58.
 94. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87:1156-65.
 95. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1885-1891.
 96. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999; 100:838-842.
 97. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000; 30:328-338.
 98. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003; 145:943-951.
 99. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.
 100. Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25:640-643.
 101. Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82:1535-1539, A1537-1538.
 102. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999; 138:731-739.
 103. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:397-404.
 104. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32:293-304.

105. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989; 79:93-100.
106. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88:31E-34E.
107. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-265.
108. Kao YH, Mohler ER, Arger PH, Sehgal CM. Brachial artery: measurement of flow-mediated dilatation with cross-sectional US--technical validation. *Radiology* 2003; 228:895-900.
109. Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:123-127.
110. Bhagat K, Hingorani A, Vallance P. Flow associated or flow mediated dilatation? More than just semantics. *Heart* 1997; 78:7-8.
111. Bressler B, Chan S, Mancini GB. Temporal response of brachial artery dilation after occlusion and nitroglycerin. *Am J Cardiol* 2000; 85:396-400, A310.
112. Secil M, Arslan D, Goktay AY, Esen AA, Dicle O, Pirnar T. The prediction of papaverine induced priapism by color Doppler sonography. *J Urol* 2001; 165:416-418.
113. Patel U, Amin Z, Friedman E, Vale J, Kirby RW, Lees WR. Colour flow and spectral Doppler imaging after papaverine-induced penile erection in 220 impotent men: study of temporal patterns and the importance of repeated sampling, velocity asymmetry and vascular anomalies. *Clin Radiol* 1993; 48:18-24.
114. van Ahlen H, Peskar BA, Sticht G, Hertfelder HJ. Pharmacokinetics of vasoactive substances administered into the human corpus cavernosum. *J Urol* 1994; 151:1227-1230.
115. Chiou RK, Alberts GL, Pomeroy BD, et al. Study of cavernosal arterial anatomy using color and power Doppler sonography: impact on hemodynamic parameter measurement. *J Urol* 1999; 162:358-360.
116. Mellinger BC, Fried JJ, Vaughan ED, Jr. Papaverine-induced penile blood flow acceleration in impotent men measured by duplex scanning. *J Urol* 1990; 144:897-899.
117. Kim SH, Paick JS, Lee SE, Choi BI, Yeon KM, Han MC. Doppler sonography of deep cavernosal artery of the penis: variation of peak systolic velocity according to sampling location. *J Ultrasound Med* 1994; 13:591-594.
118. Wilkins CJ, Sriprasad S, Sidhu PS. Colour Doppler ultrasound of the penis. *Clin Radiol* 2003; 58:514-523.
119. Cormio L, Bettocchi C, Ricapito V, Zizzi V, Traficante A, Selvaggi FP. Resistance index as a prognostic factor for prolonged erection after penile dynamic colour Doppler ultrasonography. *Eur Urol* 1998; 33:94-97.
120. Benson CB, Aruny JE, Vickers MA, Jr. Correlation of duplex sonography with arteriography in patients with erectile dysfunction. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160:71-73.

121. Lue TF, Hricak H, Schmidt RA, Tanagho EA. Functional evaluation of penile veins by cavernosography in papaverine-induced erection. *J Urol* 1986; 135:479-482.
122. Furst G, Muller-Mattheis V, Cohnen M, et al. Venous incompetence in erectile dysfunction: evaluation with color-coded duplex sonography and cavernosometry/-graphy. *Eur Radiol* 1999; 9:35-41.
123. Fowles GA, Sidhu PS, Jager HR, et al. Preliminary report--combined surgical and radiological penile vein occlusion for the management of impotence caused by venous-sinusoidal incompetence. *Br J Urol* 1994; 74:492-496.
124. Altinkilic B, Hauck EW, Weidner W. Evaluation of penile perfusion by color-coded duplex sonography in the management of erectile dysfunction. *World J Urol* 2004; 22:361-364.
125. 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; 49:822-830.
126. Stewart AL, J. W. Measuring Function and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham and London. Duke University Press 1992:1992.
127. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
128. Dons RF. Endocrine and Metabolic Testing Manual. 1994:6-1,8.
129. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:1377-1383.
130. Secil M, Altay C, Gulcu A, Cece H, Goktay AY, Dicle O. Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11:105-108.
131. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F, Title L, Verma S, Lonn E. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1980-1986.
132. Cook P, James I. Drug therapy: cerebral vasodilators (first of two parts). *N Engl J Med* 1981; 305:1508-1513.
133. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000; 163:460-463.
134. Williams IL, Chowienczyk PJ, Wheatcroft SB, et al. Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:296-301.
135. Villela NR, Aguiar LG, Bahia L, Bottino D, Bouskela E. Does endothelial dysfunction correlate better with waist-to-hip ratio than with body mass index or waist circumference among obese patients? *Clinics* 2006; 61:53-58.
136. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:477-484.

137. Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006; 13:385-388.
138. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23:1752-1760.
139. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229:225-231.
140. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
141. Vicari E, Di Pino L, La Vignera S, et al. Peak systolic velocity in patients with arterial erectile dysfunction and peripheral arterial disease. *Int J Impot Res* 2006; 18:175-179.
142. Vicari E, Arcidiacono G, Di Pino L, et al. Incidence of extragenital vascular disease in patients with erectile dysfunction of arterial origin. *Int J Impot Res* 2005; 17:277-282.
143. Smilde TJ, Wollersheim H, Van Langen H, Stalenhoef AF. Reproducibility of ultrasonographic measurements of different carotid and femoral artery segments in healthy subjects and in patients with increased intima-media thickness. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93:317-324.
144. Andersson KE. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 170:S6-13; discussion S13-14.
145. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91:1314-1319.
146. Hashimoto M EM, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*;():. 1999; 19:2795-2800.
147. Mazo E, Gamidov S, Anranovich S, Iremashvili V. Testing endothelial function of brachial and cavernous arteries in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3:323-330; discussion 330, author reply 330.
148. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:179-184.
149. Virag R, Floresco J, Richard C. Impairment of shear-stress-mediated vasodilation of cavernous arteries in erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; 16:39-42.
150. Alkhalaf S, Lehmann V, Thomas P. A simple noninvasive test to detect vascular disease in patients with erectile dysfunction: a novel method. *J Sex Med* 2006; 3:331-336.
151. Arslan D, Esen AA, Secil M, Aslan G, Celebi I, Dicle O. A new method for the evaluation of erectile dysfunction: sildenafil plus Doppler ultrasonography. *J Urol* 2001; 166:181-184.

EK-1: IIEF FORMU

Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu

Aşağıdaki sorular, ereksiyon (sertleşme) sorununuzun cinsel hayatınıza son 4 hafta içindeki etkilerini sorgulamaktadır. Sorulara, durumunuzu en net açıklayan şekilde cevap vermeniz, size yardım şansınızı artıracaktır. Her soruyu şıklardan birinin yanındaki kutuyu işaretleyerek cevaplayın. Hangi cevabı seçeceğinizi konusunda kararsız kalırsanız, size en uygun gelen cevabı işaretleyin. Bu ankete verilen cevaplar yalnızca doktorunuz tarafından değerlendirilecektir.

Bu sorularda yer alan bazı terimler aşağıdaki anlamlarda kullanılmıştır:

- Cinsel ilişki** : Eşin haznesine (vajinasına) giriş (duhul)
Cinsel faaliyet : Cinsel ilişki, sevişme ve kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler
Boşalma : Meninin boşalması ya da boşalma hissi
Cinsel uyarılma : Sevişme, erotik resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar

- Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz** sırasında peniste sertleşme ne sıklıkla oldu? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.***

Cinsel faaliyet olmadı	<input type="checkbox"/>	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	<input type="checkbox"/>	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	<input type="checkbox"/>	2
Bazen (yaklaşık yarısında)	<input type="checkbox"/>	3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	<input type="checkbox"/>	4
Hemen hemen hepsinde (her zaman)	<input type="checkbox"/>	5
- Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla**** oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmını cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.***

Cinsel uyarılma olmadı	<input type="checkbox"/>	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	<input type="checkbox"/>	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	<input type="checkbox"/>	2
Bazen (yaklaşık yarısında)	<input type="checkbox"/>	3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	<input type="checkbox"/>	4
Hemen hemen hepsinde (her zaman)	<input type="checkbox"/>	5
- Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.***

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	<input type="checkbox"/>	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	<input type="checkbox"/>	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	<input type="checkbox"/>	2
Bazen (yaklaşık yarısında)	<input type="checkbox"/>	3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	<input type="checkbox"/>	4
Hemen hemen hepsinde (her zaman)	<input type="checkbox"/>	5
- Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler* sırasında sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.***

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	<input type="checkbox"/>	0
Hiç ya da hemen hemen hiç	<input type="checkbox"/>	1
Nadiren (yarısından çok daha azında)	<input type="checkbox"/>	2
Bazen (yaklaşık yarısında)	<input type="checkbox"/>	3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)	<input type="checkbox"/>	4
Hemen hemen hepsinde (her zaman)	<input type="checkbox"/>	5
- Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri* tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.***

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım	<input type="checkbox"/>	0
Aşırı zorlandım	<input type="checkbox"/>	1
Çok zorlandım	<input type="checkbox"/>	2
Zorlandım	<input type="checkbox"/>	3
Biraz zorlandım	<input type="checkbox"/>	4
Hiç zorlanmadım	<input type="checkbox"/>	5
- Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki* girişiminde bulundunuz? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.***

Hiç girişimde bulunmadım	<input type="checkbox"/>	0
1-2	<input type="checkbox"/>	1
3-4	<input type="checkbox"/>	2
5-6	<input type="checkbox"/>	3
7-10	<input type="checkbox"/>	4
10'dan fazla	<input type="checkbox"/>	5

Lütfen sayfayı çevirin ➔

7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.*
- Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım 0
Hiç ya da hemen hemen hiç 1
Nadiren (yarısından çok daha azında) 2
Bazen (yaklaşık yarısında) 3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 4
Hemen hemen hepsinde (her zaman) 5
8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden* ne kadar zevk aldınız? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.*
- Cinsel ilişki olmadı 0
Hiç zevk almadım 1
Pek zevk almadım 2
Az derecede zevk aldım 3
Çok zevk aldım 4
Son derece zevk aldım 5
9. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma**** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla boşaldınız***? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.*
- Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı 0
Hiç ya da hemen hemen hiç 1
Nadiren (yarısından çok daha azında) 2
Bazen (yaklaşık yarısında) 3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 4
Hemen hemen hepsinde (her zaman) 5
10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma**** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) hissi yaşadınız? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.*
- Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı 0
Hiç ya da hemen hemen hiç 1
Nadiren (yarısından çok daha azında) 2
Bazen (yaklaşık yarısında) 3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 4
Hemen hemen hepsinde (her zaman) 5
11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duyduqunuz? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.*
- Hiç ya da hemen hemen hiç 1
Nadiren (yarısından çok daha azında) 2
Bazen (yaklaşık yarısında) 3
Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 4
Her zaman 5
12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.*
- Çok az veya hiç yok 1
Az 2
Orta 3
Fazla 4
Çok fazla 5
13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.*
- Hiç tatminkar değildi 1
Pek tatminkar değildi 2
Ne tatminkardı, ne de değildi 3
Orta derecede tatminkardı 4
Çok tatminkardı 5
14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz* ne kadar tatminkardı? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.*
- Hiç tatminkar değildi 1
Pek tatminkar değildi 2
Ne tatminkardı, ne de değildi 3
Orta derecede tatminkardı 4
Çok tatminkardı 5
15. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz? *Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.*
- Çok az 1
Az 2
Orta derecede 3
Tama yakın 4
Tam 5
- 11 ve 12. sorular cinsel istekle ilgilidir. Cinsel istek, herhangi bir cinsel uyarılma karşısında veya bu olmaksızın cinsel ilişki veya elle doyum isteği uyanmasıdır.

- * Cinsel ilişki : Eşin haznesine giriş
** Cinsel faaliyet : Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler
*** Boşalma : Meninin boşalması ya da boşalma hissi
**** Cinsel uyarılma : Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar

EK-02: ETİK KURUL ONAY FORMU



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
Tarih ve Sayı: 22.02.2005/57

Etik Kurul Üveleri

Prof. Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR
Doç. Dr. Cem Şeref BEDİZ
Doç. Dr. Uğur MÜNGAN
Doç. Dr. Hüray İŞLEKEL
Doç. Dr. Arzu SAYINER
Doç. Dr. Özgül SAĞOL
Doç. Dr. Görsev YENER
Doç. Dr. Mehmet Ali KOÇDOR
Doç. Dr. Kamer UYSAL
Doç. Dr. Mustafa SEÇİL
Yard. Doç. Dr. Ayşe KARCI

Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR

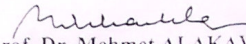
Etik Kurul Sekreteri
Yonca YILDIRIM

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 22 Şubat 2005 tarih ve 16/04/05 no.lu toplantısında Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Mustafa SEÇİL'in sorumlu olduğu 610 protokol no.lu "Eretil Disfonksiyon Hastalarında Klinik, Laboratuvar ve Penil Doppler Ultrasonogra Bulgularının Endotelial Disfonksiyon Parametreleriyle İlişkisi" isim projesinin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.


Prof. Dr. Mehmet ALAKAVUKLA
Klinik ve Laboratuvar Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Tel: 0232 412 22 54