

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROM
İLE
EREKTİL DİSFONKSİYON
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fatih SEKİTMEZ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Kamuran BİRCAN

DİYARBAKIR-2006

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Penis Anatomisi	3
Penil Ereksiyon Hemodinamisi	8
Ereksiyon Bozukluğunun Fیزیopatolojisi	11
Erektıl Disfonksiyon Tedavisi	15
METABOLİK SENDROM	21
İnsülin Direnci Ölçüm Metodu-HOMA	27
Endotel Disfonksiyonu ve Değerlendirilmesi	28
MATERYAL VE METOD	30
BULGULAR	33
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	47
ÖZET	48
KAYNAKLAR	49

GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik Sendrom, kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturan faktörlerin bir araya gelmesi ile oluşan kompleks bir metabolik bozukluk olarak tanımlanabilir (1). Metabolik Sendrom'un tanısında değişik kriterler kullanılmakla birlikte; açlık plazma glukozu, abdominal obezite (bel çevresi olarak), trigliserid - HDL kolesterol düzeyi ve kan basıncını içeren kriterler genel kabul görmektedir (1). Metabolik Sendrom (MS) sıklığı, üzerinde çalışma yapılan toplumların genetik, beslenme, yaş ve alışkanlıklarına göre değişiklik göstermektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu'nun hazırladığı Metabolik Sendrom kılavuzunda; MS prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmekte, prevalans yaş ile birlikte artarak 20-29 yaş arasında %6.7, 60-69 yaş arasında ise %43.5 oranında görülmektedir. MS normal kilolu ve/veya normal glukoz toleranslı bireylerde de bulunmakla beraber obeziteyle beraberliği çok daha fazla görülmektedir (1,2). Obezite ve insülin direnci endotel disfonksiyonla birliktelik gösterir (2). Ayrıca MS kriterlerinden olan hipertansiyon ve dislipidemi endotel disfonksiyonu gelişmesindeki diğer faktörlerdir.

Eretil Disfonksiyon (ED), yeterli bir cinsel performans için gerekli ereksiyonu (penis sertleşmesini) sağlayamama veya sürdürmemeye durumu olarak tanımlanır. ED Amerika'da 30 milyon, tüm dünyada 100 milyondan fazla erkeği etkileyen bir sorun olup (3) 40-70 yaş arasındaki erkeklerde %52 oranında görülmektedir (4). ED sosyal, psikolojik ve ekonomik bir sağlık sorunudur. ED etyolojisinde sigara kullanımı, azalmış fiziksel aktivite, kalp hastalığı, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon gibi nedenler suçlanmaktadır. Bunların sonucu olarak meydana gelen endotel disfonksiyonu'nun ED'ye neden olduğu öngörülmektedir. MS zemininde gelişen endotel disfonksiyon ile ED bazı ortak yolları paylaşmaktadır (nitrik oksit aktivitesini inhibe eden; yaş, hastalık, davranışsal değişiklikler gibi) (5). Koroner arter hastalığı (KAH) zemininde endotel disfonksiyon bulunduğu için KAH açısından asemptomatik ED tanımlanmış hastalarda, ED'nin KAH'a işaret edici bir bulgu olduğu kabul edilerek hemen araştırılması gerektiği savunulmaktadır (6).

Biz bu alışmamızda Metabolik Sendrom ve Eretil Disfonksiyon arasındaki ilişkiyi; endotel disfonksiyonu, insülin direnci, MS kriterleri ve sigara kullanımı bazında araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

PENİS ANATOMİSİ

Penis, bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşan erektil organdır. Kavernöz cisimlerin proksimal uzantıları krus olarak adlandırılır ve her bir krus, iskiyon pubis kemiğinin altındaki tüberositas iskiî'ye yapışır. İki kavernöz cismin arasında 3/4'lük ön bölümde septum bulunur. Kruslar proksimalde kör olarak, distalde ise glansın 2/3 ucunda sonlanır. Kavernöz cisimler, çeperi endotel ile kaplı, birbiri ile bağlantılı sinüslerden oluşur.

Spongioz cisim, distalde glansı, proksimalde ise bulbusu yapar. Her üç cisimde, kendi tunika albugineası ile çevrilidir. Spongioz cisim her iki kavernöz cismi birlikte çevreleyen Buck fasiası ile kavernöz cisimlerden ayrılır. Korpus spongiozum perineal membrandan başlayarak tüm anterior üretrayı çevreler. Yapısı genel olarak korpus kavernoza benzerdir. Ancak, spongioz cismin sinüzoidleri daha geniştir ve tunikası daha incedir.

Uretra, bulber ve glanüler segmentte (fossa navikülaris) geniş çapa sahip iken, dış meatus en dar noktasını oluşturur. İçini döşeyen mukozada, mukus salgılayan Litre bezleri bulunur.

Prepisyum, distalde koronal sulkusa yapışmıştır ve glansı kaplar. Prepisyum iç yüzeyinde Tyson glandları yer alır ve bu glandlar sebace materyal salgılar. Bu salgı deskuame epitel hücreleri ile birleşerek smegmayı oluşturur (7,8,9).

Suspansuar Ligamentler

1. Lig. fundiforme penis: Karın ön duvarında yer alan Skarpa fasya'sının (fasya süperfisyalis'in lamina profundus'u) orta hatta aşağıya doğru devam etmesi ile oluşur. Sağa ve sola doğru yayılan lifleri penis'in yan kısımlarını kuşatarak aşağıda skrotum'un alt tarafında birleşir. Penis bazalinde Colles fasyasına yapışır.

2. Lig. suspensorium penis: Lig. fundiforme penis'in derininde yer alır. Simfizis pubisten aşağıya doğru uzanan üçgen şekilli bir bağıdır. Buck fasyasının devamıdır. Aşağıda penis'in derin fasyası ile devam eder.

Koitusda ereksiyondaki penisin pozisyonunun devamlılığı için önemlidir (7,10).

Penisin Tabakaları

1. **Tunika albuginea:** Coğunluğu kollajenden oluşmuş dayanıklı bir kılıftır, üç korpusu ayrı ayrı sarar.

2. **Buck fasyası:** Sağlam bir kılıf olup yoğun fibröz dokudan oluşur. Proksimal tarafta penisi vücuda bağlayacak şekilde ürogenital diaframa yapışır. Bu faysa kavernöz ve spongioz cisimler arasında bir septa oluşturarak onları "8" biçiminde sarar. Kavernöz cisimlerde oluşan yırtılmaların çoğunda kan Buck fasyası ile sınırlanır. İdrar ekstrevasyonu ve enfeksiyon için bir sınır oluşturur.

3. **Colles fasyası:** Skrotumun Colles, karın ön duvarının Scarpa ve perineumun yüzeysel fasyası ile devamlılığı olan ve içinde yüzeysel kan damarları bulunan yağsız gevşek konnektif dokudur.

4. **Dartos fasyası:** Cilde sıkıca tutunmuş düz adele tabakası olup skrotumun aynı isimli fasyasının uzantısıdır.

5. **Penis cildi:** Bez ve kıl yapısı iğermez ve çok elastik yapıdadır. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturun bez yapıları bulunur. Glans penisin tabanında katlantı yaparak prepusyumu oluşturur (7,11).

Penisin Kas Yapıları

1. **İskiokavernöz kas:** Bir çift olup tüberositas iskiumdan başlar ve krusları sararak kavernöz cisimlere uzanır. Bu cisimlere baskı yaparak ereksiyona yardım eder. Bu kasın kontraksiyonu ile intrakavernozal basınç sistolik basıncın üzerine çıkar ve tam ereksiyon (rigit ereksiyon) oluşur.

2. **Bulbokavernöz kas:** Bir çift olup perineumun ortasından başlar ve iki taraftan gelen kas lifleri bir rafede birleşerek bulbus üretra bölgesinde korpus spongiozumu tamamen sarar ve korpus kavernoza doğru ilerler(7).

Arter Sistemi

Penisin arterial beslenmesi birkaç küçük skrotal ve epigastrik arterler hariç tümüyle internal pudental arterden olur. İnternal pudental arter, arteria

iliaka internanın (hipogastrik arter) bir dalıdır. Ürogenital diafram seviyesinde internal pudental arter dört terminal dala ayrılır.

1. Bulber arter: İnce bir dal olup bulböz üretrayı, bulböz üretra bölümündeki spongioz cismi ve Cowper glandlarını kanlandırır.

2. Spongiozal arter (üretral arter): Üretranın iki yanında üretrayı ve spongioz cismi besleyerek glansa doğru ilerler ve son uç dalları glans penisini kanlandırır.

3. Arteria dorsalis penis: Tunika albugineanın üzerinde Buck fasyası altında distale doğru uzanır. İki arterin arasında yer alan penisin tek dorsal veni ve sinirleri ile beraber nörovasküler huzmeyi oluşturur. Bu arter yolu boyunca korpus kavernozumun etrafından spongioz cisme uzanan sirkumfleks dallar verir ve glansda kısa helisiyal arter halinde son bulur. Ereksiyonda glans penisin kanlanması ve genişlemesinden sorumludur.

4. Kavernozal arter: Genellikle arteria dorsalis penisin veya bazen internal pudental arterin bir dalı olarak çıkar ve ereksiyon fizyolojisinde en önemli arterdir. Bir çift olup kavernöz cisimlerin içerisinde ve genellikle medial pozisyonda bulunur. Kavernöz cismi kanlandıran bu arter helisin arter diye adlandırılan çok sayıda spiral görünümlü dallara ayrılır. En son endarterlere dönüşürler ve bunlar da, ya doğrudan sinüzoid boşluklara geçerler yada kapiller yatak olmadan arteriovenöz şant yoluyla venöz sisteme geçerler(7,10,11).

Venöz Drenaj

Penisten venöz boşalma dört ven yoluyla ve bunların çok sayıda anastomozlarıyla olur.

1. Yüzeysel dorsal ven: Buck fasyasının üstünde bulunur, prepisyum ve penis derisinin venöz dönüşünü sağlayarak eksternal pudental ven aracılığı ile safenöz vene boşalır. Bu ven ile derin dorsal ven arasında anastomozlar vardır.

2. İntermediet ven (Derin dorsal ven): Koronal sulkusta glans penisten gelen dallarla başlayarak nörovasküler huzme içerisinde tek olarak proksimale doğru ilerler. Kavernöz cisimden tunika albugineayı delerek çıkan emisser venlerle ve kavernozal venle ilişkilidir. Kavernöz cisimlerin yüzeyinde

seyrederek korpus spongiozumdan gelen sirkumfleks venalarda derin dorsal vene açılırlar. Derin dorsal ven ya kavernöz venle birleşerek internal pudental vene yada doğrudan periprostatik pleksusa (Santorini) boşalır.

3. Kavernöz ven: Kavernöz cisimlerin kanını boşaltan asıl ven budur. İnternal pudental vene açılır.

4. Bulber ven: Spongioz cismin proksimal kısmının drenajı bu ven aracılığı ile internal pudental vene olur(7,10,11).

Sinüzoidal Yapı

İç yüzleri endotelle döşeli ve çevresi düz kas demetleri, kollajen ve elastik lifleri, çeşitli vasküler yapıları ve sınırları içeren dokuların oluşturduğu boşluklardır. Duvarındaki düz kaslarda gevşemeye bağlı vasküler direncin azalıp arteriyel kan girişinin artması sonucunda ereksiyon oluşur (7).

Lenf Kanalları

Penis cildi lenfatikleri yüzeyel inguinal ve subinguinal lenf nodlarına, glansın lenfatikleri subinguinal ve eksternal iliak lenf nodlarına, diğer penis dokularının lenfatikleri ise internal iliak ve komün iliak lenf nodlarına drene olur (10).

İnnervasyon

Penisin otonom ve somatik innervasyonu vardır. Spinal kord ve periferik ganglionlardan sempatik ve parasempatik sinirler birleşip kavernöz siniri oluştururlar. Bu sinir korpus kavernozum ve spongiozuma girer. Ereksiyon ve detümesans olaylarında etkinlik gösterir. Somatik sinirler ise penil duyunun iletimi ve bulbokavernöz-iskiokavernöz kas kontraksiyonundan sorumludur (7).

Otonomik Yollar

Sempatik lifler medulla spinalisin T11-L2 bölgesinden çıktıktan sonra retroperitoneal olarak seyreder. Bu lifler aortik bifürkasyonun altında yoğunlaşarak, superior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluşturur. Bu siniri sol ve sağ hipogastrik sinir şeklinde terkeden sempatik lifler, distale

doğru ilerleyerek birleşir ve rektumun yan kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar.

Pelvik pleksus gövdesi S2-S3 ve S4 sakral segmentlerdende parasempatik lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılır. Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri penis, mesane, rektum, prostat ve sfinkterleri inerve eder. Kavernoza sinir pelvik pleksustan çıkar, uretra ve rektum arasında seyreder. Uretral sfinkterin 4-7 mm yakınından geçen sağ ve sol kavernoza sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantı yaptıktan sonra kavernoza doku içine girer (14).

Somatik Sistem

1. Sensorial: Penis derisi, glans, uretra ve korpus kavernozaumlardaki reseptörlerden başlar, dorsal sinirle pudental sinire oradan S2-4 dorsoline gider. Ağrı, ısı ve dokunma duyularını alan reseptörlerden bu yolla spinotalamik trakt-talamus ve duyusal algılama için duyusal kortekse gider (7).

2. Motor: Penil somatomotor innervasyon merkezi Onuf nükleusdur. Sakral sinirlerden pudental sinirle bulbokavernoza ve iskiokavernoza kaslara ulaşır. İskiokavernoza kasın kasılması rijid ereksiyon fazını kavernoza korpusları sıkıştırıp iç basıncı yükselterek oluşturur. Bulbokavernoza kasın ritmik kasılmaları uretra lümenini daraltarak semenin dışarı atılmasını sağlar (7).

Ereksiyonda Spinal Ark

Sakral zedelenme olmayan supra sakral spinal lezyonlu erkeklerde ve normalde de dokunma uyarısı ile ereksiyon oluşur. Pudental afferent lifler sakral spinal kordun dorsomedial boynuzuna ve dorsal komissüre gelirler. Anterolateral spinotalamik trakttaki sekonder nöronlar beyinden mesaj alır veya parasempatik nöronları aktive edip ereksiyonu başlatır. Çeşitli türlerde akson çalışmaları spinal ereksiyon merkezinin sakral kordun intermedio lateralinde olduğunu göstermiştir. Buda sakral parasempatik yolun esas erektil merkez olduğunu gösterir (10).

Supraspinal Yollar

Çalışmalar medial preoptik bölgenin primatlarda en önemli merkez olduğunu göstermiştir. Hayvanlarda bu bölgenin elektrikle uyarılması ereksiyona neden olur. Buradan orta ön beyne ve orta tegmental bölgeye lifler uzanır. Bu bölgelerdeki Parkinson gibi patolojik olaylar sıklıkla ED'ye neden olur. Yine medial preoptik bölge (MPOA) de dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi çeşitli nörotransmitterler görülmüştür. Yeni araştırmalar dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlerin seksüel uyarıyı arttırdığı, serotonin reseptörlerinin inhibe ettiğini düşündürmektedir (15).

PENİL EREKSİYON HEMODİNAMİSİ

Kavernöz düz kas ve arterial düz kas ereksiyonun temel anahtarlarıdır. Flask durumda düz kasın kendi tonusu ve sempatik etki kan akımına karşı büyük bir engel oluşturur. Bu düz kaslarda gevşeme, nörotransmitterler aracılığı ile başlayınca:

1. Sinüzoidal ve arteriolar duvar kompliansı artıp kan akımına direnci azalır.
2. Arteriolar ve arteriel dilatasyon sistol ve diastolde daha fazla kan getirir.
3. Gelen kanı genişlemiş sinüzoidler içinde tutar.
4. Kavernozal korpuslar uzar ve genişler.
5. Periferdeki subtunikal venüler pleksus baskıya uğrar ve venöz dönüş azalır.
6. T. albugineanın gerilme kapasitesi bitince, venöz akım minimuma düşer.
7. İntrakavernozal basınç 100 mmHg'ya ulaşır ve penis erekte olur (tam ereksiyon fazı).
8. Rijid ereksiyon fazı (200-300 mmHg basınç olur) herhangi bir bulbokavernöz refleks uyararı varlığında oluşur. Bu faz yalnızca seksüel ilişki veya mastürbasyonda değil nokturnal ereksiyonda da olmaktadır (16).

Ereksiyon ve Detümesansta Nörotransmitterler

Asetilkolin: Penisin kolinerjik innervasyonu fare ve insan korpus kavernozumunda muskarinik reseptörlerin ve kolinerjik sinir liflerinin varlığı ile kanıtlanmıştır. Asetilkolin, insan erektil dokularında elektriksel uyarı sonrası salınabilmektedir. Asetilkolinin penil ereksiyondaki etkisi direkt olmayıp, presinaptik adrenerjik nöronların inhibisyonu ve endotelial hücrelerden NO salınımını uyarması aracılığı ile indirektir (17,18).

Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP): VIP'in neden olduğu gevşemenin, NO sentez blokeri N-nitro-L-arjinin ile inhibe edildiği, bu nedenle de VIP'in ereksiyondan sorumlu önemli bir nöromedyatör olduğu bilinmektedir. NO'nun gevşetici etkisinde VIP'in uyardığı düz kas gevşemesinin önemi vardır. Asetikolin, VIP ve NOS-1 parasempatik nöronlarda birlikte lokalizedir (19,20).

Nitrik Oksit (NO): NO nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir uçlarından ve endotelden salınan, penis ereksiyonundaki en önemli nöromedyatördür. NO'nun nöronal (NOS-1), makrofaj ve diğer immun hücreler (NOS-2) ve endotelial (NOS-3) olmak üzere üç farklı formu vardır. Peniste NO sinir sonlarından ve endotel hücrelerinden salınıp, düz kas hücrelerine difüzyon ile geçerek guanil siklaz enziminin aktivasyonu ile cGMP oluşumuna neden olmaktadır. cGMP aktivasyon yolağı bir seri reaksiyon sonucunda düz kas gevşemesine neden olur. Moleküler oksijen, androjen, uzun süreli L-arjinin kullanımı ve tekrarlayan intrakavernöz PGE1 enjeksiyonları NOS aktivitesini ve NO salınımını arttırmaktadır. Kastrasyon, denervasyon, hiperkolesterolemi ve D. mellitusta NOS aktivitesi azalmaktadır (21,22).

Noradrenalin: İnsanda α -adrenerjik sinir lifleri ve reseptörleri kavernöz cisim ve etrafındaki kavernöz arterlerde gösterilmiştir. İn vitro noradrenalin bir çok hayvan türünde ve insanda kavernöz dokuda kontraksiyona yol açar. Bu nedenle, noradrenalin penil detümesansta rol oynayan önemli bir nöromedyatördür (17).

Endotelin: Endotel hücreleri tarafından üretilen ve detümesansta rol oynayan etkili bir vazokonstriktördür. İn vitro endotelin-1, kavernöz düz kas liflerini kasar ve noradrenalin ile sinerjist etki gösterir. Detümesans intrinsek

miyojenik aktivite, adrenerjik nörotransmisyon ve endotel kaynaklı PG-F2 α ve endotelinler gibi kasıcı faktörlerin etkisi ile sağlanmaktadır (23).

Ayrıca detümesans seks uyarımı kaybı (pasif) veya ejakülasyon sonrası olur (aktif). Teorik olarak; düz kasın intrensek tonusu, sempatik sinir sisteminin tonik deşarjı ve/veya endotelin yada nöropeptid Y'nin (vazokonstriktör) salınması pasif, yavaş detümesansa yol açarken ejakülasyonda yüksek düzeyde sempatik sistemden norepinefrin deşarjı aktif detümesansa neden olur.

Ereksiyon Türleri

Refleks, psikolojik ve nokturnal olmak üzere üç ereksiyon çeşidi bilinmektedir.

Refleks ereksiyon genital stimülasyonla başlar, bu tip ereksiyonu kontrol eden aferent lifler pudental sinir, eferent lifler kavernöz sinir içerisindedir. Bu söz konusu sinir lifleri servikal spinal kord lezyonlu hastalarda korunabilir.

Psikolojik ereksiyon; görme, işitme uyarıları yada fanteziler sonucu oluşan karmaşık bir olaydır.

Nokturnal ereksiyon genellikle REM (Rapid Eye Movement) uykusu esnasında meydana gelir ve nokturnal penil tümesans (NPT) testiyle saptanarak organik ve psikojenik impotansın ayırımında kullanılır (10,16).

Ereksiyonun Fazları

Ereksiyon ve detümesans pek çok otör tarafından 0'dan 7'ye dek belirtilen fazlarda incelenir.

Faz 0: Flask evre

Penis flask durumdayken sempatik sistem hakimdir. Kavernöz düz kas kontraktedir. Kavernöz arterden gelen kan akımı minimaldir ve besleme amaçlıdır. İntrakorporal kan değerleri venöz kan düzeyindedir.

Faz 1: Latent veya dolun evresi

Hem sistolik hem de diyastolik fazlar sırasında internal pudental arterde kan akımı artar. İntrakavernöz basınç değişmeksizin penis boyu bir miktar uzar.

Faz 2: Tümesans

Tam ereksiyona ulaşana kadar intrakavernöz basınç yükselir. İntrakavernöz basınç diyastolik basınç üstüne çıktığında, artık yalnızca sistolik fazlar esnasında kan akımı oluşur.

Faz 3: Tam ereksiyon

İntrakavernöz basınç sistolik basıncın %90'ına kadar yükselir. Penis erekte hale gelir. Kan gazı çalışmalarında arteriyel düzeye yakın değerler elde edilir.

Faz 4: Rijid ereksiyon

İntrakavernöz basınç artışı sistolik basıncı iyice aşar, bu artışın nedeni iskiokavernöz veya bulbokavernöz kasların istemli veya refleks kontraksiyonlarıdır. Bu fazda kavernoöz arterde akım yoktur. Bu olayın kısa süreli olması iskemi veya doku hasarını önler.

Faz 5: İnisiyal detümesans

Sempatik sistemde artan aktivite helisin arter tonusunun artmasına ve trabeküler düz kaslarda kasılmaya yol açar. Bunun sonucu olarak da intrakavernöz basınçta hafif bir artma görülür. Arteriyel akım başlangıçtaki düzeyine döner. Ancak veno-okluziv mekanizma halen aktiftir.

Faz 6: Yavaş detümesans

İntrakavernöz basınçta orta derecede bir azalma vardır ve venöz dönüş kanallarının açılımına ve arteriyel akımın azalmasına işaret eder.

Faz 7: Hızlı detümesans

İntrakavernöz basınç hızla düşer ve veno-okluziv mekanizma inaktif hale geri döner (10,24).

EREKSİYON BOZUKLUĞUNUN FİZYOPATOLOJİSİ

Sigmound Freud'un bilime kazandırdığı psikanaliz görüşlerinin de etkisiyle yirminci yüzyılın sonlarına dek ED'nin en önemli nedeni psikojenik olarak kabul edildi. Ancak günümüzde tanı yöntemlerinin artmasıyla psikojenik ED'nin oranı düşmekte bunun yerine nörojenik, anatomik, vaskulojenik, endokrinolojik ED tanıları ön planda yer almaktadır.

Massachusetts Male Aging Study 1985-1987 ve 1995-1997 çalışmalarında ED prevalansı 40-70 yaş erkeklerde sırasıyla ağır ED için

%5.1'den %15'e, orta ED için %17'den %34'e artmış olarak, hafif ED içinse %17 ranında değişmemiş olarak bulundu (25).

ED için pek çok sınıflandırma söz konusu olmakla birlikte kabul gören Uluslararası ED Araştırma Grubu'nun 1999'da yaptığı sınıflandırmadır. Buna göre organik ED; vaskulojenik (arteriojenik, kavernoza, mikst), nörojenik, anatomik, endokrinolojik olmak üzere dört grupta incelenebilir (26).

Psikojenik ED

Beyinden spinal ereksiyon merkezine uyarıcı veya inhibe edici mesajlar sinirler aracılığı ile gelir. Psikolojik (görsel, düşsel) bir uyarı ereksiyona yeterli olur, genital stimülasyon ereksiyonu iyice artırır (refleks ereksiyon).

Çeşitli psikolojik durumlar; performans anksiyetesi, depresyon, seksüel korkular, obsesif kompulsif kişilik veya travmalar spinal ereksiyon merkezine inhibe edici uyarılar gönderir. Mekanizma tam anlaşılammışsa da direkt spinal inhibisyonu ya da periferel katekolamin düzeyini yükseltip kavernoza adele üzerine etki yapması ile olur.

Nörojenik ED

Ereksiyon nörovasküler bir olay olduğuna göre serebral, spinal kord, kavernoza ve pudental sinirler ile kavernoza düz kas ve terminal arteriollerdeki reseptörlere ait bozukluklar ereksiyon yetmezliğine neden olur. Bunların içinde en sık olanı spinal kord lezyonlarıdır.

Beyni etkileyen olaylar (CVA, Parkinson, Alzheimer hst., tümör, travma) hipotalamik merkezi olumsuz etkilemekte veya spinal merkeze inhibe edici etki göstermektedir. Spinal düzeyde fonksiyon bozukluğu (spina bifida, tümör, multiple skleroz) afferent ve efferent yolları etkiler.

Alkolizm, avitaminoz ya da diabetle görülen nöropatiler, kavernoza sinir terminalleri veya nörotransmitter sorunlarına neden olur. Kavernoza veya pudental sinir zedelenmeleri (travma-iatrojenik) nöral yolları olumsuz etkiler (27,28).

Duyusal (somatosensorial) ED'de noktural ereksiyonlar normaldir ancak rijid ereksiyona ulaşamaz. Hasta uyanırken, seksüel uyarıya karşı

başlangıçta yanıtı iyidir. Rijiditeyi sürdüremez. Otonomik ED'de (parasempatik sistemde fonksiyon kaybı) her tip ereksiyon kaybolur (10,16).

Arteriojenik ED

Arteriojenik ED travma veya doğumsal etyolojili olabilirse de en büyük sıklıkla jeneralize sistemik arteriyel hastalığın bir komponentidir. Michal ve Ruzbarsky 1980'de koroner arter hastalığı ile ED'nin paralellliğini gösterdiler. Olguların çoğunluğu arteriosklerotiktir. Hiperkolesterolemi, sigara, diabet, radyasyon, hipertansiyon ve perineal travmalılar risk grubunu oluştururlar.

Histolojik çalışmalar diabetiklerde ve 38 yaştan yukarı olgularda kavernozaal arterde fibrotik değişikliklerin görülme sıklığının arttığını, intimal proliferasyon, kalsifikasyon ve luminal stenozun belirmeye başladığını göstermiştir (29,30).

Başlangıç yakınmaları; gecikmiş ve daha fazla uyarı gerektiren ereksiyonlar, erken detümesans şeklindedir. Vasküler lümen daraldıkça komplet ED'ye gider.

Venöz ED

1- Anormal venöz kanal veya bağlantılar

- ▶ Ektopik drenaj (korpus kavernozaal-yüzeyel venöz sistem)
- ▶ Anormal büyüklükte kavernozaal veya krural venler
- ▶ Büyük spongio-kavernozaal bağlantı varlığı (priapizm tedavisi ile)

2- Tunikal anormallik

- ▶ Peyronie, rüptür sonrası fibrosis veya incilmesi

3- Kavernozaal dokunun fonksiyonel kaybı

- ▶ Nörotransmitter yetmezliği
- ▶ Psikolojik inhibisyon
- ▶ Sigara
- ▶ Ultrastrüktürel değişiklikler (31,32)

Hormonal ED

Diabetes Mellitus ED'ye neden olan en genel endokrinolojik hastalık ise de bu etkisini vasküler, nörolojik ve psikolojik olarak gösterir. Doppler USG çalışmalar vasküler sorunların diabetik ve hipertansiflerde belirgin olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Vibrotaktil penil duyarlılığın diabetiklerde azaldığı, bulbokavernozal-vezikouretral refleksin zayıfladığı rapor edilmiştir. Kavernozal arterde ve kavernöz erektil dokuda değişiklikler diabetle birlikte gösterilmiştir.

Androjenler erkek seksüel gelişimi için temeldir. Erişkinde androjen yetmezliği sekse ilgi kaybı, seminal emisyon azalması ve nokturnal penil ereksiyon kalite veya sıklığı kaybı şeklinde kendini gösterir. Ancak testosteron ereksiyon için temel değildir ve yardımcı role sahiptir. Hipotalamik-pituiter-gonadal aksı bozacak her durum hipogonadizmle sonuçlanır.

Hiperprolaktinoma, renal yetmezlik ve bazı ilaçlar hipotalamik merkezi inhibe ederek testosteron azalması ve libido düşüklüğüne yol açarlar. Hipertiroidi ve hipotroidi de seks davranışlarını inhibe eder (16).

Yaşlılık, Sistemik Hastalık ve Diğer Nedenlere Bağlı ED

Yaşlanmanın getirdiği bir çok faktörle erektil fonksiyon azalabilir. Gonadotropinler normalden yaşlılıkla birlikte testosteron azalır. Yaşla birlikte seks sıklığı azalır ve NPT süreleri de kısa olur. Bir çalışmada vibrotaktil penil duyarlılığın ve elektriksel uyarılara duyarlılık eşliğinin yaşla birlikte yükseldiği gösterilmiştir ki bu refleksojenik ereksiyon bozukluğu demektir (33). Yaşla birlikte androjen ve seks hormon düzeyi değişikliklerinin erektil disfonksiyon ile ilişkisi tartışmalıdır. Yaşla birlikte total testosteron ve serbest testosteron düzeylerinde değişiklikler olabilir. Ancak, seks steroidleri, gonadotropinler, dihidroksi testosteron, östrojen ve androjen metabolitleri ile erektil disfonksiyon arasında ilişki açık değildir. Sadece dihidroksiepiandesteron sülfat düzeyi erektil disfonksiyon ile anlamlı ilişki içinde bulunmuştur (25).

Diyalizdeki olguların hemen yarısında ED vardır. Burada birçok faktör söz konusudur; otonom nöropati, özellikle böbrekte yıkılması gereken peptid hormonların yıkılmamasına bağlı hiperprolaktinemi gibi hormonal

dengesizlikler, çok ilaç kullanımı, arteriyel hastalık ve psikolojik baskı öndegelen nedenlerdir. İşemi ve cinsel işlevin aynı organ üzerinden yapıyor olması, özellikle erkek KBY'li hastalarda savunma mekanizmalarıyla psikojenik ED'ye yol açabilir. Transplantasyon sonrası olguların %75'inde potens sağlanmaktadır (34).

Myokar infarktüsü geçiren olgularda anksiyete veya arteriyel yetersizlik sonucu ED gelişebilir. Ağır amfizemli veya dispnesi olanlar seks ile dispnenin artacağı korkusuyla, kolostomize olgular kendine güvenin (beğenme-beğenilme) azalması nedeniyle ED olabilir. Siroz, skleroderma, debilité, kaşeksi gibi başka sistemik hastalıklarda da ED oluşabilir (16,31).

EREKTİL DİSFONKSİYON TEDAVİSİ

Erektıl disfonksiyon tedavisi dört kategoride ele alınabilir. Bunlar: psikoseksüel yaklaşım ve eğitim, farmakolojik tedaviler, mekanik tedaviler ve cerrahi tedavilerdir. İlk basamak ED tedavi yöntemleri oral farmakoterapi, vakum uygulaması ve psikoterapidir. İkinci basamak tedavi intrakavernozal enjeksiyonlar ve intraüretal ilaç uygulamalarını içerir. Üçüncü basamak ED tedavisi ise, penil revaskülarizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi daha invaziv yöntemlerden oluşmaktadır (35).

Yan etkilerin az olması ve non-invaziv uygulanması nedeniyle oral farmakoterapi, ED'li olgular tarafından ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. ED'li olguların %15-20'sinde şiddetli kardiyak hastalık ve çoklu anti-hipertansif ilaç kullanma gerekliliği nedeniyle, sildenafil ve benzeri ilaçlar kontrendikedir. Komplikasyonlarının çok az olmasına rağmen, penis köküne konstriktör halka gerekliliği nedeniyle, vakum cihazı hastalar tarafından pek kabul edilmemektedir. Uygulama yolunun daha kabul edilebilir ve komplikasyonlarının intrakavernozal enjeksiyona göre daha az olması intrauretral PG-E1'in kullanımını yaygınlaştırmış; ancak elde edilen sonuçlar istenilen düzeye ulaşmamıştır (35).

Diğer tedavi yöntemlerinin kullanılmadığı olgular ile oral tedavinin etkisiz olduğu nörojenik ED'li (pelvik travma ve cerrahi) ve insüline bağımlı diyabeti olan olgularda, intrakavernozal farmakoterapi seçilecek etkin tedavi yöntemlerinden biridir (35).

Oral Tedaviler

1-Sildenafil: Penil ereksiyonda rol alan ikinci haberciler; siklik adenozin monofosfat (cAMP), siklik guanozin monofosfat (cGMP), diaçil gliserol, inozitol trifosfat ve kalsiyumdur. cGMP üretiminin artması, nitrik oksitin (NO) penil ereksiyon gibi bazı fizyolojik etkilerini düzenler. Penil ereksiyonda en önemli mekanizma, non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinir uçlarından salınan NO'dur. NO endotel ve sinir uçlarından salınarak düz kas içine girerek guanil siklaz enzimini aktifler ve cGMP'nin sentezini artırır (36,37).

cGMP'nin konsantrasyonu, sentezini sağlayan guanil siklaz ve yıkımını sağlayan fosfodiesterazlar (PDE) tarafından düzenlenmektedir. Günümüzde net olarak tanımlanan 11 PDE enzimi bulunmaktadır. Sildenafil, intrasellüler cGMP'yi yıkan PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP düzeyinin yüksek kalmasını sağlar. Böylece, artan cGMP intrasellüler kalsiyum düzeyinin düşük kalmasını sağlayarak relaksasyona katkıda bulunur (3). PDE5 inhibitörleri içinde en kısa yarılanma ömrüne sahiptir.

2-Vardenafil: PDE5 enzimini inhibe etmede sildenafil göre 10 kat daha potent bulunmuştur (38).

3-Tadalafil: Yarılanma ömrü en uzun olan ve yüksek selektivitesi olan PDE5 inhibitörüdür. Hipofiz, iskelet kasları, prostat ve testiste izole edilen PDE11 üzerine ılımlı etki gösterdiğine ait bir rapor yayınlanmakla birlikte, henüz klinik önemi bilinmemektedir (39). Diğer PDE5 inhibitörlerinde olduğu gibi, nitratlarla birlikte kullanımı kontrendikedir.

4-Apomorfin: Dopamin reseptör agonisti olarak etki eder. Temel olarak hipotalamusta paraventriküler nükleusu (PVN) etkileyerek ereksiyona yol açar. Apomorfinin PVN'yi oksitosinerjik nöronlar yoluyla aktive etmesi sonrası, medulla oblongata, hipokampus ve spinal kord gibi ereksiyonu kontrol eden ekstra hipotalamik bölgeler etkilenir (40). Bu etkileşim sonrası, spinal kordun S2-S4 seviyelerinden kaynaklanan parasempatik uyarı ile, NANK sinirlerden NO salınır ve erektil doku düz kaslarında vazodilatasyon ve ereksiyon gelişir.

Hormonal Tedavi

Hipogonadizm ve hiperprolaktinemi seyrek görülen cinsel fonksiyon bozukluğu nedenleri olmalarına karşın, uygun tedavi ile en iyi sonuç alınan grubu oluşturmaktadır. Hormonoterapide, günümüzde kullanılan preparatlardan başlıcaları; testosteron, DHEA/DHEA-S ve bromokriptindir (41).

İntrauretral Tedavi

Vardi ve arkadaşları, proksimal üretrayı sıkıştırarak yaptıkları retrograd üretrogramlarda korpus spongiosum ile korpus kavernozum arasında damarsal bağlantılar olduğunu göstermişlerdir. Böylece, bu vasküler bağlantılar ile ilacın üretradan kavernoza boşluklara geçebileceği gösterilmiştir (42). En sık kullanılan ajan prostaglandin-E1'dir (Alprostadil).

İntrakavernoza Farmakoterapi

Günümüzde, ED'nin intrakavernoza tedavisinde hayli etkin üç vazoaaktif ajan kullanılmaktadır. Bunlar papaverin, fentolamin ve PG-E1'dir. ED'li erkeklerde hem tanı hem de tedavi amacıyla uzun süreli olarak kullanılan bu ajanların etkinlik ve yan etki profilleri tamamen anlaşılmıştır (43). Kullanılan ilaç ve kombinasyonlara bağlı olarak ortalama başarı oranı %65 civarındadır. Uzamış ereksiyon, ağrılı ereksiyon ve erektil dokunun fibrozisi intrakavernoza enjeksiyonun en sık görülen yan etkileridir.

Papaverin: Klinik olarak kullanılan ilk ajandır. Papaver somniferum adlı bitkinin non-opiyat derivativesidir. Non-selektif olarak fosfodiesteraz enzim (tip 1-10) inhibisyonu yaparak, cAMP veya cGMP'yi artırır. L-tip kalsiyum kanallarını kapatarak, hücre içi kalsiyum düzeyini düşürür. Ayrıca, anjiyotensin II sekresyonunu inhibe ederek düz kas tonusunu da azaltır (43,44).

Fentolamin: Non-selektif alfa1-2 adrenoreseptör blokeri olan fentolamin, pre ve post-sinaptik alfa adrenoreseptörleri etkiler.

Prostaglandin E1: Kavernoza düz kas hücrelerinde adenilat siklazı uyararak, ATP'den cAMP oluşumunu artırır. Pre-sinaptik prostoglandin reseptörleri yolu ile de alfa1 adrenoreseptörde noradrenalin salgılanmasını bloke eder.

Vakum Ereksiyon Cihazı

Özellikle, PDE inhibitörlerinin ED tedavisinde etkin bir alternatif olarak kullanılmaya başlanması, bazı konvansiyonel tedavi yöntemlerinin kullanılmasını azaltmıştır. Kendisi de bir ED hastası olan Geddings Osban'un 1974 yılında FDA onayı aldığı vakum cihazını geliştirmesi ile, bu tedavi modeli klinik pratikte yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır (45).

Yapılan çalışmalarda çeşitli etyolojilere dayalı ED tedavisinde vakum cihazının etkinliği %27-92 arasında bulunmuştur (46,47). En sık yan etki ağrıdır.

Arteriyel Erektile Disfonksiyonda Penil Revaskülarizasyon

Arteriyel ED'li hastalar tipik olarak ereksiyona ulaşmada zorluk tarif etseler de, ereksiyonu sürdürme kapasitelerini korumaktadırlar. Özellikle, membranoprostatik üretra kopmasıyla birlikte olan pelvik travmalar arteriyel hasra ve ED'ye neden olabilirler (48,49). Perineal travmalar dışında penil arteriyel sistem yaralanmaları oldukça nadirdir. Akut vasküler yaralanma genellikle pelvik bir cerrahi girişime bağlıdır. Arteriyel yetmezlik genellikle progresif sistemik aterosklerozun bir sonucudur ve gelişimi genellikle sinsidir. Arteriyel yetmezlik ile ilgili sık görülen risk faktörleri hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, DM ve pelvik radyasyon gibi periferik vasküler hastalıklar için olan risk faktörleri ile aynıdır (50,49,51).

Vasküler sistemin değerlendirilmesi için; kombine intrakavernöz enjeksiyon ve stimülasyon testi, penil doppler ultrasonografi ve pudental anjiyografi gerekebilir.

Penil revaskülarizasyon cerrahisinin amacı, kavernöz cisimlere giden kan miktarını artırarak spontan fizyolojik ereksiyonların elde edilmesi ve oksijenizasyonu artırarak kavernöz cisimler içindeki düz kas yapısını korumaktır. Revaskülarizasyon cerrahisinin, ED'li hastaların az bir kısmını oluşturan pelvik travmaya sekonder ereksiyon sorunu genç hastalarda etkinliği yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Revaskülarizasyon girişimleri ayrıca protez implantasyonundan önceki son seçenek olarak da bir alternatif olabilir (52).

Çeşitli cerrahi teknikler mevcuttur; inferior epigastrik arter ile kopus kavernozum arası anastomoz (Michal I tekniği), inferior epigastrik arter ile

dorsal penil arter arası anastomoz (Michal II), Inferior epigastrik arter ile derin dorsal ven arası anastomoz (Virag-I, Virag-II), Dorsal arter- derin dorsal ven ve inferior epigastrik arterin üçlü anastomozu (Hauri tekniği) gibi. Daha pek çok çeşidi bulunan bu cerrahi tekniklerde ortalama başarı oranı %25-80 arasında bildirilmiştir (53,54,55).

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından 1992 yılında düzenlenen “The Consensus Development Conference On Impotence “ konferansında penil revaskülarizasyon prosedürlerinin çok kısıtlı bir role sahip olduğu ve uzman ellerde medikal merkezlerde klinik araştırma bazında kısıtlanması gerektiği deklare edilmiştir (56).

Penil revaskülarizasyondan en çok fayda görecektir hasta grubu kavernozaal disfonksiyon düşünülmemeyen, diğer risk faktörlerinin olmadığı genç erektil disfonksiyonlu erkekler ve travmaya sekonder arteriyel bozukluğu olanlar gibi görünmektedir (53).

Kavernozaal Eretil Disfonksiyonda Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Günümüzde kavernozaal erektil disfonksiyon, geçmişte ise venöz kaçak veya veno-oklüzif disfonksiyon olarak adlandırılan penil venöz sistemi ilgilendiren patolojilerin tedavisi son yıllar içinde büyük değişiklik göstermiştir. Azalmış kan akımı arteriyel kaynaklı ED'ye neden olurken; sinüzoidal relaksasyonun ve venöz dönüş rezistansının azalması veno-oklüzif mekanizmanın bozulmasına ve kavernozaal ED gelişmesine neden olur. Bu durum, Lue tarafından yapılan sınıflamaya göre çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (57):

1. Konjenital olarak korpus kavernozaumu drene eden geniş venöz yapıların varlığı ya da oluşması.
2. Subtunikal ve emisser venlerin uygunsuz kompresyonuna neden olan tunika albuginea değişiklikleri (Peyronie hastalığı, ileri yaş, travma vb.)
3. Kavernoza düz kas ve endoteliumun fibroelastik komponentlerindeki yapısal değişiklikler (Yaşlanma, hiperkolesterolemi, kollajen sentez bozuklukları, diabet vb.).
4. Artmış adrenerjik tonus ya da yetersiz parasempatik nörotransmitter salınımı sonucu yetersiz sinüzoidal genişleme ve subtunikal venüllerin yetersiz kompresyonu (NO salınımında azalma vb.)

5. Priapizm tedavisi olarak oluşturulan veya travmaya bağlı olarak gelişen akkiz venöz şantlar.

Korpus kavernozumun endoteli vazoaaktif ajanlar salarak, kavernozaal düz kas tonusunun ve ereksiyonun gelişmesini veya inhibisyonunu etkiler. Endotel hücrelerinde NO, prostoglandin ve polipeptid endotelinler bulunmaktadır (58,59). Artmış kan akımı endotel hücrelerinin gerginleşmesine ve bu olay sonucu gerilmiş endotel hücrelerindeki kolinerjik reseptörlerin asetilkolinle aktive olup, NO sekrete etmesine yol açar. Bu mekanizmadaki bozukluk da öncelikli olarak kavernozaal dokunun relaksasyonuna, ardından da kavernozaal oklüzyon mekanizmasının bozulmasına neden olur (58,60).

Kavernozaal yetmezliği belirlemede tetkik amacı ile; intrakavernozaal vazoaaktif ajan enjeksiyonu, penil doppler USG ve dinamik infüzyon kavernozaometri/ kavernozaografi yapılabilir.

Çeşitli cerrahi teknikler mevcut olup; Virag tarafından tanımlanan inferior epigastrik arter ile derin dorsal ven arası anastomoz (derin dorsal venin proksimal ligasyonu), derin dorsal venin ve küçük dalların ligasyonu, Gilbert ve Steif tarafından tanımlanan distalde spongiöz cismin kavernozaal cisimlerden ayrıştırılması (spongiolizis), krural ven ligasyonu veya internal iliak ven (bilateral) ligasyonu, bunlar arasında sayılabilir (61,62,63,64). Kavernozaal disfonksiyon tedavisine yönelik yapılan operasyonların sonuçları, özellikle uzun dönemde cesaret kırıcıdır. Genel olarak 12 aylık izlemlerde başarı oranı %4-67 arasında değişmektedir.

Penil Protezler

Protez uygulaması, birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda hastalara son seçenek olarak sunulmaktadır. Protezler fonksiyonlarına göre semirijid, mekanik, tek ve çok parçalı hidrolik olarak sınıflandırılabilirler. Günümüzde en fazla AMS ve Mentor firmaları tarafından üretilen semirijid ve inflatable (şişirilebilen) penil protezler kullanılmaktadır. Semirijid protezlerde silindirler her bir korpus kavernozaum içinde oluşturulan boşluklara yerleştirilirken, inflatable protezlerde ise 1,2 ve 3 parçalı oluşuna göre kavernozaal cisimler, skrotum ve batin ön duvarına yerleştirilirler (65).

Protez cerrahisinin en önemli komplikasyonları enfeksiyon, mekanik bozukluk, erezyon ve ağrıdır (65).

Gen Tedavisi

ED tedavisinde medikal veya cerrahi tedavi yöntemlerinin değişen oranlarda yan etki, komplikasyon ve kontrendikasyon olasılıkları vardır. Bu nedenle ED tedavisinde gen terapi uygulamaları etkili ve rölatif olarak da non-invaziv olmaları nedeniyle son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Gen tedavisinin amacı, değişik patolojilerin bir sonucu olarak bozulmuş olan relaksasyon/kontraksiyon dengesini yeniden sağlamaktır. Gen tedavisindeki çalışmalar henüz deneysel aşamadadır fakat bilimsel çalışmalar bu hızla devam ettiği takdirde çok yakın bir gelecekte yeni bir modalite olarak kullanılmaya başlanabileceği tahmin edilmektedir (66).

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom multipl bir kardiyovasküler risk faktörüdür, sendromun hem kendisi hem de tek başlarına öğelerinin her birisi kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret eder (67). 1988'de Gerald M Reaven tarafından sendrom X adıyla tanımlanan(68), insülin rezistans sendromu adı ile de anılan metabolik sendrom; abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyleri, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve/veya insülin direnci ile kendini gösterir. Metabolik sendrom aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir durumdur.

Kilo alımı bireylerde iki önemli metabolik sendrom komponenti için predispozan rol oynar: obezite ve insülin rezistansı. Bu nedenle metabolik sendromun yüksek prevalansı obezitenin tüm dünyadaki endişe verici bir hızla artan prevalansı ile sıkı şekilde ilişkilidir (69,70,71,72).

Epidemiyoloji

Metabolik sendrom ABD'de ortalama olarak populasyonun %24'ünü etkilemektedir. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) kriterlerine göre ABD'de 47 milyon bireyde metabolik sendrom mevcuttur(73) ve bu kişilerin %44'ü de 50 ve üstü yaş grubundadır(74).

Metabolik sendrom normal glukoz toleransı olan erkeklerin %15'inde, kadınların %10'unda, bozulmuş açlık toleransı olan erkeklerin %64'ü ve kadınların %42'sinde ve tip 2 diabeti olan erkeklerin %84'ü, kadınların da %78'inde metabolik sendroma rastlanılmaktadır (75).

Tek Harf Çalışmasında Türkiye'de 9.2 milyon kişide MS varlığı bildirilmiştir. Özşahin ve arkadaşları Adana bölgesinde yaptıkları popülasyon çalışmasında genel olarak %33.4 oranında MS saptamışlardır. Kadınlarda bu oran %39.1 iken, erkeklerde %23.7 olarak bildirilmiştir (76,77).

MS belirgin bir şekilde koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır. Scandinavian Simvastatin Survival Study ve Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study çalışmalarının yapılan alt grup incelemelerinde MS'u olan gruplarda koroner arter komplikasyonlarının, MS saptanmayan gruplara oranla, ortalama 1.5 kat daha fazla görüldüğü ortaya konulmuştur (78). Eğer tip 2 diabet gelişmişse bu risk çok daha yüksek oranlarda artmaktadır.

MS bir bütün olarak koroner arter hastalığı riskini arttırdığı gibi, tek tek veya beraber olarak komponentleri de bu riski yükseltmektedir. Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) çalışmasında 40-65 yaş grubu erkeklerde 4 yıllık miyokard enfarktüsü riski, hipertansiyon veya tip 2 diabet varlığında 2.5 kez artmış bulunurken, bu iki risk faktörünün birlikte bulunmasında bu risk 8 kat artmaktadır ve bu iki faktöre bozulmuş bir lipid profilide ekleniyorsa risk 19 katına çıkmaktadır (75,79).

Patogenez

Metabolik sendromun ana patofizyolojik özellikleri şunlardır:

1. İnsülin direnci: Kardiyak komplikasyonlarla ilişkili olabilir (80).
2. Düşük HDL, Trigliserid ve LDL'de artış ile kendini gösteren aterojenik dislipidemi. Açlık ve tokluk şilomikronları ile glikozillenmiş LDL parçacıkları da genellikle artış gösterirler (81).
3. İnsülin direnci olan bireylerde sık gözlenen hipertansiyon.
4. Akut faz reaktanlarının (c-reaktif protein (CRP) gibi) yüksekliği ile seyreden proinflamatuvar durum ve azalmış endotel bağımlı vazodilatasyon.

5. Plazminojen Aktivatör İnhibitörünün (PAI-1) ve fibrinojenin yüksekliğinin görüldüğü protrombotik durum.

Metabolik sendromdaki proinflamatuvar ve protrombotik durum kaynağını özellikle intra abdominal ve visseral yağ dokunun sekretuar aktivitesinden alır. Adipositlerin (yağ hücreleri) sekretuar özellikleri gittikçe daha iyi tanınmaktadır. Adipositlerce salınan sitokinler, inflamasyon düzenleyici ve sinyal molekülleri, “adipokin” adını alırlar ve leptin, tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), interlökin-6, resistin ve adiponektini içerirler (82).

Erkeklerde daha sık gözlenen abdominal yağ dağılımı, elma şekli, kadınlarda daha sık gözlenen gluteofemoral yağ dağılımından kardiyovasküler açıdan daha fazla risk doğurmaktadır (83). Abdominal adipozite, umblikustan bel çevresi olarak ya da umblikustan ölçülen bel çevresinin, en geniş yerinde ölçülen kalça çevresine oranı olarak tanımlanır.

Proinflamatuvar ve protrombotik durum kardiyovasküler riski arttırmaktadır. CRP inflamasyonun bir göstergesidir ve özellikle akut koroner sendrom riski ile birliktelik gösterir. Obez kadınlarda yapılan bir çalışmada tip 2 diabeti olan deneklerde visseral yağ oranı ve PAI-1 düzeyleri diabetik olmayanlara oranla daha yüksek bulunurken, visseral yağ kitlesi de bağımsız olarak, artmış PAI-1 aktivitesi ve azalmış fibrinolizis ile orantılı olarak bulunmuştur (84).

Tanı

National Heart, Lung and Blood Institute güncel metabolik sendrom tanımı ile ilgili raporunda Adult Treatment Panel (ATP) III, World Health Organization (WHO) ve American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) tanımlarının özetini yapmaktadır.

ATP III:

2001 yılında National Cholesterol Education Program (NCEP), kılavuzlarına metabolik sendrom tanımını ve kardiyovasküler açıdan önemini almaya başladı.

Metabolik sendrom tanımı farklı ancak iç içe geçmiş risk faktörlerinden oluşmaktadır: bel çevresi, trigliserid düzeyleri, HDL düzeyleri, kan basıncı ve kan şekeri. Tablo 1'deki 5 bulgunun en az 3'ü saptanınca metabolik sendrom

tanısı konabilmektedir. Abdominal obezitenin de bu tabloya alınması, sendromun patogenezindeki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle genetik yatkınlığı olan gruplarda bel çevresindeki küçük bir artış dahi bir çok risk faktörünü tabloya dahil eden bir tetik görevi görebilmektedir. ATP III'e göre MS tanımını yapabilmek için yüksek açlık glukozunu göstermek yeterlidir, insülin rezistansının gösterilmesi gerekli değildir.

Bu kılavuza göre antihipertansif tedavi yada oral antidiabetik veya insülin şeklinde antihiperglisemik tedavi alanlar da, yüksek kan basıncı veya yüksek açlık kan şekeri kriterlerini dolduruyor sayılırlar (85).

Tablo-1: ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (83)

Risk Faktörü	Değerler
1-Abdominal obezite	
erkek	>102 cm
kadın	>88 cm
2-Trigliserid düzeyi	≥150 mg/dl
3-Düşük HDL düzeyi	
erkek	<40 mg/dl
kadın	<50 mg/dl
4-Artmış kan basıncı	Sistolik >130 mmHg veya diastolik >85 mmHg
5-Artmış açlık kan şekeri	>110 mg/dl

WHO:

Metabolik sendrom tanısının yapılması için insülin direncinin gösterilmesini istediğinden, WHO tarafından yapılmış olan kriterler farklılık gösterir.

Tablo-2: Metabolik Sendrom için WHO Tanı Kriterleri

1-Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı	2-Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin İnsülin direncine eşlik etmesi:
-Tip 2 diabet	-Antihipertansif tedavi veya kan basıncı Sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg
-Bozulmuş açlık glukozu	-Trigliserid ≥ 150 mg/dl
-Bozulmuş glukoz toleransı	-HDL erkekte < 35 , kadında < 39 mg/dl
-Glukoz uptake'in incelenen popülasyonun en düşük yüzdenin altında olması	-Vücut Kitle İndeksi (BMI) > 30 kg/m ² Veya bel-kalça oranı erkekte > 0.9 , kadında > 0.85
	-Üriner albumin atılımı ≥ 20 mcg/dl veya albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g

Tip 2 diabeti olmayan hastalarda insülin rezistansını göstermek için genellikle oral glukoz tolerans testi (OGTT) yada hiperinsülinemik/öglisemik klamp testi gerekir. Bu testler klinik kullanıma her zaman uygun olmayabilirler ve maliyetleri yüksektir (86).

AACE:

Daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde olan bu değerlendirme, metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip klinisyenin yorumuna bırakmaktadır (87).

Tablo-3: Metabolik Sendrom için AACE Tanı Kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Fazla kilo / obezite	BMI ≥ 25 kg /m ²
Trigliserid	≥ 150 mg/dl
Düşük HDL	
erkek	< 40 mg/dl
kadın	< 50 mg/dl
Kan basıncı	$\geq 13/85$ mmHg

2 saatlik OGTT	
Diğer risk faktörleri	-Ailede tip 2 DM, HT, kalp hastalığı
	-Polikistik over sendromu
	-Sedanter hayat tarzı
	-İleri yaş
	Tip 2 DM veya kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik grupta olma

TEDAVİ

ATP III de dahil tüm kılavuzlar hayat tarzı değişikliğini MS tedavisinin birinci basamağı olarak görmekte-dirler. Fiziksel aktiviteyi arttırmak (günde 30 dakika hızlı yürüyüş), düşük enerjili (500-1000 kal/gün daha az enerjili diet), düşük yağ ve düşük kompleks karbonhidratlı diet, kilo vermek ve stresi azaltmak MS'lu hastalara yapılacak ilk öneriler olmalıdır (85).

Farmakoterapi

Diyabetik bireylerde, glisemi-yi kontrol altına alabilen, trigliserid düzeylerini normalleştiren her yöntem glukotoksisiteyi ve lipotoksisiteyi azaltmak yoluyla indirekt olarak insülin direncini azaltacaktır (88).

Direkt olarak insülin direncinin medikal tedavisinde günümüzde 2 ana grup ilaç kullanılmaktadır: Biguanidler ve tiazolidinedionlar (88).

1-Biguanidler: Metformin öncelikle hepatik, daha geri planda kas düzeyinde insülin duyarlılığını arttırarak glukoz utilizasyonunu %20-53 oranında arttırır. Metformin kullanımının sağladığı lipid düşürücü etki dozla ilişkilidir. Trigliserid düzeylerinde %10-50, T. kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde %5-10 oranında azalma sağlarken, HDL'ye etkileri değişik-dir (88).

PAI-1 konsantrasyonlarını %20 oranında azaltması sonucu fibrinolitik aktivite ve trombosit agregasyonu üzerinde olumlu etkileri vardır.

2-Tiazolidinedionlar: Plazma serbest yağ asidi düzeyini %20-25 azalttıkları görülmüştür. TNF-alfa etkisini azalttığı, rezistin ve adiponektin seviyelerini azalttığı da gösterilmiştir (88)

Metabolik sendrom hastalarında tedavi planının yapılması gereken diğer konu da antihipertansif ve antilipidemik tedavidir. Antihipertansif tedavide amaç hedef kan basıncı değerleri olan 130-135/85 mmHg seviyelerine inmektir, bunun içinde ACE-i ve anjiotensin reseptör blokerleri gibi standart antihipertansifler ilk sırada tercih edilmelidir. Antilipidemik tedavide statin ile monoterapi veya fibratlar ve niasin ile yapılacak tedavi kombinasyonları ayrıca CRP düzeylerini, fibrinojeni ve diğer proinflamatuvar ve protrombotik molekül değerlerindeki düşürecektir. Fibratlar HDL'yi yükseltirken, trigliseridleri düşürürler. Niasin HDL'yi en fazla yükselten ajandır.

İnsülin Direnci Ölçüm Metodu

HOMA (Homeostasis Model Assessment): İnsülin direnci normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. İnsülin direnci çeşitli tekniklerle belirlenebilmektedir. Öglisemik-hiperinsülinemik klomp tekniği, insülin direncinin tespit edilmesinde altın standart kabul edilir; ancak karmaşık ve güç bir işlem olmasından ötürü, insülin direnci yüksek olan populasyonlarda yada çok sayıda tip 2 diabet hastasında yaygın kullanım için uygun değildir (89,90).

İnsülin direnci için homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR) diabetik olan ve olmayan kişilerde insülin direncini dolaylı olarak yansıtan yararlı bir indeks olduğu ve logaritmik dönüşüme uğratıldığında HOMA-IR'ın daha doğru sonuçlar verdiği belirlenmiştir (91).

HOMA bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta populasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. Matthews ve arkadaşları tarafından bildirilen formüle dayanarak aşağıdaki biçimde hesaplanmaktadır:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{AİRİ}(\text{mÜ/l}) \times \text{APG}(\text{mg/dl})}{405}$$

AİRİ=açlık immünoreaktif insülin ölçümü

APG=açlık plazma glukozu

Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (92).

ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Damar endoteli büyük bir parakrin organdır. Çok sayıda faktör salgılayarak vasküler tonusu, hücre proliferasyonunu, trombositler ve lökositler arası etkileşimi ve trombogenezi düzenler. Endotel; kompleks hücre membran reseptörleri, sinyal ileti mekanizmaları, vazoaaktif maddeler, tromboregülatuar maddeler ve büyüme faktörleri salgılayarak iç ve dış uyarılara cevap verir. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akım ve dağılımını lokal ortam değişikliklerine göre ayarlar. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine (shear stres) dilatasyon yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) adı verilir. FMD'nin ana mediatörü endotel kaynaklı nitrik oksittir (93).

Endotel hücre membranı “kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları” gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir. Gerilme stresi ile karşılaşınca hiperpolarize olan endoteldeki bu kanallar açılır. Hücre içine kalsiyum girişi artar. Kalsiyum, endotelyal nitrik oksit sentaz enzimini (eNOS) aktive eder ve NO üretimini başlatır (94,95).

Shear streste, NO'nun artışını açıklayan birkaç mekanizma vardır. En erken değişiklik iyon kanallarının açılması ile hücre içindeki kalsiyum artışından kaynaklanır. Daha uzun periyotta ise shear stresin indüklediği serin/threonin protein kinaz tarafından sağlanan eNOS fosforilasyonunun, düşük kalsiyum seviyelerinde bile gerçekleşerek eNOS aktivitesini arttırması ve NO üretimine neden olmasıdır.

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tayininde çeşitli testler kullanılmaktadır. Bunlardan, brakial arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992'de Celermajer (95) ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve noninvaziv bir yöntem olarak kabul görmüştür. Brakial arterde bir akım uyarını meydana getirmek için, tansiyon aleti manşonu dominant kol antekübital fossa aşağısına sarılır. Brakial arter çapı bazal olarak ölçülür. Daha sonra manşon sistolik değer üstünde bir basınçta şişirilir ve 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenir. İskemi sonucunda, normal endotel fonksiyonlarında, damarda vazodilatasyon gelişir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakial

arter çapı tekrar lölerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (93,95).

$$\text{FMD} = \% \frac{\text{hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{bazal çap}}{\text{bazal ap}}$$

Damarda akım etkisiyle oluşan yanıtırları ortam sıcaklığı, beslenme, ilaçlar ve sempatik uyarırlar gibi pek çok faktör etkiler. Çalışma, sessiz ve sıcaklığı kontrol altında olan bir ortamda yapılmalıdır. Hastalar egzersizden kaçınmalı, son 4-6 saatte kafein, fazla yağlı gıdalar, C vitamini gibi antioksidanlar almamalı ve sigara imemelidirler.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ekim 2005 ve Mart 2006 tarihleri arasında ED dışı nedenlerle Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji, Endokrinoloji, Dahiliye ve Üroloji polikliniklerine başvuran 80 hastanın çalışmaya alınması ile yapılmıştır.

Çalışmanın amacı Metabolik Sendrom (MS) ile Erektile Disfonksiyon (ED) arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Hastaların yaş aralığı 35-67'dir. Bu hastalardan 47'sinde Metabolik Sendrom (MS) mevcut olup (Grup I) 33'ünde MS saptanmadı (Grup II). MS tanısı NCEP ATP III tanı kriterlerine göre yapılmıştır (85). Açlık kan şekerinin yüksekliği (>110 mg/dl), bel çevresinin fazla olması (Erkeklerde>102 cm, Kadınlarda>88 cm), açlık trigliserid yüksekliği (≥ 150 mg/dl), açlık HDL-kolesterol düşüklüğü (E< 40, K<50) ve kan basıncı yüksekliği (sistolik >130 veya diyastolik >85 mmHg) MS'un tanımlanmış kriterleridir. Buna göre MS'a tanımlanmış 5 kriterden 3 ve daha fazlasının bulunmasıyla tanı konuldu. Grup I olarak MS tanısı yeni konmuş hastalar ve Grup II olarak da Grup I'dekine benzer fiziki özellikteki hastalar alınmıştır. Pelvik travma ve cerrahi geçirenler, spinal kord yaralanması olanlar, prostat operasyonu olanlar, psikiyatrik hastalar, KBY hastaları, endokrin nedenli ED'si olanlar, ED'ye neden olabilecek penil deformitesi olanlar çalışmadan dışlanma kriteri olarak kabul edildi. Çalışmaya katılan bütün hastaların anamnez, ürolojik ve fizik muayeneleri ile MS değerlendirmeleri aynı doktor tarafından yapılmıştır.

Fizik muayene esnasında bel çevreleri, boy ve kiloları ölçüldü, vücut kitle indeksleri (VKİ) aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$VKİ = \text{Kilo(kg)} / (\text{Boy})^2(\text{m}^2)$$

Hastalar vücut kitle indeksine göre fazla kilolu (VKİ= 25-29,9 kg/ m²) ve obez (VKİ>30 kg/ m²) olarak sınıflandı.

Yüksek tansiyon nedeniyle ilaç alan hastaların ilaçları 24 saat önce kesildi ve kan basınçları 10 dakika dinlenme sonrası sağ koldan ölçüldü.

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası alındı. Antidiyabetik ilaç kullananlarda ilaçlar 24 saat önce kesildi. Biyokimyasal parametrelerden total trigliserid, HDL-kolesterol, glukoz, insülin, üre, kreatinin, transaminazlara Dicle Üniversitesi Merkez Laboratuvar'ında rutin tekniklerle bakıldı.

İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR testi kullanıldı. HOMA-IR değeri 2,7'den düşük olanlar normal ve 2,7'den büyük olanlarda değişik derecelerde insülin direnci olduğu kabul edildi (97). HOMA-IR değeri aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{AİRİ}(\text{mÜ/l}) \times \text{APG}(\text{mg/dl})] / 405$$

AİRİ=açlık immünoreaktif insülin ölçümü

APG=açlık plazma glukozu

ED değerlendirmesi, Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu'nun 1, 2, 3, 4, 5 ve 15. sorularının puanlanarak değerlendirmeye alınmasıyla yapıldı ve erektil disfonksiyon skoru belirlendi. Buna göre 26-30 ED yok, 22-25 hafif ED, 17-21 hafif-orta ED, 11-16 orta ED, 1-10 ağır ED olarak sınıflandı (96).

Endotel fonksiyonu'nun araştırılmasında brakial arterde akım aracılı dilatasyonun değerlendirildiği FMD (Flow Mediated Dilatation) testi kullanıldı (93,95). FMD testi şu şekilde uygulandı; tansiyon aletinin manşonu sağ kol antekübital fossanın aşağısına, ultrason prob'u antekübital fossanın yukarısına yerleştirilerek bazal brakial arter çapı ölçüldü takiben tansiyon aletinin manşonu 200mmHg'ya kadar (sistolik değerini üzeri olacak şekilde) şişirildi ve brakial arteriyel akım engellendi. Bu şekilde 5 dakika beklenerek kolda iskemi oluşturuldu. Takiben manşon serbestlenerek arteriyel akıma izin verildi. Kolda arteriyel akıma cevaben oluşan reaktif hiperemi sırasında ilk 60 saniye boyunca brakial arterde reaktif hiperemiye cevap olarak oluşan çap değişikliği kaydedildi. Brakial arterdeki bazal çap ve reaktif hiperemi sırasındaki maksimum çap değişikliği kullanılarak reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD değerlendirildi. Vasküler tonusa etkili olabilecek ilaçlar 24 saat önce kesildi. Bütün hastaların FMD testi Dicle Üniversitesi Radyoloji bölümünde aynı uzman radyolog tarafından Toshiba SSH 140A ultrasonografi cihazı ile 7.5 mHz lineer prob kullanılarak yapılmıştır. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler riski önlemesi açısından FMD değerinin %10'un üzerinde olması gerektiği bulunmuştur (98). FMD değeri %10'un altında olan hastalarda değişik derecelerde endotel disfonksiyonu olduğu kabul edildi. Endotel kaynaklı dilatasyonu ve endotel fonksiyonunu gösteren FMD değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{FMD} = \% \frac{\text{hiperemik akım sonrası ortalama \u00e7ap} - \text{bazal \u00e7ap}}{\text{bazal \u00e7ap}}$$

İstatistiksel hesaplamalarda, sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon olarak ifade edilmiştir. Veri analizi yapılırken ortalamaların karşılaştırılmasında Student T test, frekans dağılımları karşılaştırmasında Chi-Square test sonuçları kullanıldı. Karşılaştırmalarda $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 hasta MS'u olan (Grup I) ve MS'u olmayan (Grup II) 2 gruba ayrılarak ED ile aralarındaki ilişki araştırılmıştır. 80 hastanın 33'ünde (%41,25) ED saptanmıştır. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1:Hastaların demografik verileri

	MS	Hasta sayısı	Ortalama	Standart deviasyon
Yaş	ms var	47	50,1	9,37
	ms yok	33	44,4	6,64
Bel çevresi	ms var	47	108,9	8,29
	ms yok	33	107,0	10,32
Lipid	ms var	47	212,6	115,82
	ms yok	33	171,6	96,51
HDL-k	ms var	47	40,9	6,49
	ms yok	33	44,9	5,47
AKŞ	ms var	47	127,4	51,72
	ms yok	33	98,4	11,36
VKİ	ms var	47	31,9	4,66
	ms yok	33	30,6	3,17
Eskor	ms var	47	23,7	5,98
	ms yok	33	28,7	2,79
İnsülin	ms var	47	10,7	5,43
	ms yok	33	9,3	3,07
HOMA	ms var	47	3,3	2,12
	ms yok	33	2,2	0,84

Grup I'deki 47 hastada; ortalama yaş $50,1 \pm 9,37$ (35-67), ortalama ED skoru $23,7 \pm 5,98$ (3-30), ortalama HOMA değeri $3,3 \pm 2,12$ (1,14-11) ve ortalama FMD değeri $\%10,8 \pm 11,16$ 'dır (%0-%44,4).

Grup I'deki hastaların 11'i hipertansiyon nedeniyle, 7'si diyabet (DM) ve 5'i hem DM hem de hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanmaktadır.

Grup I'deki 47 hastadan 21'inde (%44,7) HOMA değeri 2,7'nin altındayken (insülin direnci yok), 26'sında (%55,3) 2,7'nin üzerindeydi (insülin direnci var).

Grup I'deki insülin direnci bulunan 26 hastanın 17'sinde (%65,4) ED varken insülin direnci bulunmayan 21 hastanın 13'ünde (%61,9) ED saptanmıştır (Tablo 2). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$).

Tablo 2: Grup I'deki hastalarında HOMA-ED ilişkisi

	ED var	ED yok	Toplam
İnsülin direnci yok (HOMA<2,7)	13 (%61,9)	8	21(%44,7)
İnsülin direnci var (HOMA>2,7)	17 (%65,4)	9	26(%55,3)
Toplam	30	17	47

Grup I'deki 47 hastanın 30'unda (%63,8) çeşitli derecelerde ED varken Grup II'deki 33 hastadan 3'ünde (%9,1) ED mevcuttu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($P<0,0001$) MS hastalarında ED belirgin şekilde fazla görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3: MS ile ED arasındaki ilişki

	Grup I	Grup II	Toplam
ED var	30 (%63,8)	3 (%9,1)	33
ED yok	17 (%36,2)	30 (%90,9)	47
Toplam	47	33	80

Grup I'deki 47 hastadan 29'unda MS'un 3 kriteri mevcuttu ve bu hastaların 18'inde (%62), 4 kritere sahip olan 16 hastanın 10'unda (%62,5) ve 5 kritere sahip olan 2 hastanın 2'sinde (%100) çeşitli derecelerde ED mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 4: Grup I'deki hastaların kriter sayısı ile ED arasındaki ilişki

	3 kriter	4 kriter	5 kriter	Toplam
ED var	18 (%62)	10 (%62,5)	2 (%100)	30
ED yok	11 (%38)	6(% 37.5)	0	17
Toplam	29	16	2	47

Çalışmaya alınan hastaların 15'inde hafif, 13'ünde hafif-orta, 4'ünde orta ve 1'inde ağır ED saptandı. ED dereceleri Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5: Hastaların ED dereceleri

	ED hafif	ED hafif-orta	ED orta	ED ağır	Toplam
Grup I	14	11	4	1	30/47
Grup II	1	2			3/33
Toplam	15	13	4	1	33/80

Grup I'deki 47 hasta ED açısından incelendiğinde; ED olan ve olmayan hastaların yaş, bel çevresi (belçe), trigliserid düzeyi (lipid), HDL-kolesterol düzeyi (HDL-k), vücut kitle indeksi (VKİ), insülin düzeyi ve HOMA seviyelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ($P>0,05$), açlık kan şekeri, ED skoru ve FMD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P<0,05$). (Tablo 6)

Grup I'deki hastalarda hipertansiyon ($>130/85$) ile ED arasındaki ilişkiyi gösteren Tablo 7'de 33 hipertansif hastanın 19'unda (%63,3) ED saptanırken 14 normotansif hastanın 11'inde (%78,6) ED saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P>0,05$).

Tablo 6: MS hastalarında değişken ortalamaları ile ED arasındaki ilişki

		Hasta sayısı	Ortalama	Anlamlılık (P)
Yaş	ed var	30	50,80	P>0,05
	ed yok	17	48,88	
Belçe	ed var	30	108,83	P>0,05
	ed yok	17	109,17	
Lipid	ed var	30	210,53	P>0,05
	ed yok	17	216,47	
HDL-k	ed var	30	40,13	P>0,05
	ed yok	17	42,35	
AKŞ	ed var	30	140,73	P<0,05
	ed yok	17	103,94	
BMI	ed var	30	31,96	P>0,05
	ed yok	17	31,82	
Eskor	ed var	30	20,46	P<0,05
	ed yok	17	29,64	
İnsülin	ed var	30	9,73	P>0,05
	ed yok	17	12,42	
HOMA	ed var	30	3,28	P>0,05
	ed yok	17	3,34	
FMD (% olarak)	ed var	30	8,28	P<0,05
	ed yok	17	15,40	

Tablo 7: Grup I'deki hastalarda kan basıncı ile ED arasındaki ilişki

	TA<130/85	TA>130/85	Toplam
ED var	11 (%78,6)	19 (%63,3)	30
ED yok	3	14	17
Toplam	14	33	47

Grup I'deki hastalarda sigara kullanımı ile ED arasındaki ilişkiyi gösteren Tablo 8'de sigara kullanmayan 25 hastanın 16'sında (%64) ED

mevcutken sigara kullanan 22 hastanın 14'ünde (%63,6) ED saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($P>0,05$).

Tablo 8: MS hastalarında sigara kullanımı ile ED arasındaki ilişki

	Sigara evet	Sigara hayır	Toplam
ED var	14 (%63,6)	16 (%64)	30
ED yok	8	9	17
Toplam	22	25	47

Grup II'deki 33 hastada; ortalama yaş $44,4 \pm 6,64$ (35-64), ortalama ED skoru $28,7 \pm 2,79$ (18-30), ortalama HOMA değeri $2,28 \pm 0,84$ (0,69-3,81) ve ortalama FMD değeri $\%12 \pm \%7,78$ 'dir ($\%0$ - $\%29,5$).

Grup II'deki 1 hasta hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanmaktaydı.

Grup II'deki 33 hastadan 21 (%63,6) tanesinde HOMA değeri 2,7'nin altında olup 12(%36,4) tanesinde 2,7'nin üzerindeydi. HOMA değeri 2,7'nin altında olan 21 hastadan 2'sinde (%9,5) ED saptanırken HOMA değeri 2,7'nin üzerinde olan 12 hastadan 1'inde (%8,3) ED saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($P>0,05$). (Tablo 9)

Tablo 9: Grup II'de HOMA-ED ilişkisi

	ED var	ED yok	Toplam
İnsülin direnci yok (HOMA<2,7)	2 (%9,5)	19	21
İnsülin direnci var (HOMA>2,7)	1 (%8,3)	11	12
Toplam	3	30	33

Çalışmaya alınan 80 hastanın VKİ'ye göre 33'ü fazla kilolu (VKİ= 25-29,9) olup 11'inde (%33,3) ED saptanırken, 47 obez (VKİ>30) hastanın 22'sinde (%46,8) ED saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P>0,05$). (Tablo 10)

Tablo 10: Çalışmaya alınan hastalarda VKİ-ED ilişkisi

	VKİ < 30	VKİ ≥ 30	Toplam
ED var	11 (%33,3)	22 (%46,8)	33
ED yok	22	25	47
Toplam	33	47	80

Çalışmaya alınan 80 hastanın HDL-kolesterol ve ED açısından ilişkisinin değerlendirildiği Tablo 11’de HDL-kolesterolü 40 mg/dl’nin altında olan 46 hastanın 15’inde (%32,6) ED saptanırken, 40 mg/dl’nin üzerinde olan 34 hastadan 18’inde (%52,9) ED saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($P>0,05$).

Tablo 11: Çalışmaya alınan hastalarda HDL-kolesterol-ED ilişkisi

	HDL-k ≥ 40	HDL < 40	Toplam
ED var	18 (%52,9)	15 (%32,6)	33
ED yok	16	31	47
Toplam	34	46	80

Çalışmaya alınan 80 hastanın Trigliserid düzeyi ile ED arasındaki ilişkisinin değerlendirildiği Tablo 12’de Trigliserid düzeyi; 150 mg/dl’nin üzerinde olan 52 hastadan 24’ünde (%46,2) ED saptanırken, 150 mg/dl’nin altında olan 28 hastadan 9’unda (%32,1) ED saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$).

Tablo 12: Çalışmaya alınan hastalarda Trigliserid –ED ilişkisi

	Trigliserid < 150	Trigliserid ≥ 150	Toplam
ED var	9 (%32,1)	24 (%46,2)	33
ED yok	19	28	47
Toplam	28	52	80

Çalışmaya alınan 80 hastanın sigara kullanımı ile ED arasındaki ilişkiyi gösteren Tablo 13’de sigara kullanmayan 47 hastadan 17’sinde (%36,2) ED

saptanırken sigara kullanan 33 hastanın 16'sında (%48,5) ED saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($P>0,05$).

Tablo 13: Çalışmaya alınan hastalarda sigara kullanımı-ED ilişkisi

	Sigara evet	Sigara hayır	Toplam
ED var	16 (%48,5)	17 (%36,2)	33
ED yok	17	30	47
Toplam	33	47	80

Çalışmaya alınan 80 hastada hipertansiyon ($TA>130/85$) ve ED arasındaki ilişkiyi gösteren Tablo 14'de 34 hipertansif hastadan 19'unda (55,9) ED saptanırken normotansif olan 46 hastadan 14'ünde (%30,4) ED saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0.02$).

Tablo 14: Çalışmaya alınan hastalarda hipertansiyon –ED ilişkisi

	$TA < 130/85$	$TA \geq 130/85$	Toplam
ED var	14 (%30,4)	19 (%55,9)	33
ED yok	32	15	47
Toplam	46	34	80

Çalışmaya alınan 80 hastanın değişken ortalamalarının ED ile ilişkisinin araştırıldığı Tablo 15'de yaş, açlık kan şekeri, HDL-kolesterol düzeyi, ED skoru ve FMD ortalamalarının ED olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($P<0.05$).

Tablo15: Çalışmaya alınan hastalarda değişken ortalamaları ile ED arasındaki ilişki

		Hasta sayısı	Ortalama	Anlamlılık (P)
Yaş	ed var	33	50,54	P<0,05
	ed yok	47	45,80	
Belçe	ed var	33	108,57	P>0,05
	ed yok	47	107,85	
Lipid	ed var	33	205,48	P>0,05
	ed yok	47	188,95	
AKŞ	ed var	33	137,00	P<0,05
	ed yok	47	100,38	
HDL-k	ed var	33	40,57	P<0,05
	ed yok	47	43,97	
VKİ	ed var	33	31,84	P>0,05
	ed yok	47	31,06	
Eskor	ed var	33	20,51	P<0,05
	ed yok	47	29,57	
İnsülin	ed var	33	9,75	P>0,05
	ed yok	47	10,42	
HOMA	ed var	33	3,20	P>0,05
	ed yok	47	2,66	
FMD (% olarak)	ed var	33	8,07	P<0,05
	ed yok	47	13,65	

TARTIŞMA

1988'de Gerald M Reaven tarafından sendrom X adıyla tanıtılan(68), insülin rezistans sendromu adı ile de anılan metabolik sendrom; abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyleri, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve/veya insülin direnci ile kendini gösterir. Metabolik sendrom (MS) aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir durumdur. Kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturan faktörlerin bir arada olması ile karakterize olan MS'un patogenezinde insülin direnci ve santral obezite önemli etkilere sahiptir. MS vakalarının büyük bir kısmı obeziteyle birliktelik gösterir, özellikle viseral obezite hem lipolitik aktivitenin yüksek olması hem de salgıladığı sitokinlerle MS'un patogenezinde primer olarak etkilidir (1). Onat ve arkadaşlarının Türkiyede yaptıkları TEKHARF çalışmasında toplumumuzda 30 yaş ve üzerindeki nüfusun %37'sinde (5,7 milyon kadın olmak üzere yaklaşık 9,1 milyon yetişkinde) metabolik sendromun bulunduğu gösterilmiş ve bu cinsiyete göre oranlanırsa erkeklerimizin %28'i, kadınlarımızın ise %45'inin metabolik sendromlu olduğu saptanmıştır (111).

Yağ doku enerji deposu ve lipolitik aktivite özelliğinin yanı sıra, glukoz metabolizması, inflamasyon, enerji dengesi, lipid metabolizması, fibrinolitik sistem ve vasküler hemostazisi etkileyen bir takım proteinleri (adipokin) salgılar. Bu adipokinlerden olan TNF- α , rezistin, İnterlökin 6, leptin, adiponektin'in etkileri henüz tam anlaşılammış olmakla birlikte MS'un öğeleri olan endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, glukoz intoleransı (Tip 2 DM gelişimine neden olan süreç) gibi bir çok sürecin gelişimini tetikleyen oksidatif mekanizmaları uyardığına inanılmaktadır (1). Tek başına yaşam stilindeki değişiklikler dahi (kilo verilmesi ve fizik aktivitenin artırılması gibi), MS zemininde gelişen insülin direnci ve artmış sitokin miktarını azaltarak endotel disfonksiyonu başta olmak üzere DM, hipertansiyon gibi hastalıkların düzelebileceğini gösterir çalışmalar vardır.

Eretil disfonksiyon (ED) sosyal, psikolojik ve ekonomik bir sağlık sorunu olarak dünyadaki sıklığı giderek artmaktadır. Amerika'da 30 milyon ve dünyada 100 milyondan fazla erkeği etkileyen bu hastalık 40-70 yaş arası erkeklerde %52 oranında görülmektedir (3,4). Ayrıca yapılan prevalans

çalışmalarında 2025 yılında dünya çapında 322 milyon erkeğin bu hastalıktan etkileneceği tahmin edilmektedir (100). Türkiye'deki ED prevalansı ve bağlantılarını araştıran toplum esaslı bir çalışmada, 1982 erkek çalışmaya alınmış ve uzmanlar tarafından yüz yüze yapılmış görüşmelerle anketler oluşturulmuş (116). Bu çalışmada, ED'nin tüm derecelerinin prevalansı %69,2 olarak bulunmuş, yaşa ayarlı tam ereksiyon kaybı prevalansı 40-49 yaşta %49,9 ve 70 yaş üzeri grupta %94,7 olarak kaydedilmiş olup ED prevalansının ve şiddetinin yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir.

Endotelyal disfonksiyona, MS zemininde gelişen insülin direnci ve salgılanan sitokinler-adipokinler dışında yaşlanma, postmenapozal durum ve sigara kullanımında katkıda bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin pek çok işlevi olduğu için bu sistemin fonksiyonunu tek bir testle kontrol etmek olası değildir. Fakat en sık kullanılan yaklaşım kan akımı ile damarsal reaktivite arasındaki ilişkiyi değerlendiren testlerdir. Bunlardan, brakial arterde kan akımı aracılı vasodilatasyonun değerlendirildiği FMD yöntemi en pratik yaklaşımdır. Brakial arterin verdiği yanıtın koroner endotel yanıtını da iyi bir oranda yansıtması ise diğer bir avantajdır (99). Bu nedenle bizde endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için brakial arter çapını kullandık.

Endotel disfonksiyonu zemininde gelişen koroner arter hastalığı (KAH) ve benzer etyolojik nedenleri paylaşan ED'nin bazı ortak yolları kullandığı görülmektedir (nitrik oksit aktivitesini inhibe eden; yaş, hastalık, davranışsal değişiklikler gibi). Bu nedenle KAH açısından asemptomatik ED tanımlanmış hastalarda, ED'nin KAH'a işaret edici bir bulgu olduğu kabul edilerek hemen araştırılması gerektiği savunulmaktadır (6).

Teknolojik gelişmeler ve toplumsal ilerleme ile fizik aktivitede azalma ve dengesiz beslenme (fast food tarzı) MS sıklığını arttırmakla beraber bununla ilişkili komplikasyonları da beraber getirmektedir. MS zemininde gelişen endotel disfonksiyonu ED ve KAH riskini birbiriyle ilişkili olarak arttırmaktadır. ED'nin etyolojisinde hipertansiyon, kalp hastalığı, dislipidemi, diyabet ve depresyon sorumlu tutulmakla beraber yaşam stili ile ilişkili olarak azalmış fiziksel aktivite, alkol tüketimi ve sigara kullanımı da suçlanmaktadır (101). Bahsedilen etyolojik nedenlerin pek çoğu aynı zamanda kardiyovasküler bir sorun olan ateroskleroz ve bunun zemininde gelişen

koroner arter hastalığı içinde birer risk faktörüdür. Yapılan pek çok çalışmada koroner arter hastalığı zemininde endotel disfonksiyonu'nun olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski önleyebilmesi için endotel disfonksiyonunu gösteren FMD değerinin %10'un üzerinde olması gerektiği bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda Grup I'deki ED görülen hastalarda FMD değeri ortalama %8,28 olarak düşük bulunurken ED görülmeyenlerde %15,40 bulunmuştur. Ayrıca çalışmaya alınan 80 hastanın tamamı incelendiğinde ED görülenlerde FMD değeri %8,07 olarak düşük bulunurken ED görülmeyenlerde %13,65 bulunmuştur. ED görülmeyenlere oranla, endotel disfonksiyonunu yansıtan FMD değeri, ED görülenlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($P<0,05$). Yine bu hastalarda Grup I'de ED görülenlerde ED skoru (IIEF skoru) ortalaması 20,46 bulunurken ED olmayanlarda 29,64 saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,05$).

Düşük HDL-k ve yüksek trigliserid seviyeleri sıklıkla insülin rezistansı ile ilgilidir. MS'da insülin rezistansının anlamlı oranda bulunması, aterosklerik dislipidemi nedeni olan HDL-k düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği gibi kardiyovasküler hastalık (CVH) risk faktörleri bulunmadanda tek başına KAH için risk faktörü gibi görünmektedir (81). Endotelyal disfonksiyon insülin rezistansının erken aşamasında meydana gelen bir durumdur (102). Bununla ilişkili olarak MS zemininde insülin rezistansı ile ED gelişimi arasında ilişki olması beklenir. Bansal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ED'li erkek hastalarda MS ve IR arasında ilişki saptanmıştır (117). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun hazırladığı Metabolik Sendrom Klavuzunda insülin direncini gösteren HOMA değerinin normal bireylerde 2,7'nin altında olduğu, insülin direnci olanlarda ise 2,7'nin üzerinde olduğu bildirilir (97). Bizim çalışmamızda Grup I'deki 47 MS hastasında ve genel hasta grubunda insülin rezistansı (HOMA değerine göre) ile ED arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($P>0,05$). Bunun sebebi bizim çalışma grubumuzu MS'lu hastaların oluşturması olabilir.

Gündüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS bulunan hasta grubunda %100 oranında ED saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda Grup I'de %63,8 oranında ED saptanmışken Grup II'de %9,1 oranında ED

saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ($P<0,0001$) olup MS hastalarında artmış ED sıklığı dikkati çekmektedir.

Esposito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MS'un komponent sayısında artışla ilişkili olarak ED sıklığındada artış olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle MS sıklığını azaltarak ED yükünden kurtulmak için sağlıklı hayat stili şiddetle tavsiye edilmektedir. (103). Bizim çalışmamızda da Grup I'deki hastalardan 4 kriter içerenlerin %62,5'inde ve 5 kriter içerenlerin %100'ünde ED saptanmış olup sayıların az olması nedeniyle anlamlılığı sorgulanmamıştır. Bu konuda daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Çalışmamızda Grup I'deki 47 MS hastasında yaş faktörü ile ED arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($P>0,05$). Bunda MS'un yaş faktöründen bağımsız olarak ED'ye neden olabileceği sonucu çıkarılmıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar dislipidemi hastalarında yüksek serum kolesterol ve trigliserid seviyeleri ile düşük HDL-k düzeylerinin artmış ED riskiyle beraber olduğunu göstermektedir. Bu durum ED ve ateroskleroz arasında yüksek korelasyon bulunmasıyla uygundur. Gündüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dislipidemi ile ED arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (114). Bizim çalışmamızda da MS hastalarında HDL-k ve trigliserid düzeyleriyle ED arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulamadık ($P>0,05$), bu da gösteriyor ki tek başına dislipidemi ED için risk faktörü değildir.

Obezite ile ED arasında yüksek korelasyon bulunur. 35-55 yaş arası 80 erkekte endotel disfonksiyonu ile ED'nin değerlendirildiği bir çalışmada, yaş olarak non-obezlerle karşılaştırıldığında obez erkeklerde bozulmuş endotel fonksiyonunun göstergesi olan proinflamatuvar sitokinler yüksek saptanmış. ED olan erkeklerde endotel disfonksiyonu daha fazla olup bunun göstergesi olarak ED olmayan erkeklere göre CRP düzeyi daha yüksek bulunmuş (104). Biz yaptığımız çalışmada ne Grup I'de nede bütün hasta grubunda vücut kitle indeksi ile ED arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık. Fazla kilolu ve obezlerde bildirilen ED sıklığı %79 (105) olup obeziteyle birlikte olan vasküler risk faktörleri bunda önemli rol oynar (106).

Bizim. çalışmamızda fazla kilolu olma veya obeziteye ED'nin %33,3 ile %46,8 oranında eşlik ettiğini bulduk.

Vague ve ark'nın 1956'da yaptıkları çalışmada android obezitenin gynoid obeziteye göre diyabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı ile daha sık ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (107). MS artmış obezite sıklığı ile ilişki göstermektedir ve bu durumda artmış insülin rezistansı ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı sadece obezite ile ilişkili olmayıp; bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (tip 2 DM, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryen disfonksiyon) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (108,109). Ayrıca insülin etkisi aynı kişide bile diyet, egzersiz gibi faktörlerin etkisiyle günden güne, hatta aynı gün içinde bile değişebilir (110). Bu durum MS'da görülebilecek açlık kan şekeri artışını ve bununla ilişkili gelişebilecek endotel disfonksiyonu ile ED'yi açıklayabilir. Çalışmamızda hem Grup I hastalarında hem de hastaların genelinde AKŞ ile ED arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($P<0,05$).

MS'da görülebilecek olan insülin rezistansı hiperinsülinemi ile ilişki gösterir. Hem açlık hem de yemek sonrası dönemde hiperinsülinemi ile karakterize olan insülin direnci obezitenin daha geç ve kronik dönemlerinde belirginleşir (1). İnsülin direnci ile gelişen endotel disfonksiyonu ve ED arasındaki zamansal ilişki henüz net değildir. Bizim çalışmamızda ED olan ve olmayan hastalarda ne Grup I'de nede genel hasta grubunda insülin düzeyi ile ED arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($P>0,05$).

80 kişilik hasta grubunda ED ile HDL-k arasındaki ilişkinin incelenmesinde iki farklı sonuçla karşılaşıldı. Birincisi, ED olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında HDL-k'ün ED görülenlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğuydu ($P<0,05$), ikincisi ise, HDL-k sendrom kriteri olan 40mg/dl değerinin altı ve üstü olarak alındığı zaman ED ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olmamasıydı. Bu durum daha öncede bahsedildiği gibi MS'un tek başına HDL-k düşüklüğünden bağımsız olarak ED neden olduğu şeklinde yorumlandı.

Bizim toplumumuzda metabolik sendromda HDL-k düşüklüğü ile hipertansiyon ve de kadınlarda abdominal obezite varlığı kural gibi gözükmetedir (112). MS'da hipertansiyon etyolojisinde önceden bahsedildiğı gibi insülin direnci ve çeşitli nedenlerle oluşan endotel disfonksiyonu yatıyor gibi görünmektedir. Benzer yol ED'nun gelişimindedede etkilidir. Fakat bizim çalışmamızda Grup l'de ED ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte ($P>0,05$) Grup l'de hipertansiyon sıklığının artmış olduğı görüldü (47 MS hastasında 19 hastada (%40,42) görülürken, 33 kontrol hastasının 1'inde (%3,03) görüldü).

Sigara kullanımı endotelyal dokunun yapısal ve biyokimyasal fonksiyonlarında zedelenmeye neden olan bir diğeri faktördür (113). Bununla birlikte Gündüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içme ile ED arasında ilişki bulmamışlardır (114). Bizim çalışmamızda da sigara kullanımı ile ED arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($P>0,05$).

Sonuçta, koroner arter hastalığı için risk faktörlerini bulunduran erkeklerin tamamında ED oranı yüksektir (115) ve bu hastalar ED açısından rutin olarak araştırılmalıdır. ED'nin semptom vermeyen koroner arter hastalığında bir marker olabileceğı unutulmamalıdır, yine bu hastalarda metabolik sendrom saptanırsa, sadece ED'nin tedavisi için değıil aynı zamanda endotel disfonksiyonu zemininde gelişen arteriyel hastalığın progresyonunuda önlediğı için metabolik sendrom tedavi edilmelidir.

SONUÇLAR

1. Bu çalışmada incelenen bütün metabolik bozukluklar arasında bir bütün olarak Metabolik Sendromun (MS) erektil disfonksiyonla (ED) en kuvvetli korelasyonu gösterdiğini bulduk. Grup I'de %63,8 oranında erektil disfonksiyon saptanmışken Grup II'de %9,1 oranında saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

2. MS hastalarında (Grup I) kriter sayısı arttıkça ED sıklığının arttığı görüldü (5 kriter içeren 2 hastanın 2'sinde ED görüldü).

3. ED sıklığı yaşla birlikte artmasına rağmen çalışmamızda MS grubunda (Grup I) yaş ile ED arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bunda MS'un yaş faktöründen bağımsız olarak ED'ye neden olabileceği sonucu çıkarıldı.

4. Obeziteye ($VKI > 30 \text{ kg/m}^2$) ED'nin %46,8 gibi artmış bir oranda eşlik ettiğini bulduk fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık.

5. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski önlemesi açısından endotel fonksiyonunu gösteren FMD değeri %10'un üzerinde bulunmuştur. Biz çalışmamızda MS hastalarında (Grup I) ED görülen grupta FMD değerini ortalamasını %8,28 olarak düşük bulduk. ED görülmeyen aynı grupla kıyaslanınca aradaki fark anlamlı oranda düşüktü.

6. MS'li ED'si bulunan hastalarda FMD ile gösterilmiş endotel disfonksiyonunun bulunması erektil disfonksiyonun vasküler kökenli olabileceğini düşündürmeli ve koroner arter hastalığı (KAH) semptomları olmasada MS hastalarında ED'nin KAH'a işaret edici bir bulgu olduğu düşünülerek gerekli tedavi bu hastalarda erken aşamada başlanmalıdır.

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada Metabolik Sendrom (MS) ile Erektile Disfonksiyon (ED) arasındaki ilişki araştırıldı.

Materyal ve Metod: Çalışma Ekim 2005 ve Mart 2006 tarihleri arasında yapıldı. Dicle Üniversitesi Kardiyoloji, Endokrinoloji, Dahiliye ve Üroloji polikliniklerine ED dışı şikayetlerle başvuran 80 hasta alındı.

Hastaların yaş aralığı 35-65'di. Bu hastalardan 47'sinde MS mevcut olup (Grup I) 33'ünde MS saptanmadı (Grup II). Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı anamnez, ürolojik ve fizik muayneleri ile MS değerlendirmeleri yapıldı. Bütün hastaların vücut kitle indeksleri hesaplandı, tansiyon arteriyel ölçümleri yapıldı ve açlık kan örnekleri alınarak total trigliserid, HDL-kolesterol, glukoz, insülin, üre, kreatinin ve transaminazlara Dicle Üniversitesi Merkez Labaratuvarında rutin tekniklerle bakıldı. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR testi kullanıldı. ED skoru için Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu (IIEF) dolduruldu. Endotel fonksiyonunun araştırılması için brakial arterde akım aracılı dilatasyonun değerlendirildiği FMD testi yapıldı. İstatistiksel hesaplamalarda ortalamaların karşılaştırılmasında Student T test, frekansların dağılım karşılaştırılmasında Chi-Square test kullanıldı, $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Grup I'de %63,8 oranında ED saptanırken Grup II'de %9,1 ED saptandı, aradaki fark anlamlıydı ($p < 0,0001$). MS kriter sayısı arttıkça ED sıklığının arttığı görüldü, Grup I'de ED olan hastalarda olmayanlara göre endotel disfonksiyonunu gösteren FMD değeri anlamlı oranda düşüktü.

Sonuç: Bütün metabolik bozukluklar arasında bir bütün olarak MS'nin ED ile en kuvvetli korelasyonu gösterdiğini ve MS bulunup ED gelişen hastalarda endotel fonksiyonunu gösteren FMD değerinin düştüğünü saptadık. Bu grup hastalarda ED'nin korener arter hastalığına işaret edici bir bulgu olduğu düşünülerek MS tedavisinin erken aşamada başlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arıkan E: Obezite ve Metabolik Sendrom. Endokrinoloji (Türkiye Klinikleri). 2005; 1(37): 18-22.
2. Demir M: Obezite ve Endotel Hücre sistemi. Endokrinoloji (Türkiye Klinikleri). 2005; 1(37): 31-35.
3. Lue TF: Erectile dysfunction. N Eng J Med 2000; 342: 1802-1813.
4. Laumann EO, Paik A, Rosen RC: Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281: 537-544.
5. Sullivan ME et al. Nitric oxide and penile erections: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? Cardiovasc Res 1999; 43: 658-665.
6. Blumentals WA et al. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Int J Impot Res 2004; 16: 350-353.
7. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell's Urology (Patrick C. Walsh Ed.) Philadelphia, Saunders 2002; Eight Edition Vol I: p72-5.
8. Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update series, 1994; 13(2,3): 10-23.
9. Lue T F: Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In Walsh PC, Retig AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp1157-1179.
10. Tellaloğlu S, Kadioğlu A: Erkek seksüel disfonksiyonu, Nobel yayınevi, 31-8, 2000.
11. Odar İV: Erkek Dış Genital Organları: Penis., Anatomi Ders Kitabı, Hacettepe Yayınevi, Ankara 1986; 7. baskı: sayfa 309-17.
12. Aboseif SR, Wetterauer U, Breza J, et al. The effect of venous incompetence and arterial insufficiency on erectile function: an animal model. J Urol. 1990 Sep; 144(3): 790-3.

13. Aboseif SR, Breza J, Lue TF, et al. Penile venous drainage in erectile dysfunction. Anatomical, radiological and functional considerations. *Br J Urol*. 1989 Aug;64(2): 183-90.
14. Benson GS, Boileau M: The penis: Sexual function and dysfunction. In Gillenwater JJ, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): *Adult and Pediatric Urology*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002, pp1935-1936.
15. Foreman MM, Wernicke JF: Approaches for the development of oral drug therapies for erectile dysfunction. *Semin Urol*. 1990 May; 8(2): 107-12.
16. Lue TF: Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism; *Campbell's Urology* (Patrick C. Walsh Ed.) Philadelphia, Saunders 2002; Eight Edition. Vol II: 1591-1610.
17. Adaiyan PG, Karim SG: Adrenoreceptors in the human penis. *J Auton Pharmacol* 1981; 1: 199-203.
18. Traish AM, Carson MP, Kim N, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Characterization of muscarinic acetylcholine receptors in human penile corpus cavernosum: studies on whole tissue and cultured endothelium. *J Urol* 1990; 144: 1036-1040.
19. Hedlund P, Alm P, Andersson KE: NO synthase in cholinergic nerves and NO- induced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 349-360.
20. Aoki H, Matsuzaka J, Yeh KH, Sato F, Fujioka T, Kubo T, Ohhori T, Yasuda N: Involvement of vasoactive intestinal peptide (VIP) as a humoral mediator of penile function in the dog. *J Androl* 1994; 15: 174-182.
21. Holmquist F, Stief CG, Jonas U, Andersson KE: Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 299-304.
22. Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, Vohra Y, Sikka SC, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ: A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in

- inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol* 2000; 163: 1992-1998.
23. Andersson KE, Wagner G: Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
 24. Zorngiotti AW, Lefleur RS: Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. *J Urol* 1985; 133-39.
 25. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994, 151: 54-61.
 26. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res.* 1999 Jun; 11(3): 141-3.
 27. Wermuth L, Stenager E. Sexual aspects of Parkinson's disease. *Semin Neurol.* 1992 Jun; 12(2): 125-7.
 28. Saenz de Tejada I, Goldstein I, et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med.* 1989 Apr 20; 320(16): 1025-30.
 29. Michal V, Kramar R, Pospichal J, et al. Vascular surgery in the treatment of impotence; its present possibilities and prospects. *Czech Med.* 1980; 3(3): 213-7.
 30. Rowland DL, Haensel SM, Blom JH, et al. Penile sensitivity in men with premature ejaculation and erectile dysfunction. *J Sex Marital Ther.* 1993 Fall;19(3):189-97.
 31. Başaran G, Saporta L, Miroğlu C. (editörler: Tellaloğlu S, Kadioğlu A.) Erkek seksüel disfonksiyonu. Nobel yayınevi 2000: sayfa91-2.
 32. Dalkin BL, Carter MF. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol.* 1991 Sep; 146(3): 849-51.
 33. Diokno AC, Brown MB, Herzog AR. Sexual function in the elderly. *Arch Intern Med.* 1990 Jan; 150(1): 197-200.

34. Rodriguez R, Burgos Revilla FJ, Gomez Dosantos V, et al. Endocrine changes and sexual dysfunction in kidney transplantation and hemodialysis: comparative study. *Actas Urol Esp.* 1996 Sep; 20(8): 697-701.
35. Aşçı R; İtrakavernozal farmakoterapi; Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Çayan S, Usta MF, Kendirci M: bölüm 4. 278-289, Türk Androloji Derneği Yayını, 2004.
36. Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, Ruiz-Stewart I, Park J, Schulz S, Chepenik KP: Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 375-414.
37. Ignarro IJ: Nitric oxide: a unique endogenous signalling molecule in vascular biology. *Biosci Rep* 1999; 19: 51-57.
38. Saenz de Tejada I, Angula J, Cuevas P, Fernandez A, Moncada I, Allona A, Lleretil disfonksiyono E, Korschen HG, Niewohner U, Haning H, Pages E, Bischoff E: The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the PDE5 inhibitor vardenafil. *Int J Impot Res* 2001; 13: 282-290.
39. Angulo J, Gadau M, Fernandez A, Gabancho S, CuevasP, Martins T, Florio V, Ferguson K, Saenz de Tejada I: IC351 enhance NO-mediated relaxation of human arterial and trabecular penile smooth muscle. *Eur Urol* 2001; 39 (Suppl5): Abstract 415.
40. Argiolas A, Melis MR: Neuromodulation of the penile erection: an overview of the role neurotransmitters and neuropeptides. *Prog Nerubiol* 1995; 47: 235-255.
41. Johnson AR, Jarow JP: Is rutin endocrine testing of impotent men necessary? *J Urol* 1992;147:1542-1543.
42. Vardi Y, Seans de Tejada I: Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology* 1997; 49: 749-752.
43. Porst H: Current perspectives on intracavernosal pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; 12: 91-100.

44. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJG: Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 343-354.
45. Lue TF: Editorial comment on clinical experience of vacuum tumescence: enhancement therapy for impotence. *J Urol* 1991; 145: 1112.
46. Watanabe T, Chancellor MB, Rivas DA: Epidemiology of current treatment for sexual dysfunction in spinal cord injured men in the USA model spinal cord injury centers. *J Spinal Cord Med* 1996; 19: 186-190.
47. Gilbert HW, Gingell JC: Are vacuum constriction devices a useful second-line option in the management of impotence? *J Urol* 1991; 145: A343.
48. Penson DF, Seftel AD, Krane RJ, Frohrib D, Goldstein I: The hemodynamic pathophysiology of impotence following blunt trauma to the erect penis. *J Urol* 1992; 148: 1171-1180.
49. Padma-Nathan H; Boyd SA, Cheung D: The biochemical effects of aging, diabetes and ischemia on corporal and tunical collagen. *J Urol* 1991; 145: A342.
50. Melman A, Gingell JC: The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999; 161: 5-11.
51. Broderic GA, Lue TF: Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, 8th edn, WB Saunders, Philadelphia, 2002, pp 1619-1672.
52. Michal V, Kramer R, Pospichal J, Hejhal L: Direct arterial anastomosis on corpora cavernosa penis in the therapy of erectile impotence. *Rozhl Chir* 1973; 52: 587-590.
53. Hakim LS, Nehra A, Kulaksızoğlu H, Goldstein I: Penile microvascular arterial bypass surgery. *Microsurgery* 1995; 16: 296-308.
54. Manning M, Junemann K-P, Scheepe JR, Braun P, Krautschick A, Alken P: Long-term follow-up and selection criteria for penile revascularization in erectile failure. *J Urol* 1998; 160: 1680-1684.

55. Schultheiss D, Truss MC, Becker AJ, Stief CG, Jonas U: Long term results following dorsal penile vein ligation in 126 patients with veno-occlusive dysfunction. *Int J Impot Res* 1997; 9: 205-209.
56. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-90.
57. Lue TF: Treatment of venogenic impotence. In Tanagho EA, Lue TF, McClure RD (eds): *Contemporary Management of Impotence and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1988, pp 175-177.
58. Melman A, Crist GJ: Integrative erectile biology: The effects of age and disease on gap junction and ion channels and their potential value to the treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 217-231.
59. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM: Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1989; 250: H1145-H1149.
60. Ignarro IJ, Bush PA, Buga GM, Woods KS, Fukuto JM, Rajfer J: Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Comm* 1990; 170: 843-850.
61. Virag R: Revascularization of the penis. In Bennett AH (ed): *Management of Male Impotence*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1982, pp 219-233.
62. Wespes E, Schulmann CC: Venous leakage: surgical treatment of a curable cause of impotence. *J Urol* 1985; 133: 796-798.
63. Gilbert P, Stief C: Spongiolysis: a new surgical treatment of impotence caused by distal venous leakage. *J Urol* 1987; 138: 784-786.
64. Wagenknecht LV: New treatment of increased venous drainage in organic impotence: ligation of internal iliac veins. *Eur Urol*; 1989; 16: 172-174.
65. Semerci B: Penil Protezler; Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman M.Ö, Çayan S, Usta M.F, Kendirci M: bölüm 4. sayfa 321-328, Türk Androoji Derneği Yayını, 2004.

66. Usta M.F, Bivalacqua T.J: Gen Tedavisi, Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman M.Ö, Çayan S, Usta M.F, Kendirci M: bölüm 4.sayfa 246-258, Türk Androoji Derneği Yayını, 2004.
67. Scott M. Grundy. Metabolic Syndrom: A Growing Clinical Challenge. Medscape Cardiology 8(2), 2004.
68. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of İnsulin Resistance in Human Disease. Diabetes. 1988; 37: 1595-1607.
69. Al Lawati JA, Jousilahti PJ. Prevalance and 10-year Secular Trend of Obesity in Oman. Saudi Med J. 2004; 25: 346-351.
70. De Bacquer D, De Backer G, Cokkinos D, et al. Overweight and Obesity in Patients with Established Coronary Heart Disease: Are We Meeting The Challenge? Eur Heart J. 2004; 25: 121-128.
71. Gutierrez-Fisac JL, Lopez E, Banegas JR, Graciani A, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of Overweight and Obesity in Elderly People in Spain. Obes Res. 2004; 12: 710-715.
72. Rami B, Schober E, Kirchengast S, Waldhor T, Sefranek R. Prevalance of Overweight and Obesity in Male Adolescents in Austria Between 1985 and 2000. A Population Based Study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004; 17: 67-72.
73. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of The Metabolic Syndrom Among US Adults: Findings From The Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287: 356-359.
74. Alexander CM, Landsmann PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined Metabolic Syndrom, Diabetes and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. Diabetes. 2003; 52: 1210-1214.
75. Ginsberg HN, Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrom: Targetting Dyslipidemia to Reduce Coronary Risk. J Cardiovasc Risk. 2003; 10: 121-128.
76. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic Syndrom: major impact on coronary risk in a population with low

- cholesterol levels a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165: 285-292.
77. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, et al. Prevalence of the metabolic syndrom in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 230-234.
78. Girman JC, Rhodes T, Mercuri M, et al. The Metabolic Syndrom and Risk of Major Coronary Events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study and Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol.* 2004; 93: 136-141.
79. Asman G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of Hyperlipidemia in Persons with Hypertension and/or Diabetes Mellitus and The Relationship to Coronary Heart Disease. *Am Heart J.* 1998; 116: 1713-1724.
80. Jastrzebska M, Przybycien K, Chelstowski K, Torbus-Lisiecka B, Kornacewicz-Jach Z, Naruszewicz M. Increased Levels of Factor 7, Fibrinogen and Activity of Plasminogen Activator Inhibitor During Postprandial Tryglyceridemia in Patients with Ischemic Heart Disease Confirmed by Angiography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999; 9: 33-40.
81. Steinmetz A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Treatment of Dyslipoproteinemia in The Metabolic Syndrom. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109: 548-559.
82. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1595-1599.
83. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrom: Report of The National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
84. Mertens I, Van Der PM, Corthouts B, et al. Visceral Fat is a Determinant of PAI-1 Activity in Diabetic and Non-diabetic Overweight and Obese Women. *Horm Metab Res.* 2001; 33: 602-607.

85. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
86. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539-553.
87. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology Position Statement on The Insulin Resistance Syndrom. *Endocr Pract.* 2003; 9: 237-252.
88. Karşıdağ K: Metabolik Sendrom ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji.* 2003 Nov; 1(3): 244-248.
89. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993; 137: 959-965.
90. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-223.
91. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggianni F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. 2000 Homeostasis model assesment closely mirrors the glucose clamp technique in the assesment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
92. Bergman RN, Idr ZY, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 26: 667-677.
93. Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celemajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assesment 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.

94. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-1319.
95. Celermajer D, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
96. Cappelleri JC, et al. Relationship between patient self-assessment of erectile function and the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 2000; 56: 477-481.
97. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Metabolik Sendrom Klavuzu; sayfa:3.
98. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of FMD in brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207-210.
99. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101: 1899-1906.
100. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84: 50-6.
101. Feldman HA et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994; 151: 54-61).
102. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ. Insulin Resistance and the Endothelium. *Am J Med*. 2004; 117: 109-117.
103. Esposito K, Giugliano F, Martedì E, Feola G, Marfella R, D'Armiento M. High Proportions of Erectile Dysfunction in Men With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 1201-1203.
104. Giugliano F et al. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokines levels in obese men. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 665-669.

105. Walczak MK et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 19-24.
106. Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol* 1999; 36: 68-70.
107. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 1843-8.
108. Rakbin R, Ryan MP and Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27: 351-7.
109. Levy JR, and Olefsky JM. Retroendocytosis of insulin in rat adipocytes. *Endocrinology* 1986; 119: 572-9.
110. Himsworth HP. Diabetes Mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936 1(part 1): 127.
111. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2002; 30: 8-15.
112. Aktoz M, Altun A. Obezite ve Kardiyovasküler Sistem. *Endokrinoloji (Türkiye Klinikleri)* 2005; 1(37): 18-22.
113. Jeremy JY, Mikhailidis DP. Cigarette smoking and erectile dysfunction. *J R Soc Health* 1998; 118: 151-5.
114. Gündüz MI, Gümüş BH, Sekuri C. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2004 Dec; 355-358.
115. Levine LA, Kloner RA. Importance of asking questions about erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 200; 86: 1210-3, A5.
116. Akkuş E, Kadioğlu A, Esen A, Doran Ş, Ergen A, Anafarta K, Hattat H, (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group): Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A Population Based Study. *Eur Urol* 2002; 61: 298-304.
117. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW. Incidence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in a Population with Organic Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 96-103.