

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VASKÜLOJENİK EREKTİL DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARDA
BRAKİYAL ARTERDE ENDOTEL BAĞIMLI VAZODİLATASYON VE
KAROTİS ARTER İNTİMA-MEDİYA KALINLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Veysel Kutay VURGUN

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN:
Doç. Dr. Mustafa KILIÇKAP**

Ankara

2009

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Çetin Erol ve diğer tüm Öğretim Üyelerine teşekkür ederim. Birlikte çalıştığım tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürler.

Bu tezin hazırlanmasında değerli görüşleri ve desteği ile katkılarını esirgemeyen, eğitim hayatıma katkısı önemli olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mustafa Kılıçkap' a , Üroloji ABD öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Kadri Anafarta' ya ve sayın Prof. Dr. Önder Yaman' a ve Üroloji ABD asistanı değerli arkadaşım sayın Dr. Cihan Demirel' e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi, manevi her türlü yardımları ile destek olan anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim. Tabiki yaşam arkadaşım, sevgili eşim Fulya' ya ve en değerli varlığım Kağan' a teşekkür ederim.

Sevgi ve saygıyla...

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	
Önsöz ve Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Endotel ve Fonksiyonları	4
2.1.1. Endotel ve vazomotor tonus	4
2.1.2. Endotelden Salgılanan Önemli Vazoaktif Moleküller	6
2.2. Endotel Disfonksiyonu	9
2.2.1. Endotel Disfonksiyonu ve Sistemik Tutulum	9
2.2.2. Endotel Disfonksiyonu için Risk Faktörleri	10
2.2.3. Endotel Disfonksiyonu ve Klinik Prognoz	11
2.3. Ateroskleroz	12
2.3.1. Tanım	12
2.3.2. Epidemiyoloji	12
2.3.3. Endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik plak oluşumu	13
2.4. Erektile Fonksiyonlar	15
2.4.1. Tarihçe	15
2.4.2. Ereksiyonun Fizyolojisi	16
2.4.2.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi	16
2.4.2.1.1. Penisin Arteriyel Dolaşımı	17
2.4.2.1.2. Penisin Venöz Drenajı	18
2.4.2.1.3. Penisin İnervasyonu	19
2.4.2.2. Seksüel Fonksiyonda Rol Oynayan Beyin Merkezleri ve Supraspinal Yollar	19
2.4.2.3. Ereksiyonda Nörojenik Mekanizmalar	20
2.4.2.4. Ereksiyonda Vasküler Mekanizmalar	20

2.4.2.5. Ereksiyonda Hormonların Rolü	21
2.4.2.6. Ereksiyonda Nörotransmitterlerin Rolü	21
2.5. Erektıl Disfonksiyon	23
2.5.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	23
2.5.2. Sınıflama	23
2.6. Erektıl Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki Biyolojik İlişki	29
2.7. Endotel Disfonksiyonu ve Erektıl Disfonksiyonda Nitrik Oksit Kaybının Moleküler Temeli	32
2.8. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Önemi	33
2.9. Akıma Bağlı Vazodilatasyon	34
2.9.1. Akıma Bağlı Vazodilatasyonu Değerlendirme Yöntemi	36
2.9.1.1. Endotel Bağımlı Vazodilatasyonun Değerlendirilmesi	38
2.9.1.2. Endotelden Bağımsız Vazodilatasyonun Değerlendirilmesi	39
2.10. Karotis arter intima-mediya kalınlığı ve ateroskleroz ilişkisi	40
2.10.1. Karotis arterde intima-mediya kalınlığı ölçümü ve değerlendirmesi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışmaya Hasta Alımı	43
3.2. Çalışma Protokolü	45
3.3. Biyokimyasal Tetkikler	45
3.4. Risk Faktörlerinin Tanımlanması	46
3.5. Erektıl Disfonksiyonun Derecelendirilmesi	46
3.6. Ultrasonografik Görüntüleme	47
3.6.1. Akıma Bağlı Vazodilatasyon	47
3.6.2. Karotis Arterlerin İntima-Mediya Kalınlığı Ölçümleri	48
3.7. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51
4.1. Genel özellikler	51
4.2. Biyokimyasal sonuçlar, lipid parametreleri, hsCRP ve homosistein	52
4.3. Akıma bağlı vazodilatasyon	53
4.3. Karotis intima-mediya kalınlığı	58
5. TARTIŞMA	61

6. SONUÇLAR	68
ÖZET	69
<i>SUMMARY</i>	<i>70</i>
KAYNAKLAR	71

Kısaltmalar ve Simgeler Dizin

ABV	Akıma bağılı vazodilatasyon
ADPaz	Adenozin difosfataz
AKA	Ana karotis arter
BH₄	Tetrahidrobiopterin
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
cGMP	Siklik guanosin monofosfat
DM	Diyabetes mellitus
ED	Erektıl disfonksiyon
EKGF	Entotel kaynaklı gevşetici faktör
EKHF	Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentetaz
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GC	Gualilat siklaz
GMP	Guanosin monofosfat
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
GTP	Guanosin trifosfat
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
hsCRP	High sensitif C-Reaktif protein
HT	Hipertansiyon
IIEF-5	İnternational index of erectile function test – 5
IL-6	İnterlökin 6
IMK	İntima-mediya kalınlık
İKA	İnternal karotis arter
KAH	Koroner arter hastalığı
KİMK	Karotis intima-mediya kalınlığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	Lüteinizan hormon
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NANC	Nonadrenerjik nonkolinerjik
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentetaz

NO	Nitrik oksit
NPT	Nokturnal penil tümesans testi
NTG	Nitrogliserin
PDE	Fosfodiesteraz
PGI₂	Prostasiklin
PKG	Perkütan koroner girişim
TAF	Trombosit aktive edici faktör
TF	Doku faktörü
VIP	Vazoaktif intestinal peptid

Şekiller Dizini

Şekil 2.1	5
Şekil 2.2	7
Şekil 2.3	11
Şekil 2.4	14
Şekil 2.5	18
Şekil 2.6	24
Şekil 2.7	30
Şekil 2.8	33
Şekil 2.9	37
Şekil 2.10	39
Şekil 2.11	41
Şekil 2.12	42
Şekil 3.1	48
Şekil 3.2	49
Şekil 4.1	54
Şekil 4.2	58
Şekil 4.3	59

Tablolar Dizini

Tablo 2.1	19
Tablo 2.2	29
Tablo 3.1	44
Tablo 3.2	45
Tablo 3.3	46
Tablo 4.1	51
Tablo 4.2	52
Tablo 4.3	53
Tablo 4.4	55
Tablo 4.5	57
Tablo 4.6	60
Tablo 4.7	60

1. GİRİŞ

Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması' nın 10 yıllık izlem verilerinde, ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası olduğuna işaret edilmiştir. Bu oranın 2010 yılında 3.400.000' e ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde her yıl ölen 390.000 insanın 120.000' e yakınının kardiyovasküler nedeni olarak kaybedildiği tahmin edilmektedir (1). Klinik bulgular ortaya çıktığında genelde aterosklerotik hastalık ilerlemiş olmakta ve bu dönemden sonra yapılan girişimler genellikle ikincil korumaya yönelik olmaktadır (2). Buna karşın; klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki dönemde arteriyel duvarda birçok değişiklik meydana gelmektedir ve bunlar aterosklerozun erken teşhisinde bize yardımcı olabilmektedir.

Aterosklerozun erken subklinik dönemlerinde oluşan en önemli değişiklik vasküler endotel tabakasında görülen *endotel disfonksiyonu*' dur. Endotel disfonksiyonu, vasküler yatakta aterosklerotik tutulum başlamadan önce ortaya çıkmakta ve aterosklerozun komplike olmasında da önemli rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonunun koroner arterlerde gösterilmesi hem zor, hem de girişimsel yöntemler gerektirmektedir. Buna karşın, endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu ele alındığında, girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi gerçeğe yakın bilgi vermektedir. Bu değerlendirmeler ile aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan uygun tedaviler ile hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonları engellenebilir. Endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi için özellikle brakiyal ve radyal arterler kolay ulaşılabilinen yerleşimleri nedeniyle ideal arterlerdir.

KAH tanısında altın standart tanı yöntemi koroner anjiyografidir. Anjiyografik görünüm koroner anatomi konusunda bilgi vermekle birlikte damar duvarı yapısındaki olası subklinik değişiklikleri göstermez. Aterosklerotik sürecin bu subklinik dönemi, öncül patoloji olan endotel disfonksiyonuna denk gelmektedir. Noninvazif ultrasonografik yöntemler, aterosklerozun epikardiyal damarlara özgü

olmayan sistemik bir hastalık olduğu bilgisinden hareketle farklı bölgelerdeki arteriyel yapılardan fikir edinilmesini sağlamaktadır. Akıma bağılı vazodilatasyon (ABV) ve karotis intima-mediya kalınlığı (KİMK) ölçümü, endotel disfonksiyonunun şiddetini ve aterosklerozun mevcudiyetini öngörmeye iyi bilinen yöntemler olarak kullanılmaktadır.

Eretil disfonksiyon; cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun başlatılmasında, sağlanmasında ve devamında yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (3, 4). Eretil disfonksiyon sıklığı yaş ile birlikte artmakta ve tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Eretil disfonksiyon patofizyolojisinde endotel disfonksiyonu önemli rol oynamakta ve özellikle endotel kaynaklı NO sentezi, salınması ve yanıtındaki yetersizlik neticesinde gerçekleştiğı vurgulanmaktadır. Sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemi, yaş, obezite, sedanter yaşam tarzı eretil disfonksiyon (ED) için önemli risk faktörleridir ve bu risk faktörleri ateroskleroz için de ortakdır (6, 7). Son 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğu anlaşılmıştır (8, 9). Sonuç olarak ED ve ateroskleroz, endotel disfonksiyonunun bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (10).

ABV genellikle brakiyal arterlerde değerlendirilir ve belirli bir süre yapılan arter kompresyonu sonrası damardaki genişleme kapasitesinin ölçülmesi esasına dayanır. NO damardaki en önemli vazodilatör üründür ve endotel tarafından üretilir. Endotel disfonksiyonu durumunda üretimi bozulur. NO' nun lokal üretiminde belirli faktörler etkilidir. Makaslama etkisi (shear stres) bunların en önemlilerindendir. ABV' nin dayandığı mekanizma; damarda akım artışı ile olan NO üretim yanıtının değerlendirilmesidir ve bu yanıt endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (11).

İnternal karotis arter ve ana karotis arterden yapılan intima-mediya kalınlığı ölçümü, B mod ultrasonografi tekniğı ile yapılan ve aterosklerozun varlığı ve yaygınlığını gösterdiği iyi bilinen, tekrarlanabilmesi kolay olan bir yöntemdir (12).

Bu çalışmada vaskülojenik erektil disfonksiyonu olan ve olmayan hasta gruplarında ABV ve K MK  l mlerinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endotel ve Fonksiyonları

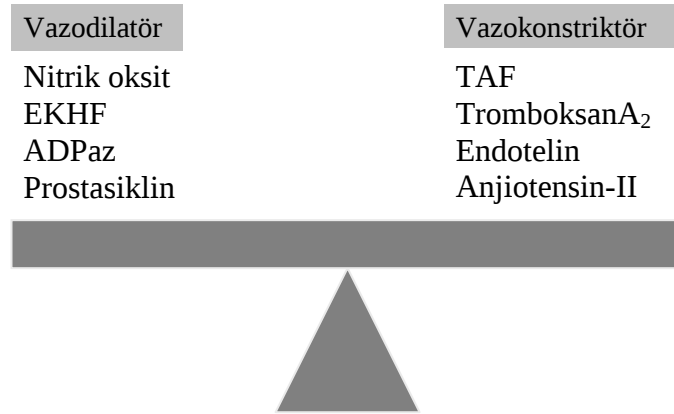
Vasküler endotel, tüm kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan, vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan ve endokrin, otokrin ve parakrin etkileri gösteren dinamik bir organdır. Primitif endotel hücreleri (anjioblastlar) ve hematopoetik hücreler embriyonik dönemde hemanjioblastlardan farklılaşır. Yetmiş kilogram ağırlığındaki bir insanda 1 kg ağırlığında ve 6 tenis kortu büyüklüğündedir (13). Yaklaşık $1-6 \times 10^{13}$ hücreden oluşur. Özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir;

- Vazodilatör veya vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonusun kontrolü,
- İmmün fonksiyon, (interlökinler, adezyon molekülleri ve histokompatibilite antijenleri)
- Enzimatik aktivite,
- Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarıgeçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması,
- Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı,
- Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu,
- Hemostaz,
- Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanmasıdır.

2.1.1. Endotel ve Vazomotor Tonus

Vasküler yatakta vazomotor tonus, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Eskiden damarın gevşeme ve kasılmasının, nörohumoral faktörler aracılığıyla düz kaslar ile olduğu düşünülüyordu. Bu görüş, 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki'nin tavşan aortu üzerinde yaptıkları deney ile değişti (14). Bu araştırmada noradrenalin' in (alfa-1 reseptörler üzerinden düz kaslarda kasılmaya yol açar) bulunduğu ortama endoteli sağlam bir damar ile endotel dokusu bozulmuş başka bir damar yerleştirilmiş ve deney ortamına asetilkolin eklenilmiştir. Asetilkolin eklenmesine sağlam endotel dokusu olan damar vazodilatasyon şeklinde cevap

verirken, endotel dokusu bozulmuş damar vazokonstriksiyon şeklinde cevap vermiş ve deneyde saptanan bu farklılık endotele bağlanmıştır. Damar yapısı içinde çok az yer kaplayan endotel dokusunun damar tonusu üzerine bu derece etkili olması başlangıçta olanaksız görülmüştür. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda endotel dokusu sağlam olan damarın koyulduğu ortamdan alınan ekstrelerin, endoteli soyulmuş damarlar üzerinde de dilatasyon etkisine sahip olduğu gösterilmiştir (15). Yani endotel hücresi vazodilatör bir molekül üretmektedir sonucuna varılmıştır. Furchgott bu faktörü endotel kaynaklı gevşetici faktör (EKGF) olarak isimlendirmiştir. Sonradan EKGF' nin NO olduğu anlaşılmıştır. Endotel başlıca vazodilatör olarak NO salgılamakla birlikte vazodilatör etkisi daha az olan prostasiklin (PGI_2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) de salgılamaktadır. Bu vazodilatörlere ek olarak vazokonstriktör etki gösteren anjiotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör (TAF) de salgılar (14, 16) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Endotel fonksiyonları vazomotor tonus üzerindeki dengeyi belirler. EKHF=Endotel kaynaklı hiperplarizan faktör, TAF=Trombosit aktive edici faktör.

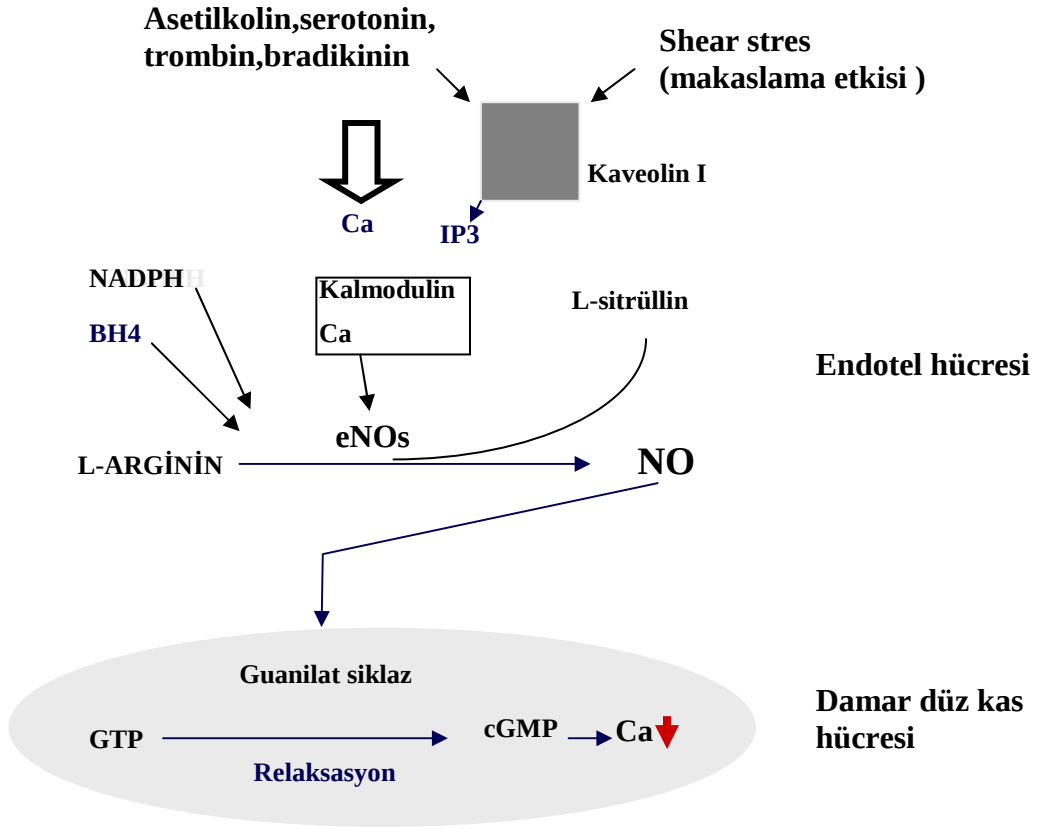
2.1.2. Endotelden Salgılanan Önemli Vazoaktif Moleküller

Nitrik Oksit (NO)

NO endotelden salgılanan en önemli mediyatördür. Endotel disfonksiyonunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluğun endotel disfonksiyonunun ana mekanizması olduğu ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir.

Nitrik Oksit Üretimi:

NO, endotel hücrelerinde prekürsörü olan L-arjinin'den endotelyal NO sentetaz (eNOS) ile üretilir (Şekil 2.2). eNOS hücre membranının "Caveolae" adı verilen invajinasyonları içinde yerleşmiştir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması kaveolin-1' in ayrılmasına sebep olur; böylece eNOS üzerindeki inhibisyon kalkarak eNOS aktivasyonu olur ve NO üretimi artar. Tetrahidrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler de NO üretiminde rol alırlar (17).



Şekil 2.2: Endotel hücreleri tarafından NO üretimi. NO, endotel yerleşimli nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin etkisi ile L-Arjininden üretilir. Bu reaksiyonda tetrahidrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler kullanılır. Asetilkolin, bradikinin ve shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum (Ca^{+2}), kaveolin-1 adlı proteinin inhibitör etkisinin kalkmasına yol açarak eNOS'u uyarır. eNOS etkisiyle sentezlenen NO vasküler düz kas hücrelerine geçer ve guanilat siklaz (GC) enzimini aktive eder. GC aracılığıyla Guanosin trifosfat (GTP), guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir (18).

Nitrik Oksit'in Fonksiyonları:

NO endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediyatörüdür. Endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin (ör: Anjiotensin II, Endotelin gibi) etkilerine karşı koyar. Trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller.

NO, ateroskleroz oluşumundaki ana basamaklardan biri olduğu düşünülen LDL'nin oksidatif modifikasyonunu önlemektedir (19, 20). Okside LDL ile NO arasındaki ilişki iki yönlüdür. Okside LDL kaveolin-1' in sentezini arttırarak eNOS' u inaktive eder ve NO üretimini azaltır (21). Dolayısıyla NO'nun baskın olması okside LDL' yi azaltırken, okside LDL' nin baskın olması ise NO'yu azaltmaktadır. Okside LDL dışında oksidatif stres de başka yollar aracılığı ile NO sentezini azaltmaktadır.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör

Araştırmacılar, NO ve PGI_2 dışında endotel kaynaklı vazodilatatör maddeler tanımlamışlardır (22). Bu araştırmacılar, çalışmalarda asetilkoline karşı NOS ve siklooksijenaz inhibitörleri ile inhibe edilemeyen vazodilatasyon olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra benzer şekilde bradikinin, substans-P ve shear stres (makaslama etkisi) ile de vazodilatasyon elde edilmiştir. Bu vazodilatör yanıtın potasyum kanallarının bloke edilmesi ile ortadan kalktığı gösterilmiştir (22, 23). Bu yolla oluşan vazodilatasyon mekanizmasında ilk basamak vasküler düz kaslardaki K^+ kanallarının açılmasıdır. Potasyum kanalları açılınca K^+ hücre dışına çıkar ve hücre hiperpolarize olur. Hiperpolarize olan hücrede voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları kapanır ve hücre içine vazokonstriksiyonun en önemli mediyatörü olan Ca^{+2} un girişi önlenir sonuçta vazodilatasyon gelişir (22, 24). Bu nedenle bu maddeye "Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör" denilmiştir (EKHF). İnsan koroner arterlerinde bradikinin ile oluşan vazodilatör yanıtın sorumlu olan asıl faktörün EKHF olduğu saptanmıştır. NO' nun büyük damarlar üzerine etkisi belirgin iken EKHF küçük damarlarda daha etkilidir (23, 25). NO' da düz kas hiperpolarizasyonu ile vazodilatasyon yapar, fakat bu etki EKHF ile kıyaslandığında önemsizdir (25).

2.2. Endotel Disfonksiyonu

Son 20 yıl içerisinde, vasküler endotelin otokrin, parakrin ve endokrin bir organ olduğu ve vasküler homeostaz için mutlaka gerekli olduğu anlaşılmıştır. Bu süre zarfında yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğu anlaşılmıştır (8, 9). Endotel disfonksiyonu, vazodilatatör maddelerin azalması ile karakterize olup en belirgin azalma NO' da olmaktadır (26). Vazokonstriktör/vazodilatör mediatörler arasındaki denge bozulur ve endotel disfonksiyonunun en önemli özelliği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma olur. Diğer yandan endotel disfonksiyonu proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (15). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonu istenmeyen kardiyovasküler olayların belirleyicisi olarak ele alınabilir.

2.2.1. Endotel Disfonksiyonu ve Sistemik Tutulum

Aterosklerotik epikardial koroner arterlerde endotel disfonksiyonu ilk kez 1986'da Ludmer ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (27). Sonrasında; girişimsel olarak yapılabilen, koroner endotel disfonksiyonunu tanımlayan birçok yöntem tanımlanmıştır (koroner Doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolin infüzyonu gibi). Daha sonraki yıllarda daha az invazif veya noninvazif yöntemler de tanımlanmıştır (kolda pletismografi, brakial arterin reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vasodilatasyonun ölçülmesi). Bu yeni yöntemler endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerde sınırlı kalmadığı, tüm arteriyel yatağı tuttuğu varsayımına dayanmaktadır (28).

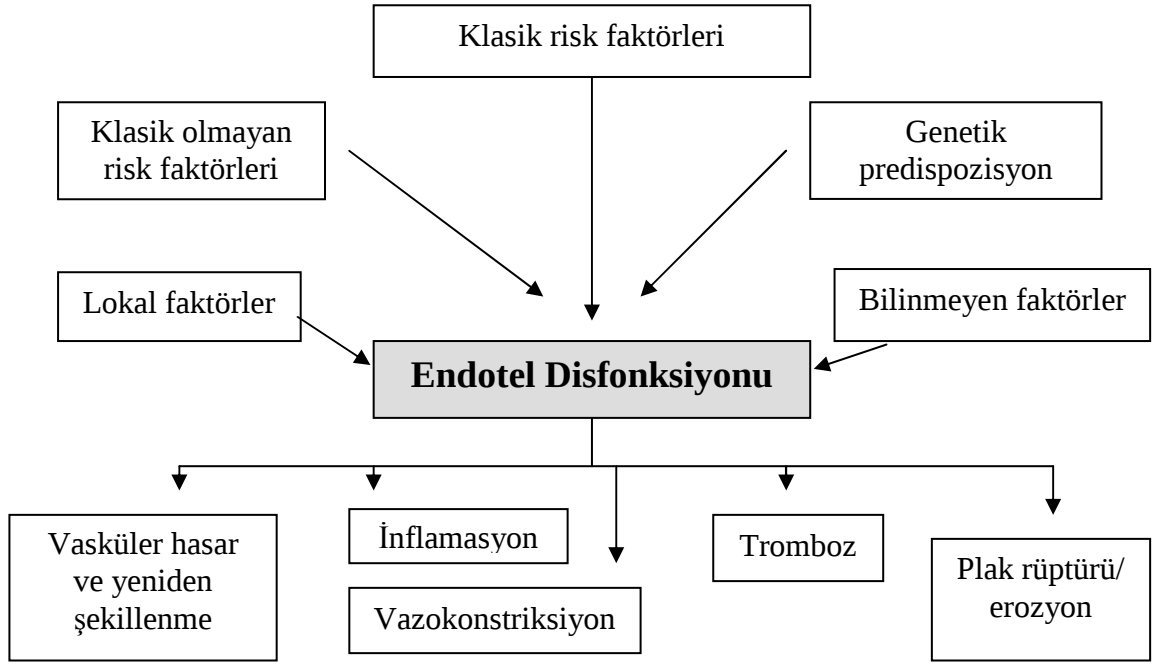
Endotel disfonksiyonunun sistemik doğası düşünüldüğünde periferik vasküler fonksiyonların koroner arterdekilerle paralellik gösterip göstermediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan iki çalışmada; asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardial koroner arterlerde oluşan vazodilatasyon ile brakial arterdeki akım bağılı vasodilatasyonun ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır (29, 30).

Bu iki çalışma sonucunda asetilkoline koroner arter endotel bağımlı vazomotor cevap ve brakiyal arterdeki ABV arasında yakın bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu da endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiğini ve koroner arterlerdeki endotel disfonksiyonunun periferden yapılan noninvazif yöntemlerle değerlendirilebileceğini göstermektedir.

2.2.2. Endotel Disfonksiyonu İçin Risk Faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörleri ile aterosklerotik hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Ateroskleroz, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, HT, DM ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (31). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler (32).

Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir ve risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir (31- 33). Bu noktada ateroskleroz gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Endotel disfonksiyonu. Ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olan endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin birleştiği ortak son nokta olarak kabul edilir (34).

2.2.3. Endotel Disfonksiyonu ve Klinik Prognoz

Endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki birçok çalışmada açık bir şekilde ortaya konmuştur. Bu ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonunun derecesi aterosklerozun prognozunu etkiler. Ciddi darlığı olmayan koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada koroner arterdeki ciddi endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna karşın, hafif derecede koroner endotel disfonksiyonu olanlarda ise kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmamış olduğu tespit edilmiştir (35). Bunun gibi diğer birçok çalışmada, endotel disfonksiyonunun derecesinin koroner olaylar için güçlü bir belirleyici olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği göz önüne alındığında koroner

arter dışındaki damarlardaki endotel disfonksiyonunun prognostik önemi araştırılmalıdır. Bununla ilgili bir çalışmada, kararlı koroner arter hastalığı olanlarda brakiyal arter vazodilatör cevabı asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitroprussid (endotel bağımsız) infüzyonu yapılarak pletismografi ile değerlendirilmiş. Ortalama 4,5 yıllık takip süresi sonunda kardiovasküler olay gelişen hastalarda asetilkolin ve sodyum nitroprusside vazodilatör yanıtın daha az olduğu gözlenmiştir (35). Bir başka çalışmada ise, endotel disfonksiyonu non-invaziv ve son 10 yıldır endotel disfonksiyonunun teşhisinde sıklıkla kullanılan brakiyal arterde ABV yöntemi ile incelenmiştir. Sonlanım noktası olarak perkütan koroner girişim veya cerrahi revaskülarizasyonu içeren 5 yıllık takipte, artmış revaskülarizasyon ihtiyacı gösteren hastalarda takip sonundaki ABV oranının daha düşük olduğu ($< \%10$), normal sağ kalım gösterenlerde ise ABV' nin korunduğu ($> \%10$) saptanmıştır (36).

2.3. Ateroskleroz

2.3.1. Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı gelişen karmaşık bir enflamatuvar/ fibroproliferatif yanıt olup aort, iliofemoraller, epikardial koronerler, karotisler ve daha az oranda intrakraniyal arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Epikardiyal koroner arterler vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (37).

2.3.2. Epidemiyoloji

KAH' ın temel nedeni olan ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibarıyla KAH' a bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13.7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebinin oluştururlar (38). Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)' nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise,

aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (1).

2.3.3. Endotel Disfonksiyonu ve Aterosklerotik Plak Oluşumu

Ateroskleroz ilk yıllarda bir lipid depo hastalığı olarak yorumlanmış, ilerleyen yıllarla beraber kronik immüno-inflamatuar ve fibroproliferatif bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (39, 40). Patogeneizde temel basamağı endotel disfonksiyonu ve inflamasyon oluşturmaktadır (41).

Normal sağlıklı endotel anti-inflamatuar, anti-trombotik ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Böylece tromboz ve lökosit diapedezi engellenmiş olur. Ancak proaterojenik faktörler endotelin bu özelliklerini yitirmesine, yani endotel disfonksiyonuna sebep olurlar. Sağlıklı endotel yapısının temel faktörü olan nitrik oksitin azalması endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma ve proinflamatuar transkripsiyon faktörlerinde artışa sebep olur. Aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır böylece monosit ve lenfositlerin bölgeye göçü başlar (42, 43). İntimaya migrasyon sonrası makrofaja diferansiye olan monosit, modifiye LDL parçacıklarını fagosite ederek köpük hücresi halini almaya başlar (44). Bu köpük hücreleri ilk erken lezyon olan yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Köpük hücreleri de inflammatuar sitokinler salgılar ve inflammatuar yanıt bir kısır döngü halinde artış gösterir.

Yağlı çizgilenmeden stenotik bir lezyona gidiş düz kas hücre migrasyonu ve kollajen sentezini içeren daha kompleks bir süreçtir. İnflamatuar uyarılarla beraber düz kas hücresi intimaya göçer ve kollajen sentezleyen bir fenotipe bürünür. Bir yandan kollajen sentezlenirken diğer yandan ortamda bulunan proteolitik enzimler mevcut kollajeni yıkar ve trombojenik açıdan zengin nekrotik bir çekirdek oluşur. Salgılanmaya devam eden sitokinlerle devam eden inflamasyon ve sentez sonucunda plak büyümeye ve lümeninde obstrüksiyona yol açmaya başlayacaktır (8, 45). Bu nokta klinikte anginanın ortaya çıktığı ve aterosklerozun semptom vermeye başladığı noktadır. Bazen ilk bulgu, henüz plak obstrüksiyona yol açmadan plağın yırtılması

Aterosklerotik plak yükü belirli bir süreye kadar stenoza sebep olmadan ilerler (46). İnvasküler ultrason çalışmaları stenozun, ateroskleroz için buz dağının görünen yüzü olduğunu göstermektedir. Zaman içerisinde lezyon ilerleyip stenoz kritik noktaya geldiğinde miyokard iskemisi ve anginal yakınmalara sebep olur. Bu aşamada, koroner baypas operasyonu ve perkütan koroner girişim (PKG) gibi revaskülarizasyon yöntemleri iskeminin gelişimini engellemek amacıyla uygulanırlar (47).

2.4. Eretil Fonksiyonlar

Erkeklerde sağlıklı bir cinsel yaşam için penisin, kompleks uyarı ve sistemlerin etkisiyle sertleşmesi (tümesans), bu oluşan sertliğin de cinsel ilişkiyi başlatabilecek ve bunu devam ettirebilecek kalitede (rijidite) olması gereklidir. Bunun için de, nörolojik, psikojenik, vasküler, ürogenital ve hormonal bir bütünlük gerekmektedir.

Ereksiyon oluşması için, psikojenik ve duyuşal uyarıları bütünleştirerek sempatik sinir sistemine aktaran bütün bir santral sinir sistemine, normal bir hipotalamo-hipofizer aksa ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, genişleme yeteneğini yitirmemiş ve aynı zamanda açık arter kan akımına ve kanla dolduğunda genişleyebilen normal korpus kavernoza sinüs sistemine, ereksiyon sırasında penisten geri kan kaçışını engelleyen kompetan bir venöz drenaj sistemine sahip normal bir penis gereklidir.

2.4.1. Tarihçe

Ereksiyon ve eretil disfonksiyonun ilk tanımı Milattan önce 2000 yıllarına kadar gitmektedir ve Mısır papirüslerinde de yazılıdır. Aristo, penil ereksiyon sırasında 3 sinir dalının penise ruh ve enerji taşıdığını ve ereksiyonun hava girişi ile sağlandığını belirtmiştir (48). Leonardo da Vinci 1504’ te asılan erkeklerin penislerinde çok miktarda kan olduğunu bildirmiştir. 1585’ te Ambroise penisin arter, ven, sinir, kas ve ligamentlerden oluştuğunu bildirmiştir. “Erkek arzu ile yanıp tutuştuğunda, kan penise dolarak ereksiyona neden olur” fikri 1718’ de Dionis tarafından vurgulanmıştır (48). Ancak penisin, yalnızca erkeğin cinsel arzusu ile sertleşmediğini

Leonardo da Vinci şu sözlerle ifade etmiştir; “Penis, onu isteğiyle büyötmek ya da küçölmek isteyen sahibinin emrine uymaz, sahibi uyurken özğörce sertleşir.” (49).

Tarihsel süreçte birçok teoriler ortaya konsa da erektil fizyoloji hakkındaki güncel bilgiler 1980-1990’ larda elde edilmiştir. Arteriyel ve venöz kan akımını regöle eden düz kasların rolü, ereksiyonun hemodinamisi, sinirsel mekanizmaları, NO’ nun ereksiyonda ana nörotransmitter olduğu ve fosfodiesterazların (PDEs) penisi flask duruma getirdiği son 20 yıl içerisinde anlaşılmıştır.

2.4.2. Ereksiyonun Fizyolojisi

Yukarıda belirtildiği gibi son derece karmaşık olaylar sonucu oluşan ereksiyon için, sağlam bir nörohumoral aks olmalı ve psikojenik, vasküler, ürogenital bir patoloji ya da bu sistemleri olumsuz etkileyebilecek bir etken (ilaçlar, alkol, sigara...gibi) bulunmamalıdır. Bu bölümde, ereksiyonun oluşumunda rol alan bütün anatomik yapılar ve fizyolojik olaylardan bahsedilecektir.

2.4.2.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi

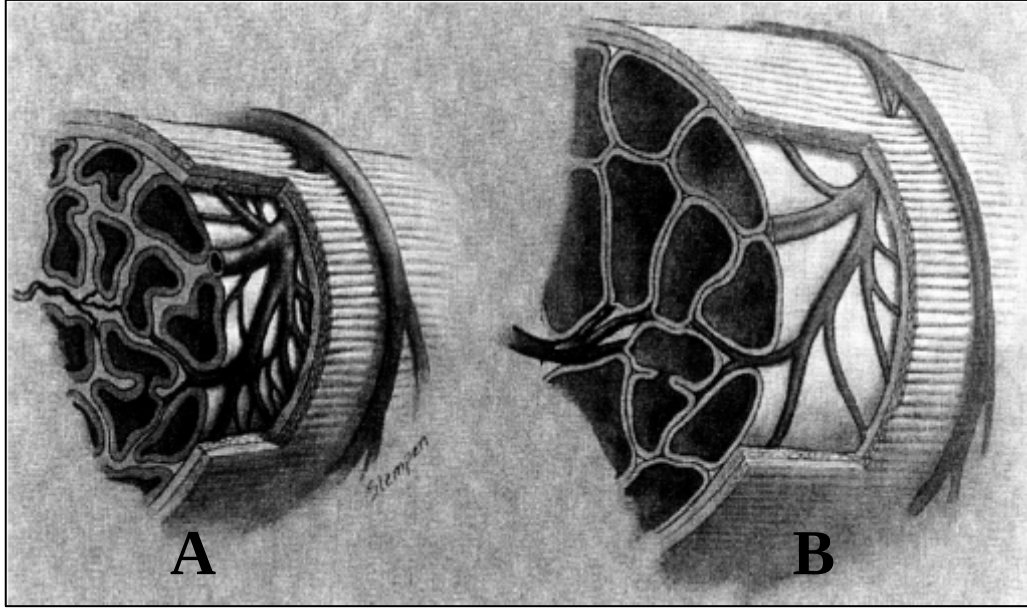
Penisin normal anatomi ve geometride olması ereksiyon için esastır. Penis, gevşek bir cilt ve cilt altı dokusu tarafından çevrelenmiş üç silindirik cisimden oluşur ki bunlar, bir çift korpus kavernozum ve üretrayı barındıran korpus spongiosum’ dur.

Korpus kavernosumlar sert, fibröz yapıda bir kapsöl olan tunika albuginea ile sarılmıştır. Her korpus kavernosum merkezde geniş, periferde daha küçük olan sinüsoidlerden oluşmuştur. Ereksiyon sırasında arteriyel kan hem merkezi hem de periferel sinüsoidlere hızla dolar. Korpus spongiosum ve glansın yapısı da korpus kavernosumlara benzer, ancak sinüsoidler daha geniştir, spongiosumda tunika daha incedir, glansta bu da yoktur. Penisin yapısında yer alan yapıların ereksiyondaki mekanizmaları şöyledir. Korpus kavernosumlar; sinüsoidleri barındırır, ereksiyonda penisin kanla dolup sertleşmesini sağlar, aynı zamanda korpus spongiosumu ve glansı destekler. Tunika albuginea; erektil dokuyu sarar ve korur, kavernöz

cisimlerin sertliğini sağlar, venooklüziv mekanizmaya katkıda bulunur. Penisteki düz kaslar sinüsoidlere kan giriş ve çıkışını düzenler. İskiokavernöz kaslar; ereksiyonu hızlandırmak için kanı distale pompalar, rijid ereksiyon fazında ek penil sertlik sağlar. Bulbo-kavernöz kaslar; meninin atılmasına yardımcı olarak bulböz üretrayı sıkıştırır. Korpus spongiosum; meninin üretradan atılmasına izin veren basınçta, dar bir boşluk sağlar (49).

2.4.2.1.1. Penisin Arteriyel Dolaşımı

Penise başlıca kan akımı genellikle internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arter yolu ile dir. İnternal pudental arter perineye bir dal verdikten sonra peniste penil arter adını alır. Penil arter de peniste dorsal, bulboüretral ve kavernöz dalları verir. Kavernöz arterler korpus kavernosumun tüm esansından, dorsal arterler de ereksiyonda glansın şişmesinden sorumludurlar. Bulboüretral arter de korpus spongiosumu besler (49). Seyri boyunca kavernöz arterler trabeküler erekt il doku ve sinüsoidleri besleyen birçok helisin arterler verirler. Flask halde helisin arterler kontrakte ve kıvrımlıdır, ereksiyonda ise düzleşir ve dilate olurlar (Şekil 2.5) (49). Ereksiyon için açık ve sağlam bir arteriyel kanlanma olmalıdır.



Şekil 2.5 A; Başlangıçta, flask durumda arterler, arteriyoller ve sinüzoidler kontrakte, subtunikal venüller açık. **B;** Ereksiyon durumunda ise arter ve arteriyollerde dilatasyon sonucu sinüzoidler kanla dolmuş, venüller genişleyen sinüzoidler arasında sıkışmış.

Ateroskleroz gibi arteriyel damar tıkanıklığına neden olan bazı hastalıklarda penise yeterli kan dolmaması sonucu, ereksiyon ya da tam rijidite elde edememe gibi problemler görülür.

2.4.2.1.2. Penisin Venöz Drenajı

Üç korpusun venöz drenajı, periferik sinüsoidlerden kaynaklanan ince venüllere dökülerek başlar ve emisser venleri oluştururlar. Emisser ven denilen bu efferent venüller dorsalde derin dorsal, lateralde sirkümfleks, ventralde ise periüretral venlere dökülür. Normal oluşan ereksiyonun devamı için penisin venöz sistemi de oldukça önemlidir (49).

2.4.2.1.3. Penisin İnnervasyonu

Penisin innervasyonu hem otonomik (sempatik ve parasempatik), hem de somatiktir (duyusal ve motor). Somatik sinirler başlıca duyu ile bulbokavernöz ve iskiokavernöz kasların kasılmasını sağlarlar. Medulla spinalis ve periferik gangliyonlardaki sempatik ve parasempatik sinirler ise, ereksiyonda ve detümesansta önemli role sahiplerdir. Sempatik ve parasempatik liflerin birleşmesiyle oluşan bu sinirsel ağ ereksiyonda oluşan vasküler olaylardan sorumludurlar (50, 51).

2.4.2.2. Seksüel Fonksiyonda Rol Oynayan Beyin Merkezleri ve Supraspinal Yollar

Seksüel fonksiyonda rol oynayan birçok beyin merkezi ve supraspinal yol bulunmaktadır, Tablo 2.1’ de bu beyin merkezleri ve supraspinal yollar fonksiyonları ile birlikte özetlenmiştir (52- 54).

Tablo 2.1 Seksüel fonksiyonda rol oynayan beyin merkezleri

SEVIYE	BÖLGE	FONKSIYON
Ön Beyin	Medial amigdala ve stria terminalis	Seksüel motivasyonu kontrol eder
	Piriform korteks	Seksüel isteği önler (Hasarlanırsa hiperseksüalite)
	Hipokampus	Penil ereksiyonda rol oynar
	Sağ insula ve inferior frontal korteks	Görsel seksüel uyarı aktivitesinde artma (cinsel uyarılma)
Hipotalamus	Medial preoptik alan	Seksüel partneri tanıma, hormonal ve duygusal integrasyon
	Paraventriküler nükleus	Penil ereksiyona yardım eder
Beyin sapı	Nükleus paragigantoselülaris	Penil ereksiyonu inhibe eder
	Lokus seruleus	Perineal çizgili kaslara giden anterior boynuz motor nöronların noradrenerjik innervasyonu
Orta beyin	Periaquaduktal gri madde	Seksle ilgili uyarıların aktarım merkezi

2.4.2.3. Ereksiyonda Nörojenik Mekanizmalar

Üç tip ereksiyon tipi vardır.

1. Psikojenik ereksiyon: Beyinden gelen impulslar spinal ereksiyon merkezlerini (T11-L2 ve S2-4) etkileyerek erektile süreci başlatırlar.

2. Refleksojenik ereksiyon: Genital organların dokunularak uyarılması ile oluşur. Uyarılar spinal ereksiyon merkezlerine ulaşır, daha sonra bazıları çıkan traktusu izler ve duyuşsal algılamayı sağlar, diğerleri ise ereksiyonu başlatmak üzere kavernoöz sinirler yolu ile penise uyarılar gönderen otonom çekirdekleri aktive eder. Bu tip ereksiyon üst spinal kord hasarı olan hastalarda korunur.

3. Nokturnal ereksiyon: Uykunun hızlı göz hareketleri (REM fazı) sırasında oluşur. REM uykusunda pons, amigdala, anterior singulat girusta aktivite artışı, prefrontal ve pariyetal kortekste aktivite azalması gösterilmiştir. Hormonal, psikojenik ve bazı nörojenik impotansda sağlam kalır (50, 51, 55).

2.4.2.4. Ereksiyonda Vasküler Mekanizmalar

Yukarıda anlatılan nörojenik mekanizmalar ile seksüel uyarı kavernoöz sinir terminallerinden ileride anlatılacak olan bazı nörotransmitterlerin salınımını uyarır.

Bu uyarılar sonucunda sırasıyla aşağıdaki değişiklikler oluşur;

1. Hem sistolik hem diastolik artmış kan akımıyla arteriyol ve arterlerde genişleme
2. Gelen kanın genişleyen sinüsoidlere hapsedilmesi
3. Subtunikal venuler pleksusların tunika albuginea ve periferel sinüsoidler arasına sıkışması, venöz dönüşte azalma
4. Tunikanın kapasitesine kadar genişlemesi, böylece iç sirküler ve dış longitudinal tabakalar arasındaki emisser venlerde dolaşımın daha da azalarak venöz dönüşün minimuma inmesi
5. İntrakavernoöz basınçta yükselme (100 mmHg civarında) sonucu penisin erektile duruma geçmesi (full ereksiyon fazı)

6. İskiokavernöz adalelerin kasılması ile basınçta daha da yükselme (rijit ereksiyon fazı) oluşur.

Bu mekanizmalardan anlaşılacağı gibi ereksiyonun hemodinamisi, başlıca sinüsoidal gevşeme, arteriyel genişleme ve venöz sıkışmayı içerir (56).

2.4.2.5. Ereksiyonda Hormonların Rolü

Erkeklerde seksüel gelişim ve libido için androjen hormonlar gereklidir (57). Dolaşımdaki en güçlü androjen testosteron'dur. Testosteron; seksüel ilgiyi artırır, seksüel aktivite sıklığını artırır, noktürnal ereksiyon sıklığını artırır, fakat hayal gücü ile ya da görsel olarak gelişen ereksiyona etkisi çok azdır (58). Hipotalamusta sentezlenen Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) bir dekaeptiddir ve anterior hipofizden Luteinizan hormon (LH) ve foliküler uyarıcı hormon (FSH) salgılanmasını sağlar. LH' da Leydig hücrelerinden androjen sekresyonunu uyarır ki, Leydig hücreleri testislerin endokrin fonksiyon gösteren kısmıdır. Prolaktin ise insanlarda ve deney hayvanlarında seksüel fonksiyonları baskılar (59). Hiperprolaktinemiye bağlı olarak libido kaybı, impotans, galaktore, jinekomasti ve spermatogenezde bozukluk meydana gelmektedir (60, 61). Oksitosin nöronal bir hormondur, insan ve hayvanlarda seksüel aktivite sırasında kan oksitosin seviyesi artar (49). Serotonin' in seksüel dürtülerin kontrolünde inhibitör bir nörotransmitter olduğuna inanılmaktadır (62, 63).

2.4.2.6. Ereksiyonda Nörotransmitterlerin Rolü

Penil ereksiyonda adrenerjik, kolinerjik ve nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANC) sistemler rol oynar. Adrenerjik sinirler erekte penisin detümesansına neden olan düz kas kontraksiyonunu düzenler. Kolinerjik sinirler, kolinerjik sinir uçlarından salınan asetilkolinin serbestleştirdiği endotelial gevşeme faktörü (EDRF) yoluyla düz kas gevşemesine ve penis ereksiyonuna katkıda bulunurlar. Bu tek başına ereksiyonu sağlamada yeterli değildir. Ereksiyon büyük oranda NANC sistemle sağlanır. NANC sistemin en önemli mediatörü nitrik oksit (NO)' dir (49).

Noradrenalin: Kavernöz doku ve damarlarda, adrenarjik sinir ve reseptörler vardır. Bu reseptörler α ve β tipindedir. α reseptörlerin ana görevi düz kas kasılması ve detümesanstır. β reseptörler ise düz kas gevşemesi sağlayarak ereksiyona katkıda bulunurlar. Sempatik uyarı sonucu detümesans oluşur. Penisin istirahatteki flask hali tonik noradrenalin salınımına bağlıdır (64). Yani noradrenalin penil gevşeme ve detümesansın kontrolünü sağlayan başlıca nörotransmitter'dir (65, 66).

Asetilkolin: Vasküler düz kas gevşemesi ve ereksiyon sağlar. Kavernöz düz kas ve penil arterlerde kolinerjik sinirler vardır. Asetilkolin muskarinik reseptörlerle etkisini gösterir. Ama düz kas relaksasyonunu, endotel hücrelerden NO salınımını uyarak yapar (67).

Nitrik Oksit (NO): Günümüzde araştırmacıların çoğu NANC sistemin nörotransmitteri olan NO' nun, endotelden salındığı ve penil ereksiyonu uyaran temel nörotransmitter olduğunu kabul etmektedirler. NO, cGMP yapımını artırır ve bu da kavernöz düz kasların gevşemesine neden olur (68- 75). Peniste sinir uçlarından ya da endotelial hücrelerden salınan NO, düz kas hücrelerine diffüze olur ve guanilat siklaz aktivasyonu ile cGMP üretilir. Önemli sayıda çalışmalar, cGMP' nin düz kas gevşemesinde, cAMP' den daha güçlü olduğunu düşündürmektedir (76). Hücre içindeki cGMP' nin düz kas gevşetici etkisinin mekanizması henüz anlaşılamamıştır. En olası mekanizma cGMP-spesifik protein kinazın aktivasyonu ile fosforilasyon sağlanması ve miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonu, bu suretle miyozin ve aktinin ayrışması sonucu düz kasda gevşeme meydana gelmesidir (76).

Endotelin: Endotelial hücrelerden üretilen güçlü bir vazokonstriktör olup, aynı zamanda detümesanstan sorumlu bir nörotransmitter olduğu da öne sürülmüştür (77, 78). Ayrıca detümesansta tromboksan A₂, prostoglandin F₂ α , lökotrienler ve anjiotensin 2 gibi diğer vazokonstriktörler de sorumlu tutulmuştur (79- 81).

Vazoaktif intestinal peptid (VIP): Ereksiyondan sorumlu mediatörlerdendir. VIP' de NO benzeri etki ile ereksiyonda rol almaktadır (82).

Dopamin: 5 farklı dopamin reseptörü vardır (D1- D5). Erkeklerde, D1 ve D2 reseptörlerini uyaran apomorfin, seksüel uyarıya bağlı olmayan penil ereksiyonu oluşturabilir (83).

2.5. Eretil Disfonksiyon

Eretil disfonksiyon, nörolojik, psikojenik, vasküler, ürogenital ve hormonal anormallikler sonucu, normal bir ereksiyon elde edememe veya bir ereksiyon elde edebilme fakat tam bir seksüel aktivite için yeterli süre tutamama arasında değişen derecelerde sertleşme sorunudur (84).

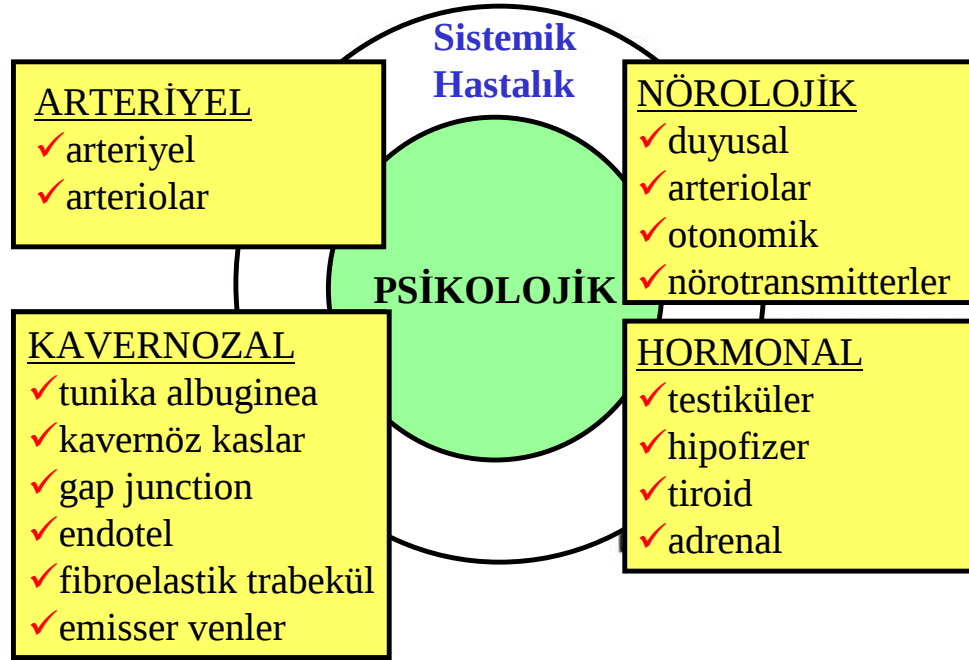
2.5.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Amerika’da ED prevalansını saptamaya yönelik, modern teknikleri kullanan araştırmaların sonuçlarına göre ED prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (85, 86). National Health and Social Life Survey (NHSLs) çalışmasında 1410 erkek yer almıştır ve ED prevalans oranları; 18-29 yaş için % 7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için % 11, 50-59 yaş için % 18 bulunmuştur (5). Eretil disfonksiyon için Avrupa çalışmalarında da benzer sonuçlar bulunmuştur. İsveç’teki bir çalışmada artan yaşla birlikte cinsel aktivitede azalma saptanmış, 45 yaşında olanların % 76,1’i cinsel aktif, 80 yaşındakilerin % 16,7’si cinsel aktif bulunmuştur (87). Fransa’ daki bir çalışmada 18-24 yaşları arası ED %11, ED ve prematür ejakülasyon % 22 iken, 60-69 yaşları arası oranlar sırasıyla %27 ve %41 bulunmuştur (88). Ülkemizdeki Dr.Akkuş ve arkadaşlarının yaptığı prevalans çalışmasında 40 yaş üzerindeki erkeklerin yaklaşık % 70’inde, belirli bir derecede görülen sertleşme sorunu olduğu görülmüştür (89). Diyabetik ve hipertansif hastalarda ED prevalansı daha yüksektir ve bu hastalıklar eretil disfonksiyonun en önemli organik nedenleridir (90).

2.5.2. Sınıflama

Önceki yıllarda impotans olgularının büyük bir çoğunluğunun psikojenik olduğu düşünülmekteydi. Ancak günümüzdeki çalışmalar organik nedenlerin, medikal

hastalık ve ilaçların daha büyük bir grubu oluşturduğunu ortaya koymaktadır. ED için birçok sınıflama vardır. Şekil 2.6’ da da erektil disfonksiyonun fonksiyonel bir sınıflaması görülmektedir (91).



Şekil 2.6. İmpotansın fonksiyonel bir sınıflaması (Dikkat edilirse olgularda ED’ nin nedeni birden fazla olabilir ya da ED nedenlerine psikojenik bileşen, sistemik hastalık ya da farmakolojik etkiler eşlik edebilir).

Psikojenik nedenler;

Eretil Disfonksiyonun psikojenik nedenleri Uluslararası İmpotans Araştırma Derneği tarafından önerilen sınıflamaya göre aşağıdaki şekildedir (92).

I. Jeneralize Tip

A. Jeneralize cevapsızlık

1. Seksüel uyarılmanın primer yokluğu
2. Seksüel uyarılmada yaşlanmaya bağlı düşme

B. Jeneralize inhibisyon

1. Kronik seksüel mahremiyet hastalığı

II. Durumsal Tip

A. Partnerle ilişkili

1. İlişkiye özel uyarılma yokluğu
2. Seksüel obje tercihinine bağlı uyarılma yokluğu
3. Partner anlaşmazlığına ya da tehdidine bağlı yüksek santral inhibisyon

B. Performansla ilişkili

1. Diğer seksüel disfonksiyonlarla birliktelik (örn:hızlı ejakülasyon)
2. Durumsal performans anksiyetesi (yetersizlik korkusu)

C. Psikolojik stres ya da denge ile ilişkili

1. Negatif mood durumu ile birlikte (depresyon ya da major yaşam stresi)

Nörojenik nedenler;

Beyin, spinal kord, kavernöz ve pudental sinirler, terminal arteriyollerdeki ve kavernöz düz kaslardaki reseptörleri etkileyen hastalık ya da fonksiyon bozukları, nörojenik ED'ya yol açmaktadır. Nörojenik nedenler arasında aşağıdaki hastalıklar sayılabilir;

- Parkinson Hastalığı,
- Alzheimer,
- Demans,
- Multipl Skleroz,
- Temporal Lob Epilepsileri,
- Beyin Travma ve Tümörleri,
- İnme,
- Ensefalit,
- Spinal Kord Tümör ve Travmaları,
- Disk Hernisi,
- Sringomiyeli,

- Pelvik Organ Cerrahileri ve Pelvik Fraktürlerde Pudental ve Kavernöz Sinir yaralanmaları,
- Alkol, Vitamin eksikliği ya da DM' nin sinir uçlarını etkilemesi.

Hormonal nedenler;

Hipotalamo-hipofizer, testiküler ve tiroid hormon bozukluklarına bağlı gelişebilirler. Hormonal nedenler arasında aşağıdaki hastalıklar sayılabilir;

- Hipogonadotropik hipogonadizm (konjenital, tümör, travma, infiltratif hastalıklar)
- Hipergonadotropik hipogonadizm (Kleinfelter sendromu, bilateral anorşi ya da orşiektomi, ilaçlar [antiandrojenler], orşit)
- Hiperprolaktinemi (ilaca ya da tümöre bağlı)
- Hipertiroidizm
- Hipotiroidizm
- Cushing Sendromu.

DM, her ne kadar yaygın endokrinolojik bir hastalık ise de hormon eksikliğinden ziyade daha çok vasküler, endotelyal, nörolojik komplikasyonlarla ED'ye yol açmaktadır.

Arteriyel nedenler;

Hipogastrik, kavernöz, helisin arteriyel ağacın aterosklerotik veya travmatik tıkanıklık yapan nedenler, sinüsoidal boşluklara kan akımını ve perfüzyon basıncını düşürürler, penis sertleşmesi ve rijiditesine engel olurlar. Arteriyel nedenler arasında aşağıdaki hastalıklar sayılabilir;

- DM
- HT
- Hiperlipidemi
- KAH ya da Serebrovasküler Olay hikayesi
- Sigara

- Pelvik Radyasyon
- Perineal ya da Pelvik künt travma, ateroskleroz ve arteriyel yetmezlik için önemli risk faktörleridir (93- 95).

Venöz nedenler;

Penise kan dolumunu takiben yeterli venöz oklüzyon (venöz kaçağın önlenmesi) eksikliğinin vaskülojenik impotansın en önemli nedenlerinden biridir. Veno-oklüziv disfonksiyonun aşağıdaki patofizyolojik süreçlerle oluşabilmektedir (49);

- Korpus kavernosumları drene eden geniş venöz kanalların varlığı
- Tunika albugineada dejeneratif değişiklikler (Peyronie hastalığı, ileri yaş, DM) ya da travmatik hasar (penil fraktür) nedeniyle subtunikal ve emisser venlerde yetersiz kompresyon
- Trabekül, kavernöz düz kas ve endotelyumun fibroelastik içeriğindeki yapısal değişiklikler venöz kaçağa yol açabilir
- Yetersiz nörotransmitter salınımının olduğu ya da aşırı adrenerjik tonusa sahip kişilerde yetersiz düz kas gevşemesi, buna bağlı olarak subtunikal venüllerin yetersiz kompresyonu
- Edinsel venöz şantlar (priapizmin operatif düzeltilmesi).

Sistemik hastalıklar ve diğer nedenlere bağlı ED;

• ***Yaşlanma:*** Seksüel fonksiyonlarda yaşla birlikte bir azalma görülmektedir. Masters ve ark. yaşlı erkeklerde ereksiyona kadar geçen sürede uzama, daha zayıf ereksiyon, güçlü ejakülasyonun kaybı, ejakülat volümünde azalma, dinlenme periyodunda uzama gibi değişiklikler gözlemlenmiştir (96).

• ***Diyabetes Mellitus:*** DM santral ve periferik sinir fonksiyonunu, androjen üretimini, psikolojik faktörleri, vasküler bütünlüğü, endotelial ve düz kas fonksiyonunu etkilemek suretiyle erektil disfonksiyona neden olmaktadır. İntrakavernöz enjeksiyon sonrasında yapılan dupleks ultrasonografilerde, ED' si olan diyabetik erkekler arasında penil arteriyel yetmezlik, yüksek orandadır (% 75). ED' li diyabetik

erkeklerin penil spesmenleri incelendiğinde; kavernöz arterlerde patolojik değişiklikler, kavernöz düz kaslarda ultrastrüktürel değişiklikler ve korporal düz kasların endotel bağımlı gevşemesinde bozulmalar tespit edilmiştir. DM erektil disfonksiyonun patogeneğinde, ateroskleroz, NO sentezinde bozukluk, ultrastrüktürel depişiklikler, serbest oksijen radikallerinin artması ve oksidatif strese bağılı hasar ve glikozilasyon son ürünlerinde artış suçlanmaktadır (97).

- **Hiperlipidemi ve ateroskleroz:** ED'ye katkısı olan başlıca faktörlerdendir. Vasküler lezyonlarda lipid birikimi, ateroskleroz gelişimi neticesinde vasküler oklüzyon sonucu ED gelişebilir. Aterosklerotik lezyonlar, internal pudental arter ve kavernöz arterlere kadar uzanarak kan akımını azaltırlar.

- **Hipertansiyon:** HT ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörü olup, impotansı olan erkeklerde yaklaşık % 45 oranda saptanmıştır (98). Kan basıncı artışının erektil fonksiyonu bozmasından ziyade, ona eşlik eden arteriyel stenotik lezyonların ED' ye neden oldukları düşünülmektedir. Periferik vasküler direncin artışına ek olarak, duvar/lümen oranının artışı ve genişleme kapasitesinin azalması ile sonuçlanan damar yapısı değişiklikleri de hipertansif hastalarda impotansa katkıda bulunmaktadır (99).

- **Diğer hastalıklar:** Karaciğer sirozu, kronik böbrek yetersizliği, ciddi pulmoner hastalık, kalp yetersizliği, depresyon, skleroderma, kanser, kaşeksi ve kronik düşkünlük durumlarında da erektil fonksiyonlar çeşitli mekanizmalarla bozulmaktadır.

- **İlaç ve kimyasallara bağılı ED:** Çeşitli sınıflardaki ilaçlar istenmeyen bir yan etki olarak ED'ye yol açabilirler (100). Sılag ve ark. ayaktan tedavi gören hasta grubunda insidansı % 25 olarak bildirmişlerdir (98). Genel olarak; penil düz kasın santral nöroendokrin ya da lokal nörovasküler kontrolü ile etkileşen ilaçlar ED'ye yol açma potansiyeline sahiptir. Bugüne kadarki çalışmalar ışığında ED ' ye yol açtığı bilinen ilaçlar Tablo 2.2.' de gösterilmiştir.

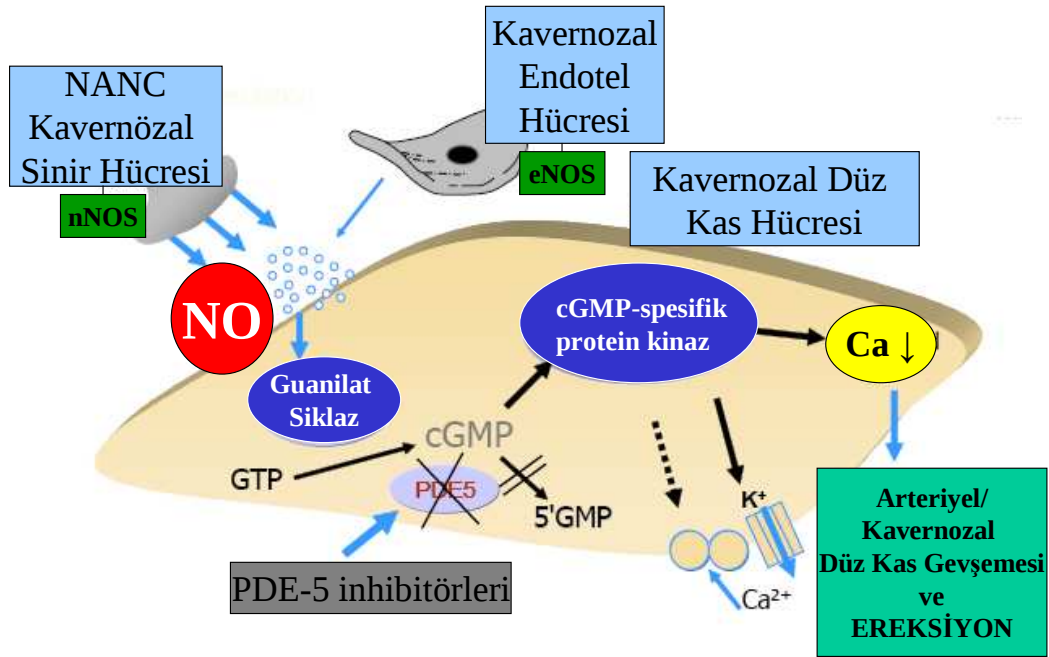
Tablo 2.2. Erektile disfonksiyon yapabilen ilaçlar

İlaç Grubu	Örnekler
Diüretikler	Tiyazitler, spirinolakton
Antihipertansif ilaçlar	Kalsiyum kanal blokerleri, beta-blokerler, metildopa, klonidin, rezerpin, guanetidin
Kardiyak ya da kolesterol ilaçları	Digoksin, gemfibrozil, klofibrat
Antidepresanlar	Selektif serotonin-reuptake inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, lityum, MAO inhibitörleri
Trankilizanlar	Fenotiyazinler, butrifenonlar
H ₂ antagonistleri	Ranitidin, simetidin
Hormonlar	Progesteron, östrojenler, kortikosteroidler, LHRH agonistleri, 5 α -redüktaz inhibitörleri, siproteron asetat
Sitotoksik ajanlar	Metotreksat
İmmünmodölatörler	İnterferon- α
Antikolinerjik ilaçlar	Dizopiramid, antikonvülsanlar
İlaç olmayan maddeler	Alkol, kokain, sigara

2.6. Erektile Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki Biyolojik İlişki

Penil ereksiyon bir seri olay zinciri neticesinde oluşur. Seksüel stimölasyon sonrası parasempatik sistem aktive olur, periferik vasküler rezistans düşer, kavernoza arterler ve kavernoza sinüsler genişler, kan akışı artar ve kavernoza sinüsler kan ile dolar, korpus kavernoza içindeki basınç artarak penil ereksiyon gerçekleşir (101). Bu olaylar nitrik oksit (NO)- siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı aracılığıyla olmaktadır (102)(şekil 2.7). Penil ereksiyonda rol alan NO' in 2 ana kaynağı bulunmaktadır; birincisi nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir sistemi, ikincisi penil arterler ve kavernoza sinüsleri döşeyen endotel hücreleridir (69, 73, 103). NO düz kas hücreleri içine diffüze olur, guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin trifosfattan (GTP) cGMP oluşumunu artırır (103, 104). cGMP arteriyel ve

kavernozal düz kas hücrelerinde cGMP-spesifik protein kinazlar aracılığıyla hücre içinde kalsiyumu azaltır ve düz kas hücresi gevşer. Kavernozal sinüsler kan ile dolar ve penil ereksiyon gerçekleşir. cGMP, fosfodiesteraz (PDE) enzimi tarafından yıkılır, korpus kavernozum içinde fosfodiesteraz-5 (PDE-5) izoformu bu olaydan sorumludur (101, 105). Farmakolojik PDE-5 inhibitörleri cGMP yıkılımını azaltarak penil ereksiyonu artırır.



Şekil 2.7. Kavernozal arterler ve kavernozal düz kasların nitrik oksit (NO)- siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı ile gevşemesi. Ca=Kalsiyum, cGMP=Siklik guanozin monofosfat, eNOS=Endotelyal nitrik oksit sentaz, GTP=Guanozin trifosfat, K=Potasyum, NANC=Nonadrenerjik-Nonkolinerjik Sinir Sistemi, nNOS=Nöronal nitrik oksit sentaz, PDE-5=Fosfodiesteraz-5, 5'GMP=Guanozin-5'-monofosfat (4).

Aynı NO- cGMP yolağı sistemik, koroner ve pulmoner arterlerin gevşemesinde de kritik öneme sahiptir (14, 105). NO' nun vazodilatasyon fonksiyonu dışında arteriyel endotel hücresi üzerinde bir çok antiaterojenik fonksiyonları bulunmaktadır. NO vasküler lökosit adezyonunu , proinflamatuvar sitokin, kemokin ve lökosit adezyon

moleküllerinin ekspresyonunu azaltır (18). NO vasküler düz kas hücresinin proliferasyonunu inhibe eder ve intravasküler trombozu önler (18, 106). Endotel kaynaklı NO' nun biyolojik aktivitesinin kaybı neticesinde vazokonstriksiyon, trombozis, inflamasyon ve damar duvarında hücresel proliferasyon oluşur. NO kaybı ve endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde primer role sahiptir.

Aterosklerozun en erken dönemlerinde NO kaybı izlenir. Bununla birlikte NO kaybı bilinen aterojenik risk faktörleri olan dislipidemi, HT, DM, sigara kullanımı, yaş, menopoz, hiperhomosisteinemi, ve aile hikayesi ile yakından ilişkilidir (18, 106). NO kaybı en çok hemodinamik değişkenliğin fazla olduğu yerlerden başlar; penil vasküler yatak ve kavernoza sinüsler buna en güzel örnektir.

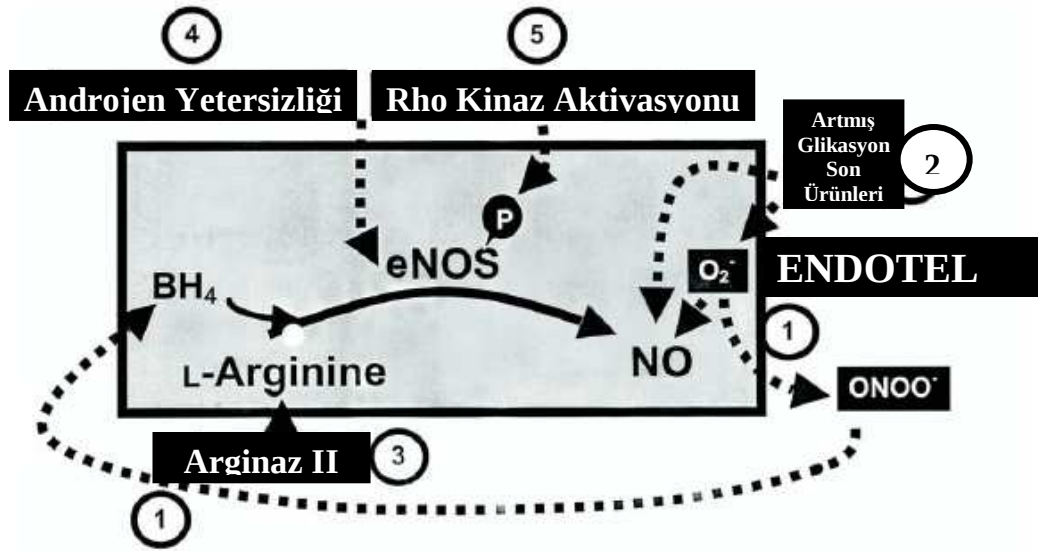
NO kaybı ateroskleroz ve aterosklerotik risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Birçok çalışmada endotel disfonksiyonunun aterosklerozun klinik komplikasyonlarını öngördüğü saptanmıştır. Koroner ve periferik arterlerde NO aracılı endotelyal fonksiyonların değerlendirildiği çalışmalarda endotel fonksiyonlarının kötü olduğu gruplarda, endotel fonksiyonlarının korunduğu gruplara göre kardiyovasküler olayların sıklığının arttığı izlenmiştir (18, 106). Endotel bilinen ve bilinmeyen ateroskleroz risk faktörlerinin hedefidir ve risk faktörlerinin barometresi olarak görev yapar (107).

Eretil disfonksiyonun, KAH kliniği oluşmadan, kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileriyle ortaya çıkan bir klinik belirteç ya da 'uyarı işareti' olduğu biriken kanıtlarla söylenebilir. Örnek olarak, koroner baypas operasyonuna giden erkeklerin %57' sinde ve akut miyokart infarktüsü geçiren erkeklerin %64' ünde daha önceden bir süre ED bulunduğu gösterilmiştir (108- 110). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan ve eretil disfonksiyonu bulanan erkeklerin brakiyal arterlerinde endotel disfonksiyonu ve NO-cGMP yolağının yetersizliği sofistike analizlerle gösterilmiştir (111). NO kaybı neticesinde ilk ortaya çıkacak tablo eretil disfonksiyonun gelişmesi olmaktadır, çünkü ereksiyon esnasında penil arterlerde ve kavernoza sinüslerde fazla miktarda genişleme olmaktadır, yaklaşık %80 oranında olan bu genişlemeden NO sorumludur ve NO kaybı neticesinde bu genişleme azalarak ED gelişmektedir. Bu

nedenle ED, endotel disfonksiyonunun neticesinde gelişir ve ateroskleroz ve onun komplikasyonlarının hassas bir habercisidir.

2.7. Endotel Disfonksiyonu ve Eretil Disfonksiyonda Nitrik Oksit Kaybının Moleküler Temeli

Moleküler temelde endotel disfonksiyonu ve erektile disfonksiyondan sorumlu 5 mekanizma (Şekil 2.8) suçlanmaktadır: 1) Hiperkolesterolemi, DM, yaşlanma gibi nedenlerle ortaya çıkan erektile disfonksiyonda kavernoza dokuda oksidatif stres artmaktadır ve sonuç olarak süperoksit (O_2^-) gibi oksijen türevi serbest radikaller artmaktadır (112- 116). Süperoksit, NO'yu çok toksik olan peroksinitrite çevirerek inaktive eder. Ayrıca peroksinitrit NO sentezi için kritik role sahip kofaktör tetrahidrobiopterinin yapısını da bozmaktadır. Sonuç olarak, oksidatif stres NO'nun hem yapısını bozarak hem de sentezini azaltarak erektile disfonksiyona neden olur (112- 116). 2) DM ve yaşlanma ile kavernoza dokuda glikasyon son ürünleri artmaktadır. Artan glikasyon son ürünleri direkt NO inaktivasyonu yapabilmekle birlikte, asıl olarak süperoksit serbest radikallerinin artışı ile NO'yu inaktive etmektedir (117). 3) NO, L-arginin amino asitinden sentezlenmektedir. Arginaz II enzimi L-arginini yıkmakta ve NO sentezi için uygun olmayan bir ürüne çevirmektedir. Özellikle DM olan erektile disfonksiyonlu kişilerde arginaz II enziminin ekspresyonu artmaktadır (118). 4) Penis NO'nun kaynağı endotelial ve nöronal (nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir sistemi kaynaklı) yapılardır. Bu yapılarda endotelial NOS (eNOS) izoformu ve nöronal NOS (nNOS) izoformu aracılığı ile NO sentezlenmektedir. Androjen hormonların yetersizliğinde endotelial ve nöronal NOS izoformlarının ekspresyonları azalarak NO sentezi azalmaktadır (119). 5) Rho/Rho kinaz enzimi NOS enziminin aktivasyonu ve ekspresyonunu negatif olarak regüle eden bir enzimdir, ayrıca direkt olarak vasküler düz kas tonusunu arttırmaktadır (120, 121). Rho kinaz aktivasyonu ile NOS enziminin fosforilasyonu ve NO sentezi azalır. Sonuç olarak düz kas gevşemesi azalır ve ED ortaya çıkar. Ateroskleroz ve aterosklerotik risk faktörleri Rho kinaz aktivasyonunu artırır. Ayrıca deneysel ED modellerinde de Rho kinaz aktivitesi artmış olarak izlenmiştir (122).



Şekil 2.8. Erektile disfonksiyonda NO azalmasının moleküler temeli. 1) Süperoksit (O_2^-), NO'yu peroksinitrit ($ONOO^-$)'e çevirerek inaktive eder. Peroksinitrit, NO sentezi için kritik kofaktör olan tetrahidrobiopterin (BH_4)'in yapısını bozar. 2) Artmış glikasyon son ürünleri süperoksit oluşumuna neden olarak NO sentezini direk inaktive eder. 3) Arginaz II enzimi L-arginini yıkarak NO sentezi için gerekli substratı azaltır. 4) Androjen yetersizliği, endoteldeki eNOS' un ve nöronlardaki nNOS' un ekspresyonunu azaltarak, NO sentezini azaltır. 5) Rho kinaz aktivasyonu eNOS' un ekspresyonunu ve fosforilasyonunu azaltarak NO sentezini azaltır (eNOS fosforillendiğinde aktive olmaktadır). Ayrıca Rho kinaz aktivasyonu düz kas tonusunu artırır (7).

2.8. Endotel Fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve önemi

Aterosklerotik epikardiyal koroner arterlerde endotel disfonksiyonu 1986'da Ludmer ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (27). Sonrasında; girişimsel olarak yapılabilen, koroner endotel disfonksiyonunu tanımlayan birçok yöntem tanımlanmıştır (koroner doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolin infüzyonu gibi). Daha sonraki yıllarda daha az invazif veya noninvazif yöntemler de tanımlanmıştır (kolda pletismografi, brakial arterde reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vazodilatasyonun ölçülmesi). Bu yeni yöntemler endotel disfonksiyonunun

yalnızca epikardiyal koroner arterlerde sınırlı kalmadığı, tüm arteriyel yatağı tuttuğu varsayımına dayanmaktadır (28).

Endotel disfonksiyonunun sistemik doğası düşünüldüğünde periferik vasküler fonksiyonların koroner arterdekilerle paralellik gösterip göstermediği sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan iki çalışmada; asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardiyal koroner arterlerde oluşan vazodilatasyon ile brakial arterdeki akıma bağlı vazodilatasyonun ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır (29, 30). Bu iki çalışma sonucunda asetilkoline koroner arter endotel bağımlı vazomotor cevap ve brakial arterdeki ABV arasında yakın bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu da endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiğini ve koroner arterlerdeki endotel disfonksiyonunun periferden yapılan noninvazif yöntemlerle değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Endotel disfonksiyonu ile KAH ve risk faktörleri arasındaki ilişki birçok çalışmada açık bir şekilde ortaya konmuştur. Bu ilişki göz önüne alındığında endotel disfonksiyonunun derecesi aterosklerozun prognozunu etkilemektedir. Bu nedenden dolayı, aterosklerozun prekürsörü olarak kabul edilebilecek endotel disfonksiyonun gösterilmesi, primer korumada alınacak önlemlerin sıkıca ele alınması gerekliliğini ortaya çıkarabilmektedir.

2.9. Akıma Bağlı Vazodilatasyon

Damarların fiziksel ve kimyasal uyarılar sonucu vazomotor tonus değişiklikleri yapabilmeleri ve kan akımını ve dağılımını yerel özelliklere göre değiştirebilmeleri en önemli özelliklerinden bir tanesidir. Birçok kan damarı akıma bağlı makaslama etkisine (shear stres) vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu durum ABV olarak adlandırılır. ABV'nin en etkin mediyatörü endotel kaynaklı NO' dur.

Endotel tarafından makaslama etkisi algılanması ve takiben gerçekleşen vazomotor tonus regülasyonunun mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Endotel hücre membranı, makaslama etkisine maruz kaldığında aktive olan, kalsiyum ile tetiklenen

potasyum kanalları içerir (123, 124). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve endotelden nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin aktivasyonu ile NO üretimi tetiklenir. NO' nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, ABV' den NO'nun sorumlu olduğu düşünülmektedir (125, 126). Endotelin dökülmesi veya soyulması veya NOS inhibitörü verilmesinden sonra bir çok arterde ABV kaybolur. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde, yine de makaslama etkisine bağlı olarak bir miktar ABV gelişmektedir. Bu farelerde ABV' nin prostanoidler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir; çünkü indometazin ile ABV ortadan kaybolmaktadır (127).

Birçok mekanizma, makaslama etkisi sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişiklikler, intrasellüler kalsiyumun artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra makaslama etkisi tarafından tetiklenen mekanizmalar, serine/threonine protein kinaz üzerinden (Akt/PKB) eNOS' u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı başlar (128, 129). Saatler sonra ise makaslama etkisi devam ediyorsa eNOS geni transkripsiyonu aktive olur ve devamlı NO yapım ve salınımını sağlar.

Başlangıçta endotel fonksiyonları, koroner arter içine verilen vazoaktif maddelere (asetilkolin ya da nitrogliserin) karşı oluşan vazomotor tonus cevabı ile değerlendirilmekte idi. Ardından yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) cihazlarının gelişmesi ile birlikte endotel fonksiyonları non-invazif olarak yüzeyel arterler (örneğin: brakiyal arter) üzerinde incelenmeye başlandı. Brakiyal arterin tercih edilmesinin sebebi, endotel yapısı ve aterosklerotik değişiklikler açısından koroner arterlerle korelasyon göstermesidir. Bu yöntemle; akıma bağlı artmış dilatasyon cevabı yüksek rezolüsyonlu USG yardımı ile değerlendirilebilmektedir.

2.9.1. Akıma Bağlı Vazodilatasyonu Değerlendirme Yöntemi

Akıma bağlı vazodilatasyonun değerlendirilmesi için Coretti ve ark. tarafından bir kılavuz oluşturulmuştur (130). Birçok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır.

Bazal Şartlar

Akıma bağlı vasküler reaktivite sıcaklık, yemek durumu, ilaçlar, sempatik stimulasyon gibi pek çok durumdan etkilendiği için işlem öncesi belirli şartların sağlanmış olması gerekmektedir. Bunlar:

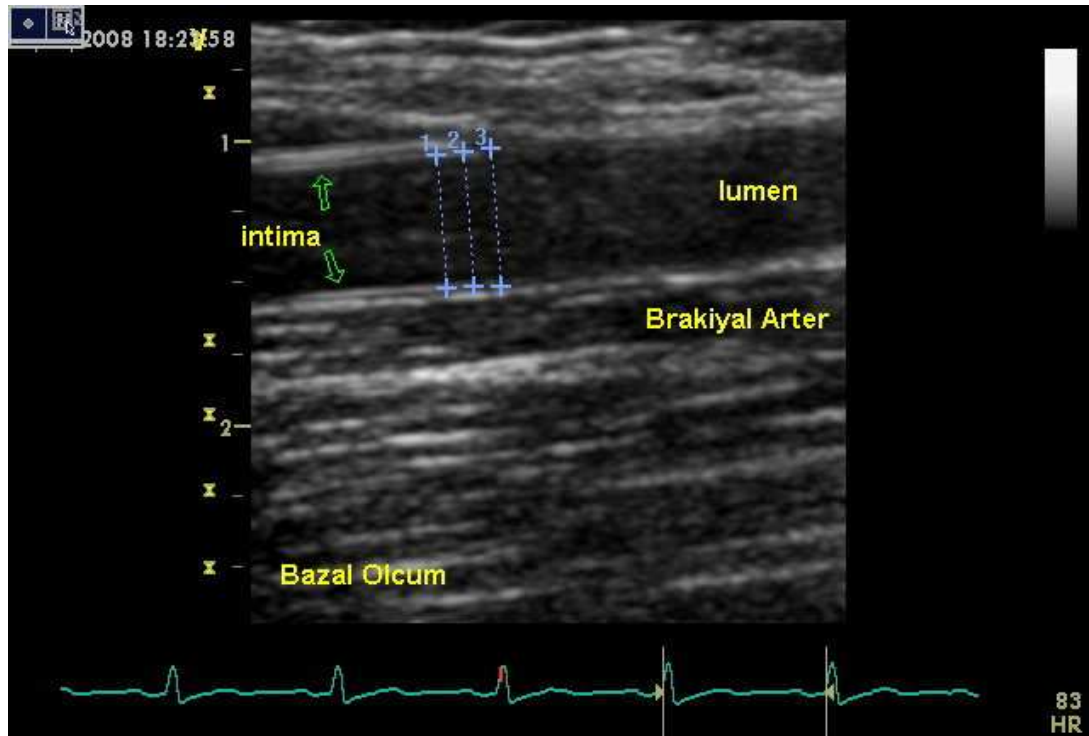
- Hasta işlemden en az 8-12 saat öncesine kadar aç kalmalı,
- İşlemin yapılacağı oda sessiz olmalı,
- Oda sıcaklığı ayarlanabilen bir yerde işlem yapılmalı,
- Vazoaktif ilaçlar yarılanma ömrünün 4 katı kadar bir süre önce kesilmiş olmalı,
- İşlem öncesi egzersiz yapılmamalı,
- ABV'yi etkileyebilecek yiyecekler, vitaminler alınmamalı (kafein, yüksek yağ içeren yiyecekler, C vitamini) ve sigara içilmemeli,

Görüntüleme Teçhizatı

Ultrasonik görüntüleme sistemi vasküler görüntüleme için gerekli yazılım programı, iki boyutlu görüntüleme (2D), renkli Doppler, elektrokardiyogram (EKG) ve yüksek frekanslı vasküler transducer içermelidir. Görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) "lineer array transducer" ile yapılmalıdır. Her bir görüntünün kardiyak siklustaki elde edilme zamanının belirlenebilmesi için EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.

Görüntü Alınması

Hasta sırt üstü yatarken, görüntü alınacak olan kol rahat bir pozisyonda olmalıdır. Brakiyal arter, antekübital fossanın hemen yukarısında lineer olarak görüntülenir. Damarın hem anterior hem de posteriorunda lümen ile damar duvarı arasında intimanın net olarak görülebileceği 2D görüntüler alınır (Şekil 2.9). Brakiyal arterin maksimum çapı ya da alanı ölçülürken kesitsel görüntü alınmamalıdır. Görüntüleri hep aynı yerden alabilmek için bazı anatomik noktalara (ven, fascia, yan dal çıkış noktası gibi) dikkat edilmesi oldukça faydalı olan bir yaklaşımdır. Aynı zamanda hep aynı yerden görüntü almayı kolaylaştırmak için probu fikse eden özel cihazlar da kullanılabilir.



Şekil 2.9. Sağ brakiyal arterin uzun eksen 2 boyutlu ultrasonografi görüntüsü (AÜTF Kardiyoloji ABD Ekokardiyografi Laboratuvarından alınmıştır).

ABV yapılırken endotel bağımlı ve endotel bağımlı olmayan vazodilatasyonun değerlendirilmesi ayrı ayrı yapılır.

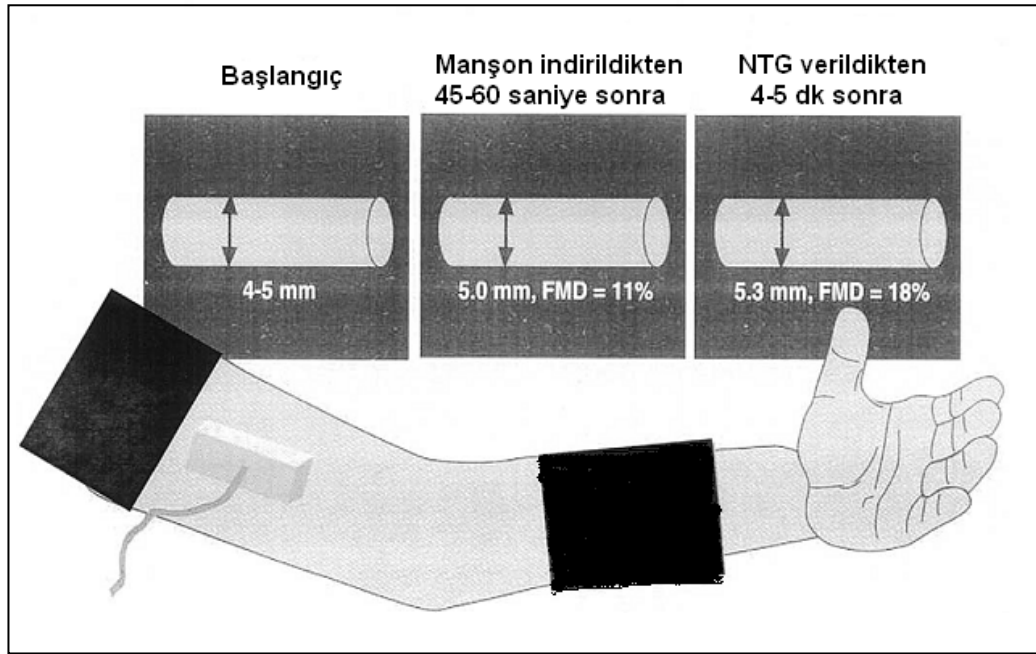
2.9.1.1. Endotel Bağımlı Vazodilatasyonun değerlendirilmesi

Burada amaç brakiyal arterden geçen kan akımını artırarak makaslama etkisi yoluyla vazodilatasyon oluşturmaktır. Makaslama etkisi *endotel üzerinden* NO üretimini artırarak vazodilatasyona neden olduğundan, bu yöntemle endotel aracılı vazodilatasyonun etkinliği değerlendirilmiş olacaktır.

Brakiyal arterde akım artışı, önce brakiyal arterden geçen akım bir süre engellenip daha sonra engel kaldırıldığında oluşan akım artışı ile sağlanır. Daha sonra akım artışının olduğu dönemdeki ölçümler bazal ölçümlerle karşılaştırılır. Bu amaçla bir sfigmomanometre ya antekubital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilir. İki boyutlu ultrasonografi ile bazal görüntüler alınır ve buradan bazal çap ölçümleri yapılır. Ayrıca PW Doppler ile de arter lümeninin tam ortasından bazal ileri akım hızı akıma paralel olarak ölçülür. Daha sonra sfigmomanometre sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde olacak şekilde 5 dakika şişirilir. Azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir; 5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır. Bu şekilde antegrad kan akımının kesilmesiyle iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon olur. Sfigmomanometre indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan rezistans damarlardan geçeceği için, brakiyal arterde reaktif hiperemi oluşur. Sfigmomanometre indirildikten sonra, brakiyal arterin longitudinal planda 30. sn ve 2. dakikada iki boyutlu görüntüleri alınır. Arterin orta kısmından ise PW doppler ileri akım hızı saptanır (sfigmomanometre indirildikten en geç 30 sn sonrasında kadar). Sfigmomanometrenin antekübital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilmesi konusunda bir görüş birliği yoktur (Şekil 2.10). Sfigmomanometre yukarıya yerleştirildiğinde elde edilen hiperemik cevaptaki yüzde değişim ön kola yerleştirildiğinde elde edilenden daha büyüktür (131, 132). Ölçüm yapılacak arterin çapı 2,5 mm'den küçük olursa ölçüm zorlaşır, 5 mm'den büyük olursa da vazodilatasyonu tespit etmek zorlaşır.

ABV endotel bağımlı bir işlem olup orta büyüklükteki kaslı arterlerin makaslama etkisine maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Bir çok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun sfigmomanometre indirildikten

sonraki 45-60 saniyeler arası olduğu gösterilmiştir. Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monometil-L-arginine ile önlenebilir. Bu da ABV'nin NO bağımlı bir mekanizma ile çalıştığını göstermektedir. Kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik populasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır (133, 134).



Şekil 2.10. Sfigmomanometrinin ve transducerin yerleştirilmesini gösteren şematik çizim. Bazal ölçümler alındıktan sonra sfigmomanometrenin manşonu 5 dk kadar sistolik arteriyel basıncın 50 mmHg üzerinde tutulur. Manşon gevşetildikten sonra endotel bağımlı vazodilatasyonun etkisi değerlendirilir. Son olarak ta nitrogliserin (NTG) ile endotel bağımlı olmayan vazodilatasyon değerlendirilir (130).

2.9.1.2. Endotelden Bağımsız Vazodilatasyonun değerlendirilmesi

Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direkt vazodilatatör etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyacı yoktur. Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstrüksiyonu ortadan kaldırır. Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vazodilatasyon için,

ABV işleminden sonra en az 10 dakika beklenmelidir. Daha sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprey veya isosorbid dinitrat tablet olarak sublingual verilir ve brakiyal arter ultrasonografik olarak yukarıda belirtilen şekilde devamlı takip edilir. Azami vazodilatasyon nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır (Şekil 2.10). Klinik olarak anlamlı bradikardi ve hipotansiyonu olan hastalara nitrogliserin uygulanmamalıdır.

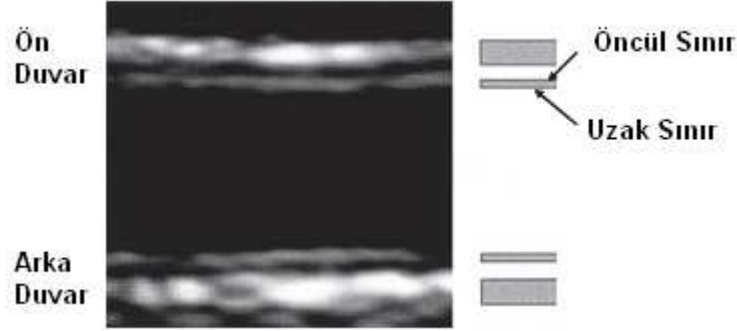
2.10. Karotis arter intima-mediya kalınlığı ve ateroskleroz ilişkisi

B-mod ultrasonografi ile internal karotis arter (IKA) ve ana karotis arterde (AKA) ölçülen intima-mediya kalınlığı (İMK), erken dönem jeneralize aterosklerozun non-invaziv ve tekrarlanabilir bir belirteci olup kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (135, 136). AKA'da İMK kalınlığının, aynı zamanda klinik olarak kalp damar hastalığı bulunmayan ancak aterosklerozun risk faktörlerini taşıyan bireylerde de artmış olduğu saptanmıştır (137, 138). Akut miyokart enfarktüsü geçirme riskinin İMK artışı ve eşlik eden karotis arter plakları ile üç kat arttığı bildirilmiştir (139). Aynı çalışmada her 0.1 mm' lik artışın miyokart enfarktüsü geçirme riskini %10-15, inme riskini ise %13-18 oranında artırdığı görülmüştür (139). Rotterdam çalışmasında, 0.89 mm' den fazla olan AKA-İMK'nin, alt ekstremitte aterosklerozu ile ilişkili olduğu ve KİMK artışının jeneralize aterosklerozun habercisi olduğu sonucuna varılmıştır (140). Genç erişkinler üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, KİMK artışının ileride gelişecek olan koroner arter kalsifikasyonları ve kalp damar hastalıkları ile yakın ilişkili olduğu ve İMK ölçümlerinin erken aterosklerotik değişimleri saptayabildiği bildirilmiştir (141). Pek çok yayında KİMK ölçümünün ateroskleroz derecesini belirlemede kullanılabilecek referans metot olduğu belirtilmekte olup günümüzde de radyolojik ve klinik çalışmalarda geniş çapta kullanılmaktadır (135, 136).

2.10.1. Karotis arterde intima-mediya kalınlığının ölçümü ve değerlendirilmesi

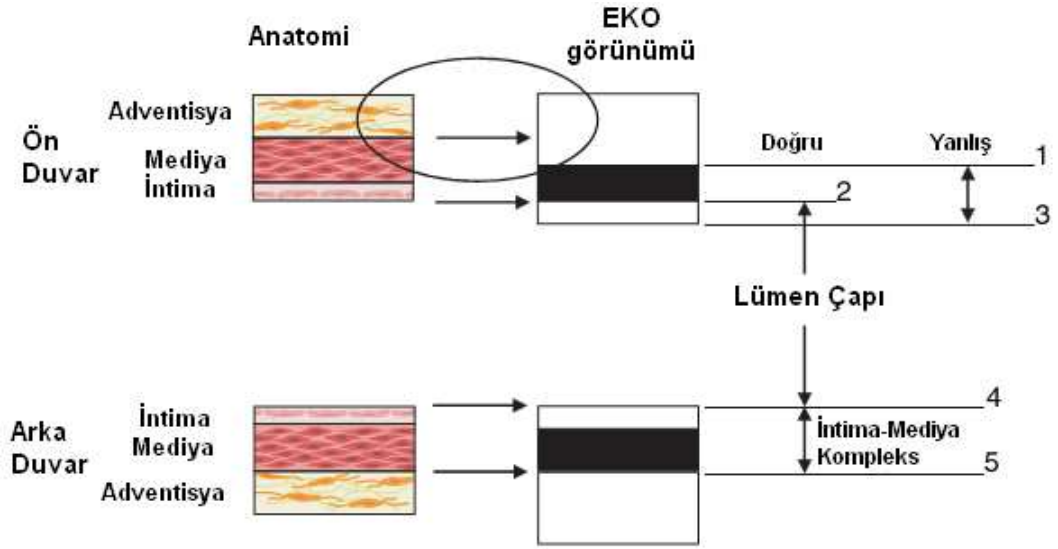
Karotis arterlerin B mod görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusera yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserdan uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her

iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve “gain” ayarı bağımlı değildir (142). Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin “gain” ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez (şekil 2.11).



Şekil 2.11. Ön duvarda öncül ve uzak sınırın ultrasonografik görünümü (147).

İntima mediya kalınlığı (IMK)’nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine “öncül sınır yöntemi” denmektedir. Arka duvarda lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise mediya-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda IMK’ının ölçülmesinde ultrasonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (143)(şekil 2.12). Adventisya, mediyaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-mediya sınırına ait oluşması beklenen potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır. IMK ile ilgili çalışmaların çoğunda ana karotis arterdeki ölçümler kullanılmıştır. IKA ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (144, 145). AKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarların paralel seyrinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. IKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. IKA, AKA’ya göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortiyozdur. Yalnız AKA’nın aterosklerotik lezyonları, IKA’ya göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden IKA’nın ölçümlerinin de yapılması önemlidir (146).



Şekil 2.12. Karotis arterde ultrasonografi kayıtlarına denk gelen anatomik bölgeler izlenmektedir. 1-ön duvar adventisyanın uzak sınır ekosu, 2-ön duvar intima-lümen arayüz öncül sınır, 3-ön duvar intima-lümen arayüz uzak sınır, 4-arka duvar lümen-intima arayüz öncül sınır, 5-arka duvar mediya-adventisya arayüz öncül sınır (147).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Hasta Alımı

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Üroloji Anabilim Dalı'nın işbirliği ile gerçekleştirildi. Ekim 2008 – Ocak 2009 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalına peniste sertleşme problemi ile başvuran hastalar arasından vaskülojenik ED olduğu düşünülen hastalar alındı. Aşağıda tarif edilen, dahil etme kriterlerini taşıyan hastalardan, güven sağlayacak uygun bir ortamda, sosyo-kültürel özellikleri de göz önüne alınarak ayrıntılı bir anamnez, öz ve soygeçmiş ve cinsel fonksiyonları değerlendirmeye yönelik sorgulamalar yapıldı. Hastalarda ED olup olmadığını araştırmak için, “International index of erectile function test” (IIEF-5) adlı kriterler kullanıldı (Tablo 3.1)(148). Bu ankete göre hastalara 5 soru soruldu ve hastaların verdikleri cevaplara göre her soru 0 ile 5 puan arası puanlandırıldı. Hastaların verdikleri cevaplara karşılık gelen toplam puan 21' in altındaysa hastada ED varlığı kabul edilip, çalışmaya alındı, 25-21 arası puanlar normal erektıl fonksiyon olarak kabul edildi. Erektıl disfonksiyonu olan hastalara Üroloji Anabilim Dalında NPT (nokturnal penil tümesans) testi yapıldı, bu teste göre de organik, psikojenik ayrımı yapıldı: NPT testinin negatif olması nokturnal ereksiyonun yeterli olmadığı ve erektıl disfonksiyonun organik nedenlerden kaynaklandığı şeklinde yorumlanmaktadır, diğer taraftan NPT testinin pozitif olması durumunda ise nokturnal ereksiyon tamdır ve altta psikojenik nedenlerin yattığı düşünülmektedir. NPT testi yapıp, negatif bulunan ve vasküler risk faktörlerine sahip olan, 40-65 yaş arası, 25 evli erkek, hasta grubunu oluşturdu. Kontrol grubu olarak yukarıda belirtilen tarihler arasında Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle ekokardiyografik inceleme endikasyonu konmuş olan 25 erkek hasta alındı. Bu gruba da IIEF-5 skorlaması yapılarak ED dışlandı. Çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 3.2' de özetlenmiştir. Analizlerde olası karıştırıcı (confounding) etkiyi en aza indirmek amacıyla kontrol grubunun yaş ve koroner arter risk profili açısından hasta grubuyla olabildiğince benzer olmasına çalışıldı. Bu amaçla hasta grubu bu faktörler

açısından tabakalandırılıp kontrol grubundaki hastaların bu tabakalara uygun seçilmesine çalışıldı.

Tablo 3.1. Erektile fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan, Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formunun içeriği. (International index of erectile function test (IIEF-5))

• **Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize ne kadar güveniyorsunuz ?**

- 1-Çok az
- 2-Az
- 3-Orta
- 4-Yüksek
- 5-Çok yüksek

• **Cinsel uyarı sonucunda oluşan sertleşmeniz hangi sıklıkta cinsel birleşmeyi sağlayacak düzeydeydi ?**

- 0-Cinsel ilişkim olmadı
- 1-Neredeyse hiç
- 2-Birkaç kez (yarısından az)
- 3-Bazen (yarısı kadar)
- 4-Çoğu kez (yarısından fazla)
- 5-Neredeyse her zaman

• **Cinsel birleşme sırasında hangi sıklıkta sertleşmenizi sürdürebilmektesiniz ?**

- 0-Cinsel ilişkim olmadı
- 1-Neredeyse hiç
- 2-Birkaç kez (yarısından az)
- 3-Bazen (yarısı kadar)
- 4-Çoğu kez (yarısından fazla)
- 5-Neredeyse her zaman

• **Cinsel birleşme esnasında sertleşmenizi sürdürmekte ne kadar zorlanıyorsunuz ?**

- 0-Cinsel ilişkim olmadı
- 1-Çok zorlanıyorum
- 2-Sıklıkla zorlanıyorum
- 3-Orta düzeyde zorlanıyorum
- 4-Nadiren zorlanıyorum
- 5-Hiç zorlanmıyorum

• **Cinsel birleşme girişimlerin sizce hangi sıklıkta tatmin ediciydi ?**

- 0-Cinsel ilişkim olmadı
 - 1-Neredeyse hiç
 - 2-Birkaç kez (yarısından az)
 - 3-Bazen (yarısı kadar)
 - 4-Çoğu kez (yarısından fazla)
 - 5-Nerdeyse her zaman
-

Tablo 3.2: Çalışmadan dışlanma kriterleri

Dışlama Kriterleri
• Hastanın onam vermemesi • Vaskülojenik ED dışı erektil disfonksiyonu olanlar (Nörojenik, Anatomik, Endokrinolojik, Psikojenik vs.) • Akut koroner sendromu olanlar • Son 6 ay içinde koroner anjiyoplasti veya koroner baypas operasyonu yapılanlar • Kronik böbrek yetersizliği olanlar (kreatinin >3 mg/dl) • Kalp yetersizliği olanlar • Kontrolsüz hipertansiyonu olanlar • Atrial fibrilasyon ya da atriyal flutter ritminde olanlar • Kanıtlanmış ateroskleroza olanlar • İmmunolojik veya kronik enflamatuvar hastalığı olanlar • Yeni geçirilmiş veya aktif enfeksiyonu olanlar • Vazoaktif ilaç kullananlar

3.2 Çalışma Protokolü

Vaskülojenik erektil disfonksiyonun olup olmamasına göre 2 grup oluşturuldu (hasta ve kontrol grubu). Çalışmaya alınma kriterlerine uygun hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalayan hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, klinik öyküleri ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastalara poliklinik değerlendirmesinde yapılan rutin tam kan, biyokimya, homosistein ve hsCRP değerleri kaydedildi. Eretil disfonksiyonu olan gruba IIEF-5 testi uygulanarak IIEF-5 skoru hesaplandı ve hastaların erektil disfonksiyonu bu skora göre derecelendirildi. EKO laboratuvarında akıma bağlı vazodilatasyon (ABV) ve karotis intima-mediya kalınlığı (KİMK) ölçümü yapıldı.

3.3 Biyokimyasal Tetkikler

Biyokimyasal tetkikler (açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipid profili; total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid), tam kan sayımı, homosistein ve hsCRP Ankara Üniversitesi İbn-i Sina hastanesi Merkez laboratuvarında çalışıldı.

3.4. Risk Faktörlerin Tanımlanması

HT varlığı JNC VII kılavuzuna göre tanımlandı. Diyabetes mellitusun varlığı, daha önceden konulmuş tanının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları esas alınarak yeni tanı konulması şeklinde tanımlandı. Aile hikayesi varlığı, 1.derece akrabalarından herhangi birisinde erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce miyokart infarktüsü, ispatlanmış KAH, koroner revaskülarizasyon veya ani ölüm varlığı olarak tanımlandı. Sigara kullanımı için ise halen içiyor olması veya 6 aydan kısa süredir bırakmış olması kriter olarak alındı.

3.5 Erektile Disfonksiyonun Derecelendirilmesi

Hastalarda ED olup olmadığını araştırmak için Tablo 3.1’deki test (IIEF-5) kullanıldı. Bu indeks esas alınarak hastalara 5 soru soruldu ve hastaların verdikleri cevaplara göre her soru 0 ile 5 puan arası puanlandırıldı. Hastaların verdikleri cevaplara karşılık gelen toplam puan 21’ in altındaysa hastada ED varlığı kabul edilip, çalışmaya alındı. 25-21 arası puanlar normal erektile fonksiyon olarak kabul edildi. IIEF-5 skoruna göre ED derecelendirildi (Tablo 3.3)(148).

Tablo 3.3. IIEF-5 skoruna göre erektile disfonksiyonun derecelendirilmesi

Erektile Disfonksiyonun Derecesi	IIEF-5 Skoru
Hafif	12-20
Orta	6-11
Şiddetli	1-5

3.6. Ultrasonografik Görüntüleme

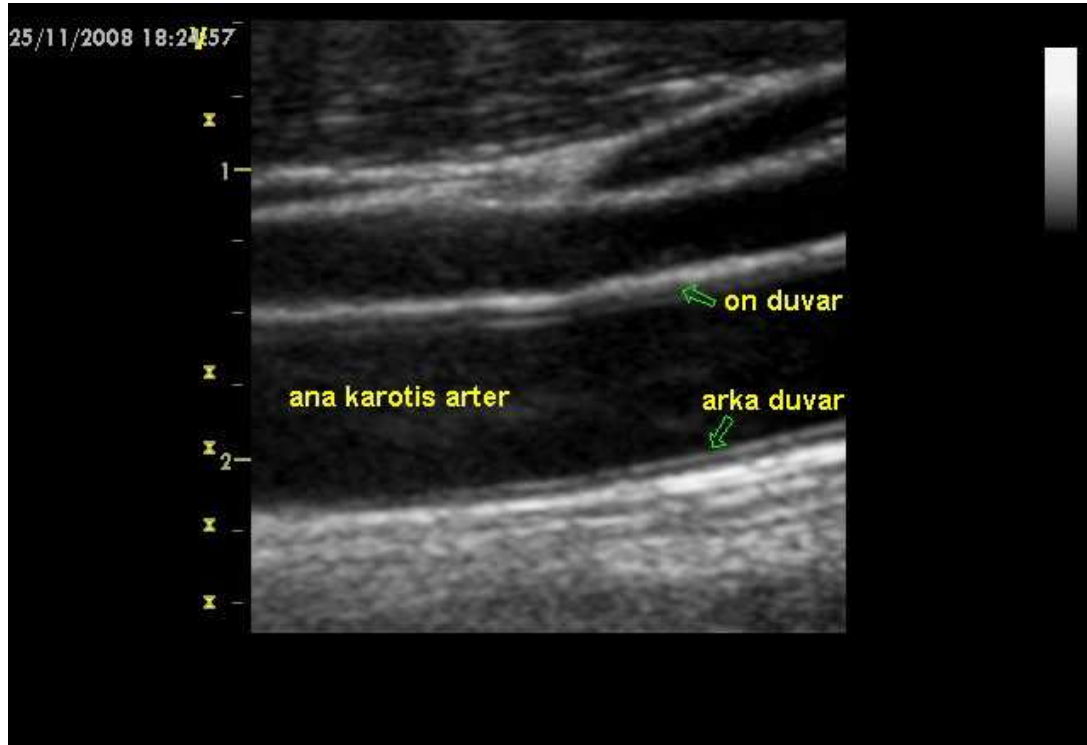
3.6.1 Akıma Bağlı Vazodilatasyon (ABV)

Brakiyal arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 ultrasonografi cihazı (Vivid 7, Wipro GE Healthcare, GE Medical Systems Inc, Chicago, U.S.A) kullanılarak “13 MHz lineer array transducer” ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı. Ultrasonografik görüntülemelerde görüntüler, dijital ortamda kaydedilerek “off-line” olarak yorumlandı. Brakiyal arterde endotel disfonksiyonu bakılması amacıyla “Akıma Bağlı Vazodilatasyon (ABV)” tekniği kullanıldı. Teknik temel olarak *Coretti ve arkadaşlarının* yayınladığı kılavuz esas alınarak yapıldı (130). İşlem sessiz ve 22-25°C sıcaklığındaki bir odada 12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Transducer dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakiyal arter trasesi üzerine konularak, arter seyri boyunca tortiyozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Ölçüm yerini standardize etmek için, antekübital fossadan itibaren yukarı doğru 5 cm ölçüldü ve bu noktadan sonraki 5-7 cm’lik arter segmentinde ölçüm yapıldı. Brakiyal arter çapı (intimadan–intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakiyal arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alındı. Çap ölçümünün yapıldığı brakiyal arter bölgesinden kan akım hızı pulse doppler ile pik sistolde ölçülerek kaydedildi. Bazal brakiyal arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı. Ortalama 250 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Sonra manşon aniden indirildi ve kan akım hızı 15 sn içinde ölçüldü (hiperemik cevap). Hiperemik cevap sonrası oluşan ABV’yi değerlendirmek için brakiyal arter görüntüsü alındı. 15.sn, 1.dk, 2.dk ve 3.dk’ larda brakiyal arter çapı ve kan akım hızı kaydedildi. Bu ölçümlerdeki maksimum çap (MaksÇ) ABV hesaplamalarında kullanıldı. ABV bazal damar çapına (BÇ) göre % artış olarak ifade edildi. Akıma bağlı dilatasyon “ $ABV = [(MaksÇ - BÇ) / BÇ] \times 100$ ” eşitliği ile hesaplandı. Hiperemik stimulusu

değerlendirmek için maksimum hız-zaman integrali hem başlangıçta hem de hiperemik akımın en fazla olduğu 15. saniyede ölçüldü. Hiperemik akım oranı 15. saniyede ölçülen hızın başlangıçtaki hıza oranı (%) olarak ifade edildi. Manşonun indirilmesinden 10 dakika sonra hastalara 5 mg sublingual nitrogliserin verildi ve 1.dk, 2.dk, 3.dk, 4.dk ve 5.dk’ larda brakial arter çapı ve kan akım hızı kaydedildi. Bu işlem ile endotelden bağımsız vazodilatasyon ölçüldü.

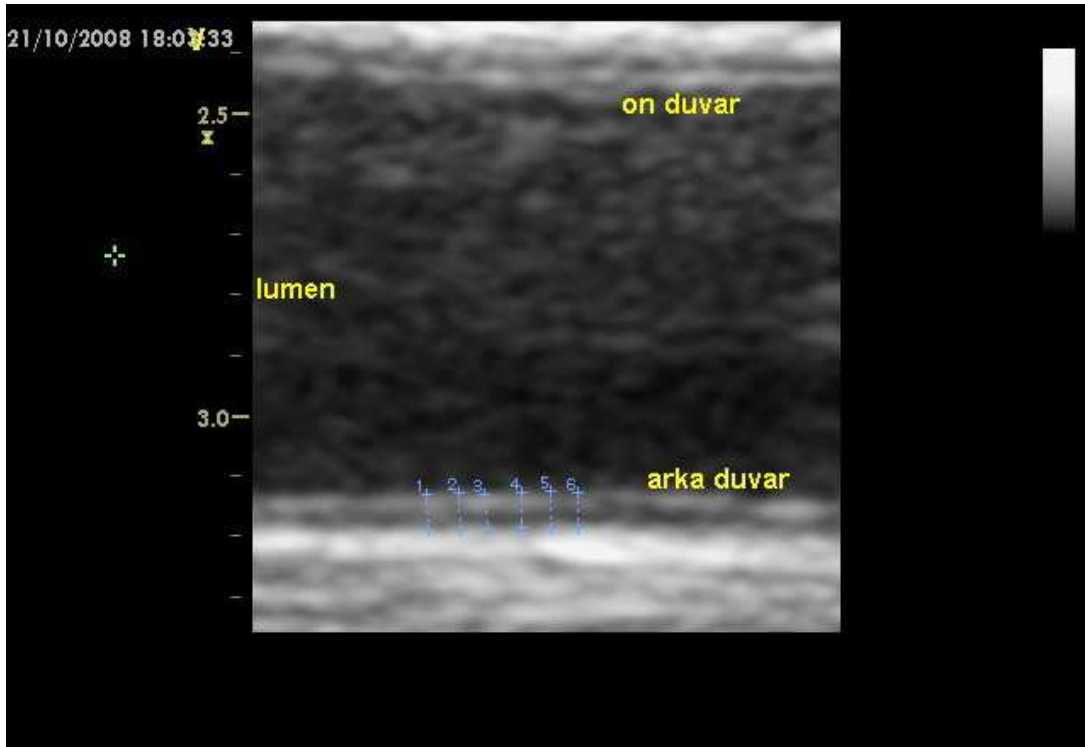
3.6.2. Karotis arterlerin intima-mediya kalınlığı ölçümleri

Karotis arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 ultrasonografi cihazı (Vivid 7, Wipro GE Healthcare, GE Medical Systems Inc, Chicago, U.S.A) kullanılarak “13 MHz lineer array transducer” ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı. Ultrasonografik görüntülemelerde görüntüler, dijital ortamda kaydedilerek “off-line” olarak yorumlandı.



Şekil 3.1 : Sağ ana karotis arter B-mod ultrasonografi görüntüsü (AÜTF Kardiyoloji ABD Ekokardiyografi Laboratuvarından alınmıştır).

Yatar durumda olan hastaların başı, boyundan hafif ekstansiyona getirilerek boyun orta hattına transducer transvers olarak yerleştirildi. Transducer hafif sağa ve sola kaydırılarak karotis arterler transvers kesitten görüntülendi. Karotis arter üzerinde olduğu görülen transducer longitudinal kesite rotasyon yapılarak karotis bulbusu lokalize edilmeye çalışıldı. Hastaların her iki ana karotis arterinin bulbus düzeyinin yaklaşık 1 cm öncesindeki segmentten (AKA), bulbus ve internal karotis arterden (İKA) longitudinal planda görüntüler elde edildi (Şekil 3.1) Elde edilen görüntüler üzerinden karotis arterlerin arka duvarının lümen-intima ve mediya-adventisya ara yüzleri cihazın büyütme-yakınlaştırma fonksiyonları kullanılarak belirginleştirildi (Şekil 3.2). Her segmentte arka duvardan en az 5 ölçüm yapıldı ve bunların ortalaması alındı. İstatiksel analiz için bu değerlerin ortalaması (ortalama KİMK) kullanıldı.



Şekil 3.2: Sağ ana karotis arter’ de intima-mediya kalınlığı ölçülmüş B-mod ultrasonografi görüntüsü (AÜTF Kardiyoloji ABD Ekokardiyografi Laboratuvarından alınmıştır).

3.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve median (interquartile range: IQR) olarak, nitel değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Erektile disfonksiyonu olan ve olmayan gruplarda sayısal değişkenler arasında farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İki grupta HT sıklığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör bloke ediciler, insülin ve fibrat kullanımı sıklıkları arasında farklılık olup olmadığı Fisher'in kesin ki-kare testi ile; diğer nitel değişkenlerin sıklıkları ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Erektile disfonksiyon varlığını belirleyen bağımsız değişkenlerin seçimi için çok değişkenli binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bu analiz için tek değişkenli analizde p değeri $\leq 0,25$ olan değişkenler modele alındı ve hiyerarşik model ile analiz yapıldı. Modelin geçerliliği Hosmer-Lemeshow uyumun iyiliği (goodness of fit) testi ile değerlendirildi. Erektile disfonksiyonu belirlemede en anlamlı bulunan akıma bağlı vazodilatasyon değişkeni için ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi oluşturularak eğri altındaki alan, akıma bağlı vazodilatasyonun erektile disfonksiyonu göstermedeki duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı.

Ölçümlerin gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumu, rasgele seçilen, brakial arter çapı için 48, intima-media kalınlığı için 32 görüntü üzerinde değerlendirildi. Uyumun derecesi "intraclass correlation coefficient (ICC)" ile değerlendirildi. ICC değerinin %80-100 arasında olması iki ölçüm arasındaki uyumun mükemmel olduğu, %60-80 arasında olması uyumun iyi olduğu, %60'ın altında olması ise uyumun kötü olduğu şeklinde yorumlandı (149). Gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliği değerlendirmede ayrıca Bland-Altman analizi yapıldı (150).

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya vaskülojenik erektil disfonksiyonu olan 25 hasta ve erektil disfonksiyonu olmayan 25 hasta alındı.

Tablo 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının başlangıç özelliklerinin karşılaştırılması.

		Eretil Disfonksiyon		p
		Yok	Var	
n		25	25	
Yaş	Ortalama $\pm$ SD	52,96 $\pm$ 5,93	53,6 $\pm$ 5,25	0,697
	Median (IQR)	53,0 (10,0)	53,0 (9,5)	
Sigara	n (%)	18 (72)	19 (76)	0.747
Hipertansiyon	n (%)	21 (84)	22 (88)	1,0
DM	n (%)	15 (60)	15 (60)	1,0
Aile hikayesi	n (%)	12 (48)	11 (44)	0.777
VKİ (kg/cm ²)	Ortalama $\pm$ SD	27,12 $\pm$ 1,64	28,4 $\pm$ 3,47	0,240
	Median (IQR)	27 (2)	28 (4)	
Bel çevresi (cm)	Ortalama $\pm$ SD	97,24 $\pm$ 6,36	99,04 $\pm$ 10,67	0,634
	Median (IQR)	97 (9)	97 (13)	
İIEF-5 skoru	Ortalama $\pm$ SD	24,72 $\pm$ 0,45	11,24 $\pm$ 3,82	<0,001
	Median (IQR)	25 (1)	11 (6,5)	
ED süre (yıl)	Ortalama $\pm$ SD	-	2,6 $\pm$ 1,08	
	Median (IQR)	-	3 (1)	

DM: Diyabetes Mellitus, ED: Eretil disfonksiyon, İIEF: International index of erectile function test, IQR: Interquartile range, SD: Standart deviasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi.

Hastaların başlangıç klinik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Hasta grubunda yaş ortalaması 53,6 $\pm$ 5,25, kontrol grubunda ise 52,96 $\pm$ 5,93 olup fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,697). Sigara içimi, HT, DM, aile hikayesi, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi açısından da gruplar arasında fark saptanmadı. ED süresi hasta grubunda ortalama 2,6 $\pm$ 1,08 yıldır. İIEF-5 skoru kontrol grubunda ortalama 24,72 $\pm$

0,45 olup normaldi. Hasta grubunda IIEF skoru ortalama $11,24 \pm 3,82$ bulundu. Erektile disfonksiyonun değerlendirilmesinde hafif derecede ED olanlar (IIEF-5 skoru 12-20 olanlar) 11 kişi (%44), orta derecede ED olanlar (IIEF-5 skoru 6-11 olanlar) 11 kişi (%44), şiddetli derecede ED olanlar (IIEF-5 skoru 1-5 olanlar) 3 kişi (%12) olarak bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarında ilaç kullanımına ilişkin sonuçlar Tablo 4.2’ de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında kullanılan ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.2. Kontrol ve hasta gruplarında ilaç kullanımı.

		Erektile Disfonksiyon		
		Yok	Var	p
n		25	25	
Asetilsalisilik asit	n (%)	6 (24)	8 (32)	0,529
Beta bloker	n (%)	6 (24)	5 (20)	0,733
Kalsiyum kanal blokeri	n (%)	7 (28)	6 (24)	0,747
ACE-i / ARB	n (%)	21 (84)	23 (92)	0,667
Diüretikler	n (%)	12 (48)	11 (44)	0,777
Statinler	n (%)	16 (64)	17 (68)	0,765
Fibratlar	n (%)	2 (8)	3 (12)	1,0
Oral antidiyabetikler	n (%)	12 (48)	12 (48)	1,0
İnsülinler	n (%)	3 (12)	3 (12)	1,0

ACE-I: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

4.2. Biyokimyasal sonuçlar, lipid parametreleri, hsCRP ve homosistein

Hasta ve kontrol grubuna arasında biyokimyasal sonuçlar, lipid parametreleri, hsCRP ve homosistein düzeylerine ilişkin veriler Tablo 4.3’ te özetlenmiştir. Açlık kan şekeri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (hasta grubunda $127,08 \pm 47,6$ mg/dL’ ye karşı kontrol grubunda $109,72 \pm 70,6$ mg/dL, $p=0,014$). BUN, kreatinin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL

kolesterol, trigliserid değerleri açısında ise iki grup arasında fark saptanmadı. hsCRP ve homosistein düzeyleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,101 ve 0,174)

Tablo 4.3. Kontrol ve hasta grupları arasında; biyokimyasal sonuçlar, lipid parametreleri, hsCRP ve homosistein düzeyleri.

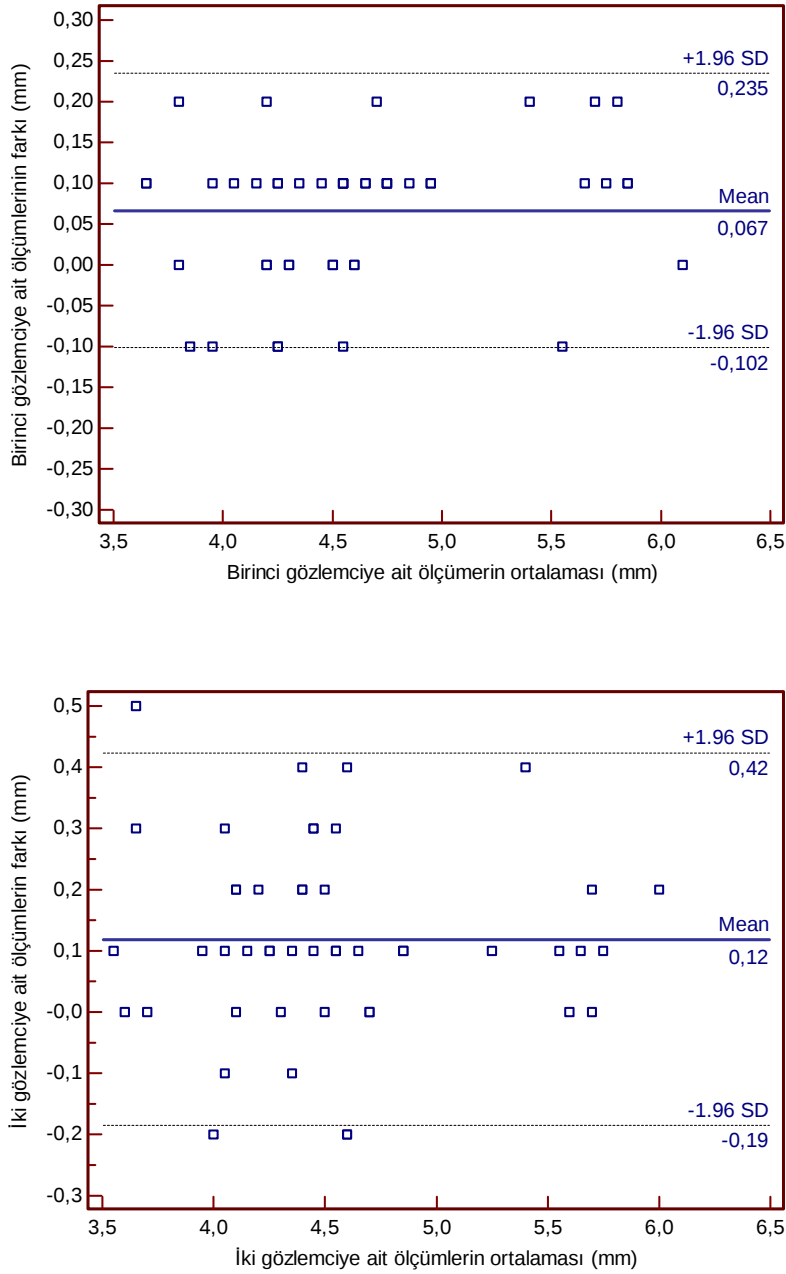
		Eretil Disfonksiyon		p
		Yok	Var	
n		25	25	
AKŞ (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	109,72 $\pm$ 70,6	127,08 $\pm$ 47,6	0,014
	Median (IQR)	96 (17,5)	115 (45,5)	
BUN (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	19,84 $\pm$ 4,62	19,04 $\pm$ 4,27	0,876
	Median (IQR)	20 (5,5)	20 (6,5)	
Kreatinin (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	1,04 $\pm$ 0,19	1,01 $\pm$ 0,14	0,64
	Median (IQR)	1 (0,3)	1 (0,2)	
T.kolesterol (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	202,04 $\pm$ 48,33	189,04 $\pm$ 40,99	0,304
	Median (IQR)	203 (62)	179 (53,5)	
LDL (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	126,56 $\pm$ 35,77	112,52 $\pm$ 31,64	0,107
	Median (IQR)	119 (57)	105 (46)	
HDL (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	39 $\pm$ 10,14	39,76 $\pm$ 12,96	0,892
	Median (IQR)	40 (15)	38 (10,5)	
TG (mg/dL)	Ortalama $\pm$ SD	171,48 $\pm$ 99,49	183,52 $\pm$ 70,34	0,286
	Median (IQR)	147 (87,5)	162 (115,5)	
hsCRP (mg/L)	Ortalama $\pm$ SD	2,81 $\pm$ 1,86	4,18 $\pm$ 3,16	0,101
	Median (IQR)	2,51 (2,66)	3,25 (3,07)	
Homosistein	Ortalama $\pm$ SD	10,22 $\pm$ 3,62	11,68 $\pm$ 4,61	0,174
	Median (IQR)	9,2 (5,2)	10,3 (5,25)	

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan re nitrojeni, hsCRP: Yüksek sensitif C-reaktif protein, IQR: Interquartile range, SD: Standart deviasyon, TG: Trigliserid.

4.3. Akıma bağlı vazodilatasyon

ABV'nin değerlendirildiği brakial arter çapı ölçümlerinde intraklas korelasyon katsayısı (ICC) gözlemci içi uyum için 0,99 (%95 güven aralığı 0,94-0,99),

gözlemcilerarası uyum için 0,95 (%95 güven aralığı 0,81-0,98) bulundu. Bu değerler ölçümler arasında çok güçlü derecede bir uyumun olduğunu göstermektedir. Gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliği göstermek amacıyla çizilen Bland-Altman grafikleri Şekil 4.1’ de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Akıma bağlı vazodilatasyonun değerlendirildiği brakial arter çapı ölçümlerinde gözlemci içi (üstteki grafik) ve gözlemciler arası (alttaki grafik) değişkenliği gösteren Bland-Altman grafikleri.

Hasta ve kontrol grubu arasında brakiyal arter bazal çapı, bazal ve hiperemik akım hızı, hiperemik akım oranı, ABV derecesi ve NTG sonrası vazodilatasyon derecesine ilişkin sonuçlar Tablo 4.4’ te verilmiştir.

Tablo 4.4. Kontrol ve hasta grubu arasında; brakiyal arter bazal çapı, % ABV ve % NTG değişim değerleri.

		Eretil Disfonksiyon		p
		Yok	Var	
Bazal çap (mm)	Ortalama $\pm$ SD	4,38 $\pm$ 0,67	4,25 $\pm$ 0,67	0,335
	Median (IQR)	4,3 (0,7)	4,1 (0,8)	
Bazal akım HZİ (cm)	Ortalama $\pm$ SD	16,56 $\pm$ 5,72	19,68 $\pm$ 7,52	0,167
	Median (IQR)	16,0 (105,5)	20,0 (12,0)	
Hiperemik akım HZİ (cm)	Ortalama $\pm$ SD	47,96 $\pm$ 24,23	48,04 $\pm$ 22,55	0,741
	Median (IQR)	39,0 (24)	42,0 (30,0)	
Hiperemik akım oranı (%)	Ortalama $\pm$ SD	297,7 $\pm$ 117,3	266,3 $\pm$ 156,3	0,19
	Median (IQR)	254,6 (198,6)	211,54 (102,5)	
ABV değişim (%)	Ortalama $\pm$ SD	12,53 $\pm$ 4,12	6,38 $\pm$ 2,68	<0,001
	Median (IQR)	12,5 (4,5)	6,7 (3,3)	
NTG değişim (%)	Ortalama $\pm$ SD	18,74 $\pm$ 2,84	18,59 $\pm$ 2,58	0,845
	Median (IQR)	18,3 (4,0)	18,0 (2,3)	

ABV: Akıma bağlı vazodilatasyon, HZİ: maksimum hız zaman integrali, IQR:

Interquartile range, NTG: Nitrogliserin, SD: Standart deviasyon

Hasta ve kontrol grubu arasında bazal çaplar ve bazal akım hız-zaman integrali açısından fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,335 ve 0,167). Akıma bağlı vazodilatasyonun derecesini belirleyen hiperemik stimulus açısından bakıldığında; hem hiperemik akım hız-zaman integrali hem de hiperemik akım oranı iki grupta benzerdi (p değerleri sırasıyla 0,741 ve 0,19). Endotel bağımlı vazodilatasyon değerlendirildiğinde, ABV yüzdesi hasta grubunda 6,38 $\pm$ 2,68 iken, kontrol grubunda 12,53 $\pm$ 4,12 bulunmuş olup iki grup arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde idi (p<0,001). Endotelden bağımsız vazodilatasyon değerlendirildiğinde, NTG sonrası vazodilatasyon değişim yüzdesi hasta grubunda 18,59 $\pm$ 2,58 iken, kontrol grubunda 18,74 $\pm$ 2,84 olarak bulundu (p=0,845)(Tablo 4.4).

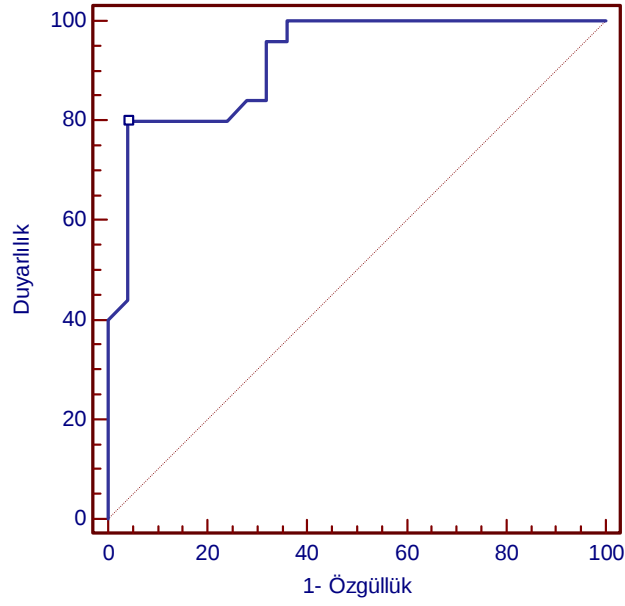
ABV değerleri erektil disfonksiyonu olanlarla olmayanlarda anlamlı derecede farklı bulunduğundan, ABV' nin erektil disfonksiyonun bağımsız bir belirleyicisi olup olmadığını ve olası diğer değişkenlerin etkisini değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu amaçla önce ABV' yi etkilediği iyi bilinen LDL ve AKş değerleri bir blok olarak (Model I), daha sonra bu değişkenlere ek olarak VKİ, hsCRP ve homosistein değişkenleri ikinci bir blok olarak (Model II), son olarak ta tüm bu değişkenlere ek olarak ABV değişkeni üçüncü bir blok olarak modele eklendi (Model III) (Tablo 4.5). Tablo 4.5' te de görüldüğü gibi her bir bloğun ve modelin erektil disfonksiyonu belirlemede etkisi anlamlı bulunmuş ve genel doğruluk oranı (overall accuracy) dikkati çekecek düzeyde yüksek olarak hesaplanmıştır. ABV dikkate alındığında, bu değişkenin erektil disfonksiyonun bağımsız bir belirleyicisi olduğu ($p=0,01$) ve erektil disfonksiyonla negatif bir ilişkisi olduğu görülmektedir. ABV' deki bir birim artışın erektil disfonksiyonu belirlemedeki odds oranı 0,32 olarak hesaplanmıştır. Başka bir ifadeyle ABV' deki bir birim azalmanın ED gelişme riskini (Odds oranını) 3,14 (%95 güven aralığı 1,32-7,46) kat artırdığı söylenebilir.

Tablo 4.5. Erektile disfonksiyonu belirleyen bağımsız risk faktörlerinin seçimi için uygulanan lojistik regresyon analizi sonuçları

Model	Modele göre Değişkenler	β	SH	p	OR	Bloğa ait p	Modele ait p	Doğruluk (Overall accuracy)
Model I	LDL	-0,15	0,01	0,123	0,99 (0,97-1,00)	0,002	0,002	%68,8
	AKŞ	0,036	0,02	0,019	1,04 (1,01-1,07)			
Model II	LDL	-0,025	0,01	0,043	0,98 (0,95-1,00)	0,003	0,001	%81,3
	AKŞ	0,033	0,02	0,036	1,03 (1,00-1,07)			
	VKI	0,297	0,19	0,126	1,35 (0,92-1,97)			
	hsCRP	0,221	0,18	0,216	1,25 (0,88-1,77)			
	HSİST	0,140	0,09	0,127	1,15 (0,96-1,38)			
Model III	LDL	-0,016	0,02	0,372	0,98 (0,95-1,02)	<0,001	<0,001	%89,6
	AKŞ	0,056	0,03	0,042	1,06 (1,00-1,12)			
	VKI	0,288	0,32	0,360	1,33 (0,72-2,48)			
	hsCRP	0,179	0,31	0,561	1,20 (0,66-2,18)			
	HSİST	0,165	0,13	0,208	1,18 (0,91-1,53)			
	ABV	-1,145	0,44	0,01	0,32 (0,13-0,76)			

AKŞ: Açlık kan şekeri, hsCRP: High sensitive C-reaktif protein, HSİST: Homosistein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, OR: Odds ratio, SH: Standart hata, VKİ: Vücut kitle indeksi,

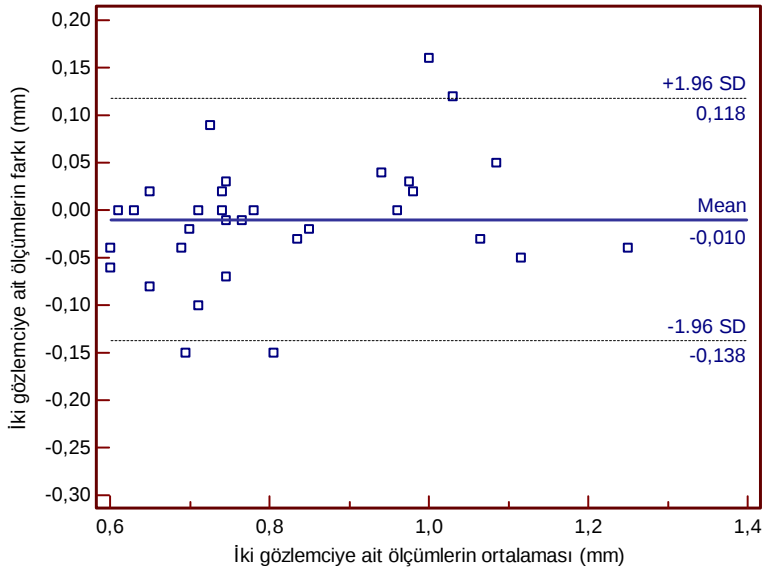
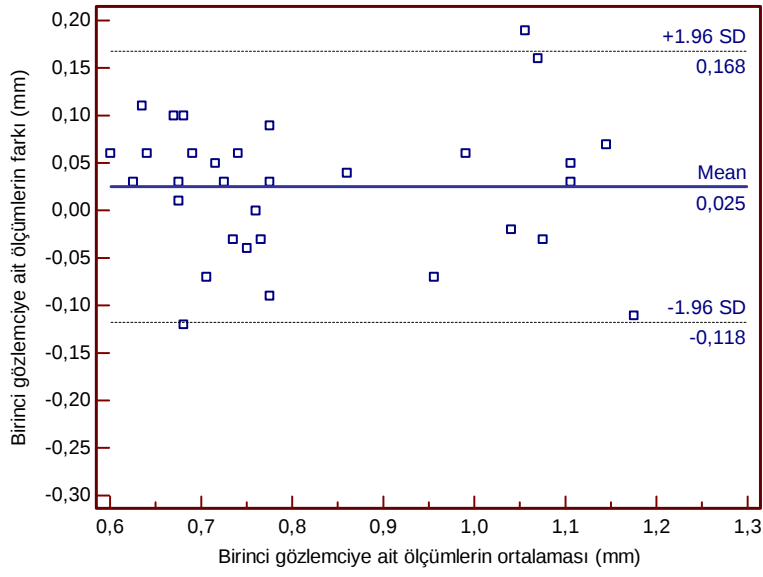
Erektile disfonksiyonu belirlemede ABV için bir sınır değeri hesaplamak amacıyla ROC eğrisi çizildi (Şekil 4.2). Bu değerlendirmede ABV' nin erektile disfonksiyonun iyi bir belirleyicisi olduğu (eğri altındaki alan 0,92 [%95 güven aralığı 0,81-0,98], $p=0,0001$), ve ABV' nin %8,16 veya daha düşük olmasının erektile disfonksiyonu belirlemede %80 duyarlılık, %96 özgüllüğe sahip olduğu saptandı.



Şekil 4.2. Akıma bağlı vazodilatasyonun erektil disfonksiyonu göstermedeki rolünü belirlemek amacıyla çizilen ROC eğrisi. Grafik üzerinde sol-üst köşede “kare” ile işaretlenen yer, ABV’nin erektil disfonksiyonu belirlemede optimum duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan %8,16 değerini göstermektedir.

4.4. Karotis İntima-mediya Kalınlığı

KİMK ölçümlerinde intraklas korelasyon katsayısı (ICC) gözlemci içi uyum için 0,92 (%95 güven aralığı 0,83-0,96), gözlemcilerarası uyum için 0,93 (%95 güven aralığı 0,86-0,97) bulundu. Bu değerler ölçümler arasında çok güçlü derecede bir uyumun olduğunu göstermektedir. Gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliği göstermek amacıyla çizilen Bland-Altman grafikleri Şekil 4.3’ te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Karotis intima-media kalınlığı ölçümlerinde gözlemci içi (üstteki grafik) ve gözlemciler arası (alttaki grafik) değişkenliği gösteren Bland-Altman grafikleri.

Sağ ve sol olmak üzere ana karotis, bulbus karotis ve internal karotis arterlerin ortalama intima-mediya kalınlığı ölçümleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Karotis arterlerin intima-mediya kalınlık ölçümleri Tablo 4.6’ te verilmiştir.

Tablo 4.6. Kontrol ve hasta grubunda ana karotis arter, bulbus karotis arter ve internal karotis arter ortalama intima-mediya kalınlığı ölçümleri.

		Eretil Disfonksiyon		
Karotis segmenti (mm)		Yok	Var	p
Sağ ana KİMK	Ortalama $\pm$ SD	0,806 $\pm$ 0,132	0,891 $\pm$ 0,186	0,148
	Median (IQR)	0,76 (0,18)	0,82 (0,33)	
Sağ bulbus KİMK	Ortalama $\pm$ SD	0,785 $\pm$ 0,14	0,876 $\pm$ 0,208	0,130
	Median (IQR)	0,75 (0,23)	0,82 (0,37)	
Sağ internal KİMK	Ortalama $\pm$ SD	0,753 $\pm$ 0,126	0,798 $\pm$ 0,238	0,392
	Median (IQR)	0,71 (0,15)	0,78 (0,3)	
Sol ana KİMK	Ortalama $\pm$ SD	0,814 $\pm$ 0,148	0,897 $\pm$ 0,212	0,264
	Median (IQR)	0,82 (0,15)	0,79 (0,39)	
Sol bulbus KİMK	Ortalama $\pm$ SD	0,804 $\pm$ 0,143	0,881 $\pm$ 0,229	0,361
	Median (IQR)	0,78 (0,18)	0,83 (0,4)	
Sol internal KİMK	Ortalama $\pm$ SD	0,751 $\pm$ 0,187	0,836 $\pm$ 0,215	0,593
	Median (IQR)	0,75 (0,16)	0,74 (0,35)	

IQR: Interquartile range, KİMK: Karotis intima-mediya kalınlığı, SD: Standart deviasyon.

Sağ ve sol karotis arterlerden alınan tüm ölçümlerin ortalaması alınarak yapılan analizde de iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sağ ve sol karotislerden alınan tüm intima mediya kalınlığı ölçümlerinin ortalaması.

		Eretil Disfonksiyon		
Karotis (mm)		Yok	Var	p
Sağ KİMK ortalama	Ortalama $\pm$ SD	0,781 $\pm$ 0,129	0,855 $\pm$ 0,191	0,214
	Median (IQR)	0,73 (0,17)	0,77 (0,33)	
Sol KİMK ortalama	Ortalama $\pm$ SD	0,790 $\pm$ 0,151	0,871 $\pm$ 0,216	0,461
	Median (IQR)	0,77 (0,17)	0,79 (0,37)	

IQR: Interquartile range, KİMK: Karotis intima-mediya kalınlığı, SD: Standart deviasyon.

5.TARTIŞMA

Ateroskleroz ve komplikasyonları birçok ülkede en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında ekonomik yükü de oldukça ağırdır. Sadece Amerika’ da 1997 yılında aterosklerotik kalp hastalıklarının ekonomik maliyetinin 259 milyar dolar olduğu bildirilmektedir (151). Türkiye’ de yaklaşık 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu, yılda 260 bin kişide yeni koroner olay geliştiği ve yıllık 160 bin koroner nedeni ölümün gerçekleştiği saptanmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre 1990 yılında ölüm ve inme nedenleri arasında 5. sırada yer alan kardiyovasküler hastalıkların 2020 yılına göre bir hesaplama yapıldığında günümüzde olduğu gibi 1. sırada yer almaya devam edeceği ve yılda 14 milyon olan ölüm sayısının 25 milyon kişiye çıkacağı öngörülmektedir (152).

Ateroskleroz; DM, HT, hiperlipidemi, sigara kullanımı, ailede KAH öyküsü, yaş, cinsiyet gibi bir takım risk faktörleri zemininde, vasküler duvarda bir dizi inflamatuvar / fibroproliferatif yanıtla karakterize kompleks bir olaydır. Çocukluk çağından itibaren geliştiği bilinmektedir. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra ateroskleroz hakkında bilinenler artmış ve patofizyolojik sürecin *endotel disfonksiyonu* ile başladığı belirlenmiştir.

Eretil disfonksiyon; cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun başlatılmasında, sağlanmasında ve devamında yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (3). Eretil disfonksiyon sıklığı yaşlanma ile artmakta ve tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde 1992 yılında ED prevalansını belirlemek için yapılan Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam İncelemesi’nde 1410 erkekteki ED prevalansı, 18-29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11 ve 50-59 yaş için %18 olarak bildirilmiştir (5). Yine aynı ülkede yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanması Çalışması’nda ayaktan takip edilen 1709 erkek ilk olarak 1987-1989 yılları arasında, daha sonra 1995-1997 yılları arasında ED açısından sorgulanmış ve 40-70 yaş arasında herhangi bir derecede ED için prevalans %52.1, hafif, orta ve ciddi derecede ED için oranlar sırasıyla; %17.2, %25.2 ve %9.6 olarak bulunmuştur (86). Ülkemizde 2002 yılında yapılan geniş kapsamlı ED

prevalans çalışmasında ise toplam ED oranı %69.2 olarak bulunmuştur (89). Bu çalışmaların sonuçları gerek batılı toplumlar gerekse ülkemiz için erektil disfonksiyonun ciddi bir sağlık problemi olduğunu ortaya koymaktadır.

Erektil disfonksiyon patofizyolojisinde endotel disfonksiyonu önemli rol oynamakta ve özellikle endotel kaynaklı NO sentezi, salınması ve yanıtındaki yetersizlik neticesinde gerçekleştiği vurgulanmaktadır. Sigara kullanımı, HT, DM, hiperkolesterolemi, yaş, obezite, sedanter yaşam tarzı ED için önemli risk faktörleridir ve bu risk faktörleri ateroskleroz için de ortaktır (6, 7). Son 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğu anlaşılmıştır (8, 9). Sonuç olarak ED ve ateroskleroz endotel disfonksiyonunun bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (10).

Brakiyal arterde ABV ölçümü endotel fonksiyonlarının değerlendirildiği non-invaziv, kolay uygulanabilen, tekrarlanabilir, duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntem 2 ana başlık altında incelendiğinde; işlemin 1. kısmında akıma bağlı (endotel bağımlı) vazodilatasyon ölçümü yapılır, 2. kısmında nitrogliserin verilerek endotelden bağımsız vazodilatasyon ölçümü yapılır. İşlemin 1. kısmı endotel fonksiyonları hakkında bilgi vermekte, 2. kısmında ise endotelden bağımsız, direk damar düz kası üzerinden etkili, vazodilatasyon hakkında bilgiler vermektedir. Erektil disfonksiyonun temelinde endotel disfonksiyonunun yattığının anlaşılması ile birlikte bu alanda yapılan çalışmalar 2000' li yıllardan sonra giderek artmıştır. Hatta tedavinin değerlendirilmesi ve erektil disfonksiyonunu şiddetinin ortaya konmasında bu yöntemin popülerliği yapılan araştırmalarla giderek artmaktadır. Ayrıca günümüzde erektil disfonksiyonun, aterosklerozun ve sonuç olarak kardiyovasküler hastalıkların erken habercisi olduğuna dair fikirler giderek artmaktadır. Temelde yatan patoloji endotel disfonksiyonudur.

Çalışmamızda vaskülojenik ED olan ve olmayan hasta gruplarında endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulup bozulmadığını göstermeyi planladık. ED olan grupta ABV' nin anlamlı derecede bozulduğu, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde

ise ABV' nin ED' yi göstermede bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptadık. Ayrıca ABV'nin %8,16 veya daha düşük olmasının erektil disfonksiyonu belirlemede %80 duyarlılık, %96 özgüllüğe sahip olduğu saptadık. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde AKŞ değerinin de ED' yi belirlemede bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptadık. Ancak tek bir ölçümün kronik denebilecek bir hastalık için belirleyici olması patofizyolojik olarak pek uygun bir açıklama olmayacaktır. Her ne kadar HbA1c gibi kan şekeri regülasyonunun daha uzun süreli bir göstergesini değerlendirmemiş olsak ta, AKŞ yüksekliğinin ED' yi belirlemesi açısından en olası açıklaması, belki de bu hastalarda kontrolsüz DM olasılığını göstermesi ve kontrolsüz DM' nin de ED' yi belirlemede bir risk faktörü olduğu şeklinde speküle edilebilir.

Kaiser ve ark.' nın yaptığı çalışmada; klinik kardiyovasküler hastalığı olmayan ve ED olan 30 hasta ile, 27 normal kişiden oluşan kontrol grubu KİMK, aort pulse wave velositesi, koroner kalsifikasyon ve brakial arterde ABV yöntemi ile değerlendirilerek sonuçları karşılaştırılmış. İki grup arasında bazal demografik özelliklerde, koroner arter risk skorunda, lipid değerlerinde fark saptanmamış. Ayrıca KİMK, aort pulse wave velositesi ve koroner kalsiyum skoru açısından da fark saptanmamış. Fakat akıma bağlı vazodilatasyona bakıldığında erektil disfonksiyonu olan grupta anlamlı olarak az bulunmuş. Bununla birlikte 0.4mg sublingual nitrat sonrası değerlendirilen endotel bağımsız vazodilatasyonun da azaldığı saptanmış (111). Bu çalışmaya benzer şekilde dizayn edilmiş, Kaya ve ark.' nın yaptığı diğer çalışmada; penil doppler ultrason ve IIEF-5 skorumla sistemi ile değerlendirilmiş 32 vaskülojenik erektil disfonksiyonu olan hasta ile, 25 sağlıklı normal kontrol ABV açısından karşılaştırılmış. KAH ve DM hastaları çalışmaya alınmamış. Nispeten düşük vasküler risk faktörleri bulunan hastalardan oluşan çalışmada, ED olan grupta ABV daha düşük saptanmış. Ayrıca ED grubunda endotelden bağımsız vazodilatasyon da daha düşük saptanmış (153). Bu çalışmalar hasta grupları açısından tamamen çalışmamızdan ayrılmaktadır. Kaiser ve ark. yaptığı çalışmada sadece yaşa göre eşleştirme yapılmış ve sonuçta KİMK farklı değilken, hem endotel bağımlı hemde endotelden bağımsız vazodilatasyonun bozulduğu söylenmektedir. Çalışmamızda ise endotelden bağımsız vazodilatasyonun

korunduğunu saptadık. Fikrimizce endotel bağımlı vazodilatasyon, endotel bağımsız vazodilatasyondan hem daha önce hem de daha şiddetli bir şekilde bozulmaktadır. Endotelden bağımsız vazodilatasyonun bozulması aterosklerozun daha ileri dönemlerinde ve hastalığın artık NO üretiminin yanında, cevabında da bozukluk ortaya çıktığını göstermektedir. Bu bağlamda çalışmamızdaki hastaların göreceli olarak aterosklerozun daha erken evrelerinde olduğu söylenebilir.

Yavuzgil ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada 3 grup hasta alınmış; 1. grup erektil disfonksiyonu olan 36 hasta, 2. grup vasküler risk faktörü olan / ED olmayan 39 hasta ve 3. grup 25 normal kontrol olarak alınmış. Akıma bağlı vazodilatasyona bakıldığında; ED olan grupta en düşük, 2. grupta daha yüksek, normal kontrol grubunda ise en yüksek değerler saptanmış. Bütün gruplar arasında ABV açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış. Endotelden bağımsız vazodilatasyona bakıldığında yine aynı sıralama bulunmakta fakat, ED grubu ile diğer 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken, 2. grup ile normal kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamış. Gruplara bakıldığında ED olan grupta DM süresi anlamlı olarak daha uzun görülmüş (154). Bu çalışmanın alt analizlerine bakıldığında ED grubundaki hastalarda KAH ve DM sıklığının daha fazla olması sonucu bu şekilde etkilemiş olabilir. Çalışmamızda KAH kanıtı olması çalışmadan dışlama kriteridir. Çalışmamız daha çok orta derecede ED olan hastaların değerlendirildiği bir çalışma olması nedeniyle bu çalışmadan ayrılmaktadır. Hem ED hem de KAH hastaların katılacağı bir çalışma yapılırsa belki de endotelden bağımsız vazodilatasyonun da bozulduğu saptanabilir.

Çalışmamıza en yakın hasta grubunun alındığı, Chiurlia ve ark.'nın yaptığı çalışmada; KAH hikayesi olmayan vaskülojenik ED olan 70 hasta ile, ED olmayan 73 hasta vasküler risk faktörleri ve yaşa göre eşleştirilerek hsCRP, ABV, koroner kalsifikasyon düzeyleri açısından karşılaştırılmış. ED grubunda hsCRP daha yüksek bulunmuş. ED grubunda ABV, ED olmayan gruba göre daha az saptanmış. Buna karşın iki grup arasında nitrat sonrası vazodilatasyon açısından fark saptanmamış. ED grubunda ortalama koroner kalsiyum skoru daha yüksek bulunmuş (155). Grupların daha homojen seçildiği ve hasta popülasyonunun en fazla olduğu bu

çalışmada erektil disfonksiyonu olan grupta ABV' nin azaldığı fakat endotelden bağımsız vazodilatasyonun değişmediği saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları, hasta grubumuza en çok benzeyen ve bu alanda en fazla hasta üzerinde yapılan bu çalışmanın sonuçlarına benzemektedir. Bu çalışmaya ek olarak söyleyebiliriz ki, vaskülojenik ED daha aterosklerozun görülebilir kanıtı olan KİMK artışı olmadan, oluşan endotel disfonksiyonu ile ortaya çıkmaktadır ve erektil disfonksiyonun temelinde yatan ana problem endotel disfonksiyonudur.

KİMK ölçümü sistemik aterosklerozun yaygınlığını ve şiddetini belirlemede sıklıkla kullanılan, uygulaması kolay, tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntemdir (156). Yapılan çalışmalarda KAH şiddeti ile KİMK artışı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (157). Yapılan bir çalışmada, 65 yaşın üzerinde kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalar ortalama 6.2 yıl izlenmiş, artan KİMK ile miyokart infarktüsü ve inme arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (139). KİMK ölçümünde hangi bölgenin kriter alınacağı tartışmalıdır. Ana karotis arter, internal karotis arter ve bulbusdan alınan ölçümlerle yapılan çalışmalar bulunmaktadır (158).

Çalışmamızda vaskülojenik ED olan ve olmayan hasta gruplarında KİMK ölçümlerini karşılaştırdık. Sağ ve sol olmak üzere ana karotis, bulbus karotis ve internal karotis arterlerin ortalama intima-mediya kalınlığı ölçümleri açısından iki grup arasında fark saptamadık.

Bocchio ve ark.'nın klinik ateroskleroz kanıtı olmayan ve erektil disfonksiyonu olan 270 hastada KİMK ölçümü yaptıkları çalışmada; vasküler risk faktörü olmayan 50 hasta (ort. yaş 39 ± 12 yıl), obezite ve/veya hiperlipidemisi olan 100 hasta (ort. yaş 47 ± 10 yıl) ve tip 2 DM ve/veya HT olan 120 hasta (ort. yaş 53 ± 9 yıl) bulunmaktaydı. KİMK, risk faktörü olmayan ED hastalarında anlamlı olarak daha azdı. KİMK arttıkça hastaların ED şiddeti ve hsCRP düzeyleri artmaktaydı. KİMK>1.0mm olanlar daha yaşlı, erektil disfonksiyonları daha şiddetli ve hsCRP düzeyleri daha yüksekti (159). Caretta ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada; kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan yaşlı hastalarla, genç kontrol grubu arasında KİMK açısından değerlendirme yapılmış. Çalışmaya 60 hasta (ort. yaş 63 ± 3

yıl) ve 30 genç kontrol (ort. yaş 32±5 yıl) alınmış. Kontrol grubunun KİMK <0.9mm saptanmış. Hasta grubu KİMK' na göre 3 gruba ayrılmış. KİMK, <0.9mm olan grup (20 hasta, ort. yaş 62 yıl), 0.9-1.2mm olan grup (15 hasta, ort. yaş 64 yıl) ve >1.3mm olan grup (25 hasta, ort. yaş 63 yıl) olarak gruplandırılmış. Eretil disfonksiyonun şiddeti NPT (nokturnal penil tūmesans) testi ve penil renkli doppler inceleme ile akım parametreleri değeriendirilmiş. Bu gruplara bakıldığında vasküler risk faktörü olmayan eretil disfonksiyonu olan yaşlı hastalarda KİMK arttıkça eretil disfonksiyonun şiddetinin anlamlı arttığı ve penil renkli doppler akım parametrelerinin anlamlı azaldığı saptanmış (160). Vlachopoulos ve ark.' nın yaptığı bir çalışmada; vaskülojenik eretil disfonksiyonu olan hipertansif 52 hasta ile normal eretil fonksiyonları olan hipertansif 34 hasta yař, kan basıncı, risk faktörleri ve tedavilerine göre eşleştirilmiş ve KİMK, karotis-femoral pulse wave velositesi, hsCRP, asimetrik dimetilarjinin, interlökin-6 (IL-6) düzeyleri açısından karşılaştırılmış. Eretil disfonksiyonu olan grupta KİMK, karotis-femoral pulse wave velositesi, hsCRP, asimetrik dimetilarjinin ve IL-6 düzeyleri anlamlı daha fazla saptanmış (161).

Çalışmamızda hasta grupları diğeri çalışmalara göre daha homojen seçilmiştir. Fakat diğeri çalışmalardaki gibi ED şiddetine göre alt analiz yapılmamıştır. Çünkü çalışmamızda şiddetli ED olanların sayısı sadece 3 idi. Orta ve hafif ED olanlar ise 11' er kişiydi. İstatistiksel olarak yeterli dağılım olmadığı için alt grup analizleri yapılmadı. Bizim çalışmamız daha çok hafif-orta derecede ED olan hastaların katıldığı bir çalışma olmuştur. Yine de çalışmamızdaki şiddetli ED' si olan 3 kişiye bakıldığında 2' sinin KİMK >1.0mm idi. Sonuç olarak; KİMK artışı sistemik aterosklerozun ve bereberinde gelen endotel disfonksiyonunun bir göstergesidir. Fakat endotel disfonksiyonunun aterosklerozun görülebilir bir sonucu olan KİMK artışı olmadan, daha erken evrelerinde ortaya çıktığı düşünülebilir. Ayrıca KİMK artışının, hem aterosklerozun şiddetiyle, hem de eretil disfonksiyonun şiddetiyle yakından ilişkili olduğu düşünülebilir.

Aterosklerozu bir süreç olarak ele aldığımızda; 1. basamakta oluşan değerişiklik 'endotel disfonksiyonu' dur. Bu aşamada saptayabileceğimiz ilk bulgu endotel

bağımlı (akıma bağı) vazodilatasyonun bozulmasıdır. Bu olay akımla oluşan endotel hücreindeki NO üretiminin ve salınımının bozulmasıdır. Hastalığın ilerlemesi ve şiddetlenmesi ile 2. basamakta oluşan değişiklik; artık bu endotelden salınan NO azalmasının yanı sıra, vasküler düz kas hücresinde NO' ya verilen vazodilatör yanıtın azalmasıdır. Bu oluşan değişikliklerle 2. basamakta saptayabileceğimiz bulgu, akıma bağı vazodilatasyonun yanında, endotelden bağımsız (NTG ile) vazodilatasyonun bozulmasıdır. Bu iki olayın gerçekleştiği dönemde damar duvarında aterosklerozun makroskopik etkileri daha ortaya çıkmamıştır, olay fonsiyonel bir bozulmadır. Bu dönemden sonra artık damar duvarında ultrason ya da koroner anjiyografi ile saptanabilen görülebilir değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu 3. basamakta saptayabileceğimiz bulgular ise, KİMK artışı veya intravasküler ultrasonda oluşan aterosklerotik plakların gösterilmesidir. Sonuç olarak, KİMK artışı aterosklerozun nispeten ileri safhalarında ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇLAR

Vasküler risk faktörlerine sahip erektil disfonksiyonu olan ve olmayan hasta gruplarında brakiyal arterde akıma bağlı vazodilatasyonu ve KİMK ölçümelerini karşılaştırdığımız çalışmamızda; erektil disfonksiyonu olan grupta endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğunu, KİMK ve endotel bağımsız vazodilatasyonun korunduğunu saptadık.

ÖZET

Vaskülojenik erektil disfonksiyonu olan hastalarda brakiyal arterde endotel bağımlı vazodilatasyon ve karotis arter intima-mediya kalınlığının değerlendirilmesi

Amaç: Eretil disfonksiyon (ED), koroner arter hastalığı ve ateroskleroz risk faktörlerine sıklıkla eşlik etmektedir. Bu çalışmada vaskülojenik ED olan hastalarda endotel bağımlı (akıma bağı) vazodilatasyonun (ABV) ve karotis arter intima-mediya kalınlığının (KİMK) benzer risk faktörlerine sahip kontrol grubundan farklı olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

Materyal-Metot: Çalışmaya vaskülojenik ED olan 25 hasta ve benzer vasküler risk faktörlerine sahip ED olmayan 25 kişi alındı. ED nokturnal penil tımesans testi (NPT) ve ereksiyon işlevi uluslararası değerlendirme indeksi (IIEF-5) ile değerlendirildi. Bütün hastalara brakiyal arterde ABV, endotel bağımsız (nitrogliserine bağı) vazodilatasyon (NBV) ve KİMK ölçümleri yapıldı. Biyokimyasal parametreler, hsCRP ve homosistein düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, lipit düzeyleri, hipertansiyon ve diyabetes mellitus sıklığı, sigara kullanımı, medikal tedavileri, hsCRP, homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). ED olan grupta ABV önemli derecede azalmış saptandı ($p<0.001$). NBV açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ortalama KİMK ölçümleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sağ ve sol karotis için, sırasıyla p değerleri 0.214 ile 0.461). Lojistik regresyon analizinde ABV' nin ED' yi belirlemede bağımsız risk faktörü olduğu ve ABV' nin %8.16 veya daha düşük olmasının ED' yi belirlemede %80 duyarlılık, %96 özgüllüğe sahip olduğu saptandı.

Sonuç: Vaskülojenik ED olanlarda endotel bağımlı vazodilatasyon anlamlı derecede bozulmaktadır. Diğer taraftan NBV ve KİMK açısından fark bulunmaması, hasta grubumuzun aterosklerotik sürecin göreceli olarak erken evresinde olduğunu düşündürülebilir.

Anahtar Sözcükler: Ateroskleroz; endotel disfonksiyonu; akıma bağı dilatasyon; karotis arter intima-mediya kalınlığı; eretil disfonksiyon

SUMMARY

Evaluation of brachial artery endothelium dependent vasodilatation and carotid intima media thickness in patients with vasculogenic erectile dysfunction

Objective: Erectile dysfunction (ED) commonly coexists with coronary artery disease and conventional risk factors for atherosclerosis. In this study, we sought to investigate whether FMD and CIMT in ED patients differ from a control group with similar conventional risk factors.

Material-Methods: We studied 25 patients with vasculogenic erectile dysfunction and 25 patients with similar vascular risk factors without erectile dysfunction. Erectile dysfunction was evaluated by nocturnal penil tumescence test (NPT) and International Index of Erectile Function (IIEF-5) scores. Brachial artery flow-mediated dilatation (FMD), endothelium-independent (nitroglycerine-mediated) vasodilatation (NMD) and carotid intima-media thickness (CIMT) were measured. Biochemistry parameters, hsCRP and homocystein levels were also assessed.

Results: There were no significant differences with regard to age, lipid profile, hypertension, diabetes mellitus, smoking, medications, hsCRP, homocystein levels between 2 groups ($p>0.05$). FMD in brachial artery was significantly reduced in patients with ED ($p<0.001$), however no significant difference was observed between the groups in terms of NMD ($p>0.05$). CIMT was similar in the 2 groups (for right and left carotid arteries, p values 0.214 and 0.461, respectively). In logistic regression analysis, FMD was found to be an independent risk factor for ED and FMD value of 8.16% or less had a sensitivity of 80% and a specificity of 95% in determining the presence of ED.

Conclusion: Endothelium-dependent vasodilatation reduced significantly in patient with vasculogenic erectile dysfunction. On the other hand, no difference between FMD and CIMT would suggest that our patient group was in a relatively early phase of atherosclerotic process.

Key Words: Atherosclerosis; endothelial dysfunction; flow mediated dilatation; carotid intima-media thickness; erectile dysfunction

KAYNAKLAR

1. Türk Kardiyoloji Derneği. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. İstanbul: Yenilik Basımevi 2000; 11- 15.
2. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316: 1371- 1375.
3. NIH Concensus Conference: Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993; 270: 83- 88.
4. McVary KT. Erectile Dysfunction. N Engl J Med 2007; 357: 2472- 81.
5. Laumann EO, Paik A, Rosen R:Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281: 537- 544.
6. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, Boger RH. The pathophysiology of Erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. Vasc Med 2002; 7: 213- 225.
7. Ganz P. Erectile dysfunction: Pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. Am J Cardiol 1996; 96(suppl): 8M- 12M.
8. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115- 126.
9. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol 1997; 80: 11- 16.
10. Billups KL. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. International Journal of Impotence Research 2005; 17 : 19- 24.

11. Michael D. Faulx, MD, Andrew T. Wright, RVT, and Brian D. Hoit, Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003; 145: 943- 51.
12. Graner M, Varpula M, Kahri J, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extend of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 624- 629.
13. Hadi AR Hadi, Cornelia S Carr, Jassim Al Suwaidi. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1(3): 183–198.
14. Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature* 1980; 228: 372- 376.
15. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631- 638.
16. Lemmy Urakami-Harasawa. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest* 1977; 100: 2793- 2799.
17. Jon O. Lundberg, Eddie Weitzberg. NO Generation From Nitrite and Its Role in Vascular Control. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2005; 25 : 915- 922.
18. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90(10C): 40- 48.
19. Todd R . Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 71- 74.

20. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* 2002; 383: 547- 552.
21. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 383- 389.
22. William B.C. David R. Harder. Endothelial- derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ. Res.* 1999; 84: 484- 488.
23. Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allen RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239- 243.
24. Nagao T. Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium dependent relaxation. *Am. J. Respir. Cell: Mol. Biol.* 1993; 8(1): 1-6.
25. Hirota Miura. Human coronary arteriolar dilation to bradikinin depends on membrane hyperpolarization. Contribution of nitric oxide and Ca^{++} activated K^{+} channels. *Circulation.* 1999; 99: 3132- 3138.
26. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation.* 1992; 86: 12-19.
27. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1046–1051.
28. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 71B–74B.

29. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1235–1241.
30. Takase B, Uehata A, Akima T. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 1535–153.
31. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000; 87: 840– 844.
32. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 426– 435.
33. Yura T, Fukunaga M, Khan R. Free radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. *Kidney Int.* 1999; 56: 471–478.
34. Piero O, Bonetti et al. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
35. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104: 2673–2678
36. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000; 101: 948–954.
37. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *Hurst's The Heart.* 10. Baski, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2000:1065-1093.

38. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:1-9.
39. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. Cell 2001;104:503–16.
40. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:868 –74.
41. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135-1143.
42. Price D, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Cardiol 1999;107:85 -97.
43. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell 1994;76:301 - 14.
44. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, Rhee JS, Silverstein R, Hoff HF, Freeman MW. Scavenger receptors class A- I/ II and CD-36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. J Biol Chem. 2002;277:49982-49988.
45. Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. Thromb J. 2004; 2(1):12.
46. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. Ann Intern Med. 1979;91:350 –356.
47. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005 ;111(25):3481-8.

48. Brenot PH. Male impotence-A Historical Perspective. *L' Esprit du Temps*, 1994; 24: 112-117.
49. Lue TF. Penil ereksiyon fizyolojisi, erektil disfonksiyon ve priapizmin patofizyolojisi. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (ed). *Campbell Üroloji* 8. baskı Güneş Kitabevi 2005; 2: 1591-1613.
50. Breza T, Aboseif SR, Orvis BR, et al. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. *J Urol*. 1989; 141:437.
51. Givliano FA. Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am*. 1995; 22: 747-766.
52. Sachs BD, Meisel RL. The physiology of male sexual behavior. In Knobil E, Neill JD, Ewing LL et al (eds): *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press. 1988, pp 1393-1423.
53. Marson L, Platt KB, McKenna KE. Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. *Neuroscience* 1993; 55: 280.
54. Steloru S, Gregoire MC, Gerard D, et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav* 1999; 28: 1-21.
55. Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, et al. Neuroanatomy of penile erection. Its relevance to iatrogenic impotence. *J Urol* 1984; 131: 273
56. Lue TF, Takamura T, Schmidt RA et al. Hemodynamics of erection in the monkey. *J Urol* 1983;130:1237-1241.

57. Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J, et al. The nature of androgen action on male sexuality a combined laboratory study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 557-560.
58. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Intern Med* 1993; 8: 517-521.
59. Ra S, Aoki H, Fujioka T, et al. In vitro contraction of the canine corpus cavernosum penis by direct perfusion with prolactin or growth hormone. *J Urol* 1996;156: 522-525.
60. Perryman RL, Thorner MO. The effects of hyperprolactinemia on sexual and reproductive function in men. *J Androl* 1981; 5: 233.
61. Spark RF, White RA, Connolly PB. Impotence is not always psychogenic: New insights into hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction. *JAMA* 1980; 243: 750.
62. Ganong WF. Synaptic and junctional transmission. In Ganong WF (ed): *Review of Medical Physiology*, 19th ed. Stamford, Conn, Appleton & Lange 1999 ; 80-112.
63. Foreman MM, Hall JL, Love RL. The role of the 5-HT₂ receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life Sci* 1989;45:1263-1270.
64. Clark T, Smith ER, Davidson JM. Evidence for modulation of sexual behavior by alpha-adrenoreceptors in male rats. *Neuroendocrinology* 1985; 41: 36-43.
65. Hedlund H, Andersson K. Comparison of the responses to drug acting on adrenoreceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol* 1985; 5: 81-88.
66. Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. Norepinephrine involvement in penile detumescence. *J Urol* 1990; 143: 1264-1266.

67. Stief CG, Benard F, Bosch R, et al. Acetylcholine as possible neurotransmitter in penile erection. *J Urol* 1989; 141: 1444-1448.
68. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electric field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Comm* 1990; 170: 843-850.
69. Kim N, Azadzoi KM, Goldstein I, et al. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 1991; 88:112-118.
70. Pickard RS, Powell PH, Zar MA. The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 755-759.
71. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, et al. Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401-403.
72. Knispel HH, Goessl C, Beckmann R. Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. *Urology* 1992; 40: 471-476.
73. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, non-cholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326: 90-94.
74. Trigo-Rocha F, Aronson WJ, Hohenfellner M, et al. Nitric oxide and cGMP mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. *Am J Physiol* 1993; 264 : 419-422.

75. Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, et al. The role of cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, endothelium and nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in canine penile erection. *J Urol* 1993; 149: 872-877.
76. Draznin MB, Rapaport RM, Murad F. Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. *Int J Biochem* 1986; 18: 917-928.
77. Holmquist F, Andersson K, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand* 1990; 139: 113-122.
78. Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A, et al. Endothelin. Localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol* 1991; 261: 1078-1085.
79. Hedlund H, Andersson K, Fovaeus M, et al. Characterization of contractionmediating prostanoid receptors in human penile erectile tissues. *J Urol* 1989; 141: 182-186.
80. Azadzoi KM, Kim N, Brown ML, et al. Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol* 1992; 147: 220-225.
81. Kifor I, Williams GH, Vickers MA, et al. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function: Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 1997 ;157: 1920-1925.
82. Aoki H, Matsuzaka J, Yeh KH, et al. Involvement of VIP as a humoral mediator of penile erectile function in the dog. *J Androl* 1994; 15: 174-182.

83. Danjou P, Alexandre L, Warot D, et al. Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 733-739.
84. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802-1813.
85. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al: Incidence of erectile dysfunction in men ages 40-69: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000; 163: 460-463.
86. Feldman HA, Goldstein I, Hadzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
87. Malmsten UGH, Milson I, Molander U, et al. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997; 158: 1733.
88. Fugl-Meyer K, Fugl-Meyer AR. Sexual disabilities are not singularities. *Int J Impot Res.* 2002; 14(6): 487-93.
89. Akkuş E, Kadioglu A, Esen A et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A population-based study. *Eur Urol* 2002; 41: 298-304.
90. Newman HF, Marcus H. Erectile dysfunction in diabetes and hypertension. *Urology* 1985; 26: 135-137.
91. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology* 1993; 42: 468- 481.
92. 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;11:141-143.

93. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, et al. Radiation-associated impotence: A clinical study of its mechanism. JAMA 1984; 251: 903-910.
94. Levine FJ, Greenfield AJ, Goldstein I. Arteriographically determined occlusive disease within the hypogastric-cavernous bed in impotent patients following blunt perineal and pelvic trauma. J Urol 1990; 144: 1147-1153.
95. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG et al. Arteriogenic impotence: Findings in 195 impotent men examined with selective internal pudental angiography. Radiology 1990; 174: 1043-1048.
96. Masters WH, Johnson VE. Sex after sixty-five. Reflections 1977;12:31-43.
97. Celtek S, Rodrigo J, Lobos E, et al. Selective nitroergic neurodegeneration in diabetes mellitus- a nitric oxide-dependent phenomenon. Br J Pharmacol 1999; 128: 1804-1812.
98. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. JAMA 1983; 249:1736-1740.
99. Della Chiesa A, Pfister D, Meier B, et al. Sexual activity in hypertensive men. J Hum Hypertens 2003; 17: 515-521.
100. Wein AJ, Van Arsdalen K. Drug-induced male sexual dysfunction. Urol Clin North Am 1988; 15: 23-31.
101. Andersson K-E, Wagner G. Physiology of penile erection. Physio Rev 1995; 75: 191- 236
102. Champion HC, Bivalacqua TJ, Hyman AL, Ignarro LJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:11648 –11652.

103. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998; 81: 424– 431.
104. Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, Alm P, Hofmann F, Ahmad M, Fassler R, Andersson KE. Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I– deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:2349–2354.
105. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725–748.
106. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049 –2053.
107. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106:640–642.
108. Morley JE, Korenman SG, Kaiser FE, Mooradian AD, Viosca SP. Relationship of penile brachial pressure index to myocardial infarction and cerebrovascular accidents in older men. *Am J Med* 1988;84:445– 448.
109. Jackson G. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 1999;53:363–368.
110. Levine LA, Kloner RA. Importance of asking questions about erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000;86:1210 –1213, A5.
111. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:179 –184.

112. Jeremy JY, Angelini GD, Khan M, Mikhailidis DP, Morgan RJ, Thompson CS, Bruckdorfer KR, Naseem KM. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovasc Res* 2000;46:50–54.
113. Heller R, Unbehauen A, Schellenberg B, Mayer B, Werner-Felmayer G, Werner ER. L-ascorbic acid potentiates endothelial nitric oxide synthesis via a chemical stabilization of tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem* 2001;276:40–47.
114. Khan MA, Thompson CS, Jeremy JY, Mumtaz FH, Mikhailidis P, Morgan RJ. The effect of superoxide dismutase on nitric oxide-mediated and electrical field-stimulated diabetic rabbit cavernosal smooth muscle relaxation. *BJU Int* 2001; 87: 98–103.
115. Kim SC, Kim IK, Seo KK, Baek KJ, Lee MY. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res* 1997;25:341–346.
116. Bivalacqua TJ, Armstrong JS, Biggerstaff J, Abdel-Mageed AB, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ, Champion HC. Gene transfer of extracellular SOD to the penis reduces O₂- and improves erectile function in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284: 1408– 1421.
117. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF. Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin. *BJU Int* 2000;85:735–741.
118. Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ, Champion HC. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum: in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:923–927.
119. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod* 1999;61:1012–1016.

120. Laufs U, Liao JK. Targeting Rho in cardiovascular disease. *Circ Res* 2000;87:526–528.
121. Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:319–327.
122. Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Celtek S, Chitaley K, Webb RC, Lewis RL, Mills TM, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9121–9126.
123. Cooke JP, Rossitch E, Jr, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88: 1663–71.
124. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K-current in endothelial cells. *Nature* 1988; 331:168–70.
125. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985; 8: 37–44
126. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Nitric oxide is responsible for flowdependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–9.
127. Sun D, Huang A, Smith CJ, Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 85: 288.
128. Corson MA, James NL, Latta SSE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996; 79: 984–91.

129. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399: 601–5
130. Mary C. Corretti, Todd J. Anderson, Emelia J. Benjamin. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265
131. Mannion, J.A. Vita, J.F. Keaney, Jr, E.J. Benjamin, L. Hunter and J.F. Polak. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med.* 1998; 263–267.
132. R.A. Vogel, M.C. Corretti and G.D. Plotnick , A comparison of the assessment of flow-mediated brachial artery vasodilation using upper versus lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clin Cardiol.* 2000; 571–575.
133. Subodh Verma. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003; 108: 2054-2059.
134. Michel E. The clinical impact of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1149-1160.
135. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26:386-391.
136. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-1249.

137. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155:38-47.
138. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. *Int Angiol* 2005; 24:52-58.
139. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *New Eng J Med* 1999;340:14-22.
140. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1885-1891.
141. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999;100:838-842.
142. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399-1406.
143. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486.
144. Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High-resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging*. 1991;1:168-172.

145. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging*. 1991; 1:68-73.
146. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*. 1971;43:711-724.
147. John Wikstrand. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007; 27:341–345
148. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF):a multidimensional scale of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49; 822-830.
149. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep* 1966;19: 3–11.
150. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
151. Milner JA. Functional foods: the US perspective. *Am J Clin Nutr* 2000;71 (suppl):1654-59.
152. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality, and disability by cause 1990-2020. Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 498-504.
153. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2006;18:55–60.

154. Yavuzgil O, Altay B, Zoghi M, Gurgun C, Kayikcioglu M, Kultursay H. Endothelial function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Cardiol* 2005;103:19–26.
155. Chiurlia E, D’Amico R, Ratti C, Granata AR, Romagnoli R, Modena MG. Sub-clinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1503–6.
156. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Cleg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arteria wall thickness and major risk factors:The Atherosclerosis Risk in Communitie (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483–494.
157. Crouse III JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimalmedial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995;92:1141–7.
158. M. W. Lorenz, MD; H.S. Markus, M. L. Bots, M.Rosvall, M. Sitzer, Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;115:459-467.
159. Bocchio M, Scarpelli P, Necozone Z, et al. Íntima-media thickening of common carotid arteries is a risk factor for severe erectile dysfunction in men with vascular risk factors but not clinical evidence of atherosclerosis. *J Urol* 2005;173: 526-9.
160. Caretta N, Palego P, Ferlin A, et al. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. *Eur Urol* 2005;48:326-31.

161. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, et al. Arterial function and intima-media thickness in hypertensive patients with erectile dysfunction. *Journal of Hypertension* 2008;26:1829-1836.