

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI



EREKTİL DİSFONKİSYON TANISINDA PLAZMA PENTRAXİN-3
SEVİYESİNİN DİAGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ ERHAN EREN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AHMET REŞİT ERSAY

Çanakkale-2015

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ uzmanlık/yan dal uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
DR. ALİ ERHAN EREN'nin **Uzmanlık/Yan Dal Uzmanlık Tezi** olarak kabul
edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 8/05/2015

TEZ KONU BAŞLIĞI
Eretil Disfonksiyon Tanısında Plazma Pentraxin-3 Seviyesinin Diagnostik
Değeri

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Reşit ERSAY

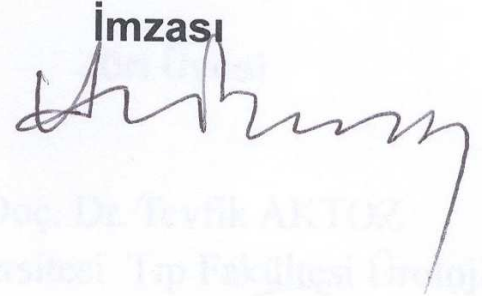
Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

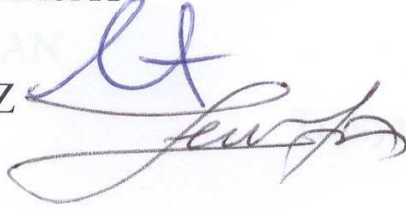
İmzası

Prof. Dr. Ahmet Reşit ERSAY

Doç. Dr. Cabir ALAN

Doç. Dr. Tevfik AKTOZ





ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun. 14/05/2015 tarih ve 1/2015/13... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.


Prof. Dr. F. Sefa DEREKÖY
Dekan

TEŞEKKÜRLER

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile teorik ve pratik olarak bana kazandırdığı mesleki becerilerin yanı sıra hastalarımıza olan yaklaşımı ile bana daima örnek olan ve bana hekimlik mesleğini sevdiren saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Ahmet Reşit Ersay'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca ihtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bana örnek olan sayın Doç.Dr. Cabir ALAN'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, servis, ve ameliyathane hemşirelerime ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman destekleyen sevgili eşim Zahide EREN'e

Bütün stres ve yorgunluğumu gideren canım oğlum Celal Toprak ve

Bu zamana kadar maddi ve manevi bana her zaman destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Erhan EREN
Çanakkale, 2015

İÇİNDEKİLER

I.	İÇİNDEKİLER.....	iv
II.	ÖZET.....	vi
III.	ABSTRACT.....	vii
IV.	KISALTMALAR.....	viii
V.	TABLO LİSTESİ.....	ix
VI.	ŞEKİL LİSTESİ	x
VII.	GRAFİK LİSTESİ.....	xi
1.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.	GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.	Penisin Anatomisi.....	3
2.1.1.	Penis Derisi.....	4
2.1.2.	Superfisiyal tabaka.....	4
2.1.3.	Tela Subfacialis.....	5
2.1.4.	Buck Fasyası.....	5
2.1.5.	Tunica Albuginea.....	5
2.1.6.	Korpus Kavernözüm, Korpus Spongiozum ve Glans Penis.....	5
2.2.	Penisin Arterleri.....	6
2.2.1.	Bulbo-üretal Arter.....	6
2.2.2.	Kavernözal Arter.....	6
2.2.3.	Dorsal Arter.....	6
2.3.	Penisin Venleri.....	7
2.4.	Penisin Sinirleri.....	9
2.5.	Ereksiyon.....	11
2.5.1.	Refleks Ereksiyonlar.....	11
2.5.2.	Nokturnal Ereksiyonlar.....	11
2.5.3.	Psikojenik Ereksiyonlar.....	11
2.5.4.	Ereksiyon Fizyolojisi.....	12
2.5.5.	İstirahat Fazı.....	13
2.5.6.	Latent Faz.....	13
2.5.7.	Tümesans Fazı.....	13
2.5.8.	Tam Ereksiyon Fazı.....	14
2.5.9.	Rijit Ereksiyon Fazı.....	14

2.5.10. Detümesans Fazı.....	14
2.6. Eretil Disfonksiyon.....	16
2.7. Epidemiyoloji.....	17
2.8. Risk Faktörleri.....	17
2.9. Etyoloji.....	18
3.0. Eretil Disfonksiyonda Değerledirme.....	20
3.1. Pentraxinler.....	22
3.1.1. Pentraxin-3'ün Eretil Disfonksiyondaki Rolü?.....	24

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....	25
3.2. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri.....	25
3.3. İstatsitiksel Değerlendirme.....	26
3.4. Pentraxin-3 Ölçümü.....	26

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. KAYNAKLAR

ÖZET

Amaç : Erektile Disfonksiyon (ED), cinsel ilişki için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumudur ve sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan bu hastalığın etyolojisinde organik nedenler vakaların %80 ninden sorumludur. Organik nedenli ED den ise en sık sorumlu olan patoloji aterosklerozdur. Bu çalışmada plazma PTX-3 seviyesinin Organik nedenli ED da tanısai değeri araştırılmıştır.

Yöntem : Araştırmamıza ÇOMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji ve Kardiyoloji Ana Bilim Dalına başvuran 45 hastayı dahil ettik Hastaları 3 gruba ayırdık ve 1. grupta koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış erektile disfonksiyon hastalarını, 2. grupta koroner arter hastalığı ya da koroner arter hastalığı eşdeğeri (DM,HT,Hiperlipidemi) bir hastalığı olmayan erektile disfonksiyon hastalarını ve 3. gruba da erektile disfonksiyonu olmayan normal hastaları dahil ettik. Hastaları üroloji ve kardiyoloji poliklinik başvurusu yapan hastalarından seçtik. Araştırmaya dahil olmayı kabul eden tüm hastalaradan androloji polikliniğinde ayrıntılı öykü ve cinsel öykü alındı, demografik özellikleri sorgulandı ve hastalara IIEF(International Index of Erectile Function) sorgulama formu uygulandı. Daha sonra hastalardan 2 tüp kan alındı ve 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazmadan PTX-3 değeri elde edildi.

Bulgular : Plazma PTX-3 seviyesinin ED da tanısai değeri araştırılan bu çalışmada sonuçlar iki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu iki karşılaştırma 1:tüm hasta grup ile (grup 1+grup 2) kontrol grubunda periferik kan ve kavernoözal kan değeri ,2:sadece ED nu olan, KAH olmayan (grup 2) ile kontrol grubunda periferik kan ve kavernoözal kan değeri arasındaki değeri değerlendirmelerdir.

Sonuç: PTX-3 endotel disfonksiyonunda daha önce bilinen biyokimyasal belirteçlerden daha spesifik olması nedeniyle vasküler kökenli ED hastalarının tanısında kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Erektile disfonksiyon,Pentraxin-3,Ateroskleroz

ABSTRACT

Aim: Erectile dysfunction (ED) is a sexual dysfunction characterized by the inability to develop or maintain an erection of the penis adequate for the sexual intercourse and its prevalence increases along with the age. Being a common sexual disorder all over the world, organic causes are the underlying reason for 80 percent of the cases. The most frequent pathology causing organic ED is atherosclerosis. This study investigates the diagnostic value of plasma PTX-3 level in organic ED.

Method: This study included 45 patients admitted to the urology and cardiology clinics in the Medical Faculty of Canakkale On Sekiz Mart University. The patients were grouped into three: (1) patients with erectile dysfunction who were diagnosed with coronary artery disease (CAD); (2) patients with erectile dysfunction who did not have coronary artery diseases or any other equivalent disease (diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia); (3) ordinary patients with no erectile dysfunction. The patient group consisted of those who were admitted to the urology and cardiology polyclinics. All patients who accepted to participate in this study were interviewed for detailed medical and sexual history and demographic characteristics in the andrology polyclinic and given the International Index of Erectile Function (IIEF). Then, two tubes of blood were collected from each patient and centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. The plasma obtained this way was used to find out the PTX-3 values.

Results: The findings of this study, which investigates the diagnostic value of plasma PTX-3 levels in ED, were statistically significant for two comparisons. The first comparison is between the peripheral blood and cavernous blood values of the whole patient group (group 1 and 2) and the control group (group 3), while the second comparison is between the peripheral blood and cavernous blood values of the group 2 (patients with ED who do not have CAD) and the control group (group 2).
Conclusion: As PTX-3 is more specific than the formerly known biochemical markers in endothelial dysfunction, it can be used in the diagnosis of vascular originated ED.

Keywords: erectile dysfunction, pentraxin-3 (PTX-3), atherosclerosis

IV. KISALTMALAR

CRP	: C-reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
ED	: Erektel Disfonksiyon
HT	: Hipertansiyon
IIEF	: Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LPS	: Lipopolisakkarit
NO	: Nitrik oksit
PTX-3	: Pentraxin-3
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TGF	: Transforming Growth Faktör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör

V. TABLO LİSTESİ

Tablo Adı

Tablo 1: Araştırma gruplarının ortalama yaşı ve BMI değeri

Tablo 2: IIEF Skorları

Tablo 3: Hasta Grupların PTX3 Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4: Hasta Gruplar ile Kontrol Grubunun PTX3 Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: Sadece ED si olan KAH olmayan Grup ile Kontrol Grubunun PTX3 Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: Grup 1'de kavernöz ve periferik kan PTX3 değeri

Tablo 7: Grup 2'de kavernöz ve periferik kan PTX3 değeri

Tablo 8: Normal ve obez grupların kavernöz ve periferik kan PTX3 değeri karşılaştırması

VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil Adı

- Şekil 1a:** Penis Anatomisi, transvers kesit
Şekil 1b: Penis Anatomisi, vertikal kesit
Şekil 2: Penisin Arterleri
Şekil 3: Penise Gelen Sinirler
Şekil 4: İstirahat Fazında Kavernözal Yapılar
Şekil 5: Ereksiyon Durumunda Kavernözal Yapılar
Şekil 6: Ereksiyon Fizyolojisi
Şekil 7: IIEF-5 Formu
Şekil 8: Pentraxin süperaillesinin Şematik sunumu.

VII. GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Tüm grupların kavernoözal ve periferik kan PTX3 değeri ortalaması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eretil Disfonksiyon (ED), cinsel ilişki için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır (1, 2). Eretil disfonksiyon sıklığı yaş ile birlikte artmakta ve tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (3). ED etyolojisinde organik(damarsal, nörojenik, hormonal, kavernoza) ve psikolojik nedenler bulunmaktadır (1, 4, 5).

Organik nedenler ED vakaların yaklaşık %80'inden sorumlu olup penil arterlerin aterosklerotik hastalığı bu nedenler arasında ilk sırada yer almaktadır (6). Son 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğu anlaşılmıştır (7, 8). Sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemi, yaş, obezite, sedanter yaşam tarzı; ED için önemli risk faktörleridir ve bu risk faktörleri ateroskleroz için de ortaktır (9, 10). Bu nedenle ED ile damar hastalıklarının endotel düzeyinde birbirleri ile ilişkili oldukları ileri sürülmektedir (11). Endotel disfonksiyonu sonucunda endotel nitrik oksit (NO) salınımı azalmakta ve azalmış NO aktivitesi ED patogenezinde önemli rol oynamaktadır (12). Sonuç olarak ED ve ateroskleroz, endotel disfonksiyonunun bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (13).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ateroskleroz ile sonuçlanan bu sürecin erken tanınmasını amaçlamaktadır. Bu amaçla kullanılan belirteçlerin en bilineni, bir akut faz proteini olan C-Reaktif Protein (CRP)'dir. Aterosklerotik lezyonlarda CRP birikimi tespit edilmiştir ve hem sağlıklı hem de yüksek riskli bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riski ile korelasyon göstermiştir. CRP, karakteristik pentamerik yapıya sahip olan pentraksin protein ailesinin bir üyesidir. İnflamatuar sürece yanıt olarak karaciğerde sentezlenir ve inflamasyonun non-spesifik göstergesidir (14, 15). Bu amaçla son zamanlarda üzerinde sıkça çalışmalar yapılan yeni bir belirteç de Pentraksin-3 (PTX-3) olmuştur. PTX-3, pentraksin ailesinin uzun pentraksinler grubunun ilk üyesidir. PTX-3 vasküler endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde sentezlenir. PTX-3 kaynağı olan bu hücreler aterosklerozda doğrudan rolü olan yapılardır. Bu nedenle ateroskleroz gelişiminde daha özgün olduğu düşünülmektedir. (14, 15).

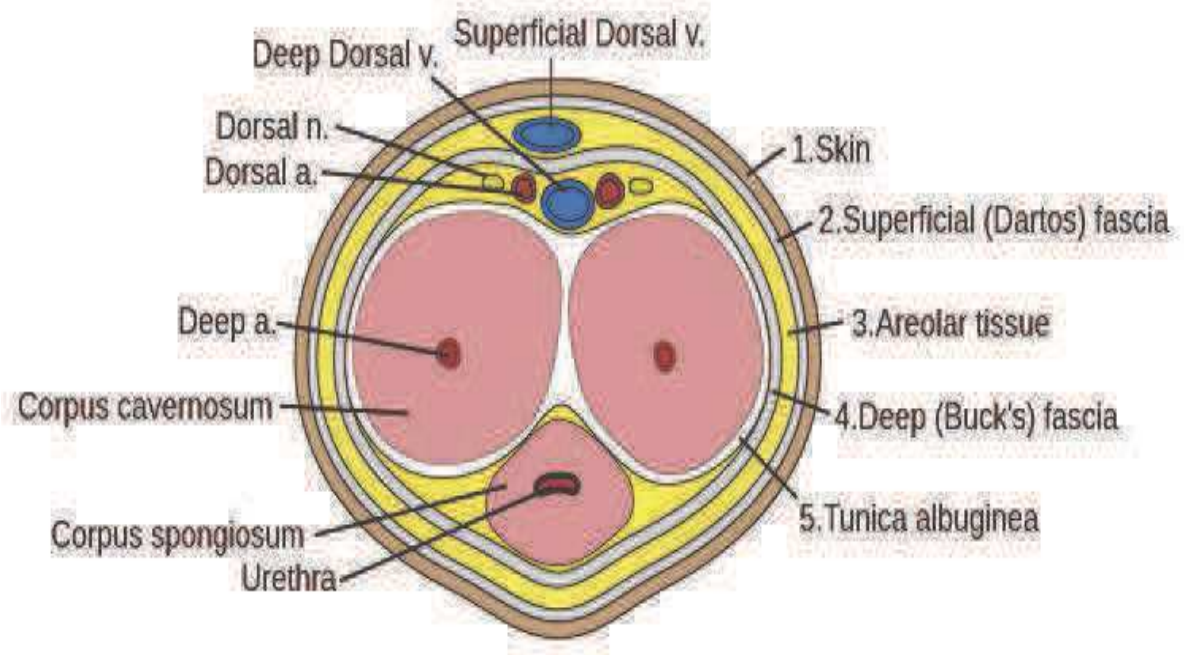
Yapılan literatür taramasında şimdiye kadar ED tanısında PTX-3 seviyesini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma ile PTX-3 seviyesinin ED tanısındaki yeri ve öneminin araştırılması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

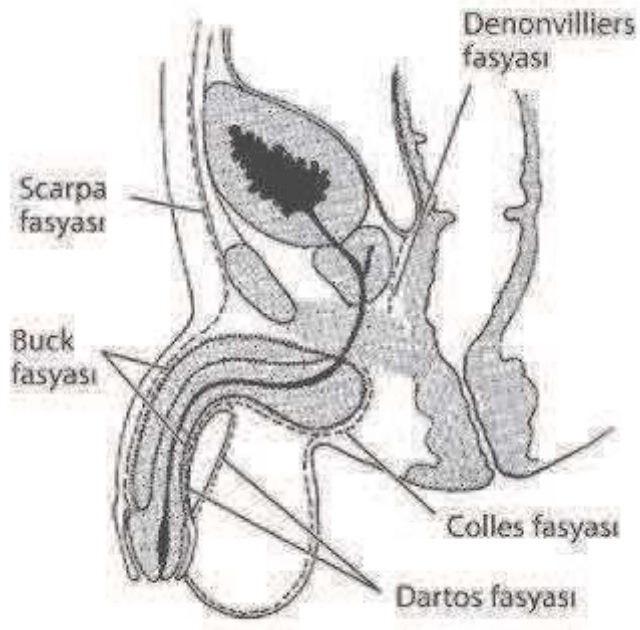
PENİSİN ANATOMİSİ:

Penis bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşur. Penisin tabakaları dıştan içe doğru aşağıdaki gibidir.

- 1- Deri
- 2- Superfisiyal tabaka (Dartos tabakası)
- 3- Tela Subfasiyalis (Eberth tabakası)
- 4- Buck Fasiyası
- 5- Tunika Albuginea



Şekil 1a: Penis Anatomisi, transvers kesit



Şekil 1b: Penis Anatomisi, vertikal kesit

Penis Derisi

Hareketli ve ereksiyona adapte olabilecek şekilde esnekliğe sahiptir. Derinin ince olması ve cilt altı yağ dokusunun bulunmaması penis derisinin vücuda göre renginin daha koyu olmasına sebep olur (16, 17).

Superfisiyal tabaka (Dartos tabakası)

Yüzeyel penil arter ve venleri içinde bulunduran, kasık ve perinedeki yüzeyel fasyanın membranöz tabakasının devamıdır. Gevşek ve areolar yapıda olan Colles fasyası ile birlikte glansın altından başlayıp skrotumu da sararak ürogenital diyafragma kadar uzanır ve karın ön duvarında Scarpa fasyası olarak devam eder (16, 17).

Tela subfacialis

Kavernöz arter, ven ve sinirin ekstrakorporal kısmını çevreleyen Dartos ve Colles fasyalarının altında penis bazalinde belirginleşen ince bir dokudur (16, 17).

Buck fasyası

Altından derin dorsal arter, ven ve sinirleri geçer. Her iki kavernöz cismi ve spongiöz cismi saran, ereksiyonda sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak rijiditeye katkıda bulunan fibröz bir kılıftır (16, 17).

Tunica albuginea

Penise yüksek derecede esneklik, sertlik ve doku desteği sağlayan, kavernöz cisim ve spongiöz cisimleri ayrı ayrı çevreleyen, içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşan penisin en derin katmanıdır. Tunica albuginea, ereksiyonda ancak kollajen liflerin izin verdiği ölçüde genişler ve kendisini delip geçen emisser venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller (16, 17).

Korpus Kavernozumı Korpus Spongiozum ve Glans Penis:

Korpus kavernozumlar; proksimalde iskiopubik ramusun altında ayrı olarak bulunurlar ve pubisin penil hilum bölgesinde birleşerek penis shaftını oluştururlar. Her iki korpus kavernozum, tek septumla birbirinden ayrılır. Bu septumun distaldeki gevşek yapısı nedeniyle, her iki kavernozum cisim içindeki vasküler yapılar birbiri ile yakın temas halindedir. Korpus kavernozumlar fibroz bir iskelete sahiptir. Bu iskeleti; tunika albugineadan uzanan sütun şeklindeki lifler, kavernozumal fibroz ağ, periarteriyel ve perinoral fibroz kılıflar oluşturur (18-19). Korpus kavernozumlar, çeperi endotel ile kaplı, birbiri ile bağlantılı sinuslerden oluşur. Bu sinusler merkezde daha geniş, periferde daha dardır ve makroskobik olarak penise süngerimsi görünüm kazandırır. Sinüzoidlerin etrafı elastik liflerle çevrili trabekuler düz kas, kollajen ve gevşek gözenekli doku yapısındadır. Düz kas lifleri, erektil dokuya çapraz bir şekilde dağılır ve terminal kavernozumal sinir lifleri ve heliksin arterler ile yakın ilişki halindedirler (20).

Korpus spongiozum; korpus kavernozumların ventralinde lokalizedir. Penisin bulbusundan sonra, distale doğru incilir ve sonunda genişleyerek şapka şeklini alır. Bu bölüm glans penis olarak adlandırılır. Penisin koronası glansın tabanını, penis shaftından ayırır.

Korpus spongiosum perineal membrandan başlayarak tüm anterior üretrayı çevreler. Yapısı genel olarak korpus kavernozumuna benzerdir. Ancak, korpus spongiozumun sinuzoidleri daha geniştir ve tunikası daha incedir. Ayrıca, tunika sadece sirkuler liflerden oluşur.

PENİSİN ARTERLERİ:

İnternal pudental arter; sakrospinal ligaman altından ve sakrotuberoz ligamanın üstünden geçtikten sonra perineal ve penil arter dallarına ayrılır. Penil arter, Alcock kanalında seyrettikten sonra, perineal membranın üzerinde erektil yapıları besleyen 3 dala ayrılır.

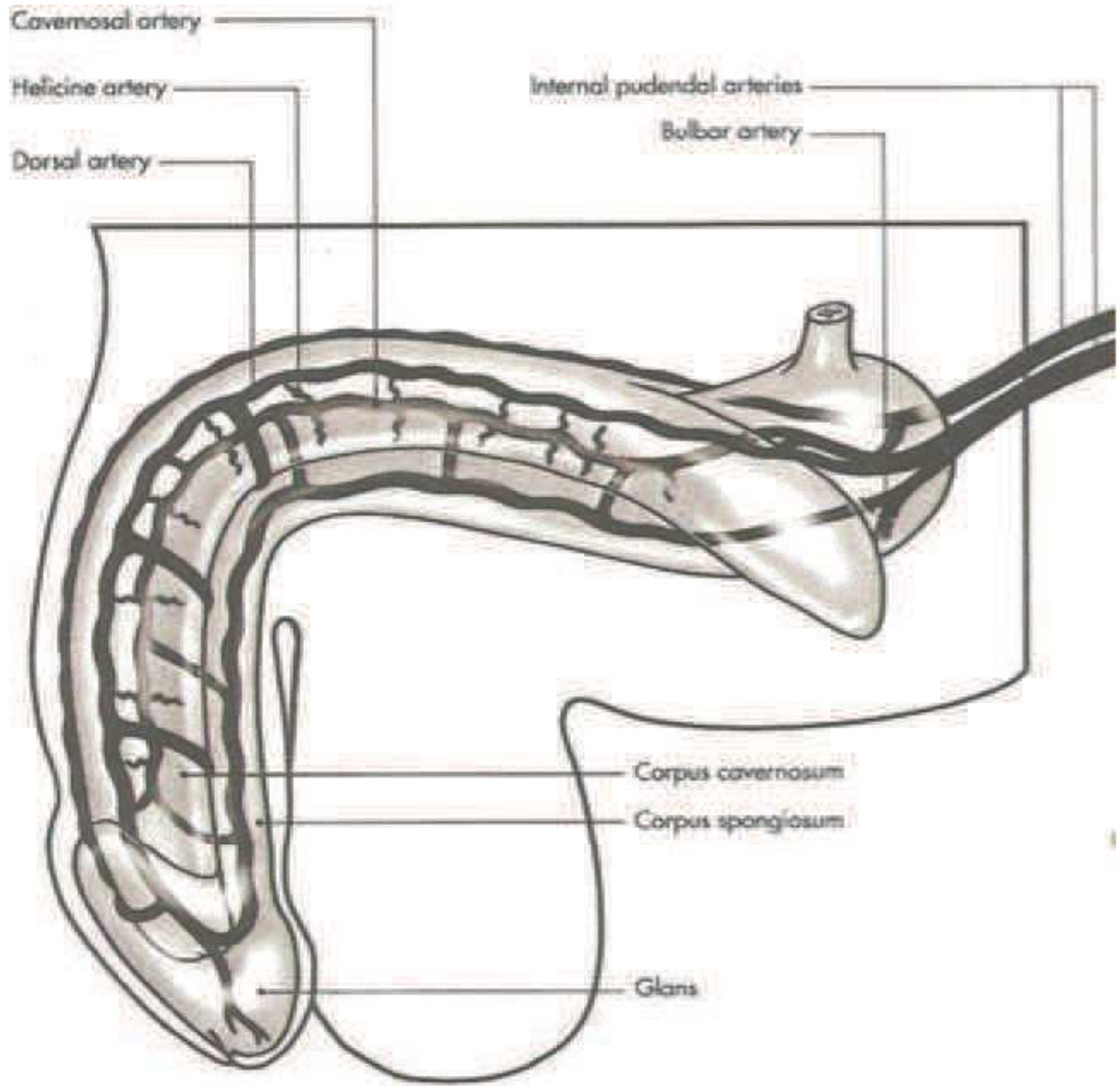
1-Bulbo-uretral arter; perineal membranı delerek korpus spongiozuma posterolateral kenardan girer. Uretra, korpus spongiozum ve glansı besler. Kısa ve geniş bir arterdir. Uretrektomi sırasında bulunması ve kontrolü zordur.

2-Kavernozal arterler; korpus kavernozumuna penis hilumu bölgesinde girerek, erektil dokunun ortasında ilerler. Seyri esnasında heliksin arterlere ayrılarak, sinuzoidleri ve trabekuler dokuyu beslerler.

3-Dorsal arter; pubis ile penisin krusları arasından geçerek, korpus kavernozumların dorsaline ulaşır ve Buck fasiyası içinde dorsal penil ven ve sinir ile birlikte seyrederek. Dorsal arter, glansa kadar olan seyri, korpus spongiozum ve uretraya giden sirkumfleks dallar ve kavernozaal dallar verir. Glans ve uretranın bu zengin damar yapısı uretra rekonstruksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Penisin arteriyel yapısı yüksek oranda varyasyon göstermektedir. Tek kavernozaal arter sıklıkla görülebilir. Bunun dışında, penil arter aksesuar olarak pudental arterin daha proksimalinden, obturator veya inferior vezikal arterden de köken alabilir. Bu durumlarda, penil arterler prostatın içinden veya anterolateralinden seyrederek penise ulaşırlar.

PENİSİN VENLERİ:

Kavernoz sinuslerden çıkan intermedier venuller, subtunikal kapiller pleksusa dökülür. Bu subtunikal pleksus ise emisser venleri oluşturur. Emisser venler, tunika albuginea katları arasında oblik olarak seyrettikten sonra sirkumfleks venlere dökülürler. Sirkumfleks venler korpus spongiozumdan ve korpus kavernozumdan köken alırlar. Korpus kavernozumları çevreleyerek, penis shaftının distal 2/3'lük bölümünde derin dorsal vene dik açı ile dökülürler. Derin dorsal ven korpus kavernozumlar arasındaki olukta seyrederek preprostatik pleksusa dökülür. Penisin proksimal 1/3'lük bölümünde ise emisser venler, dorsomedial yüzeyde birleşerek kavernoze venleri oluştururlar. Genellikle 2-5 adet kavernoze ven vardır. Bu venler, penis hilumunda krura ve bulbus arasında birleştikten sonra, internal pudental vene dökülürler. Penisin cilt ve cilt altının venöz dönüşü, tek veya iki adet superfisiyal dorsal ven ile safen vene olmaktadır. Bu sistem nadiren korpus kavernozumun drenajına da katkıda bulunur (10).



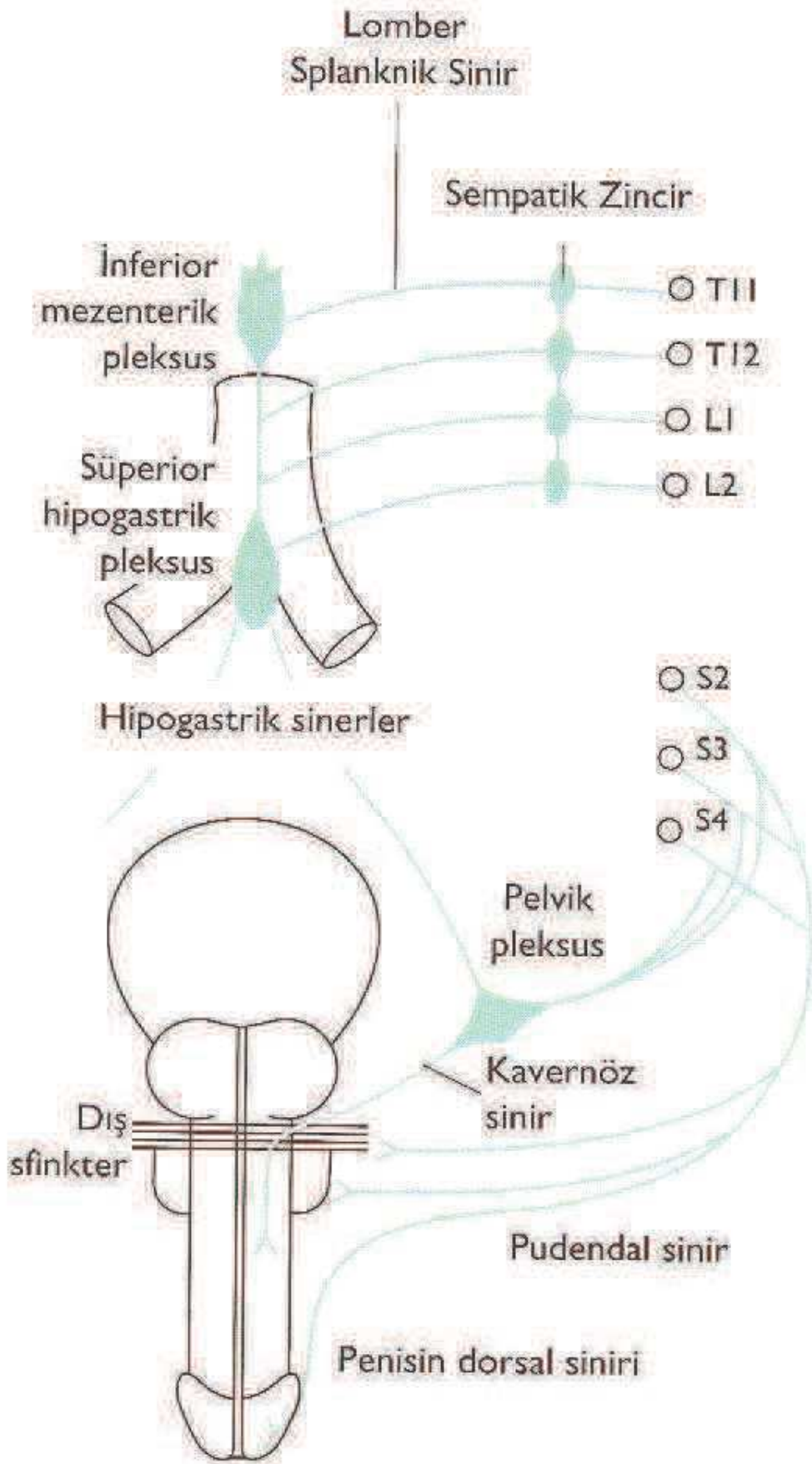
Şekil 2: Penisin Arterleri

PENİSİN SINIRLERİ:

Penisin innervasyonu hem otonomik, hem de somatiktir. Spinal kord ve periferik ganglionlardan köken alan sempatik ve parasempatik lifler, kavernoza sinir aracılığı ile korpus kavernoza ve korpus spongioza ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbo-kavernoza ve iskiokavernoza kasların kasılmasını sağlar ve penil duyuyu iletirler(21).

Sempatik sinir lifleri medulla spinalisin aşağı torasik ve üst lomber bölgesinden çıktıktan sonra retroperitoneal olarak seyrederek. Bu lifler aortik bifurkasyonun altında yoğunlaşarak, superior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluşturur. Superior hipogastrik pleksusu sol ve sağ hipogastrik sinir şeklinde terk eden sempatik lifler, distale doğru ilerleyerek birleşir ve rektumun yan kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar. Pelvik pleksus gövdesi S2 ve S4 spinal kordda olan parasempatik nöronlardan da lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılır (22). Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri penis, alt üriner sistem ve rektumu innerve eder. Korpus kavernoza lifleri innerve eden lifler, pelvik pleksustan sonra kavernoza sinir adını alır. Uretra ve rektum arasında seyreden kavernoza sinir, uretranın komşuluğunda urogenital diyaframa ulaşır. Urogenital diyaframa, uretral sfinkterin 4–7 mm. uzağından delerek geçen sol ve sağ kavernoza sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantılar yaptıktan sonra korpus kavernoza liflerinin dorsomedialinden kavernoza doku içine girer.

Penisin somatosensoryal lifleri; glans, penis cildi, uretra ve korpus kavernoza sinirinden başlar. Glans peniste ince miyelin tabakalı A-delta ve demiyelinize C liflerinin serbest uçları ve korpuskuler reseptörler vardır (23). Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur. Diğer sinir lifleri de eklenerek pudental sinir adını alır. Ağrı, ısı ve dokunma pudental sinir ile iletilir. Pudental sinir saf somatik değildir ve aynı zamanda, otonomik sinir lifleri de içermektedir. İskiorektal fossada pudental artere eşlik eden pudental sinir, medulla spinalisin S2-S4 bölgesine ulaşır. Bu noktada bulunan somatomotor Onuf nükleusundan köken alan ve pudental sinir ile iletilen uyarılar iskiokavernoza kasları ve bulbo-kavernoza kasları da kontrol eder.



Şekil 3: Penise Gelen Sinirler

Ereksiyon

Ereksiyon hormonal kontrol altında nöro-vasküler bir olaydır. Fonksiyonel açıdan insanlarda refleks, psikojenik ve noktürnal olmak üzere üç farklı tip ereksiyon bulunmaktadır. Bu üç tip ereksiyonda rol alan sinirsel mekanizmaların farklı olduğu varsayılmıştır.

Refleks Ereksiyonlar

Penisin elle uyarılmasıyla ereksiyon oluşturulabilir. Sakral spinal segment, spinal sinir kökleri, pelvik sinirler, pudental ve kavernoöz sinir hasarında erektil yanıt ortadan kalkar. Tüm bu bulgular afferent lifleri penisin dorsal siniri ve pudental sinir, efferent lifleri sakral parasempatikler içinde seyreden bir sakral spinal refleksin varlığını düşündürmektedir.

Noktürnal Ereksiyonlar

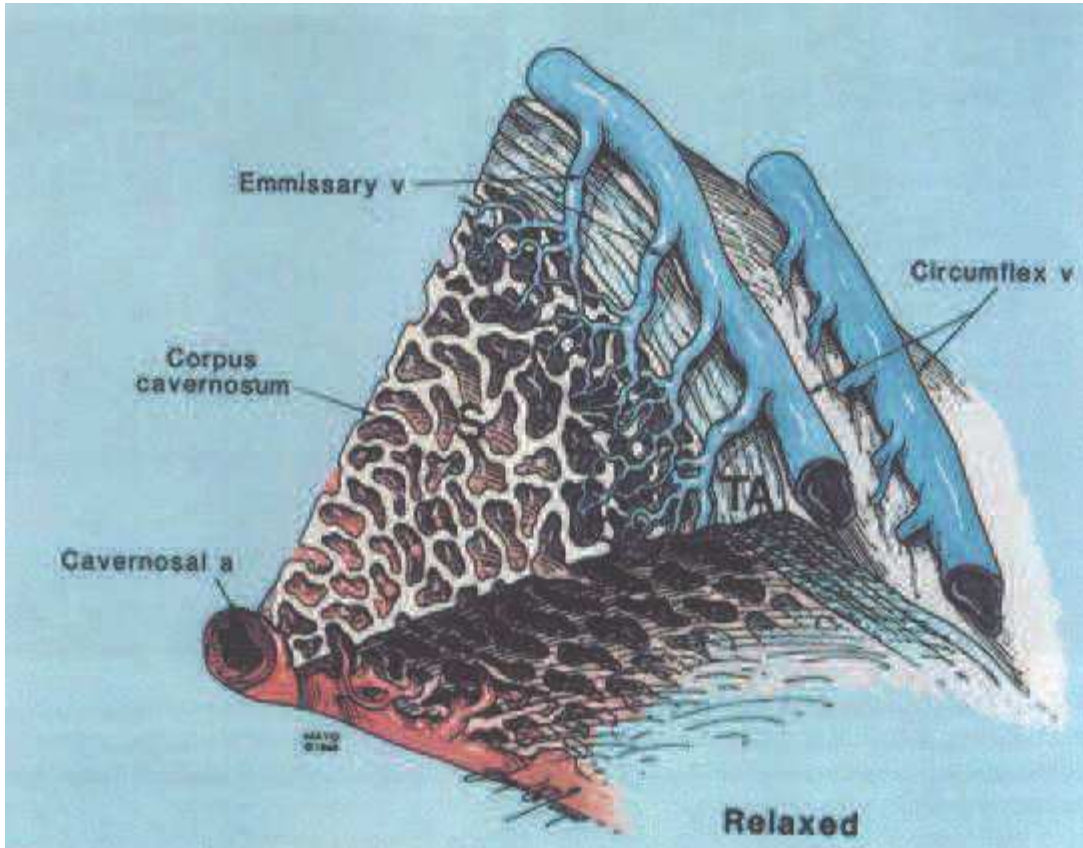
Normal erkeklerin tümünde noktürnal ereksiyonlar oluşur. Çoğu hızlı göz hareketlerinin bulunduğu REM uykusuyla ilişkilidir ve potent bir erkeğin gecede dört ile altı ereksiyon göstermesi olağandır. Bu ereksiyonların indüksiyonunda hangi mekanizmaların (sempatik veya parasempatik) rol aldığı veya bu mekanizmaların ne ölçüde psikojenik ereksiyonlardakilere benzerlik gösterdiği belli değildir. Ancak genellikle noktürnal ereksiyonların varlığının psikojenik erektil disfonksiyon tanısına yol açtığı kabul edilir. Buna karşın her iki ereksiyon tipini düzenleyen mekanizmaların farklılık göstermesi durumunda bunun doğru olması gerekmez.

Psikojenik Ereksiyonlar

Erotik uyarılar ereksiyonlara yol açabilir. Uyarılar görsel, koku veya duş gücüne ilişkin olabilir. Mekanizmaların parasempatik ve sempatik nöral yolları ilgilendirdiği düşünülmektedir. Genç erkeklerde psikojenik ereksiyonlar sık görülmesine karşın yaşla birlikte yavaş yavaş azalır.

Ereksiyonun Fizyolojisi

Penil kan akımının artmasına yol açan penil vasküler rezistans azalması, penil ereksiyon oluşmasında primer hemodinamik olay olarak kabul edilir. Genel bir ifade ile ereksiyonun oluşumu esas olarak iki olayın entegrasyonu ile sağlanır: Arteriyel ve kavernozaal düz kas relaksasyonu ile sinüzoidlerdeki kan akımının artışı ve kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp, sinüzoidler içindeki kanın göllenmesi (24, 25). Bu temelden yola çıkılarak penil ereksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler altı fazda ele alınabilir:



Şekil 4: İstirahat Fazında Kavernozaal Yapılar

İstirahat (Flaccid) fazı

İnsan korpus kavernozumunda sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin, düz kas tonusunun ayarlanmasında rol oynayan ana nörotransmitterdir (26). Detümesans ve penisin istirahat hali büyük oranda, sempatik sinir terminallerinden salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu oluşur. Noradrenalin ile artan düz kas tonusu penis kan akımının düşük düzeylerde kalmasına yol açar. Noradrenalinin etkisine başlıca postsinaptik yerleşimli alfa-1 reseptörleri aracılık etmekle birlikte, alfa-2 reseptörlerinin de katkısı olduğu bilinmektedir (27). Sempatik deşarj ile düz kaslar tonik olarak kontrakte olarak yalnızca nütrisyonel amaçlı arteriyel akıma izin verir. B-mod ve Doppler ultrasonografik incelemede, bu evrede kavernozaal arter çapı ortalama 0,05 cm ve kavernöz arter maksimum kan akım hızı 15 cm/sn veya daha az düzeydedir.

Latent faz

Seksüel uyarı ile kavernöz sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olur. Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernozaal düz kaslardaki reseptörlere ulaşması ereksiyon mekanizmasını tetikler. Hem diastolik hem de sistolik fazda arter ve arteriyollerin dilatasyonu ile kavernöz arter kan akımı artar. Peniste yavaş bir uzama ve dolma başlar. Yoğun kan akımı genişleyen sinüzoidler tarafından hapsedilir. Tunica albuginea ile periferik sinüzoidler arasında subtunikal ven pleksuslarının kompresyonu, venöz kan akımını azaltır. İntrakavernozaal basınç yaklaşık 100 mmHg'ya kadar yükselir. Bununla birlikte en yüksek kavernöz arter kan akım hızı bu fazda görülür. Kavernozaal arter çapı bu fazda iki katına çıkar ve 0,1 cm'ye ulaşır. Doppler ultrasonografik değerlendirmede bu fazda kavernozaal arterde maksimum sistolik akım hızı 30 cm/sn ve üzerinde ölçülür.

Tümesans fazı

Tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernozaal basınç artmaya devam eder (28). Penis hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana kadar uzamaya devam eder. İntrakavernozaal basınç, diastolik basıncı aştıktan sonra sistolik fazda akım devam eder ve diastolik ters akım izlenir.

Tam ereksiyon fazı

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

Rijid ereksiyon fazı

Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoz kasta oluşan istemli kasılma sonucunda kavernoza cisim içindeki basınç pudental arter sistolik basıncından daha yüksek değerlere ulaşır. Bu faz sadece masturbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülür. İnternal pudental arterde akım sıfıra yakındır ve kavernoza arterde akım ölçülemez. Kasların yorulmaları nedeniyle bu fazın birkaç dakikadan uzun sürmemesi iskemiye engeller.

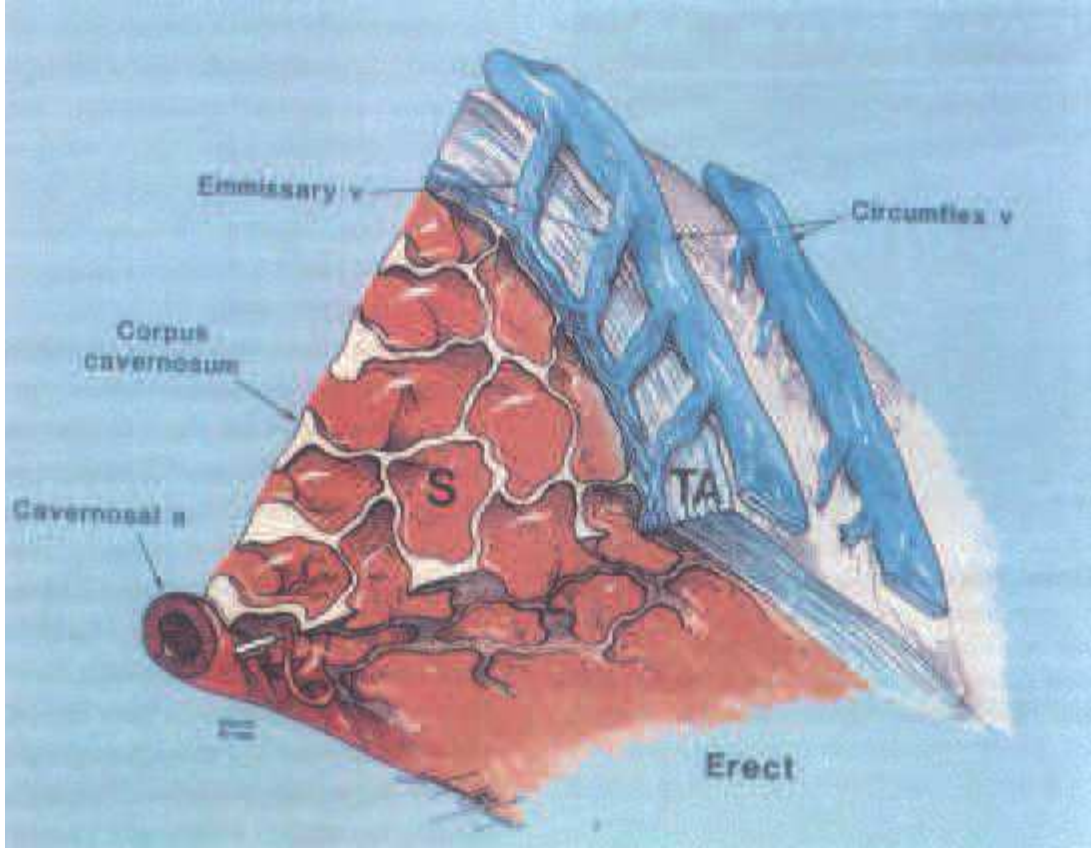
Detūmesans fazı

İnisiyal detūmesans, yavaş detūmesans ve hızlı detūmesans olmak üzere üç aşamada gelişir.

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

Yavaş detūmesans : Arteriyel akım azalarak bazal düzeylere ulaştığında, emisser venler yavaşça yeniden açılır. İntrakavernozal basınçta da orta derecede bir azalma vardır.

Hızlı detümesans : İntrakavernozal basınç hızla düşer ve veno-okluziv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis yeniden flask hale döner (29).



Şekil 5: Ereksiyon Durumunda Kavernoözal Yapılar

EREKTİL DİSFONKSİYON

Ereksiyon hormonal kontrol altında nöro-vasküler bir olaydır (30). Erektile disfonksiyon (ED) tatminkar cinsel performans için yeterli bir ereksiyonu başlatma ve sürdürmede kalıcı bozukluk halindedir (31). ED benign bir hastalık olmasına karşın fiziksel ve psikososyal sağlığı etkiler ve hasta ile birlikte partneri ve ailesinin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür. Ayrıca son yıllarda ED nin koroner arter hastalığı için erken bir belirti olduğu açıklayan yayınlar artmaktadır ve bu ED yi sadece bir yaşam kalitesi sorunu değil aynı zamanda koroner arter hastalığı için potansiyel bir uyarıcı yapmaktadır (32-33).

EREKTİL DİSFONKSİYON-EREKSİYON MEKANİZMASI



Şekil 6: Ereksiyon Fizyolojisi

EPİDEMİYOLOJİ

ED görülme sıklığı epidemiyolojik çalışmalarda orta ve ağır ED için %5 ile %20 arasında değişkenlik göstermektedir. İlk toplum kökenli geniş çaplı ED çalışması Massachusetts Male Aging Study Boston da yapılmış olup ED prevalansı %52 olarak saptanmıştır (31). The National Institutes of Health (NIH)'in 1993 yılında yayınlanan verisinde, ABD'deki erektil disfonksiyon prevalansının 10-20 milyon erkeği kapsadığı ve bunların çoğunun özellikle ciddi erektil disfonksiyonlu hastalar olduğu bildirilmiştir. Eğer minimal erektil disfonksiyonlu bireyler de dahil edilirse, bu tahminin 30 milyona ulaşması beklenilmektedir (34). Türkiye'deki erektil disfonksiyon prevalansı ve bağlantılarını araştıran toplum esaslı bir çalışmada, 1982 erkek çalışmaya alınmış ve uzmanlar tarafından yüz yüze yapılmış görüşmelerle anketler oluşturulmuştur. Bu çalışmada, erektil disfonksiyonun tüm derecelerinin prevalansı %69.2 olarak bulunmuştur (35). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada tüm dünyada 152 milyondan fazla erkeğin herhangi bir derecede ED şikayeti bulunduğu tespit edilmiştir ve bu sayının 2025 yılında 322 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir (36). Bildirilen görülme sıklığı farklılıkları muhtemelen metodoloji farklılıkları ve çalışılan grupların yaş ve sosyoekonomik durumlarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Erektil disfonksiyon için major risk faktörleri şunlardır:

a-Yaşlanma

b-Kronik hastalıklar

- 1-Diabetes Mellitus
- 2-Periferik vasküler hastalıklar
- 3-Kardiyak problemler
- 4-Hiperlipidemi
- 5-Hipertansiyon

c-Sigara

Belirtilen durumlar haricinde spinal kord travmaları, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, bazı epilepsi durumları (temporal lop lezyonu olanlar), alkolizm, vitamin yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetersizliği, Peyronie hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik depresyon, kronik enfeksiyöz hastalıklar, AIDS, skleroderma, endokrin nedenler, psikojenik nedenler ve benign prostat hiperplazisi de etyolojide sayılabilecek etkenlerdir.

Eretil disfonksiyon sıklıkla multifaktöriyel bir etyolojiye sahiptir. Organik ve/veya psikojenik kökenli olabilir. 1960'lı yıllarda olgularının çoğu psikojenik kökenli olduğu düşünülmekteyken; daha sonraları, büyük oranda organik olduğu saptanmıştır. Günümüzde ise, her iki faktörün sorumlu olduğu ve psikolojik ve/veya organik sorunların karmaşık bir etkileşimi sonucunda olduğu kabul edilmektedir. Genç erkeklerde psikojenik nedenler daha fazla iken, yaşlılarda organik nedenler daha ön plandadır. Sonuç olarak eretil disfonksiyon patofizyolojisinde vaskülojenik, nörojenik, anatomik, hormonal, ilaç ilişkili ve psikolojik etmenler rol oynar (37). Bunlar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir;

ETYOLOJİ

Vaskülojenik

- kardiyovasküler hastalıklar
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Sigara
- Major pelvik cerrahi (RP) veya radyoterapi (pelvik veya retroperitoneum)

Nörojenik

Santral etkenler

- Dejeneratif hastalıklar (multipl skleroz, Parkinson hastalığı vb.)
- Spinal kord travma veya hastalıkları
- İnme
- Santral sinir sistemi tümörleri

Periferik etkenler

- Tip 1 ve 2 diabetes mellitus
- Kronik renal yetmezlik
- Polinöropati
- Cerrahi (pelvis veya retroperitoneum, radikal prostatektomi, kolorektal cerrahi vb.)

Anatomik veya yapısal

- Hypospadias, epispadias
- Mikropenis
- Konjenital kurvatur
- Peyronie hastalığı

Hormonal

- Hipogonadizm
- Hiperprolaktinemi
- Hiper veya hipotroidizm
- Hiper veya hipokortikozolizm (Cushing's hastalığı vb.)

İlaç bağımlı

- Antihipertansifler
- Antidepresanlar
- Antipsikotikler
- Antiandrojenler
- Keyif verici ilaçlar (alkol, kokain, marihuana vb.)

Psikojenik

- Genel tip (uyarılabilme eksikliği)
- Durumsal tip (partner ile ilgili veya performans ile ilgili durumlar)

Travma

- Penil fraktür

EREKTİL DİSFONKSİYONDA DEĞERLENDİRME

Erektıl disfonksiyon değerlendirmesinde ilk olarak medikal ve cinsel öykü mümkünse partner ile birlikte alınmalıdır (38,39).

Cinsel öykü önceki ve varsa Őimdiki cinsel iliŐkiler hakkında bilgi içermeli ve ereksiyon probleminin başlangıç ve süresini, geçmiŐ tedavileri içermelidir. Ereksiyon detaylı olarak sorgulanmalıdır. Validasyonu yapılmış testler (örneğin; International Index for Erectile Function -IIEF-) aynı zamanda tedavinin yararlılığını takip için yapılmalıdır.

Fizik muayene tüm hastalara yapılmalı ve özellikle endokrin, genitoüriner, vasküler ve nörolojik hastalıklara özellikle dikkat edilmelidir. 40 yaŐın üzerindeki hastalara rektal tuŐe yapılmalı ve kalp hızı ve tansiyon arteriyal mutlaka ölçülmelidir.

Laboratuvar testleri hastanın yaşı ve Őikayetine göre değişkenlik gösterebilmekle beraber total testosteron tüm hastalarda bakılmalı ve eğer düşük olarak tespit edilmiŐ ise prolaktin ve lüteinleŐtiren hormon bakılmalıdır (40,41).

Tüm bu değerlendirmeler ile tanı koyulamayan hastalarda bir takım özel testler gerekebilir. Bunlar nokturnal penil tümesans ve penil rijidite, intrakavernozal enjeksiyon testi, penil dopler ultrason, arteriografi veya kavernözografi, psikiyatri konsültasyonudur. Eğer dopler ultrason normal ise daha ileri vasküler tetkik yapmaya gerek yoktur (42).

Penil renkli Doppler ultrasonda peak sistolik hız > 30 cm/s, end diastolic akım < 3 cm/s ve rezistans index > 0.8 ise sonuç normal olarak değerlendirilir ve ek incelemeye gerek yoktur.

Ad Soyad:		Tarih: / /					
Son 6 ay içerisinde:							Sizin puanınız:
1- Serleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek		
	1	2	3	4	5		
2- Cinsel uyarı ile sertleşme sağladığınızda, bu sertleşme ne sıklıkla içeriye (vajene/hazneye) girmek için yeterliydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman		
	1	2	3	4	5		
3- Cinsel birleşme öncesinde sağladığımız sertleşmeyi içeriye (vajene/hazneye) girdikten sonra ne sıklıkta sürdürülebildiniz?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman		
	1	2	3	4	5		
4- Cinsel birleşme sırasında, herhangi ilişkinin sonuna kadar sürdürmekte ne derece zorlandınız?	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım		
	1	2	3	4	5		
5- Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman		
	1	2	3	4	5		
Skor							
		Skor		Kategori			
Şiddetli		5-7		1			
Orta		8-11		2			
Hafif-orta		12-16		3			
Hafif		17-21		4			
ED yok		22-25		5			

Şekil 7: IIEF-5 Formu

PENTRAXİNLER

Pentraxinler; inflamasyona akut faz yanıtında yer alan bir grup protein ailesidir. Pentraxinler C terminalinde Hxcxs/Twxs kalıntısını paylaşan kısa ve uzun pentraxinler olmak üzere iki alt aileye ayrılırlar (43). Uzun pentraxinler C terminaline bağlanmış ilişkisiz N terminalinin varlığı ile kısa pentraxinlerden ayrılırlar.

CRP ve Serum Amiloid P (SAP) kısa pentraxin süperailisi kolundan meydana gelen proteinlerdir. Bu klasik pentraxinler sırasıyla insan ve farede inflamasyona yanıt olarak genellikle IL-6 aracılığıyla karaciğerde üretilen akut faz reaktanlarıdır (44, 45). Bu maddeler mikroplara karşı doğal direnç, hücre dışı artıkların temizlenmesi ve hücre dışı matriksin komponentlerini içerirler.

Pentraxin-3 (PTX3), uzun pentraxinlerin ilk prototipidir. Uzun pentraxinler ayrıca kobayda apexin (akrozomal pentraxin), mürin nöronal pentraxin ve integral membran pentraxinini de içermektedir.

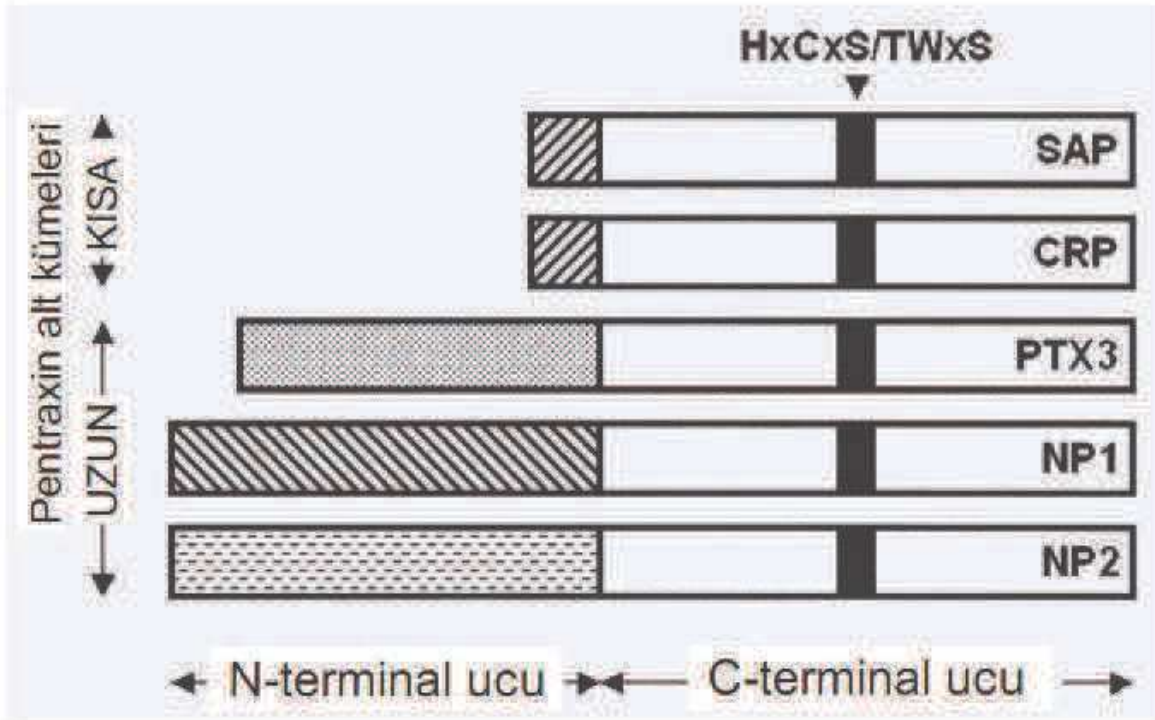
PTX3, değişik fizyopatolojik durumlarda görev yapabilen çözülebilir yapıdaki tanıtıcı reseptörlere sahiptir.

Kısa pentraxinlerden farklı olarak PTX3 inflamasyon alanında mononükleer fagositler, myeloid dendritik hücreler, fibroblast, adiposit, granuloza hücreleri, mezangial hücreler, düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından lokal olarak üretilir (45). PTX3 inflamasyon süresince farelerde yükselmektedir ve dolaşımdaki seviyesi kalp damar sistemini etkileyen durumlarda, vaskülitlerde, akut miyokart infarktüsünde, romatoid artrit, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu/septik şokta (SIRS) olduğu gibi değişik patofizyolojik koşullarda yükselmektedir (46).

Klasik pentraxinler gibi PTX3 kompleman komponentlerinden C1q'ya bağlanır, klasik kompleman yolunun aktivasyonuna yol açar (47). Ayrıca PTX3 apoptotik hücrelere, seçilmiş patojenlere, hücre dışı matriks proteinlerine ve damarsal büyüme faktörüne bağlanır. PTX3'ün inflamasyon ve doğal bağışıklığın şiddetlenmesine aracılık ettiği ve endotel hücre fonksiyonları ile de sıkı ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir.

İnsan PTX3 geni insan umbilikal ven endotel hücrelerinin IL- β ve normal FS-4 fibroblastlarının TNF- α (tumor necrosis factor alpha) ve TGF- α (Transforming growth factor beta) ile uyarılması ile cDNA yapılarının değişik görüntüleme yöntemleriyle incelenmesi sonucunda ortaya çıkarılmıştır. Birinci kromozom üzerinde yerleşmiş CRP ve SAP geninin aksine PTX3 geni 3.kromozomun uzun kolunun 25. bandındadır (q25).

PTX3 farklı inflamatuvar sinyaller altında çeşitli hücre tipleri tarafından inflamasyon alanında lokal olarak sentez edilmektedir. PTX3; monositler tarafından IL-1 β , TNF- α , bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ve lipoarabinomannan stimülasyonu ile üretilmektedir (46). Başlangıç hızlı ve kısa süreli olup sitümülasyondan 4-6 saat sonra pik yapmaktadır. IL-6, monosit kemoatraktan protein 1, monosit koloni sitümüle edici faktör ve granulosit/makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi diğer uyarılar bu hücrelerin başka biyolojik yanıtlarda gen ekspresyonu kapasitesi olmasına rağmen PTX3 gen ekspresyonuna sebep olmazlar. İnsan monosit hücrelerinde interferon- γ ; IL-1 β , TNF- α ve LPS uyarımıyla stimüle olmuş PTX3 üretimini kuvvetli şekilde inhibe eder (47).



Şekil 8: Pentraxin süperalesinin şematik sunumu.

Pentraxin-3'ün Endotel Disfonksiyonundaki Rolü?

Kalp-damar sistemini ilgilendiren olayların patogeneğinde pentraxinlerin rol oynadığına dair çok sayıda öneri ileri sürülmektedir. Aortik aterosklerotik olaylarda SAP ve CRP'nin varlığı rapor edilmiştir. Ayrıca CRP kararsız koroner sendromlar ile miyokart iskemisi atağı sırasında plazmada yükselmiş olarak bulunmuş olup iskemik miyokardiyal hasarın ana medyatörlerinden biri olduğu düşünölmektedir (48). Damar seviyesindeki inflamatuvar süreç endotel işlev bozukluğunun en önemli sebebidir. İnflamasyon ve koagulasyon birbiriyle açık ilişki halindedir. İnflamasyonun başlangıcında, lokal fibrin depositleri oluşumuna yol açan moleküller, prokoagulan sinyal üretmekte görev alırlar. İnflamasyonun erken fazında PTX3 varlığı, endotel hücrelerinin prokoagulan aktivitesinin düzenlenmesinde rolü olduğunu akla getirmektedir. Vasküler hasar ve inflamasyon yüzeyindeki endotel hücreleri, bu genel plana membranlarında doku faktörü üreterek katılırlar. Hasarlı endotel tarafından üretilen PTX3 trombogenezis ve vasküler iskemi oluşumuna yol açan doku faktörü üretimini potansiyalize eder (49).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamıza ÇOMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji ve Kardiyoloji Ana Bilim Dalına başvuran 45 hastayı dahil ettik Hastaları 3 gruba ayırdık ve 1. grupta koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış erektil disfonksiyon hastalarını, 2. grupta koroner arter hastalığı ya da koroner arter hastalığı eşdeğeri (DM,HT,Hiperlipidemi) bir hastalığı olmayan erektil disfonksiyon hastalarını ve 3. gruba da erektil disfonksiyonu olmayan normal hastaları dahil ettik. Hastaları üroloji ve kardiyoloji poliklinik başvurusu yapan hastalarından seçtik. 1. gruptaki hastaları kardiyoloji poliklinik kontrolü için gelen daha önce KAH tanısı almış ve erektil disfonksiyon tanısı bulunan hastalardan, 2. gruptaki hastaları kardiyoloji polikliniğinde daha önce tanı yöntemleri ile KAH araştırılmış ancak hastalık tanısı dışlanmış erektil disfonksiyon hastalarından ve son grubu da üroloji polikliniğine başvuran ancak erektil disfonksiyonu olmayan hastalardan oluşturduk.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

Grup 1: Koroner arter hastalığı tanısı ile beraber erektil disfonksiyon tanısı olan

Grup 2: Koroner arter hastalığı tanısı dışlanmış olan ve erektil disfonksiyon tanısı bulunan

Grup 3: Eretil disfonksiyonu olmayan hastalardan oluşturuldu.

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

Romatolojik hastalık tanısı almış olmak

Malign hastalık tanısı konmuş olmak

Eretil disfonksiyon için daha önce tedavi almış olmak

Akut enfeksiyöz hastalığı olmak

Kronik böbrek yetmezliği olmak

Araştırmaya dahil olmayı kabul eden tüm hastalaradan androloji polikliniğinde ayrıntılı öykü ve cinsel öykü alındı, demografik özellikleri sorgulandı ve hastalara IIEF sorgulama formu uygulandı. Daha sonra hastalardan 1 tüp periferik kan ve 1 tüp kavernoöz kan hemogram tüpüne alındı ve 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilip

-20 derecede değerlendirme gününe kadar saklandı. Penil renkli Doppler ultrasonografi radyoloji kliniğinde 1 cc (60 mg) papaverin intrakavernöz enjeksiyonu sonrası 5,10,15 ve 20. dakikalarda bilateral kavernöz arter lümenlerinden Doppler örneği alınarak yapıldı. Maksimal peak sistolik hız cut-off değeri 35 cm/sn olarak alınmıştır. Bu değer altındaki ölçümler arteriyel yetmezlik olarak değerlendirilmiştir.

Araştırma içi etik kurul onayı alınmıştır.

İstatisitksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin analizi SPSS versiyon 19.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda analiz edilecek değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. Grupların kendi içindeki ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. 3 grubun ortalmalarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

PTX-3 Ölçümü:

Pentraxin-3, Biocer marka ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Testin prensibi, kantitatif sandwich enzim immunoassay metoduna dayanıyordu. Streptavidin ile kaplı plate, PTX-3'e özgü biyotinize monoklonal antikora inkübe edildi. Plate yıkandıktan sonra ön işlemden geçirilmiş standartlar ve plazma örnekleri kuyulara eklendi. Mevcut PTX-3 biyotinize antikora bağlandı. Bağlanmayanlar yıkandıktan sonra PTX-3 için spesifik enzim-bağlı konjugat eklendi. Tekrar yıkamadan sonra substrat eklenerek PTX-3 konsantrasyonu ile orantılı renk değişimi oldu ve reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Rengin yoğunluğu 450 nm de ölçüldü. Absorbanslar PTX-3 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart PTX-3 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin PTX-3 konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı.

4.BULGULAR:

Araştırmaya 3 grup halinde toplam 45 kişi dahil edildi. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $63,8 \pm 7,0$ (min-max: 55-76), Grup 2'deki hastaların yaş ortalaması $62,0 \pm 7,1$ (min-max: 50-71), Kontrol grubunda ise $32,8 \pm 2,4$ 'dü (min-maks: 29-38).

Tablo 1: Araştırma gruplarının ortalama yaşı ve BMI değeri

	GRUP1	GRUP 2	GRUP 3
YAŞ (yıl)	63,8 (55-76)	62,0 (50-71)	32,8 (29-38)
BMI (kg/m²)	28,8 (24,4-34,6)	28,7 (22,4-36,0)	25,2 (22,6-29,1)

Tüm hastalarda (grup 1ve grup 2) vaskülojenik kökenli ED penil Doppler ultrasonografi ile doğrulandı ve PSV < 35 cm/sn'di.

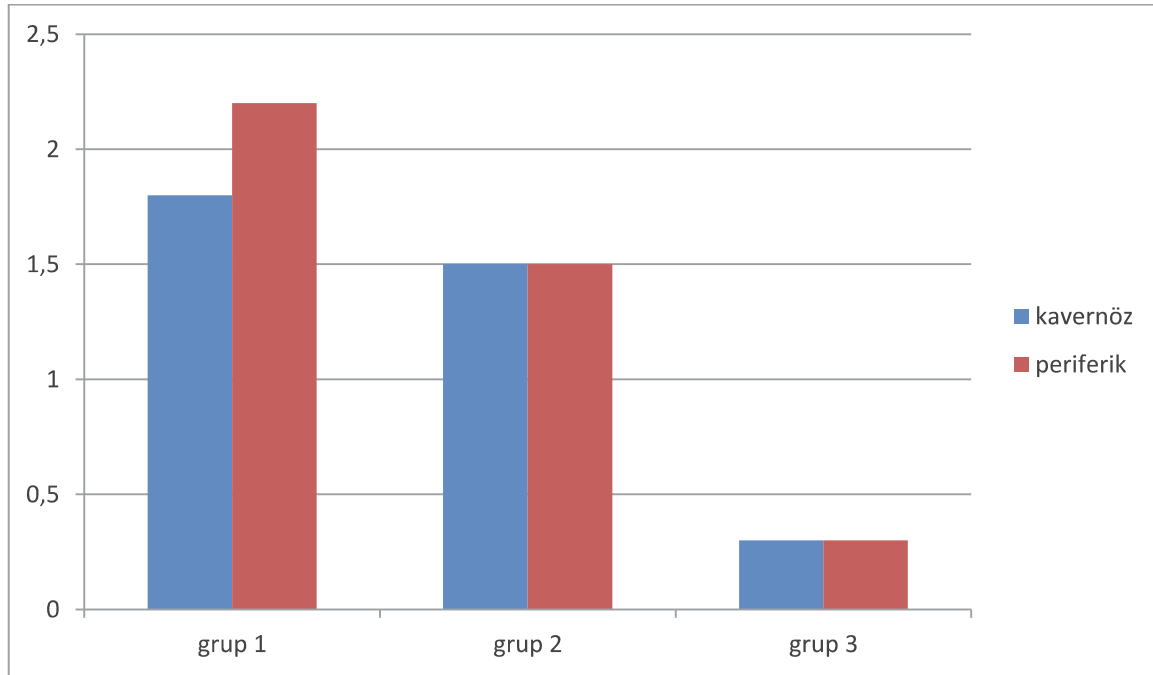
Grup 1'deki hastaların BMI'i $28,8 \pm 2,6$ (min-max: 24,4-34,6), Grup 2'deki hastaların BMI'i $28,7 \pm 3,3$ (min-max: 22,4-36), Kontrol grubunda ise $25,2 \pm 1,5$ 'dü (min-maks: 22,6-29,1).

Tüm hastalarda IIEF-5 testi 5-7 puan yani şiddetli ED var, kontrol grubunda ise 22-25 arasında yani ED yoktu.

Tablo 2: IIEF Skorları

	GRUP1	GRUP 2	GRUP 3
IIEF Skoru	5,6 (5-7)	5,7 (5-7)	24,1 (22-25)

Grafik 1: Tüm grupların kavernözal ve periferik kan PTX3 değeri ortalaması



Grup 1 ve 2 deki Kavarnöz ve periferik kan PTX3 değeri açısından fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,575$; $p=0,300$).

Tablo 3: Hasta Grupların PTX3 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
	Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma	
Kavernöz	1,8±2,9	1,4±2,3	0,575
Periferik	2,2±3,4	1,5±2,4	0,300

p: Mann Whitney U Testi

Tüm hasta grubundaki kavernöz ve periferik kan PTX3 değeri kontrol grubundan fazlaydı bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,009$).

Tablo 4: Hasta Gruplar ile Kontrol Grubunun PTX3 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tüm hasta grubu	Kontrol	
	Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma	p
Kavernöz	1,6±2,6	0,3±0,0	<0,001
Periferik	1,8±0,0	0,3±0,0	0,009

p: Mann Whitney U Testi

Grup 2 deki Kavernöz ve periferik kan PTX3 değeri kontrol grubundan fazlaydı bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,001$).

Tablo 5: Sadece ED si olan KAH olmayan Grup ile Kontrol Grubunun PTX3 Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup 2	Kontrol	
	Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma	p
Kavernöz	1,4±2,3	0,3±0,0	<0,001
Periferik	1,5±2,4	0,3±0,0	0,001

p: Mann Whitney U Testi

Grup 1'de kavernöz ve periferik kan PTX3 değeri açısından fark saptanmadı ($p = 1,000$).

Tablo 6: Grup 1'de kavernöz ve periferik kan PTX3 değeri

	Kavernöz	Periferik	p
Grup 1	Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma	
	1,8±2,9	2,2±3,4	1,000

Grup 2'de Kavarnöz ve periferik kan değeri açısından fark saptanmadı (p=0,061).

Tablo 7: Grup 2'de kavernöz ve periferik kan PTX3 değeri

	Kavernöz	Periferik	p
Grup 2	Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma	
	1,4±2,3	1,5±2,4	0,061

Tüm hastalarda normal ve obezlerin kavernöz ve periferik kan değeri açısından fark saptanmadı (sırasıyla p=0,416; p=0,226).

Tablo 8: Normal ve obez grupların kavernöz ve periferik kan PTX3 değeri karşılaştırması

	Normal	Obez	
	Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma	p
Kavernöz	2,1±3,1	0,5±0,2	0,416
Periferik	2,5±0,1	0,4±0,1	0,226

5.TARTIŞMA

Eretil disfonksiyon patofizyolojisinde vaskülojenik, nörojenik, anatomik, hormonal, ilaç ilişkili ve psikolojik etmenler rol oynar (37). Bu faktörlerden herhangi birinde oluşan bozukluk ED oluşması için yeterli iken genellikle olay multifaktöriyeldir. Vaskülojenik ED da penise gelen kan akımındaki değişiklikler kavernozaal arter yetersizliğine, geri dönen akımındaki değişiklikler de korporal veno-oklüzif problemlere sebep olur. Her iki durumda da temel rolü penis kanlanmasıda etkin olarak görev alan endotel ve endotel kaynaklı mediatörler sağlamaktadır. Sonuç olarak hastanın libidosu normal olsa da ereksiyon sağlanamamakta ya da yetersiz olmaktadır.

Son 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğu anlaşılmıştır (7, 8). Bu nedenle ED ile damar hastalıklarının endotel düzeyinde birbirleri ile ilişkili oldukları ileri sürülmektedir (11).

Yeni yapılan araştırmalar ateroskleroz ile sonuçlanan bu sürecin erken tanınmasını amaçlamaktadır. Bu amaçla kullanılan belirteçlerin en bilineni, bir akut faz proteini olan C-Reaktif Protein (CRP)'dir. CRP, karakteristik pentamerik bir yapıya sahip olan pentraksin protein ailesinin üyesidir. İnflamatuvar sürece yanıt olarak karaciğerde sentezlenir ve inflamasyonun spesifik olmayan göstergesidir (14,15). CRP nin spesifik bir belirteç olmaması, bu sürecin daha erken ve spesifik olarak tanınmasını amaçlayan yeni arayışlara sebep olmuştur. Bu nedenle yine bir pentraksin protein ailesi üyesi olan Pentraksin-3 (PTX3) incelenmiştir. PTX3, pentraksin ailesinin uzun pentraksinler grubunun ilk üyesidir. Vasküler endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde sentelenir. PTX3 kaynağı olan bu hücreler aterosklerozda doğrudan rolü olan yapılardır. Bu nedenle PTX3'ün ateroskleroz gelişimine daha özgü olduğu düşünülmektedir. (14,15).

Suliman ve arkadaşları PTX-3 ün endotel disfonksiyonu ve periferal hasar için bağımsız bir marker olduğunu belirtmiştir (50). Aynı şekilde Inoue ve arkadaşları plazma PTX-3 seviyesinin kolesterol yüksekliği, sigara içiciliği, HbA1c, cinsiyet ve obezite gibi KVH risk faktörlerinden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (51). Bizim çalışmamızda da obezite ile PTX-3 seviyeleri arasında ilişki saptanmadı.

PTX3 KAH tanısında son zamanlarda daha çok araştırılmış ve daha spesifik bir belirteç olarak ifade edilmeye başlanmıştır. Üstündağ ve arkadaşları göğüs

ağrısından 6 saat sonra PTX3 plazma seviyelerinin kardiyak tropinin değerinden daha spesifik olarak yükseldiğini belirttiler (53). Fibrizya ve arkadaşları PTX3 ü ateroskleroz, akut koroner sendrom ve periferik vasküler hastalıklar da dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir akut faz proteini olarak ortaya koymuşlardır (54).

Gerald ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları yayınlarında ED ve KAH ılığını aynı hastalığın farklı klinik görünümüleri olarak belirtmişlerdir (55).

Çalışmamızda 3 grup oluşturuldu. İlk gruba KAH olan ED olan; ikinci gruba KAH olmayan ED olan ve son gruba da her iki hastalığı da olmayan genç hastalar dahil edildi.

Grup 1 ve grup 2 nin kendi içinde kavernoal kan PTX3 değerleri ile periferik kan PTX3 değerleri arasında fark bulunmadı. Ancak grup 2 için istatistiksel olarak fark saptanmamasına karşın P değeri (0,061) anlamlı değere yakın bulundu. İnceleme grubumuzun küçük olması nedeniyle bu değer yeni ve daha geniş gruplu araştırmalarla anlam kazanabilir.

Periferik ve kavernoal kan PTX3 düzeyleri grup1+grup2 (hastalar) toplamında grup 3 ile karşılaştırıldığında hem periferik hem de kavernoal kan PTX3 değerleri yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum daha önce koroner anjiyografi ile kesin KAH tanısı almış hastalarda elde edilen ve normal grup ile karşılaştırılan sonuçlar ile uyumludur.

Sadece ED u olan ve KAH veya KAH eşdeğeri hastalığı olmayan grup 2 de hem periferik hem de kavernoal kan PTX3 değeri kontrol grubundan (grup 3) yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuç daha önce KAH ile ilişkili olarak çalışılan ve anlamlı bulunan sonuçların ED hastaları için de geçerli olduğunu göstermektedir. PTX3 değerleri periferik endotel disfonksiyonunda da yükselmektedir.

Grup 1 ve grup 2 tek tek değerlendirildiği zaman kavernoal kan PTX3 seviyesi ile periferik kan PTX3 seviyesi arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

6.SONUÇ:

PTX-3 endotel disfonksiyonunda daha önce bilinen biyokimyasal belirteçlerden daha spesifik olması nedeniyle vasküler kökenli ED hastalarının tanısında kullanılabilir. Daha geniş seriler ile sonuçların doğrulanması durumunda invazif ve göreceli olarak daha pahalı bir tetkik olan penil renkli Doppler ultrason öncesinde rutin kullanımda yerini alabilir.

Araştırma daha fazla katılımcı içeren gruplar ile ve vasküler nedenli ED dışında özellikle IIEF skoru düşük diğer hasta gruplarının eklenmesi ile geliştirilmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. NIH. Impotence. JAMA 1993; 270:83-90.
2. Montague DK, Barada JH, Belker AM, et al. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. The American Urological Association. J Urol 1996;156:2007-2011.
3. Laumann EO, Paik A, Rosen R:Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281: 537- 544.
4. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995; 1995:699-709.
5. Seth EL, Arnold M, George J, Christ. A review of erectile dysfunction. New insights and more questions. The J. Urology 1993; 149:1246-1255.
6. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU Int 2001; 87:838-845.
7. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
8. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol 1997; 80: 11- 16.
9. 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.
10. Ganz P. Erectile dysfunction: Pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. Am J Cardiol 1996; 96(suppl): 8M- 12M.
11. Dayan L, Greunwald I, Vardi Y, Jacob G. A new clinical method for the assessment of penile endothelial function using the flow mediated dilation with plethysmography technique. J Urol 2005; 173:1268-1272.
12. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? Cardiovasc Res 1999; 43:658-665.
13. Billups KL. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. International Journal of Impotence Research 2005; 17:19- 24.
14. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of Inflammation in Atherosclerosis. J Nucl Med 2007;48:1800–1815.
15. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty RM. In the Elderly, Interleukin-

6 Plasma Levels and the -174G>C Polymorphism Are Associated With the Development of Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2002; 22: 2066-2071.

16.Tanagho EA. Anatomy Of The Genitourinary Tract. In: McAnich EATAJW, ed. *Smith's General Urology*. California: Lange Med. Pub,2000; 10-11.

17.Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Organların Anatomik Ve Histolojik Yapısı. In: K. Anafarta, *Temel Üroloji*. Ankara: Güneş Kitapevi, 2011; 1-25.

18.Goldstein AM, Meehan JP, Morrow JW, Buckley PA, Rogers FA: The fibrous skeleton of the corpora cavernosa and its probable function in the mechanism of erection. *Br J Urol* 1985; 57: 574-578

19.Goldstein AM, Morrow JW, Meehan JP, Buckley PA, Rogers FA: Special microanatomical features surrounding the intracorpora cavernosa nerves and their probable function during erection. *J Uro* 1984; 132: 44-46.

20.Lue T F: Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp 1157-1179.

21.Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In Walsh PC, Retik BA, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp 89-130.

22.Benson GS, Boileau M: The penis: Sexual function and dysfunction. In Gillenwater JJ, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): *Adult and Pediatric Urology*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002, pp 1935-1936.

23.Halata Z, Munger BL: The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res* 1986; 371: 205-230.

24.Seth EL, Arnold M, George J, Christ. A review of erectile dysfunction. *New insights and more questions. The J. Urology* 1993; 149:1246-1255.

25.Lue TF. Hemodynamics Of Erection. In: E.A. Tanagho TFL, and R.D. McClure, ed. *Contemporary Management of Impotence and Infertility*. Baltimore: Willams&Wilkins, 1992; 28-38.

26.Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *J Urol* 1995; 153:1998-2003.

27.Kirkeby HJ, Forman A, Sorensen S, Andersson KE. Alpha-adrenoceptor function in isolated penile circumflex veins from potent and impotent men. *J Urol* 1989;

142:1369-1371.

- 28.**Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction and Priapism. Philadelphia: Saunders, 1998.
- 29.**Anderson KE, Wagner G: Physiology of erection. *Physiol Rev* 1995; 75:191-236.
- 30.** Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987 May;137(5):829-36
- 31.**Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 Jan;151(1):54-61.
- 32.**Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 2010 Jun;64(7):848-57.
- 33.**Batty GD, Li Q, Czernichow S, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: Prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 Nov;56(23):1908-13
- 34.** NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. *JAMA* 1993;270: 83-90.
- 35.**Akkus E, Kadioğlu A, Esen A, Doran Ş, Ergen A, Anafarta K, Hattat H, (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group) : Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: Population Based Study.*Eur Urol* 2002;41:298-304.
- 36.**Aytaç IA, McKinlay JB, Krane RJ: The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2005 and some possible policy consequences. *BJU Int*, 84: 50-56, 1999.
- 37.** Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):209-16
- 38.** Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995 Mar;45(3):498-502.
- 39.** Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, et al. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2002 Aug;168(2):615-20
- 40.**Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):279-88.

- 41.** Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004 Jul;1(1):6-23
- 42.** Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995 Nov;22(4):803-19.
- 43.** Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:337–66.
- 44.** Steel DM, Whitehead AS. The acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today.* 1994; 15: 81–8.
- 45.** Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, et al. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem.* 1997; 272: 32817–23.
- 46.** Vouret-Craviari V, Matteucci C, Peri G, Poli G, Introna M, Mantovani A. Expression of a long pentraxin, PTX3, by monocytes exposed to the mycobacterial cell wall component lipoarabinomannan. *Infect Immun.* 1997; 65: 1345–50.
- 47.** Polentarutti N, Picardi G, Basile A, Cenzuales S, Rivolta A, Matteucci C, et al. Interferon-gamma inhibits expression of the long pentraxin PTX3 in human monocytes. *Eur J Immunol.* 1998; 28: 496–501.
- 48.** Saygı S, Kırılmaz B, Tengiz İ, Önsel Türk U, Yıldız H, Tüzün N, Alioğlu E, Sönmez Tamer G, Ercan E. Long Pentraxin-3 Measured At Late Phase Associated With GRACE Risk Scores in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome and Coronary Stenting
- 50.** Suliman ME, Yilmaz MI, Carrero JJ, et al. Novel links between the long pentraxin 3, endothelial dysfunction, and albuminuria in early and advanced chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;3(4):976–985.
- 51.** K. Inoue, A. Sugiyama, P. C. Reid et al., “Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris,” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 27, no. 1, pp. 161–167, 2007.
- 52.** Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J. Pentraxin 3 (PTX 3): An Endogenous Modulator of the Inflammatory Response. *Mediators of Inflammation.*

2012;2012:920517

53.Ustündağ M, Orak M, Güloğlu C, Sayhan MB, Alyan O, Kale E. Comparative diagnostic accuracy of serum levels of neutrophil activating peptide-2 and pentraxin-3 versus troponin-I in acute coronary syndrome.*Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11:588–594

54.Bonacina F, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Long Pentraxin 3: Experimental and Clinical Relevance in Cardiovascular Diseases. *Mediators of Inflammation.* 2013;2013:725102

55. Brock G. Diagnosing erectile dysfunction could save your patient's life.*Canadian Urological Association Journal.* 2014;8(7-8 Suppl 5):S151-S152.