



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**EREKTİL DİSFONKSİYON HASTALARINDA KAROTİS-  
FEMORAL VE KAROTİS-KAVERNOZAL NABİZ DALGA  
HIZLARI İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**DR. BURAK BEŞİR BULUT**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. SEFA RESİM**

**KAHRAMANMARAŞ 2015**



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**EREKTİL DİSFONKSİYON HASTALARINDA KAROTİS-  
FEMORAL VE KAROTİS-KAVERNOZAL NABİZ DALGA  
HIZLARI İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. BURAK BEŞİR BULUT**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. SEFA RESİM**

**KAHRAMANMARAŞ 2015**

## K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

**Arş. Gör. Dr. Burak Beşir BULUT** tarafından hazırlanan '**Eretil Disfonksiyon Hastalarında Karotis-Femoral Ve Karotis-Kavernozal Nabız Dalga Hızları İlişkisi**' adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Sefa RESİM

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy ..... ile Tıp Fakültesi **Üroloji Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak .../.../..... tarihinde kabul edilmiştir.

### Tez Değerlendirme Jüri

Tutanağı:

İmza

Başkan Prof. Dr. Sefa RESİM	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı	
Üye Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı	
Üye Prof. Dr. Faruk YAĞCI	Gaziantep Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : ... / ... / 2015

**DEKAN V.**

Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin başlangıcı ile dahil olduğum KSÜ Üroloji ailesinin bir ferdi olarak bu zorlu eğitim sürecim boyunca bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda danışmanlık yapan, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım hocam Sayın Prof. Dr. Sefa RESİM'e,

Çağdaş ve yenilikçi bilimsel yaklaşımını bizlere aktaran, teorik bilgilerimizin pratiğe dönüşmesinde büyük katkısı olan Sayın Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT'a,

En zorlu anlarda biz asistanların yanında olarak özgüvenimizi kazanmamıza destek olan Sayın Doç. Dr. Bülent ALTUNOLUK'a,

Asistanlığı boyunca abi kardeş ilişkisi ile çalıştığımız ve bilgilerini bize aktarmaya devam eden Sayın Yrd. Doç. Dr. Erkan EFE'ye,

Tezimin planlanmasında ve yazımında büyük emeği olan Sayın Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN'a,

Tezimi değerlendirerek uzmanlığa attığım adımda katkısını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Faruk YAĞCI'ya,

Bu zorlu yılların bana kazandırdığı, tanımanın ve birlikte çalışmanın benim için şans olduğu sevgili dostum Dr. Mustafa Remzi BAHAR'a, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Nazım Abdülkadir KANKILIÇ'a, Dr. Eyüp KOLUŞ'a ve Dr. Önder MALKOÇ'a, tüm hemşire, sekreter, personel ve teknisyen arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında sevgi ve desteklerini hissettiğim canım aileme,

Ve en zor zamanlarımda yanımda olan, tarifsiz fedakarlıklar göstererek her zaman beni destekleyen, en büyük mutlulukları paylaştığımız biricik eşime, ailemize en son katılıp sevgimizden en büyük payı alan neşe kaynağımız oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak Beşir BULUT

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar DİZİNİ .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VII
ÖZET .....	IX
ABSTRACT .....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
1.1. Ereksiyon Fizyolojisi .....	1
1.2. Ateroskleroz Fizyopatolojisi .....	3
1.3. Ateroskleroz Değerlendirme Parametreleri .....	4
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Penis .....	5
2.1.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi .....	5
2.1.1.1. Penis Derisi .....	6
2.1.1.2. Yüzeyel Tabaka .....	6
2.1.1.3. Tela Subfasialis .....	7
2.1.1.4. Buck Fasyası .....	7
2.1.1.5. Tunika Albuginea .....	7
2.1.2. Penisin Kan Akımı .....	7
2.1.2.1. Arteriyel Dolaşım .....	7
2.1.2.1.1. Dorsal Arter .....	8
2.1.2.1.2. Kavernözal Arter .....	8
2.1.2.1.3. Bulboüretal Arter .....	9
2.1.2.2. Venöz Dolaşım .....	9
2.1.3. Penisin İnnervasyonu .....	9
2.2. Ereksiyon .....	10
2.2.1. Refleks Ereksiyonlar .....	10
2.2.2. Noktürnal Ereksiyonlar .....	10
2.2.3. Psikojenik Ereksiyonlar .....	11
2.2.4. Ereksiyon Fizyolojisi .....	11
2.2.5. İstirahat (Flaccid) fazı .....	11

2.2.5.1. Latent faz .....	12
2.2.5.2. Tümesans fazı .....	12
2.2.5.3. Tam ereksiyon fazı .....	12
2.2.5.4. Rijid ereksiyon fazı.....	12
2.2.5.5. Detümesans fazı.....	13
2.2.6. Ereksiyonun Nörofizyolojisi .....	13
2.2.6.1. Santral .....	13
2.2.6.2. Periferik .....	13
2.3. Erektıl Disfonksiyon .....	16
2.3.1. Erektıl Disfonksiyonun Tanımı.....	16
2.3.2. Erektıl Disfonksiyona Tarihsel Yaklaşım.....	17
2.3.3. Prevalans .....	17
2.3.4. Erektıl Disfonksiyonun sınıflaması.....	18
2.3.4.1. Organik ED.....	18
2.3.4.2. Psikojenik ED.....	18
2.3.4.3. Karma (organik/psikojenik) ED .....	19
2.3.5. Erektıl Disfonksiyon İçin Risk Faktörleri.....	19
2.3.5.1. Yaşlanma .....	19
2.3.5.2. Kronik Hastalıklar .....	19
2.3.5.3. Hipertansiyon .....	19
2.3.5.4. Diyabetes Mellitus.....	20
2.3.5.5. Kronik Renal Yetmezlik.....	21
2.3.5.6. Nörolojik Hastalıklar .....	21
2.3.5.7. Hormonal Nedenler .....	21
2.3.5.8. Diğer Kronik Hastalıklar .....	21
2.3.5.9. Travma.....	21
2.3.5.10. Cerrahi Girişimler.....	22
2.3.5.11. İlaçlar .....	22
2.3.5.12. Sigara.....	22
2.3.5.13. Alkol .....	22
2.3.6. Erektıl Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki .....	22
2.3.7. Erektıl Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri .....	24
2.3.7.1. Temel Değerlendirme .....	24

2.3.7.1.1. Öykü .....	24
2.3.7.1.2. Fizik Muayene .....	26
2.3.7.1.3. Laboratuvar Tetkikleri.....	27
2.3.7.2. Özel Tanısal Testler.....	27
2.3.7.2.1. Noktürnal Penil Tümesans (NPT) Testi .....	27
2.3.7.2.2. CIS (İntrakavernözal Enjeksiyon + Stimülasyon Testi)...	28
2.3.7.2.3. Penil Doppler Ultrasonografi .....	29
2.3.7.2.4. Arteriografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernözometri veya Kavernözografi.....	30
2.3.7.2.5. Psikiyatrik Değerlendirme.....	30
2.3.7.2.6. Penil Anormallikler .....	30
2.3.8. Erektile Disfonksiyonun Tedavisi .....	30
2.3.8.1. Psiko-seksüel Danışmanlık.....	31
2.3.8.2. Medikal tedaviler.....	31
2.3.8.2.1. Oral ajanlar .....	31
2.3.8.2.2. İntraüretral tedaviler .....	34
2.3.8.2.3. İntrakavernözal enjeksiyon tedavileri.....	35
2.3.8.3. Vakum cihazları.....	36
2.3.8.4. Cerrahi Tedaviler.....	37
2.3.8.4.1. Venöz Kaçağın Düzeltilmesi.....	37
2.3.8.4.2. Arteriyel Revaskularizasyon .....	37
2.3.8.4.3. Penil Protez Yerleştirilmesi .....	38
2.4. Nabız Dalgası .....	38
2.4.1. Nabız Dalgası ve Fizyolojisi .....	38
2.4.2. Nabız Geçiş Zamanı.....	39
2.4.3. Nabız Dalga Hızı.....	39
3. GEREÇLER VE YÖNTEM .....	42
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇ .....	50
7. KAYNAKLAR .....	51

## TABLULAR DİZİNİ

<b><u>Tablolar</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Penisini oluşturan yapıların fonksiyonu .....	5
Tablo 2. Erektile fonksiyonun değerdendirilmesinde kullanılan, Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerdendirme Formunun içeriği. (International index of erectile function (IIEF-5)) .....	25
Tablo 3. IIEF-5 skoruna göre erektile disfonksiyonun derecelendirilmesi .....	26
Tablo 4. Arteriyel sertlik için risk faktörü taşımayan hastaların bulguları .....	45
Tablo 5. ASRF* (-) olan grup ile ASRF (+) olan grubun bulgularının karşılaştırılması	46



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekiller</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Penisini oluşturan anatomik yapılar (From Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;13:10-23.)	6
Şekil 2. Penisin arteriyel beslenmesi (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology) .....	8
Şekil 3. Penisin nöral inervasyonu ve vasküler yapısı (From Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy).....	9
Şekil 4. Penis düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması. Düz kasın gevşemesini sağlayan ikincil ulaklar olan cAMP ve cGMP, kendi protein kinazlarını aktive ederek, endoplazmik retikulumdan hücre içine kalsiyum salınımı, kalsiyum kanallarının kapanması, potasyum kanallarının açılmasını sağlayan proteinlerin fosforillenmesine neden olurlar. Hücre içi kalsiyumun azalması ile penis düz kas gevşer (Dean ve Lue 2005) .....	15
Şekil 5. Penis düz kası kasılmasının moleküler mekanizması. Sempatik sinirlerden salınan orepinefrin ve endotelden salınan endotelin ve PGF2 $\alpha$ , düz kas kasılması için gereken bir dizi yolun başlangıç basamağı olan hücre içi kalsiyumun artmasını sağlamak için, reseptörleri aktive ederler (Dean ve Lue 2005). .....	16
Şekil 6. Rigiscan cihazının kullanılması ve bu cihaz ile elde edilen NPT testi trasesi.....	28
Şekil 7. CIS testi enjeksiyon tekniği .....	29
Şekil 8. MUSE ile intraüretral alprostadil uygulaması .....	35
Şekil 9. Vakum ereksiyon cihazı (Encore standart manual vacuum erection device)....	37
Şekil 10. Doppler ultrason ölçümü ile eş zamanlı EKG kaydının kullanılarak NGZ'nin elde edilmesi (Calabia J, Torguet P, Garcia M, Garcia I, Martin N, Guasch B, Faur D, Vallés M. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior Method. Cardiovascular Ultrasound 2011;1: 9-13.).....	43

## KISALTMALAR LİSTESİ

ASRF	: Arteriyel sertlik risk faktörleri
ATP	: Adenozin trifosfat
AUA	: Amerikan Üroloji Derneği
cAMP	: Siklik adenozin mono-fosfat
ccPWV	: Carotid – cavernosal pulse wave velocity
cfPWV	: Carotid – femoral pulse wave velocity
cGMP	: Siklik guenozin mono-fosfat
CIS	: İntrakavernoz enjeksiyon ve stimülasyon
DIKK	: Dinamik infüzyon kavernözometri veya kavernözografi
DM	: Diyabetes mellitus
ED	: Erektile disfonksiyon
EDH	: End diyastolik hız
EDV	: End diastolic velocity
EKG	: Elektrokardiyografi
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ET-1	: Endotelin-1
GTP	: Guenozin trifosfat
HT	: Hipertansiyon
IIEF	: Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme İndeksi
KAH	: Koroner arter hastalığı
kfNDH	: Karotis – femoral nabız dalga hızı
kkNDH	: Karotis – kavernozaal nabız dalga hızı
MÖ	: Milattan önce
MUSE	: Medicated urethral system for erection
NANK	: Nonadrenerjik nonkolinerjik
ND	: Nabız dalgası
NDH	: Nabız dalga hızı
NGZ	: Nabız geçiş zamanı
NO	: Nitrik oksit
NPT	: Noktürnal penil tımesans
PDE	: Fosfo diesteraz

PDUS	: Penil doppler ultrason
PGE-1	: Prostaglandin E-1
PGF2 $\alpha$	: Prostaglandin F2 $\alpha$
PPG	: Fotopletismografi
PSH	: Pik sistolik hız
PSV	: Peak systolic velocity
PWV	: Pulse wave velocity
REM	: Rapid eye movement
RI	: Resistif indeks
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SVH	: Serebrovasküler hastalık
US	: Ultrason
VIP	: Vazoaktif intestinal peptit

# EREKTİL DİSFONKSİYON HASTALARINDA KAROTİS-FEMORAL VE KAROTİS-KAVERNOZAL NABIZ DALGA HIZLARI İLİŞKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Burak Beşir BULUT

T.C KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Nisan 2015

## ÖZET

**Amaç:** Erektile disfonksiyon, sık görülen bir problemdir ve temel patolojinin endotelial disfonksiyon olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler olaylar için de temel patoloji aynıdır ve risk faktörleri de ortaktır. Nabız dalga hızı, arteriyel sertliği belirlemede altın standart olarak kullanılmaktadır ve kardiyovasküler olayları öngörmeye bağımsız bir değişkendir. Bu bilgiler doğrultusunda amacımız, erektil disfonksiyon hastalarında karotis- femoral nabız dalgası hızı ölçümü ve karotis-kavernozal nabız dalga hızı arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2013 - Ocak 2015 tarihleri arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji polikliniğine peniste sertleşme problemi ile başvuran hastalar arasından yapılan muayene ve tetkikler sonucunda, organik kökenli vaskülojenik ED olduğu düşünülen 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara intrakavernözal papaverin hidroklorid enjeksiyonu +stimulasyon ardından penil doppler ultrason (PDUS) yapıldı ve 10., 20. ve 30. dakikalarda kavernöz arter akım formları kaydedildi. PDUS yapılırken ultrason cihazı ile eş zamanlı olarak EKG kayıtları alındı ve karotis-femoral NDH (kfNDH) ve karotis-kavernozal NDH (kkNDH) ölçüldü.

**Bulgular:** Arteriyel sertlik için risk faktörü olmayan 48 hastanın (ortalama  $\pm$  standart sapma): yaşı  $49.0 \pm 13.5$  yıl, IIEF-5 skoru  $8.8 \pm 5.2$ , ED süresi  $49.0 \pm 58.0$  ay, kfNDH  $9.8 \pm 4.6$  m/s, kkNDH  $6.7 \pm 2.3$  m/s, PSH  $62.1 \pm 23.9$  cm/s, EDH  $7.2 \pm 5.5$  cm/s ve RI  $0.86 \pm 0.09$  olarak bulundu. Yaş ile kfNDH ve kkNDH arasında iyi derecede korelasyon tespit edildi ( $r = 0.689$ ,  $p < 0.001$  ve  $r = 0.659$ ,  $p < 0.001$ ). kfNDH ve

kkNDH arasında çok iyi derecede korelasyon olduğu görüldü ( $r = 0.720$ ,  $p < 0.001$ ). Ayrıca kkNDH ile PSH, EDH ve RI korele olarak bulundu ( $r = 0.335$ ,  $p = 0.020$ ;  $r = 0.597$ ,  $p < 0.001$  ve  $r = 0.590$ ,  $p < 0.001$  sırası ile). Arteriyel sertlik için risk faktörü olan 45 hasta ile karşılaştırıldığında yaş ( $p = 0.008$ ), kfNDH ( $p = 0.002$ ), kkNDH ( $p = 0.029$ ) ve PSH ( $p = 0.017$ ) arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

**Sonuç:** kkNDH'nin, erektil disfonksiyon hastalarında endotelyal disfonksiyonu göstermede güvenilir bir şekilde kullanılabilmesine inanmaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Erektile disfonksiyon, nabız dalga hızı, penil renkli doppler ultrason.

**ASSOCIATION AMONG CAROTID-FEMORAL AND CAROTID-  
CAVERNOSAL PULSE WAVE VELOCITY IN PATIENTS WITH ERECTIL  
DYSFUNCTION**

**(Specialisation Thesis)**

**Burak Beşir BULUT MD.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY**

**FACULTY OF MEDICINE**

**April 2015**

**ABSTRACT**

**Aim:** Erectile dysfunction is a common problem and it's well known that the main pathology is endothelial dysfunction in these condition as same in the cardiovascular events. Risk factors are identic for boths. Pulse wave velocity, the measure of arterial stiffness, has emerged as an important independent predictor of cardiovascular events. In this study, we investigate the association among carotid-femoral and carotid-cavernosal pulse wave velocity in patients with erectile dysfunction.

**Material and Methods:** A total of 93 patients that consult to andrology department because of ED between january 2013 and january 2015 that have vasculogenic erectile dysfunction included to study. Penile doppler ultrasonograhya (PDUS) was performed 10, 20 and 30 minutes after injection of papaverin hydrochloride to corpus cavernosum and flow rate of cavernosal artery recorded. Carotid-femoral pulse wave velocity and carotid-cavernosal pulse wave veolcity measured by doppler ultrasound with the simultaneously electrocardiogram.

**Results:** Findings for the 48 patients with negative risk factors for the arteriel stifness are (mean  $\pm$  standart deviation): age  $49.0 \pm 13.5$  year, IIEF-5 score  $8.8 \pm 5.2$ , ED time  $49.0 \pm 58.0$  month, cfPWV  $9.8 \pm 4.6$  m/s, ccPWV  $6.7 \pm 2.3$  m/s, PSV  $62.1 \pm 23.9$  cm/s, EDV  $7.2 \pm 5.5$  cm/s and RI  $0.86 \pm 0.09$ . There was good correlation between age and cfPWV and ccPWV ( $r = 0.689$ ,  $p < 0.001$  and  $r = 0.659$ ,  $p < 0.001$ ). cfPWV and ccPWV was strongly correlated ( $r = 0.720$ ,  $p < 0.001$ ). ccPWV was correlated with

PSV, EDV and RI ( $r = 0.335$ ,  $p = 0.020$ ;  $r = 0.597$ ,  $p < 0.001$  and  $r = 0.590$ ,  $p < 0.001$  respectively). When compared to 45 patients that have risk factors for arterial stiffness; age ( $p = 0.008$ ), cfPWV ( $p = 0.002$ ), ccPWV ( $p = 0.029$ ) and PSV ( $p = 0.017$ ) was statistically significant.

**Conclusion:** We believed that kkNDH can be used to reliably demonstrating the endothelial dysfunction in patients with erectile dysfunction.

**Key words:** Erectile dysfunction, pulse wave velocity, penile colour doppler ultrasound.

**Penis, onu kendi iradesi ile sertleştirmek veya küçültmek isteyen efendisinin emirlerine itaat etmez. Bunun yerine efendisi uykudayken kendi başına sertleşir. Penisin kendi aklının olduğu sylenmelidir.**

**Leonardo da Vinci**



## 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, kavernoözal) ve psikolojik nedenler bulunmaktadır (1, 4, 5).

Organik nedenler, ED vakalarının yaklaşık olarak %80'inden sorumludur ve penil arterlerin aterosklerotik hastalığı organik ED'ye yol açan 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 ortakdır (9, 10). Bu nedenle, ED ile damar hastalıklarının endotel düzeyinde birbirleri ile ilişkili oldukları ileri sürülmektedir (11). Endotel disfonksiyonu sonucunda endotelyal 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).

### 1.1. Ereksiyon Fizyolojisi

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. Penil kan akımının artmasına yol açan penil vasküler rezistans azalması, tüm penil ereksiyon tiplerinde primer hemodinamik olay olarak kabul edilir. Genel bir ifade ile ereksiyonun oluşumu, esas olarak iki olayın entegrasyonu ile sağlanır: 1. Arteriyel ve kavernoözal düz kas relaksasyonu ile sinüzoidlerdeki kan akımının artışı, ve 2. Kanla dolan sinüzoidlerle gerilmiş tunica albuginea arasında oblik olarak yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp, sinüzoidler içindeki kanın göllenmesi (5, 14, 15).

Eretil fizyoloji ve ED patogenezi üzerine yapılan araştırmalar, ED'nin öncelikle damarsal orijinli bir hastalık olduğunu kanıtlamaktadır. ED insidansı; DM, kalp-damar hastalıkları ve hiperkolesterolemi'de belirgin olarak artmaktadır (12, 16). Bu hasta gruplarında endotel fonksiyonel bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan

endotelial disfonksiyon, ED oluşumunda önemli rol oynamaktadır (17). Penil ereksiyon, bir seri olaylar zinciri neticesinde oluşmaktadır. Cinsel stimölasyon sonrası parasempatik sistem aktive olarak, periferik vasküler rezistans dűşmektedir. Ayrıca, kavernoözal arterler ve kavernoözal sinüsler genişler, kan akışı artar ve kavernoözal sinüsler kan ile dolar ve sonuç olarak, korpus kavernoözum içindeki basınç artarak penil ereksiyon gerçekteşmektedir (18). Tüm bu olaylar, nitrik oksit (NO) - siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı aracılığıyla olmaktadır (19). Penil ereksiyonda rol alan NO'nin 2 ana kaynağı bulunmaktadır; birincisi nonadrenerjiknonkolinerjik sinir sistemi, ikincisi penil arterler ve kavernoözal sinüsleri döşeyen endotel hücreleridir (13, 20, 21). NO, düz kas hücreleri içine diffüze olur ve guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin trifosfattan (GTP), cGMP oluşumunu arttırmaktadır (21, 22). cGMP, arteriyel ve kavernoözal düz kas hücrelerinde cGMP-spesifik protein kinazlar aracılığıyla hücre içine kalsiyumun girişini azaltarak düz kas hücrelerinin gevşemesini sağılamaktadır. Böylece, kavernoözal sinüsler kan ile dolar ve penil ereksiyon gerçekteşmektedir. Ortamdaki cGMP, fosfodiesteraz (PDE) enzimleri tarafından yıkılmaktadır. PDE enzimlerinin vücutta 11 adet izoenzimi bulunmaktadır (23). Korpus kavernoözum içindeki olaylardan fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) izoenzimi sorumludur (16, 24). ED tedavisinde kullanılmakta olan farmakolojik PDE-5 inhibitörleri ise cGMP yıkılımını azaltarak penil ereksiyonu arttırmaktadır. NO- cGMP yolağı; sistemik, koroner ve pulmoner arterlerin gevşemesinde de kritik öneme sahiptir (24). NO'nun, vazodilatasyon fonksiyonu dışında arteriyel endotel hücre fonksiyonu üzerinde bir çok anti-aterojenik fonksiyonları da bulunmaktadır. NO; vasküler lökosit adezyonunu, proinflamatuvar sitokin, kemokin ve lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. NO, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder ve intravasküler trombozu önler (25, 26). Endotel kaynaklı NO'nun biyolojik aktivitesinin kaybı neticesinde vazokonstriksiyon, trombozis, inflamasyon ve damar duvarında hücresel proliferasyon oluşmaktadır. NO kaybı ve endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde primer role sahiptir. Aterosklerozun en erken dönemlerinde NO kaybı izlenir. Bununla birlikte, NO kaybı, bilinen aterosjenik risk faktörleri olan dislipidemi, HT, DM, sigara kullanımı, yaş ve aile hikayesi ile de yakından ilişkilidir (25, 26). NO kaybı, en çok hemodinamik değışkenliğı fazla olduğı yerlerden başlamaktadır (örn. penil vasküler yatak ve kavernoözal sinüsler).

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 endotelial fonksiyonların değerlendirildiği çalışmalarda endotel fonksiyonlarının kötü olduğu gruplarda, endotel fonksiyonlarının korunduğu gruplara göre kardiyovasküler olayların sıklığının arttığı izlenmiştir (25, 26). Endotel, bilinen veya bilinmeyen ateroskleroz risk faktörlerinin hedefidir ve risk faktörlerinin barometresi olarak görev yapmaktadır (27).

Obezite, anormal yağ oranı nedeniyle vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin kalp damar hastalıkları ve ED ile ilişkisi birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Ek olarak, bel çevresi ile ifade edilen abdominal obezitenin endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (28).

Eretil disfonksiyonun, bugün için KAH (koroner arter hastalığı) kliniği oluşmadan, kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileriyle ortaya çıkan bir klinik belirteç ya da 'uyarı işareti' olduğu eldeki kanıtlarla söylenebilmektedir. Örnek olarak, koroner baypas operasyonuna giden erkeklerin %57'sinde ve akut miyokard infarktüsü geçiren erkeklerin %64'ünde daha önceden bir süre ED bulunduğu gösterilmiştir (24, 29). NO kaybı neticesinde ilk ortaya çıkacak tablo eretil disfonksiyonun gelişmesi olmaktadır, çünkü ereksiyon esnasında penil arterlerde ve kavernoöz sinüslerde fazla miktarda genişleme olmakta ve yaklaşık %80 oranında da olan bu genişlemeden NO sorumludur. Dolayısıyla, NO kaybı neticesinde bu genişleme azalmakta ve ED gelişebilmektedir. Bu nedenle ED, endotel disfonksiyonunun neticesinde gelişmektedir ve ateroskleroz ve onun komplikasyonlarının hassas bir habercisidir. Aterosklerozun koroner, periferik ve karotis arterini etkileyen diffüz bir süreç olduğu gerçeğinden yola çıkarak, kardiyovasküler olaylar oluşmadan, ateromatöz plak yükünün varlığının periferik arterlerden de belirlenebileceği düşünülmektedir (30).

## **1.2. Ateroskleroz Fizyopatolojisi**

Sol ventrikül miyokardının kontraksiyonu ve kanın çıkan aortaya ejeksiyonu, aortu dilate etmekte ve arteriyel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturmaktadır. Bu dalganın yayılım hızı, arteriyel sertliğin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır (NDH). Hız ne kadar yüksek ise arteriyel sertlik te (stiffness) o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti de (distensibilite) o kadar zayıftır. Esneklik (Distensibilite), belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim; Uyum (kompliyans) ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak

tanımlanmaktadır. Esneklik, elastikiyet (elastisite), distensibilitenin kantitatif ölçümüdür. Sertlik (stiffness) ise kompliyans ve distensibilite kavramlarına anlamca zıt nonspesifik bir kavramdır (30).

### **1.3. Ateroskleroz Değerlendirme Parametreleri**

Karotis-femoral nabız dalga hızı doppler ultrasonografi kullanılarak ölçülen bir parametredir ve arteriyel sertliğin bir göstergesi olarak yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastaları tanımlamada önemli rol oynamaktadır.

Nabız dalga hızı aorta boyunca belli bir aralıkla ayrılmış bir çift arter boyunca (femoral ve sağ ana karotid arterler) transkütanöz yerleştirilmiş iki ultrason veya basınca duyarlı iletme sistemleri kullanılarak nabız transit zamanı ve uzaklık ölçümlerinden hesaplanmaktadır: Nabız dalga hızı (m/s)=uzaklık (m)/ transit zamanı (s).

Arteriyel sertliğin ve bunun göstergesi olan NDH'nın, ED hastalarında anlamlı olarak farklı olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (29, 31, 32). Kavernözal arter çapının, koroner arter çapından küçük olması aterosklerotik sürecin peniste daha erken semptom verecek seviyeye gelmesine neden olmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında, erektil disfonksiyonun, koroner vasküler hastalığın erken bir formu olduğu ve bu hasta grubunda kardiyak komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerektiği görüşü yaygın şekilde kabul görmektedir (25, 29).

Bu tez çalışmasında, ED hastalarında karotis-femoral nabız dalga hızı ile birlikte karotis-kavernözal nabız dalga hızı da ölçülmüştür ve penil doppler ultrason ile değerlendirilen hastalarda bu parametreler ile aralarındaki korelasyon incelenmiştir. Bu sayede, ED hastalarında endotelial disfonksiyonu belirlemede ve kardiyovasküler olayları daha erken öngörmeye objektif değerler elde edilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

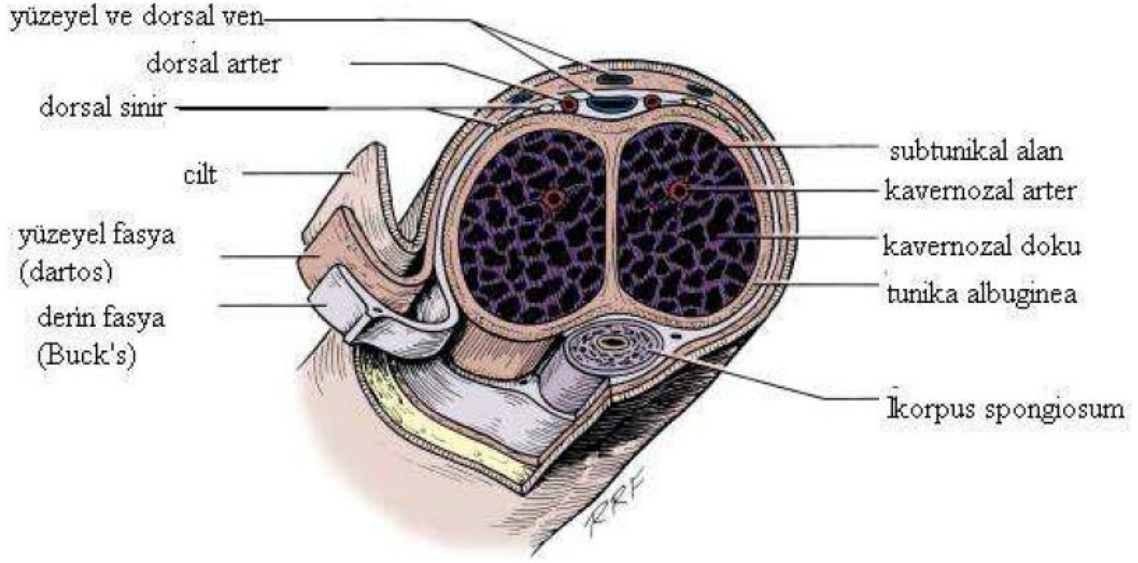
### 2.1. Penis

#### 2.1.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi

Penis, bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşan erektil bir organdır. Spongioz cisim, distalde glansı ve proksimalde bulbusu oluşturur. Kavernöz cisimler, distalde birbirine birleşik, proksimalde birbirinden ayrılarak iki krus halinde simfisis pubisin tuberositas iskisine yapışan bir çift süngerimsi silindir boru şeklindedir. Ligamentum suspnsorium, penisin simfisis pubise tutunmasını ve ilişki sırasında penisin dorsalinin sabitenmesini sağlar. Kruslar, ventralde iskiokavernöz kaslarla sarılıdır. Her bir korpus, elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin, içte sirküler dışta longitudinal liflerden oluşantunika albuginea ile örtülüdür (5, 28). Penisini oluşturan yapıların fonksiyonu Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Penisini oluşturan yapıların fonksiyonu

Korpus kavernözumlar	Korpus spongiozum ve glansı destekler
Tunica albuginea	Eretil dokuyu sarar ve korur, kavernöz cisimlerin sertliğini sağlar, venookluziv mekanizmaya katılır
Düz kas	Sinüzoidlere kan girişini ve çıkışını sağlar
İskiokavernöz kaslar	Ereksiyonu hızlandırmak için kanı distale pompalar. Rijit ereksiyon fazında ek penil sertlik sağlar
Bulbokavernöz kaslar	Semenin atılmasına yardımcı olur
Korpus spongiozum	Semenin üretradan atılmasına izin veren basınçta, dar bir boşluk sağlar
Glans	Penisin kadın organlarındaki etkisini azaltan bir yastık görevi görür



**Şekil 1.** Penisi oluşturan anatomik yapılar (From Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;13:10-23.)

Penisin tabakaları (Şekil 1);

- a) Penis derisi
- b) Yüzeysel tabaka
- c) Tela subfacialis
- d) Buck fasyası
- e) Tunica albuginea

#### **2.1.1.1. Penis Derisi**

Hareketli ve ereksiyona adapte olabilecek esnekliğe sahiptir. Derinin ince olması ve cilt altı yağ dokusunun bulunmaması, penis derisinin vücuda göre renginin daha koyu olmasına sebep olmaktadır (30, 31).

#### **2.1.1.2. Yüzeysel Tabaka**

Yüzeysel penil arter ve venleri içinde bulunduran, kasık ve perinedeki yüzeysel 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 (30, 31).

### **2.1.1.3. Tela Subfasialis**

Kavernözal arter, ven ve sinirin ekstrakorporal kısmını çevreleyen Dartos ve Colles fasyalarının altında penis bazalinde belirginleşen ince bir dokudur (30, 31).

### **2.1.1.4. 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 (30, 32).

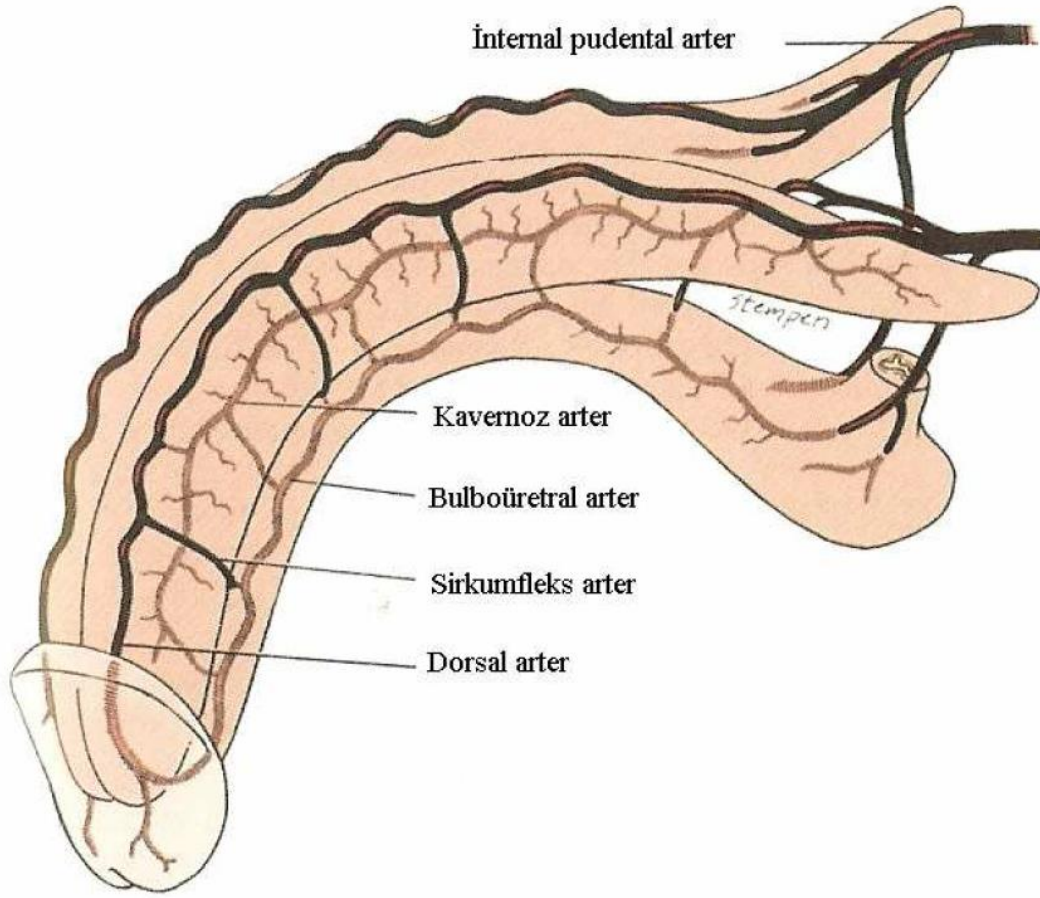
### **2.1.1.5. Tunika Albuginea**

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 (5, 30, 33).

## **2.1.2. Penisin Kan Akımı**

### **2.1.2.1. Arteriyel Dolaşım**

Penisin arteriyel kan akımı, internal iliak arterden çıkan internal pudental arter ile sağlanır (34, 35). Bununla birlikte eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden de aksesuar arterler gelebilmektedir (36). İnternal pudental arter, ürogenital diyafragmayı geçtikten sonra, Alcock kanalında perineal dalını verir ve penil arter adını alır. Penil arter, kısa bir seyir gösterdikten sonra bulboüretal, kavernözal ve dorsal olmak üzere üç adet uç dala ayrılmaktadır (Şekil 2).



**Şekil 2.** Penisin arteriyel beslenmesi (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walsh Urology)

#### **2.1.2.1.1. Dorsal Arter**

Penise girdikten sonra Buck fasyasının hemen altında distale doğru ilerler ve ereksiyon esnasında glans penisin dolgunlaşmasına yol açar. Glansa doğru ilerlerken spongiöz yapıya ve üretraya sirkumfleks dallarını verir. Penil fasyalar ve cilt, kısmen dorsal arter kısmen de eksternal pudental arter tarafından beslenmektedir (30, 34, 36).

#### **2.1.2.1.2. Kavernoöz Arter**

Ereksiyondan sorumlu ana arterdir. Tunica albugineayı delerek, kavernoöz ven ve sinirlerle beraber, krusların ikiye ayrıldığı yerden korpus kavernoözuma girer ve helisin arterler olarak adlandırılan çok sayıda kıvrıntılı, kas yapısı içeren, 150-300 mikron çaplı uç dallara ayrılır. Helisin arterler, doğrudan kavernoöz alana açılır ve rezistans arterler olarak görev yaparlar (30, 34, 36).

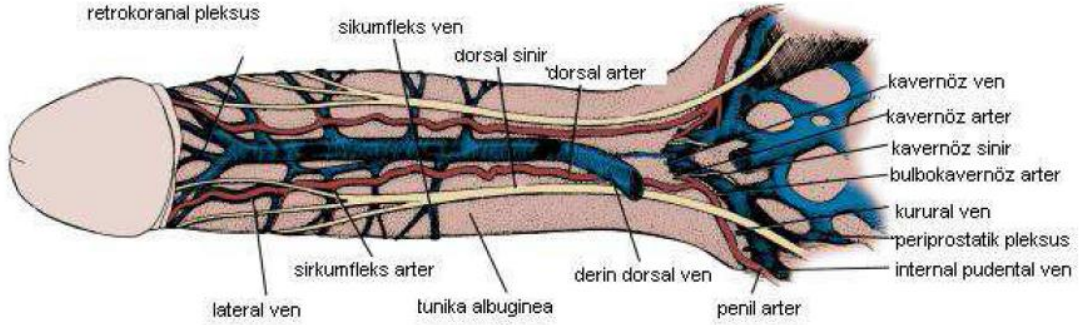


### 2.1.2.1.3. Bulboüretal Arter

Üretranın her iki yanında korpus spongiosumu posterolateralden delerek girer ve korpus spongiosum içinde longitudinal olarak uzanırlar. Trasesi boyunca korpus spongiosum, üretral doku, glans penis, cowper bezi ve proksimal üretral bulbusu besler (30, 34, 36).

### 2.1.2.2. Venöz Dolaşım

Penis; derin, orta ve yüzeysel sistemlerden oluşan zengin bir venöz drenaja sahiptir (37). Korpus kavernözünün periferik sinüzoidal boşlukları, tunika albuginea altında, venöz pleksusları oluşturmak üzere toplanan küçük venüller tarafından drene olur. Bu subtunikal pleksusların bir kısmı birleşir ve tunika albuginea boyunca ilerleyen kısa emisser venlere drene olur (38). Distalde emisser venler yoluyla drene olan kan; lateralde sirkümfleks venlere, dorsalde dorsal venlere ve ventralde ise üretral venlere drene olur. Bu venlerin çoğu, derin dorsal veni oluşturarak Santorini'nin vezikoprostatik pleksusuna ve internal pudental vene açılır (Şekil 3).



**Şekil 3.**Penisin nöral inervasyonu ve vasküler yapısı (From Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy)

### 2.1.3. Penisin İnnervasyonu

Penis, otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duyusal ve motor) sinirlerle inerve olmaktadır. Parasempatik pregangliyonik sinirler, 2. ve 4. sakral vertebradan çıkarak pelvik ve hipo gastrik pleksusa yayılır. Bu pleksus, pregangliyonik ve postgangliyonik liflerin penisedoğru iletilmesini sağlamaktadır. Kavernöz sinirin çıkış noktası ise pelvik pleksustur. Prostat kapsülüne kadar pelvik fasya boyunca ilerler ve prostatın postero-lateraline uzanır. Kavernöz sinir dalları membranöz üretranın distalinde süngersi cismin tunika albugineasını penetre eder ve pudental arter ve

kavernözal venler boyunca kavernöz cisimlerin kururasına girer. Ayrıca iki adet dalı penisin distal kısımlarını uyarmak üzere dorsal sinire doğru yayılır (Şekil 3).

Sempatik pregangliyonik lifler, 9. torasik ve 4. lomber vertebraların pregangliyonik nöronlarından köken almaktadır. Bu nöronlar, spinal kord seviyesinde sempatik zincir nöronları ile devam ederek süperior hipogastrik pleksusa yayılır. Bu pleksus, sağ ve sol hipogastrik sinirlere ayrılır ve bu uzantılardan biri daha sonra pelvik pleksus ile birleşir. Penis, glans ve diğer perineal ve inguinal alanlardaki duyusal reseptörlerden köken alan uyarılar dorsal penil sinirlerle taşınmaktadır. Bu sinir, diğer pelvisin sinirlerini de bünyesinde toplayarak internal pudental siniri oluşturur ve 2., 3. ve 4. sakral vertebranın dorsal köküne çıkar. Sonuç olarak, dorsal penil ve diğer duyusal sinirler sakral spinal korda pudental sinirle iletilmiş olur. 2., 3. ve 4. sakral vertebradan çıkan penisin motor innervasyonu, bulbokavernöz ve iskiyokavernöz kaslara sakral ve pudental sinirlerle iletilir. İskiokavernöz kas kontraksiyonu ile rijit ereksiyon safhasında kavernöz cisim baskılanarak sıkışırken bulbokavernöz kas ise ritmik kontraksiyon ile ejakülasyon esnasında semenin atılmasını sağlamaktadır (35, 36).

## **2.2. Ereksiyon**

İnsanlarda oluşan ereksiyon fonksiyonel olarak üç farklı tipe ayrılmaktadır: refleks, psikojenik ve noktürnal. Bu üç tip ereksiyonda rol alan sinirsel mekanizmaların farklı olduğu varsayılmıştır (18, 37).

### **2.2.1. Refleks Ereksiyonlar**

Penisin dokunma ile uyarılmasıyla ereksiyon oluşturulabilir. Sakral spinal segment, spinal sinir kökleri, pelvik sinirler, pudental ve kavernöz sinir hasarında erektil yanıt ortadan kalkmaktadır. Tüm bu bulgular, afferent lifleri; penisin dorsal siniri ve pudental sinir, efferent lifleri ise sakral parasempatikler içinde seyreden bir sakral spinal refleksin varlığını düşündürmektedir (18, 37).

### **2.2.2. 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 ED tanısına yol açtığı kabul

edilmesine karşın her iki ereksiyon tipini düzenleyen mekanizmaların farklılık göstermesi durumunda bunun doğru olması gerekmemektedir (18, 37).

### **2.2.3. Psikojenik Ereksiyonlar**

Erotik uyarılar ereksiyonlara yol açabilmektedir. Bu uyarılar; görsel, koku veya düş gücüne (hayal) ilişkin olabilmektedir. Bu yolla oluşan ereksiyon mekanizmalarının parasempatik ve sempatik nöral yolları ilgilendirdiği düşünülmektedir. Genç erkeklerde psikojenik ereksiyonlar sık görülmesine karşın yaşla birlikte azalmaktadır. Erotik görsel veya düşsel uyarılar dokunma ile oluşturulan uyarılara verilen yanıtları (ve tersi) iyileştirdiğine göre, refleks ve psikojenik ereksiyonlar arasında bir sinerjizm olduğu açıkça görülebilmektedir (37, 39).

### **2.2.4. Ereksiyon Fizyolojisi**

Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunica albugineanın koordine çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir psikonörovasküler olaydır (15, 18, 35).

Ereksiyonda penil erektil doku, özellikle kavernözal düz kas ve arteriyoler-arteriyel duvar düz kasları anahtar rol oynar. Flask halde beslenme amaçlı düşük oranda arteriyel akıma izin verecek şekilde, bu düz kaslar sürekli kontraksiyondadır. Bu düz kasların gevşemesi ile sinüzoidlere akımı artar. Kanla dolan sinüzoidler emisser venlere baskı yaparak venöz dönüşü engeller ve kanın sinüzoidler içerisinde göllenmesi sağlanır. Bu iki olayın uyumlu şekilde çalışması ereksiyonun temel hemodinamik fonksiyonunu oluşturmaktadır (5, 15, 18). Bu temelden yola çıkılarak penil ereksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler altı fazda ele alınabilir:

### **2.2.5. İstirahat (Flaccid) fazı**

İnsan korpus kavernözumunda sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin, düz kas tonusunun ayarlanmasında rol oynayan ana nörotransmitter'dir (33, 40, 41). Detümesans ve penisin istirahat hali, büyük oranda sempatik sinir terminallerinden salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu oluşmaktadır. Noradrenalin ile artan düz kas tonusu, penis kan akımının düşük düzeylerde kalmasına yol açmaktadır. Noradrenalinin etkisine başlıca postsinaptik yerleşimli alfa-1 reseptörleri aracılık etmekle birlikte, alfa-2 reseptörlerinin de katkısı olduğu bilinmektedir (42). Sempatik deşarj ile düz kaslar tonik olarak

kontrakte olarak yalnızca penil beslenme amaçlı arteriyel akıma izin vermektedir. B mod ve Doppler ultrasonografik incelemelerde, bu evrede kavernözal arter çapı ortalama 0,05 cm ve kavernöz arter maksimum kan akım hızı 15 cm/sn veya daha az düzeydedir.

#### **2.2.5.1. Latent faz**

Cinsel uyarı ile kavernöz sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olmaktadır. Cinsel uyarıların penisi besleyen arter ve kavernözal düz kaslardaki reseptörlere ulaşması, ereksiyon mekanizmasını tetiklemektedir. Hem diastolik hem de sistolik fazda arter ve arteriyollerin dilatasyonu ile kavernöz arter kan akımı artmaya başlar. 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 azaltmaktadır. İntrakavernözal basınç yaklaşık olarak 100 mmHg'ya kadar yükselmektedir. Bununla birlikte, en yüksek kavernöz arteriyel kan akım hızı bu fazda görülmektedir. Kavernöz arter çapı bu fazda iki katına çıkar ve 0,1 cm'ye ulaşır. Doppler ultrasonografik değerlendirmede bu fazda kavernözal arterde maksimum sistolik akım hızı 30 cm/sn ve üzerinde ölçülür (15, 33).

#### **2.2.5.2. Tümesans fazı**

Tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernözal basınç artmaya devam etmektedir (43). Penis, hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana kadar uzamaya devam eder. İntrakavernözal basınç, diastolik basıncı aştıktan sonra sistolik fazda akım devam eder ve diastolik ters akım izlenir.

#### **2.2.5.3. Tam ereksiyon fazı**

Bu fazda, intrakavernözal basınç artarak sistolik basınca yaklaşmaktadır. Pudental arterdeki kan akımı, tümesans fazdakinden daha az, fakat istirahat fazındakinden daha fazladır. Papaverin ile elde edilen ereksiyonlarda yapılan doppler ultrasonografik incelemede, latent ve tümesans fazlarıyla karşılaştırıldığında, kan akımının azaldığı ve istirahat fazına göre biraz daha fazla olmakla birlikte, arter çapının küçüldüğü görülür. Venöz akımın arteriyel akıma eşit olması nedeniyle penil volüm ve basınç sabit kalmaktadır (15, 43).

#### **2.2.5.4. Rijid ereksiyon fazı**

Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernöz kasta oluşan istemli kasılma sonucunda kavernöz cisim içindeki basınç, sistolik basınçtan daha yüksek

değerlere ulaşır. Bu faz sadece masturbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülmektedir. İskiokavernözal kasın kasılmasıyla penis simfizis pubise doğru sıkıştırılmaktadır ve internal pudental arterde akım sifıra yakındır. Bu esnada kavernöz arterde akım ölçülemez. Kasların yorulmaları nedeniyle bu fazın bir kaç dakikadan uzun sürmemesi iskemiye engellemektedir (15, 43).

#### **2.2.5.5. Detümesans fazı**

Başlangıç detümesansı, yavaş detümesans ve hızlı detümesans olmak üzere üç aşamada gelişmektedir.

**Başlangıç detümesansı :** Ejakülasyon veya cinsel uyarının bitmesinden sonra istirahat fazındaki gibi kavernözal 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-okluziv mekanizma hala aktiftir.

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

**Hızlı detümesans :** İntrakavernözal basınç hızla düşer ve veno-okluziv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis yeniden flask hale döner (15, 18).

#### **2.2.6. Ereksiyonun Nörofizyolojisi**

##### **2.2.6.1. Santral**

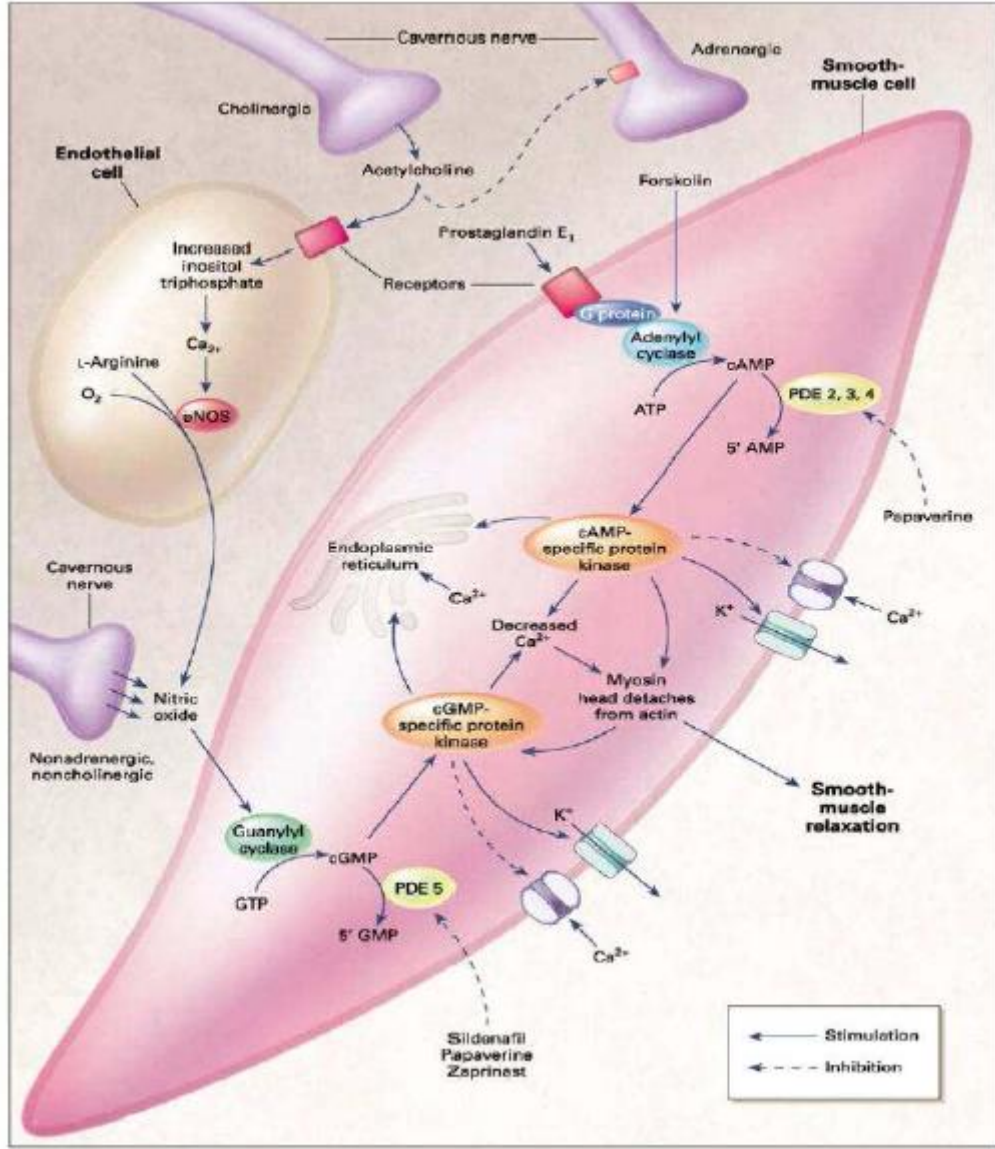
Cinsel kontrol merkezi, diensefalonda yer alan medial preoptik-anterior hipotalamik bölge ve dorsal hipotalamik bölge'dir (44, 45). Bu bölgeler cinsel motivasyon, davranış ve performansın ana projektıl bölgeleridir (30). Bu bölgelerden kalkan uyarı, medulla spinalisteki majör periferal kontrolün yapıldığı parasempatik merkeze (S2-4 bölgesine), buradan da pudental sinir ve nevri erigentes aracılığıyla genital bölgeye ulaşır (46).

##### **2.2.6.2. Periferik**

Asetilkolin, ganglionik ileti (nikotirik reseptörler aracılığıyla) ve vasküler düz kas gevşemesi (muskarinik reseptörler aracılığıyla) için gereklidir (47). İnsan kavernöz

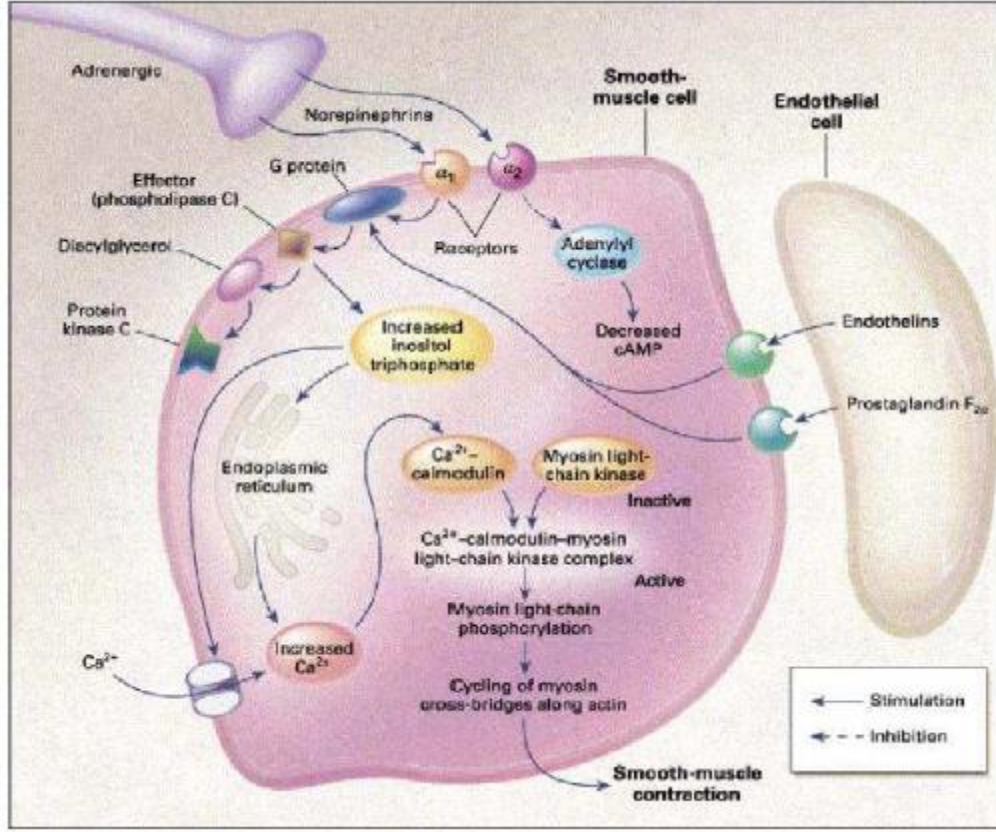
düz kasında ve penil arter çevresinde kolinerjik reseptörlerin varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Asetilkolin, ereksiyon sırasında endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak, dolaylı yolla da düz kasların gevşemesine yol açar (48). Nitrik oksit, vasküler endoteliumda NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (49).

Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin trifosfatı (GTP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür (50, 51). Oluşan cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır. Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E1 de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek, adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturur. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A' yı aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşer (18, 52). Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernoözal düz kaslar ve intrakavernoözal damarlar gevşer. Buna bağlı olarak kavernoözal düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernoözal sinüzoidlere kan dolmaya başlar ve ereksiyon oluşur (Şekil 4).



**Şekil 4.** Penis düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması. Düz kasın gevşemesini sağlayan ikincil ulaklar olan cAMP ve cGMP, kendi protein kinazlarını aktive ederek, endoplazmik retikulumdan hücre içine kalsiyum salınımı, kalsiyum kanallarının kapanması, potasyum kanallarının açılmasını sağlayan proteinlerin fosforillenmesine neden olurlar. Hücre içi kalsiyumun azalması ile penil düz kas gevşer (Dean ve Lue 2005).

Buna karşın detümesans fazında adrenerjik aktivite (alfa reseptörler) ve endotelin-1, (ET-1) düz kas tonusunu artırır. Sinüzoidal düz kas kontraksiyonu ile birlikte sinüzoidler boşalır (Şekil 5).



**Şekil 5.** Penis düz kası kasılmasının moleküler mekanizması. Sempatik sinirlerden salınan orepinefrin ve endotelden salınan endotelin ve  $PGF_{2\alpha}$ , düz kas kasılması için gereken bir dizi yolun başlangıç basamağı olan hücre içi kalsiyumun artmasını sağlamak için, reseptörleri aktive ederler (Dean ve Lue 2005).

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

## 2.3. Erektile Disfonksiyon

### 2.3.1. Erektile Disfonksiyonun Tanımı

Erektile disfonksiyon, cinsel aktivite için yeterli ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır (1, 2). ED, yapı olarak iyi huylu bir rahatsızlık olmakla birlikte, fiziksel ve psikososyal sağlık üzerinde derin etkiler bırakmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (53, 54).



ED; erkeğin mutluluğunu, kendine saygısını, toplumsal ilişkilerini zedeleyen ve ciddi psikolojik sorunlar oluşturabilen bir patolojidir.

### **2.3.2. Eretil Disfonksiyona Tarihsel Yaklaşım**

Antik çağlardan beri erkeklik, "güçlü adam" sembolü olarak düşünülen tam bir ereksiyon kapasitesi ile tanımlanmıştır. Erkek cinsel disfonksiyonu, tarih boyunca kültürel, dinsel ve hukuksal sorunlarla iç içe olmuştur. Tarihte, ilk ED tanımı MÖ 2000 yıllarında Mısır papirüslerinde geçmektedir. Bu yazıtlarda ED, doğal (cinsel aktivite yeteneği olmayan erkek) ve doğaüstü (şeytanın büyü ve tılsımları sonucu ortaya çıkan) sebeplere bağlı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Daha sonraki dönemlerde Hipokrat, zengin İskit halkında ata binme nedeni ile eretil disfonksiyon geliştiğini, ata binemeyen fakir halkta böyle bir yakınmanın görülmediğini yazmıştır. Aristo, penis ereksiyonunun ruhunu ve enerjisini 3 sinirin sağladığını ve ereksiyonunu penisin içine hava dolması ile gerçekleştiğini söylemiştir (38, 55). Leonardo da Vinci'nin ölüm cezası nedeniyle asılan erkeklerin erekte penisleri içinde normalden fazla kan olmasını gözlemlemesi sonucunda erekte penisin hava ile dolu olma teorisi yıkılmıştır. Ancak bu bilgi yirminci yüzyılın başlarına kadar gizli tutulmuştur (38, 55). İlk kez 1718 yılında Dionis, penil ereksiyonun sürmesinin, içindeki kanın penisin proksimal ucundaki kasların venler üzerine bası yaparak tutulması ile mümkün olduğunu ifade etmiştir (38, 55). Hammond tarafından 1883 yılında yazılan "Erkeklerde Cinsel İmpotans" adlı kitap ile cinsellik ilk kez bilimsel platformda konuşulmaya başlanmıştır (55).

### **2.3.3. Prevalans**

ED'nin prevalansını belirlemek güçtür. ED'nin yaşamı tehdit eden bir durum olmaması yanında toplumun kültürel yapısının özellikleri, hastaların ve sağlık görevlilerinin cinsel konuları konuşmadaki çekingenlikleri, bireylerin ED nedeniyle doktora başvurmaları önünde önemli engeller oluşturmaktadır. ED nedeniyle tedavi gören erkekler, etkilenen popülasyonun sadece küçük bir bölümünü oluşturmaktadır (4). ED, tüm dünyada 100 milyondan fazla erkeği ve cinsel partnerlerini etkileyen ciddi bir tıbbi sorundur. İyimser bir tahmine göre, tüm dünyada prevalans 10-20 milyon erkek civarındadır (1, 4). Danimarka'da 51 yaş üzerindeki 431 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, deneklerin %40'ının çeşitli oranlarda cinsel problemleri olduğu halde, ancak %5'inin bu problemleri nedeniyle doktora başvurduğu saptanmıştır (56).

Dünyanın değişik bölgelerinde yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda ED prevalansına ilişkin çeşitli tahminler elde edilmiştir (4, 57, 58). Ancak bir çalışmanın sonuçlarını başka bir çalışmanın sonuçları ile karşılaştırmak kolay değildir. Çünkü üzerinde çalışılan popülasyonların boyutları ve özellikleri, kullanılan ED tanımları ve çalışmanın yapıldığı yıllar birbirinden farklıdır. ED prevalansına ilişkin en kapsamlı ve güvenilir verileri Feldman ve arkadaşları tarafından 1987 ile 1989 yılları arasında yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması sağlamıştır. Çalışma sonucunda, Boston-Massachusetts bölgesinde rastgele seçilen 11 şehir ve kasabada, yaşları 40-70 arasında değişen 1290 erkekte uygulanan bir anket sonucunda ED prevalansı %52 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %9,6'sında ciddi ED; %25,2'sinde orta; %17,2'sinde ise hafif şiddette ED saptanmıştır (59).

#### **2.3.4. Erektile Disfonksiyonun sınıflaması**

En yalın biçimiyle ED, 3 grupta sınıflanmaktadır (1, 4).

##### **2.3.4.1. Organik ED**

Damarsal, sinirsel, hormonal veya kavernoözal anormallikler ya da lezyonlara bağlıdır. ED bulunan erkeklerin ortalama %78'inde psikojenik faktörlerle birlikte veya tek başına organik faktörler mevcuttur (18, 38). Organik ED, travma öyküsü yoksa, genellikle ilerleyen yaşa ve değişik hastalıklara bağlı olarak damar yatağının fonksiyonlarının bozulmasına bağlıdır (1, 4).

##### **2.3.4.2. Psikojenik ED**

Fiziksel bir hasar olmadan erektil mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağlıdır. Geçmişte ED şikayetleri ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunda, psikojenik faktörlerin ED nedeni olduğu düşünülmekteydi. Ancak, tanısal yöntemlerin gelişmesi ile birlikte hastaların yalnızca %10-30'unda nedenin psikojenik olduğu saptanmıştır (1, 18, 38). Psikojenik ED, daha çok genç hastalarda izlenmektedir. Etkilenen hastaların ancak %10'u 50 yaşın üzerindedir. Psikojenik ED nedenleri arasında şunlar sıralanabilmektedir: Performans anksiyetesi, başarısızlığı bekleme, eşler arasında çekiciliğin kaybı, eşler arasında iletişim bozukluğu, yetersiz cinsel bilgi (18, 38).

### **2.3.4.3. Karma (organik/psikojenik) ED**

Bazı hastalarda organik ve psikojenik ED birarada bulunmaktadır. Burada etken, kronik hastalıkların hem organik ED'ye neden olurken hem de hastalığın kendisinin ve eşlik eden ED'nin hastaya getirdiği anksiyete ve ruhsal çöküntüdür (18, 38).

### **2.3.5. Erektıl Disfonksiyon İçin Risk Faktörleri**

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için de bazı hazırlayıcı veya ED oluşmasını kolaylaştırıcı faktörler söz konusudur. Erkeklerin çoğunda ED için çok sayıda risk faktörü vardır ama bunlardan biri veya birkaçı baskın olabilmektedir (2). Organik ED'nin prevalansını etkileyen faktörlerin çoğu kronik hastalıklar, cerrahi, travma, ilaç tedavileri, sigara ve alkol kullanımı ile ilgilidir. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve böbrek yetmezliğinde, ED riski artmaktadır. Tüm bu hastalıklar ve koşullar endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (4).

#### **2.3.5.1. Yaşlanma**

Gelişmiş toplumlarda yaşam süresinin belirgin uzaması doğal olarak ED'nin görülme sıklığını da yükseltmektedir. ED prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ancak yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir (60). Sinir sisteminin doğal seyri nedeniyle yaşlanması bu kişilerde kimyasal ve fonksiyonel değişmelere sebep olmaktadır (61). Ayrıca yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fiziksel problemler de kişinin cinsel aktivitesi üzerine olumsuz etki yapmaktadır.

Massachusetts erkek yaşlanma çalışmasında 40 yaş grubundaki kişilerde komplet ED oranı %5,1 iken 70 yaşındaki kişilerde bu oran %15 olarak bildirilmiştir (59)

#### **2.3.5.2. Kronik Hastalıklar**

Hemen hemen tüm kronik hastalıklar, doğrudan sinir, damarsal veya hormonal sistemleri etkilemekte ya da sinüsoidal düz kaslarda mikroskobik düzeyde değişikliklere yol açmaktadır. Dolaylı olarak ise, hastanın psikososyal yapısını etkileyip anksiyete, stres ve depresyonunu arttırarak ED'ye neden olmaktadır (4).

#### **2.3.5.3. Hipertansiyon**

Gerek hipertansiyonda oluşan patofizyolojik değişikliklerin, gerekse tedavi amacıyla alınan antihipertansiflerin çeşitli mekanizmalarla hastanın erektil fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların, libido azalması, prolaktin

yükselmesi veya santral sinir sistemi depresyonu yaparak ED'ye yol açtıkları düşünülmektedir (38). Bazı araştırmacılar, ED'li olgularda arteriyel fonksiyon ve intima media kalınlıkları ölçümü ile endojen eNOS inhibitörü olan asimetrik dimetil argininin yüksek düzeyde bulunmasının endotelial disfonksiyonun potansiyel markeri olabileceğini öne sürmüştür (62). Anti hipertansif ajanlardan tiazid diüretikler, non-selektif  $\beta$ -adrenerjik blokerler ve spironolakton'un erektil fonksiyon üzerine negatif etkileri belirgindir (10, 61). Penis dokudaki adrenerjik reseptörlerin ancak %10 kadarı  $\beta$ -adrenerjik'tir ve bu reseptörler relaksasyona katkı sağlar (42). Bu etkinin non-selektif  $\beta$  blokerler ile  $\beta$ -2 reseptörler üzerinden zayıfladığı invitro olarak gösterilmiştir. Spironolakton, progesteron ve androjen reseptörlerine orta derecede afinite gösteren bir mineralokortikoid reseptör blokeridir ve androjen reseptör blokajı sonucu erektil fonksiyonu bozmaktadır (10, 61).

#### **2.3.5.4. Diyabetes Mellitus**

Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda ED oranı %35-75 arasında bildirilmektedir (58, 63, 64). Etiyolojisi multi-faktöriyeldir (58, 63, 65, 66). Damarsal, nörolojik ve farmakolojik faktörler ED oluşmasına neden olabilmektedir (67). ED'li hastalarda, ED'sizlere göre periferal nöropati, mikroanjiopati ve arteriyel yetmezlik insidansı daha yüksektir (63, 64). Ayrıca, diyabetik hastalarda hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi ED'ye sebep olabilecek birçok eşlik eden hastalık da daha sık görülmektedir (66).

Diyabetik erkek hastalarda ED'nin patofizyolojisinde penis otonomik nöropatinin rolü olduğu birçok indirekt klinik gözlem ve laboratuvar çalışmasında gösterilmiştir. Diyabetik erkeklerde periferal nöropati varsa sıklıkla ED de gözlenmektedir (63). DM + periferal nöropatisi olan erkeklerde, periferal nöropatisi olmayan diyabetli erkeklere göre ED insidansı önemli ölçüde yüksektir (66, 68). Bununla beraber, ED, otonomik nöropatinin en sık karşılaşılan belirtilerinden biridir. Yapılan prospektif çalışmalar, ED'nin gelişiminde nöropatinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (63).

DM, kan şekerinin regülasyonuna ve süresine bağlı olarak artmış mikro ve makroanjiopati ile birlikte. DM ve sigara içimi, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi major aterosklerotik risk faktörlerinin birlikteliği bulunabilmekte ve endotel fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilmektedir (6, 69, 70). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu, non-diyabetik bireylere göre daha sık ve de daha erken dönemde

görülmektedir. Komplike olmamış diyabeti olan hastalarda, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda bile endotel bağımlı damar genişlemesinin tam olarak gerçekleşmediği gösterilmiştir (71, 72 ).

#### **2.3.5.5. Kronik Renal Yetmezlik**

Bu gruptaki hastalarda ED oranı % 40-60 olarak bildirilmiştir (72). ED, diyaliz öncesi veyadiyaliz başladıktan sonraki dönemde ortaya çıkabilmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliği bu hastalarda etken olarak düşünülmektedir (72).

#### **2.3.5.6. Nörolojik Hastalıklar**

Serebrovasküler olaylar, beyin ve spinal kord tümörleri, epilepsi, multipl skleroz, parkinson gibi hastalıklarda sıklıkla ED de görülmektedir. Serebrovasküler olaylar sonrası %86, multiple sklerozlu hastalarda %71 oranında ED görüldüğü bildirilmiştir (35).

#### **2.3.5.7. Hormonal Nedenler**

Tüm organik ED olguları içerisinde endokrinolojik nedenler %3-6'lık kısmı oluşturmaktadır (73). Hipertiroidizm, artmış prolaktin seviyesi ve hızlanan ateroskleroz da sekonder hipogonadizme neden olabilmektedir. Hipogonadizm, yaklaşık %10 erkekte ED'ye sebep olmaktadır (73).

#### **2.3.5.8. Diğer Kronik Hastalıklar**

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda ED oranı %50 olarak bildirilmektedir (74).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bildirilen oran ise %30'dur (75). Ayrıca beslenme bozukluğuna yol açan hastalıklar, lösemi, anemi ve diğer kronik hastalık süreçlerinde de ED görülebilmektedir (38).

#### **2.3.5.9. Travma**

Şiddetli pelvik travma geçiren erkeklerde, ED gelişme riski yüksektir. (76). Prostatik üretra rüptür onarımlarını takiben %54 oranında ED görülmeye devam etmektedir. ED sebebinin cerrahiden ziyade travmanın kendisi olduğu düşünülmektedir (76).

### **2.3.5.10. Cerrahi Girişimler**

Sinir sisteminde yaralanmaya yol açan ya da penisin kan akımını engelleyen cerrahi yaklaşımlar iatrojenik ED'ye sebep olmaktadır. Suprasakral spinal kord yaralanmalarında %5-8 oranında, sakral veya infrasakral lezyonlarda ise %60-80 oranında ED görülmektedir (77). Aorto-femoral by-pass sonrası %30'lara varan oranlarda ED olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (77). Sinir koruyucu radikal prostatektomilerden sonra %15-57 ve çift taraflı sinir korunmayanlarda %90-100 oranında ED bildirilmiştir (78, 79, 80). Transüretral prostat rezeksiyonu sonrası % 4-12 ve internal üretrotomi sonrası %2 hastada ED geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (38, 81).

### **2.3.5.11. İlaçlar**

İlaçlara bağlı ED insidansı %25 civarındadır. ED'ye neden olduğu bilinen ilaçlar arasında antihipertansifler, diüretikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, hormonal ilaçlar, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri bulunmaktadır (4, 38).

### **2.3.5.12. Sigara**

Sigara kullanımı ED için bir risk oluşturmaktadır. Sigara içme, endotelde oluşturduğu hasar nedeniyle düz kas relaksasyonunu inhibe etmektedir. ED, sigara içenlerde 2 kat daha fazlagörülmektedir (82).

### **2.3.5.13. Alkol**

Kullanım süresi ve miktarı ile değişmekle beraber uzun süreli kullanımının intrapenil sinir iletim mekanizmasına zarar verdiği düşünülmektedir (83). Ayrıca, alkol tüketimi sonucunda karaciğer yetmezliğine ikincil olarak artan östrojen düzeyi de ED riskini arttırmaktadır (73, 74).

## **2.3.6. Erektile Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki**

Erektile fizyoloji ve ED patogenezi üzerine yapılan araştırmalar, ED'nin öncelikle damarsal orijinli bir hastalık olduğunu kanıtlamaktadır. ED insidansı DM, kalp-damar hastalıkları ve hiperkolesterolemide belirgin olarak artmaktadır (12, 16). Bu hasta gruplarında endotelin fonksiyonel bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan endotelial disfonksiyon, ED oluşumunda önemli rol oynamaktadır (17). Damarların duvarını döşeyen endotel, nonadrenerjiknonkolinerjik vazodilatatör nörotransmitter olan NO'nun primer kaynağı olup damar duvarının fonksiyonunu düzenler. Endotel

disfonksiyonu, damar düz kasında kasılma ve gevseme yapan faktörler arasındaki dengenin bozulmasıdır. Bu denge üzerine çok sayıda faktör etki ediyor olmakla birlikte, endotel fonksiyon ve disfonksiyonunda anahtar rolü olan en önemli mediatör endotelyal NO'dur (84). Hücresele düzeyde endotelyal disfonksiyon, azalmış NO biyoaktivitesi ile sonuçlanır (85). NO sadece vazomotor tonusun kontrolüne katılmakla kalmayıp, vasküler hemostaz, nöronal ve immunolojik fonksiyonların düzenlenmesinde de görev alır. Endotel disfonksiyonu ve erektil disfonksiyonda anahtar patofizyoloji bozulmuş NO formasyonudur (9, 86). Azalmış vazodilatasyonla kendini gösteren endotelyal disfonksiyon ateroskleroz gelişimine öncülük eder.

Damar endoteli, arteriyel ve venöz sistem arasında yalnızca pasif bir bariyer olarak kalmayıp, aynı zamanda damar tonusunu ayarlama ve humoral, nöral ve mekanik uyarılara cevap olarak meydana gelen kan akımı değişimlerini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Bu görevleri, endotel altında bulunan kasılma ve gevseme yeteneğine sahip damarsal düz kaslar yolu ile yapmaktadır. Endotel; kimyasal, hormonal ve hemodinamik değişiklikler ile oluşan kan akımı artışı ve bunun sonucu damar çeperlerinde oluşan gerilmeye (shear stres) damar düz kaslarının tonusunu ayarlayan mediatörler salgılayarak yanıt verir. Endotelin lokal hemodinamik değişikliklere verdiği bu cevabın bozulması endotelyal disfonksiyon olarak tanımlanır (17). Aslında endotelyal disfonksiyon bozulmuş antikoagülasyon ve antiinflamatuvar aktivite, azalmış damar büyüme modülasyonu ve damarsal yeniden yapılanmanın bozulması gibi pek çok patolojik durumu da içermektedir. Buna rağmen literatürde endotelyal disfonksiyon terimi, NO bioaktivitesinin azalması sonucunda, endotele bağlı damar düz kası gevseme yeteneğinin azalması antitesini tanımlamak için kullanılmaktadır.

Penis, damarsal yapıdan zengin bir organ olup, penil ereksiyon büyük oranda damarsal bir olaydır. Kavernoöz cisimler, üzeri damar endoteli ile döseli birbiriyle bağlantılı düz kas ağından oluşur. Aynı zamanda endotel ve altındaki düz kas yapısı penil tūmesans sırasında kavernoöz cisimleri besleyen helisin arterlerde de bulunur. Penisin damarsal anatomisindeki patolojik değişimler ED'ye neden olmaktadır. Ereksiyonda cinsel uyarı ile birlikte NO yolu aktive olur ve hem penisin damarsal endotelinden hem de otonomik sinir uçlarından NO salınımı gerçekleşir. NO guanil siklazı aktive eder ve cGMP konsantrasyonunu artırır.

Artan cGMP penisin arteriyel düz kaslarında gevsemeye neden olarak penil kan akımının armasını sağlar. Ek olarak, cGMP trabeküler düz kasları da gevseterek sinüzoidlerin genişlemesine, penisin uzayıp genleşmesine ve subtunikal venüllerin basıya ugramasına neden olur. Net sonuç penil venöz drenajın tam tıkanması ve kanın kavernöz cisimler içinde hapsolmesidir (9, 86).

Düz kas gevsemesinde bir aracı olan NO, endotel fonksiyonu ve disfonksiyonunda en önemli mediatördür. Penil ereksiyon fizyolojisi ve patofizyolojisinde NO'ya bağlı düz kas gevsemesinin de önemli rolü kesinlik kazanmıştır. Bu nedenle azalmış NO oluşumunun hem endotelial disfonksiyonu hem de erektil disfonksiyonda anahtar mekanizma olduğu düşünülmektedir (9, 86).

### **2.3.7. Erektile Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri**

Son yıllarda teknolojiye ilerlemelerle birlikte ED tanı yöntemlerinde de bir artış olmuştur. ED değerlendirmesinde ilk ve en önemli basamaklar detaylı bir öykü ve fizik muayenedir. Doğru alınmış öykü ve detaylı bir fizik muayene, birçok gereksiz tetkikin yapılmasını ve zaman kaybını önleyebileceğinden oldukça önemlidir.

#### **2.3.7.1. Temel Değerlendirme**

##### **2.3.7.1.1. Öykü**

Erektile disfonksiyonlu bir hastaya, konunun hassasiyeti de dikkate alınarak daha fazla zaman ayrılması gereklidir. Sabah sertliğinin varlığı, sertleşmenin süresi ve kalitesi, ejakulasyon durumu, cinsel istek durumu sorgulanmalıdır. Kişinin özgeçmişinde ED'a neden olabilecek cerrahi girişimler ( prostat, mesane, rektum tümör cerrahileri, pelvik ve üretral cerrahiler), sigara içimi, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, depresyon, ateroskleroz, hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, nörojenik hastalık, ED'na yol açabilen ilaçların kullanımı gibi durumların varlığı sorgulanmalıdır. Hastaların yakınmalarını daha somut verilere dayandırmak için, bir semptom skorum formu olan IIEF ( uluslararası erektil fonksiyon formu) kullanılabilir.

IIEF; ED'nin tanı ve tedavi sonuçlarının klinik değerlendirilmesinde kısa, güvenilir, çok boyutlu, hastanın kendi kendine uygulayabildiği bir ölçü modelidir (32). On beş sorudan oluşan IIEF, cinsel işlevin beş alanını değerlendirmektedir. Bunlar erektil fonksiyon (5 soru), orgazmik fonksiyon (2 soru), cinsel istek (2 soru), cinsel ilişki tatmini (3 soru), ve genel tatmindir (2 soru). Pratikte ED değerlendirilmesi için bu



formun ED ile ilgili olan 5 sorusu yaygın olarak kullanılmakta ve IIEF-5 olarak isimlendirilmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Erektıl fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan, Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formunun içeriği. (International index of erectile function (IIEF-5))

<p>Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?</p> <p>5 Tam 4 Tama yakın 3 Orta derecede 2 Az 1 Çok az</p>
<p>Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?</p> <p>5 Hemen hemen hepsinde (her zaman) 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 2 Nadiren (yarısından çok daha azında) 1 Hiç ya da hemen hemen hiç</p>
<p>Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?</p> <p>5 Hemen hemen hepsinde (her zaman) 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 2 Nadiren (yarısından çok daha azında) 1 Hiç ya da hemen hemen hiç</p>
<p>Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?</p> <p>5 Aşırı zorlandım 4 Çok zorlandım 3 Zorlandım 2 Biraz zorlandım 1 Hiç zorlanmadım</p>

Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerin ne kadarlık bir kısmı sizin için tatmin edecek düzeydeydi? 5 Hemen hemen hepsi (her zaman) 4 Çoğunluğu (yarısından çok daha fazlası) 3 Bazen (yaklaşık yarısı) 2 Nadiren (yarısından çok daha azı) 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
- <b>Cinsel ilişki:</b> Eşin haznesine giriş (duhul) - <b>Cinsel faaliyet:</b> Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler - <b>Cinsel uyarılma:</b> Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar

Skorlama sonucunda toplam skoru 22'in altında olan hastalar ED kabul edilir. 22 - 25 arası puanlar normal erektil fonksiyon olarak kabul edilir. IIEF-5 skoruna göre ED derecelendirilmesi yapılır (Tablo 3).

**Tablo 3.** IIEF-5 skoruna göre erektil disfonksiyonun derecelendirilmesi

Erektil Disfonksiyonun Derecesi	IIEF Skoru
ED yok	22 – 25
Hafif	17 – 21
Hafif – Orta	12 – 16
Orta	8 – 11
Ağır	5 – 7

### 2.3.7.1.2. Fizik Muayene

ED yakınması olan bir hastada spesifik ürogenital muayene öncesi genel sistem muayenesinin yapılması önemlidir. ED yakınması, ciddi kardiyovasküler patolojilerin ilk bulgusu olabileceğinden tansiyon ölçülmesi, kalp seslerinin dinlenmesi, periferik nabazanların tespiti ED muayenesinin parçası olmalıdır. Sekonder seks karakterleri, hormonal durum hakkında bilgi vermektedir. Penis muayenesinde; konjenital anomaliler, erektil deformite, penis yapısı, Peyronie plağı ve olası tümöral oluşumlara dikkat edilmelidir. Penis cildi ve glans penis duyusunda hassasiyet bozukluğu periferik nöropati bulgusu olabilir. Testis muayenesi ile androjenik aktivite hakkında fikir edinilebilir. Rektal tuşe ile prostat muayenesi yapılmalıdır. BPH bulgularının ED riskini arttırdığı bildirilmiştir (87).

### **2.3.7.1.3. Laboratuvar Tetkikleri**

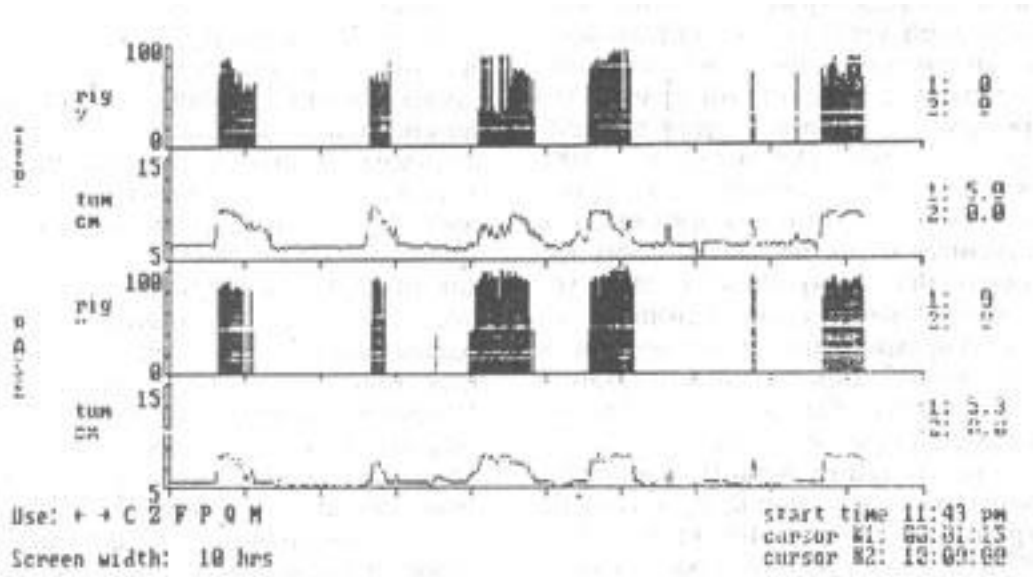
Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler ile kan sayımı, gerekiyorsa DM, böbrek ve karaciğer fonksiyonları hakkında bilgi edinilmelidir. Plazma testosteron ve prolaktin düzeyi, öyküsündelibido eksikliği olan ve muayenesinde hipogonadizm bulguları olan hastalarda istenmelidir.

### **2.3.7.2. Özel Tanısal Testler**

#### **2.3.7.2.1. Noktürnal Penil Tümesans (NPT) Testi**

1960'lı yıllarda noktürnal ereksiyon ve erektil fonksiyon arasındaki ilişkinin gösterilmesini takiben NPT testi önem kazanmıştır (88). Organik ve psikojenik ED ayırımında, NPT testinin kullanılabileceği bildirilmiştir (89). Pul testi, Snap-Gauge testi ve Rigiscan monitörü gibi yöntemler kullanılmıştır.

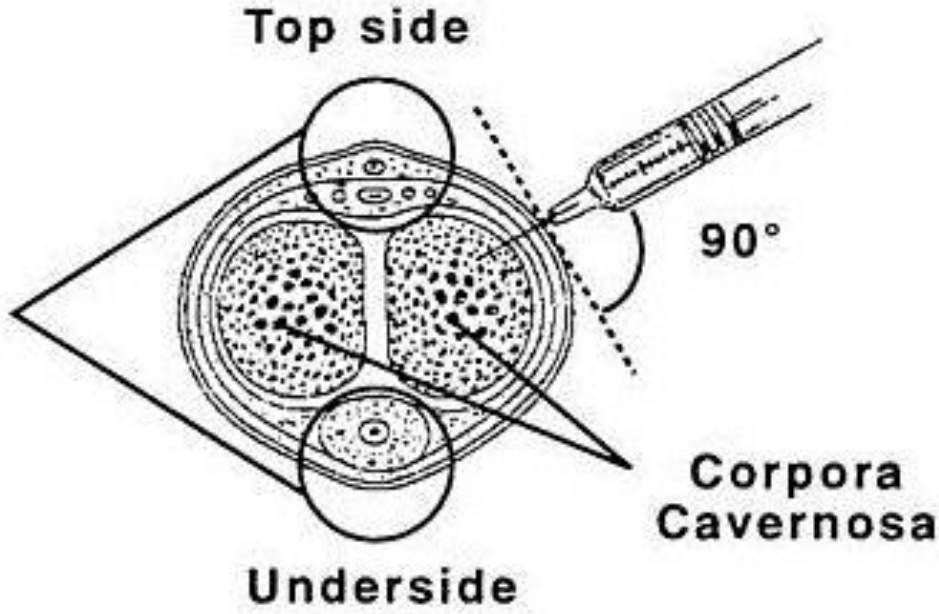
Günümüzde hem penis çevresini hem de ereksiyonun rijiditesini yüzde cinsinden ölçen ve penisin kök ve uç kısmından ayrı ayrı kayıt yapan Rigiscan aleti ile kayıt yapılmaktadır. Veriler bilgisayar tarafından işlenmekte ve gece ereksiyonlarının süresi, rijiditesi ve penis çap değişikliği ayrı ayrı grafik ve sayısal olarak elde edilmektedir. Rigiscan ile normal ereksiyon tanımı, penis çevresinin kök kısmında >3 cm, uç kısmında >2 cm olması, rijiditenin > %70 olması ve ereksiyon süresinin > 10 dk sürmesi olarak tanımlanmaktadır. (Şekil 6) Ancak bu değerler standart olarak kabul edilmiş değildir. Daha düşük değerleri normal olarak kabul eden merkezlerde mevcuttur (90). NPT değerleri, vasküler nedenli organik ED'li kişilerde genellikle düşük olarak bulunmaktadır, ancak arteriyel ve veno-oklüziv disfonksiyon ayırımını yapmada yeterli olamamaktadır. Psikojenik ED hastalarında noktürnal ereksiyonların normal değerlerde olması beklenmektedir. Bu grup hastaların değerlendirilmesinde NPT'nin, penil doppler US ile karşılaştırıldığında daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (91). Bir diğer organik ED nedeni olan Nörojenik ED'li hastaların NPT ile değerlendirilmesi her zaman doğru sonuç vermemektedir. Bir çalışmada, multipl sklerozlu 26 hastanın %42'sinde normal NPT değerleri tespit edilmiştir (92). Negatif NPT vakalarında kişinin REM uykusuna girmemiş olması ve bu nedenle rijidite/tümesans saptanamama olasılığı dikkate alınarak testi tekrarlamak gerekmektedir. Günümüzde hiçbir tanı yöntemi organik-psikojenik ED ayırımını kesin olarak yapamamaktadır. NPT de bu konuda yardımcı bir test olarak değerlendirilmelidir.



**Şekil 6.** RigiScan cihazının kullanılması ve bu cihaz ile elde edilen NPT testi trasesi

### 2.3.7.2.2. CIS (İntrakavernözal Enjeksiyon + Stimülasyon Testi)

CIS testi, vasküler durum hakkında sınırlı bilgi vermektedir. Vazodilatör ajanlar (papaverin v.s) penisin dorsolateralinden 90 derece açı ile enjekte edilirler (Şekil 7). İntrakavernöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde görülen ve 30 dakika süren rijit bir erektil cevap pozitif bir test olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 7. CIS testi enjeksiyon tekniği

### 2.3.7.2.3. Penil Doppler Ultrasonografi

ED tanısında sıkça uygulanan minimal invaziv tetkiklerden birisidir. Penis vasküler yapısı hakkında bilgi edinmek için başvurulmaktadır. 1985 yılında Tom F. Lue tarafından dupleks doppler US kullanımının önerilmesinden sonra kullanımı çok yaygınlaşmış minimal invaziv bir inceleme yöntemidir. US ile penis kavernöz doku ve tunika albuginea yapısı hakkında bilgi edinilmekte, penil damar kan akım hızları ise doppler ölçümü ile yapılmaktadır. İnceleme, hastanın konsantrasyonunu sağlamasını kolaylaştırmak için izole, sessiz ve yarı karanlık odalarda yapılmalıdır. Kan akımının doğru değerlendirilebilmesi için kavernöz düz kasın ereksiyonda olduğu gibi gevşemesini sağlamak amacıyla, papaverin ve PGE-1 gibi ilaçlar intrakavernöz olarak uygulanmaktadır. İlk ölçümler, intrakavernöz ilaç kullanımından önce yapılarak kaydedilir. Daha sonra ilacın verilmesini takiben 5. , 10. ve 20. dakikalarda kavernöz arterden spektral akım örneklemeleri yapılır. Elde edilen spektral akım dalga formları üzerinden pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeks ( $RI = \frac{PSH - EDH}{PSH}$ ) değerleri ölçülür. Normal değerler çok kesin olmamakla birlikte, genel olarak kavernöz düz kas gevşemesi sağlandıktan sonra 5 dakikadan uzun süreyle PSV nin  $>35$  cm/sn ve EDV nin  $<5$  cm/sn olması beklenmektedir (93). Arteriyel yetmezlik tanısı için,  $PSH < 35$  cm/s, kavernöz venookluziv yetmezlik için  $PSH \geq 35$  cm/s,  $EDH \geq$

5 cm/s ve RI < 0.9; kombine yetmezlik için PSH < 35 cm/s, EDH  $\geq$  5 cm/s ve RI < 0.9 olarak belirlenmiştir (94).

#### **2.3.7.2.4. Arteriografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernözometri veya Kavernözografi**

Sadece vasküler rekonstrüktif cerrahi için potansiyel aday olarak düşünülen hastalar için arteriografi ve dinamik infüzyon kavernözometri veya kavernözografi (DIKK) uygulanmalıdır (95).

#### **2.3.7.2.5. Psikiyatrik Değerlendirme**

Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar, özellikle ED konusuyla spesifik olarak ilgilenen bir psikiyatriste gönderilmelidir. Uzun süredir devam eden primer ED'li genç hastalar (< 40 yaş) için herhangi bir organik değerlendirmeye geçmeden önce yapılacak psikiyatrik değerlendirme yardımcı olabilmektedir (38).

#### **2.3.7.2.6. Penil Anormallikler**

Hipospadias, konjenital kurvatur ile birlikte peyronie hastalığı gibi penil anormallikler nedeniyle ED sorunu olan hastalara, yüksek başarı oranları olan cerrahi düzeltmeler gerekebilir.

#### **2.3.8. Erektile Disfonksiyonun Tedavisi**

Erektile disfonksiyonda en az invaziv olandan başlanıp daha invaziv olan seçeneklere doğru ilerlenilerek, basamaklı bir tedavi yöntemi uygulanması tercih edilmektedir.. ED tedavisi 4 kategoride ele alınmaktadır: psiko-seksüel yaklaşım ve eğitim, farmakolojik tedaviler, mekanik tedaviler ve cerrahi tedavilerdir. İlk basamak ED tedavi yöntemleri; oral farmakoterapi, vakum uygulaması ve psikoterapidir. İkinci basamak tedavi, intrakavernözal enjeksiyonlar ve intraüretral ilaç uygulamalarını içermektedir. Üçüncü basamak ED tedavisi ise, penil revaskülarizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi daha invaziv yöntemlerden oluşmaktadır. ED'nin geriye döndürülebilir nedenlerinin modifikasyonu da önemlidir. ED bulunan hastaların çoğunda gözlenen sigara içiminin bırakılması önerilmelidir. Beraberinde sıkça gözlenen diyabet ve hipertansiyon gibi durumlarda, hastalığın tedavi ile kontrol altında tutulması gerekmektedir. ED'ye neden olabilecek ilaç kullanımı mevcutsa tedavinin tekrar değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Hiperkolesterolemi gibi lipid metabolizması bozuklukları tedavi edilmeli, obez hastalara kilo kaybı ve fizik egzersiz önerilmelidir.

### 2.3.8.1. Psiko-seksüel Danışmanlık

Organik kaynaklı ED, psikojenik ED'ye oranla daha sık görülmesine rağmen, tüm hastalarda psikolojik bir komponent bulunmaktadır. Bu nedenle psiko-seksüel danışmanlık, özellikle problemi daha karmaşık hale getiren ilişki zorluklarının olduğu pek çok olguda yararlı olabilmektedir. Psiko-seksüel danışmanlıkta genellikle sadece hastadan değil, eğer mümkünse eşinden de detaylı öykü alınmaktadır.

Psiko-seksüel danışmanlık, tekniğe bağlı problemlerde, eşlerden biri veya her ikisinde gerçekçi olmayan beklentilerin bulunduğu durumlarda daha etkili olmaktadır. En sık kullanılan yaklaşım, Masters ve Johnson tarafından 1970'de tanımlanan programdır. Bu yaklaşımda; problemi anlamak, cinsel davranışın tekrar öğrenilmesini sağlamak, anksiyeteyi ortadan kaldırmak ve iletişim becerilerini öğretmek amaçlanmaktadır (96).

Psiko-seksüel danışmanlık, yararlı olabilmekle beraber sonuçları değerlendirebilecek çok az randomize çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle bu tedaviyi destekleyecek kanıtlar çok azdır. Yine de, medikal tedavi ile birlikte kullanılabilir.

### 2.3.8.2. Medikal tedaviler

#### 2.3.8.2.1. Oral ajanlar

Günümüzde, ED ile başvuran hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak genelde oral ajanlar kullanılmaktadır. Hastalar da, çoğunlukla oral tedavileri, psiko-seksüel danışmanlık ve daha invaziv tedavi seçeneklerine tercih etmektedir.

**$\alpha$ -adrenoseptör antagonistleri: Yohimbin,** periferik ve santral etkili bir  $\alpha$ -adrenoseptör antagonistidir.  $\alpha$ 2-presinaptik reseptörlerin, kavernoözal arterleri innerve eden, nonadrenerjik nonkolinerjik (NANK) nitreerjik sinirlerde lokalize olabileceği öne sürülmektedir. Bu reseptörlerin blokajı, korporal vazodilatasyonu artırarak ereksiyonları geliştirebilmektedir. Ancak, eldeki veriler organik ED'de yohimbinin plaseboya göre daha yararlı olduğunu göstermemektedir. Buna karşın, bazı küçük çalışmalarda psikojenik veya erken arteriyojenik ED'lu hastalarda bir miktar etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (97).

**Fentolamin,** bir  $\alpha$ 1- adrenoseptör blokeridir.  $\alpha$ 1- adrenoseptör antagonistleri güçlü vazodilatatörlerdir ve erektil yanıtı arttırmaları beklenebilir. Klinik tecrübeler ED

için etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Etki süresi daha kısa olan bukkal bir preparat %30-40 başarı ile kullanılmıştır. Ancak ilacın güvenliği ile ilgili endişeler, yönetim organları tarafından onaylanmasını önlemektedir (98).

**Dopamin agonistleri: Apomorfin,** bir D2 dopamin reseptör agonistidir. Eretil yanıtı ortaya çıkarmakta önemli olduğu bilinen paraventriküler nükleusta dopaminerjik yolların bulunması, dopamin agonistlerinin ED'da kullanımını mantıklı hale getirmektedir. Psikojenik ED'li erkeklerde subkutan enjeksiyon sonrası % 60 oranında yanıt oranı gözlenmiştir. Transbukkal apomorfinin de etkili olduğu gösterilmiştir. % 70 başarı oranının yanında, bu hastalarda cinsel istekte de artış gözlenmiştir. Apomorfin ile ilgili çekince, esneme, bulantı-kusma ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkilerinin olmasıdır (99).

**Serotonin agonistleri: Trazodon,** hem santral etkili serotonin agonisti hem de periferik sempatolitik bir ajandır. Yapılan çalışmalar, ED'de bir miktar etkisinin olduğunu göstermektedir. Literatürde etkinliği konusunda karşıt görüşler mevcuttur. Yan etkileri arasında sersemlik, hipotansiyon ve bulantı-kusma bulunmaktadır (98).

**Fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) inhibitörleri:** Eretil disfonksiyon (ED) tedavisinde son 20 yıl içerisinde önemli gelişmeler olmuştur. 80'li yıllarda intrakavernözal tedaviler yaygın olarak kullanılırken, 90'lı yılların ilk yarısında intra-üretral uygulamalar (MUSE) geliştirilmiştir. Ancak gerek uygulamalardan kaynaklanan komplikasyonların fazlalığı, gerekse tedaviden beklenen faydanın istenilen düzeye ulaşmaması yeni tedavi arayışlarının devam etmesine neden olmuştur. Bu gelişmelerin sonucu olarak, 90'lı yılların sonuna doğru ED tedavisinde yeni bir alternatif olarak oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir (100, 101). Oral yolla kullanılabilen PDE5 inhibitörleri, sağladıkları yüksek klinik başarı ve hasta memnuniyetleri ile ED'li erkeklerin tedavisinde devrim yapmıştır. Fosfodiesterazlar (PDE), siklik adenosin monofosfat (cAMP) veya siklik guanozin monofosfatın (cGMP) fosfodiesteraz bağlarını hidrolize ederek hücrelerde ikincil mesajcı aktivitesinin sonlanmasını katalizleyen 11 farklı aileyi kapsamaktadırlar. PDE inhibitörleri ise hücre içinde cAMP, cGMP veya her ikisinin düzeylerinde artışa neden olmaktadır. PDE'lerin doku dağılımları ve cAMP-cGMP'ye etkileri farklılık göstermektedir. PDE5 penis korpus kavernozum düz kasında yoğun olarak bulunan ve düşük cGMP konsantrasyonlarında hidrolizasyon yapan bir enzimdir. Kavernozal dokuda NO aracılığı ile cGMP yapımını sağlayan guanilat siklaz enzimi aktive edilir. Bu sayede



artan cGMP etkisi ile penil damarlarda düz kas gevşemesi olur (vazodilatasyon ) ve penisin trabeküler kan boşluklarına kan akımı atarak ereksiyon gerçekleşir. cGMP'nin inaktif GMP'ye dönüşümü PDE5 aracılığı ile sağlanmaktadır. PDE5 inhibitörleri, cGMP'nin yıkımını engelleyerek hücre içi cGMP yoğunluğunu artırır ve ereksiyonun devamını sağlamaktadır (102). Günümüzde klinik kullanımda 5 farklı PDE5 inhibitörü bulunmaktadır. İlk olarak 1998 yılında sildenafil ( Viagra®, Pfizer) kullanıma girmiştir. Ardından 2003 Ağustos ayında vardenafil ( Levitra®, Bayer/Glaxo Smith Klein ), Kasım 2003'de tadalafil ( Cialis®, Lilly/ICOS ), Mayıs 2011'de udenafil (Dong-A Pharma) ve son olarak Nisan 2012'de avanafil (Spedra®, Menarini Group) klinik kullanıma girmiştir. İlk 3 ilaç ve avanafil FDA onayı almıştır (103). Udenafil ise FDA onayı alma aşamasındadır. Bütün PDE5 inhibitörleri karaciğerde metabolize olmakta, daha çok feçes yoluyla olmak üzere feçes ve idrarla atılmaktadır. Farmakokinetik etkileri bakımından karşılaştırıldıklarında en önemli fark T1/2'nin sildenafil ve avanafilde 3-5 saat, vardenafilde 4-5 saat, udenafilde 7.3-12.1 saat ve tadalafilde 17.5 saat olması ve etki sürelerinin avanafilde 6 saat, sildenafil ve vardenafilde 12 saat, udenafilde 24 saat ve tadalafilde 36 saate kadar uzamasıdır. Etki başlangıç süresi, avanafilde 15 dakika ile vardenafil (15-60 dk), sildenafil (30-60 dk), udenafil (30dk) ve tadalafile (15-120 dk ) göre biraz daha kısadır (104, 105, 106).

Sildenafilin klinik kullanıma giren ilk ilaç olması nedeni ile sildenafil ile yapılmış oldukça fazla sayıda çalışma ve klinik veri mevcuttur. Etiyoloji dikkate alınmaksızın yapılan çalışmalarda sildenafilin klinik başarısı %50-85 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, IIEF domain skorunda ortalama 10.6 puanlık artış ve başarılı cinsel ilişki oranında %12'den %69'a yükselme ortaya konulmuştur (107). Vardenafil ve tadalafil üzerine yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda Sildenafil'e benzer oranlarda klinik başarı bildirilmiştir (108). DM'li hastalarda oral Sildenafil ile %53-65 oranlarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (109, 110). Daha önce 100 mg Sildenafil tedavisine cevap alınamayan DM'lu hastalarda 20 mg Vardenafil kullanımı ile %54 oranında cinsel ilişki için yeterli ereksiyon elde edilmiştir (111). Tadalafil'in diyabetik ED hastalarındaki etkinliğini araştıran çalışmalarda benzer başarı oranları bildirilmiştir (112).

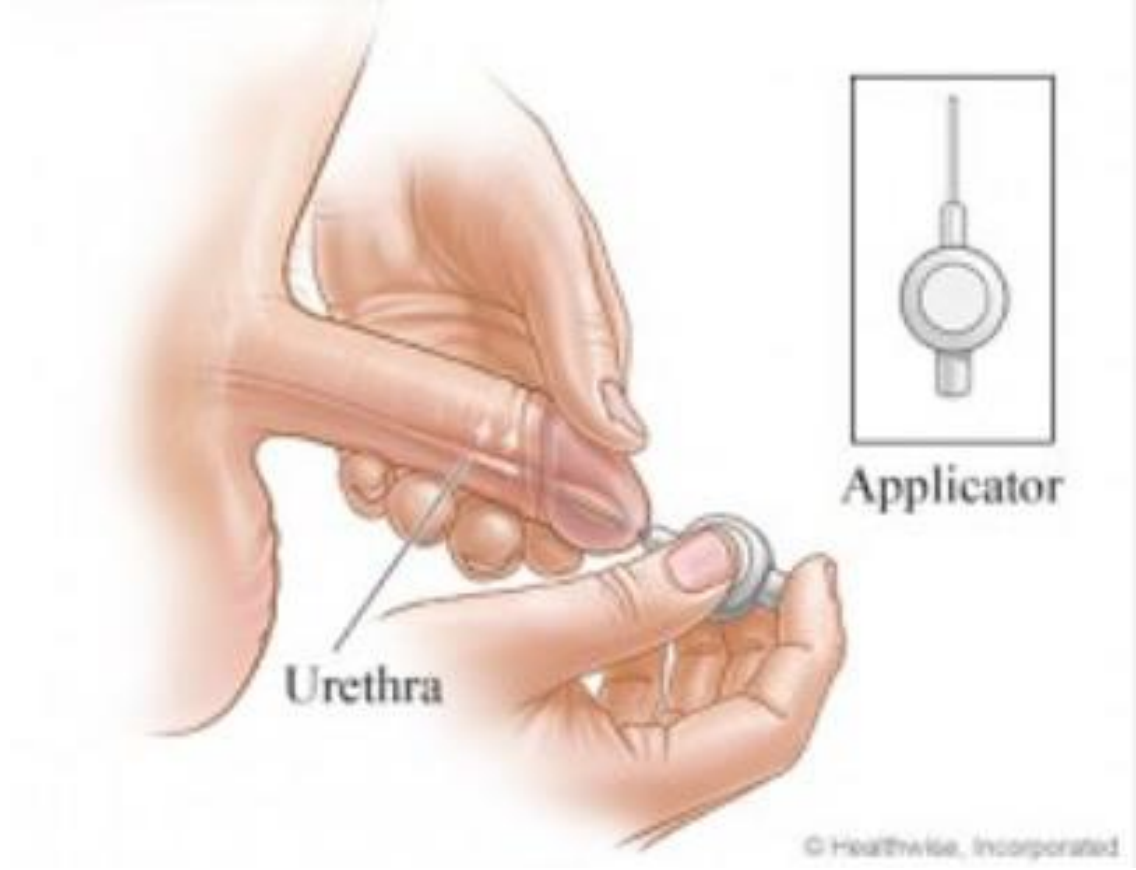
PDE 5 inhibitörleri kullanımında ateş basması, baş ağrısı, nasal konjesyon, sırt ağrısı, renkli görmede geçici bozukluk ve dispeptik yakınmalar gibi yan etkiler görülebilir. Bu ilaçların herhangi bir formdaki organik nitratla, herhangi bir zamanda

beraber kullanımları kontrendikedir. Nitratlarla beraber kullanım belirgin hipotansiyon ve kardiyak arrest riskine yol açmaktadır.

Sonuçta, ilgili literatür gözden geçirildiğinde her dört ilacında eşdeğer etkinlik, güvenilirlik ve toleransa sahip olduğu görülmektedir. Yan etki profilleri arasında farklılık yoktur. Farmakokinetik olarak farklılık etkinin başlama ve devam etme süreleridir.

#### **2.3.8.2.2. İntraüretral tedaviler**

Korpus spongiosum ile korpus kavernözum arasında bağlantı olduğu ortaya konulmuştur (113). Daha sonra, bu vasküler bağlantılar ile ilacın üretradan kavernözal boşluklara geçebileceği gösterilmiştir. MUSE ( Medicated urethral system for erection - Ereksiyon için ilaçlı üretral taşıma sistemi ), uzunluğu 3.5 cm ve çapı 3.2 mm olan içi boş bir gövdeden oluşan bir poliprolen aplikatörden oluşmaktadır. Uç kısmı 1000 mg kadar olan dozlarda (125, 250, 500 ve 1000 mg.lik) Prostoglandin E1 (PGE1-Alprostadil) den oluşan katı bir pellet içermektedir. Uygulama öncesinde, hasta idrarını yapar. Çünkü pellet idrarla temas ettiğinde eriyerek şekilde geliştirilmiştir. Penis vertikal olarak tutularak, aplikatör üretraya sokulur ve aplikatördaki düğmeye basılarak ilacın dağılması sağlanır. Penise yapılacak birkaç dakikalık masajla ilacın dağılması ve emilmesi sağlanır (Şekil 8). 5-10 dk içinde ereksiyon gerçekleşmekte ve yaklaşık olarak 30-60 dk sürmektedir. Toplam 1511 erkeğin katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada %64.9 oranında başarı tespit edilmiştir. Ancak, diğer çalışmalarda daha düşük başarı elde edilmiş ve hastalar daha çok oral ajanları kullanmayı tercih etmişlerdir (114).



**Şekil 8.** MUSE ile intraüretral alprostadil uygulaması

İntraüretral yolla ED tedavisinde kullanılmak üzere, PGE1 ile Prazosin kombinasyonu, PGE1 analogu olan Misoprostol ve yeni NO vericileri (diazenyumdiolat sınıfı ilaçlar) üzerinde çalışmalar sürmektedir. Yan etkiler çok azdır, üretral ağrı ve nadiren kanama olabilmektedir. Çok az olguda priapizme yol açan uzamış yanıt gözlenmiştir.

#### **2.3.8.2.3. İntrakavernözal enjeksiyon tedavileri**

İntrakavernözal farmakoterapi, 80'li yıllarda papaverin ve fenoksibenzamin gibi ajanların intrakavernözal enjeksiyonu ile popülerite kazanmış (115, 116) ve ED için cerrahi olmayan etkili ve geniş oranda kullanılan ilk tedavinin oluşturulmasına yol açmıştır. Papaverin (selektif olmayan PDE inhibitörü) ve Fentolamin ( $\alpha$ -1 adrenoseptör blokleri) başlangıçta tek başına yada kombine edilerek kullanılmıştır. Ancak, priapizme ve intrakavernöz düz kaslarda iskemik hasara neden olan uzamış yanıt görülmesi nadir değildir. PGE-1'in (Alprostadil), FDA tarafından intrakavernözal kullanım için onaylanması, papaverine alternatif olarak geniş oranda kullanılmasını sağlamıştır. PGE-

1'in etkinliği papaverine benzer ancak uzamış yanıt çok daha azdır. Ayrıca, PGE-1 ile intrakavernözal fibrozise eğilim daha az gözlenmektedir.

Ancak, PGE-1'in dezavantajı, hastaların çoğunun enjeksiyon sonrası prostaglandinlerle indüklenen intrakorporal ağrı reseptörleri nedeni ile oluşan ağrıdan yakınmalarıdır. İlaç korpus kavernözumlardan birinin içine self-enjeksiyon ile yapılır. Aseptik şartlar altında penisin proksimal yarısına, dorsolateral bölgeden yapılan enjeksiyon en uygun yöntemdir.

Korpus kavernözumlar arasındaki septum inkomplet olduğundan ilaç diğer tarafa da geçer. İntrakavernözal yolla diğer vazodilatör ajanlarda kullanılmaktadır. VİP, NO ve PGE-1, fenoksibenzamin, papaverin kombinasyonları da kullanılmaktadır. Ortalama başarı oranları % 65 dir. İntrakavernözal farmakoterapinin başlıca komplikasyonları; priapizm, ağrılı ereksiyon, ereksiyon deformatelerine neden olabilen hematoma oluşumu ve erektil dokuda fibrozis'tir. Hastalara tedaviye başlamadan önce sakıncaları anlatılmalı ve ereksiyonun 4 saatten fazla sürmesi durumunda yapılması gerekenler hakkında yazılı bilgi formları verilmelidir (117).

### **2.3.8.3. Vakum cihazları**

Vakum sistemleri; saydam bir silindir, negatif basınç oluşturmaya yarayan bir pompa ve konstriktor halkadan oluşmaktadır. ED için vakum cihazlarının kullanımının altında yatan temel kural, vakumun emici etkisi ile (negatif basınç ile) arteriyel doluluk ve korpuslarda depolanmayı sağlamaktır. Rijiditenin devam ettirilmesi bir sıkıcı halka ile sağlanır. Uygulama sırasında penis silindirin içine yerleştirilir, ardından elle veya elektriksel sistemle silindirin içerisinde negatif basınç oluşturulur. Ereksiyon sağlandıktan sonra sıkıcı halka penis radiksinde yerleştirilir. Yöntem invaziv olmayıp, cihaz ucuzdur ve diğer medikal tedavi yöntemleri ile beraber kullanılabilir (Şekil 9).

Yan etkileri olan peteşiyel kanamalar ve ekimoz nadiren görülmektedir. Dezavantajı, hastaların yöntemi doğal bulmamaları, penis distalinde soğukluk ve ejakulasyon sırasında sıkıcı halkanın neden olduğu rahatsızlıktır. Tatminkar ereksiyon sağlama oranları % 60-94 arasında bildirilmiştir (118, 119).



Şekil 9. Vakum ereksiyon cihazı (Encore standart manual vacuum erection device)

#### 2.3.8.4. Cerrahi Tedaviler

ED için uygulanan cerrahi tedaviler arasında venöz kaçağın düzeltilmesi, arteriyel revaskülarizasyon ve penil protez yerleştirilmesi bulunmaktadır. Bunlardan sadece penil protezlerde, tatmin edici sonucun elde edilebildiği söylenebilir.

##### 2.3.8.4.1. Venöz Kaçağın Düzeltilmesi

ED nedenlerinden olan venöz kaçağın, derin dorsal venin ve kollateralleri ile krural venlerin de ligasyonu ile tedavi edilmesidir. Ancak fonksiyonlarda düzelmeye genelde sadece geçicidir (120).

##### 2.3.8.4.2. Arteriyel Revaskülarizasyon

Arteriyel revaskülarizasyonun amacı, penise gelen kan akımını arttırmaktır. Major pelvik travma nedeni ile internal arterlerin lokalize bloke olduğu genç hastalarda

bir seçenek olabilmektedir. Verici damar genellikle inferior epigastrik arter'dir. Mobilize edilip dorsal arter veya dorsal arter ile derin dorsal venin kombinasyonuna anastomoz edilmektedir. Uzun dönemde sıklıkla başarısızlık gözlenmektedir (120).

#### **2.3.8.4.3. Penil Protez Yerleştirilmesi**

Penil protez uygulaması, birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda hastalara son seçenek olarak sunulmaktadır. Protezler, 3 temel formda bulunmaktadır: semirijid(malleabl, bükülebilir), tek parçalı, sınırlı gevşeklik ve rijiditeye sahip cihazlar, iki parçalı şişirilebilir cihazlar ve üç parçalı normale en yakın olan şişirilebilir cihazlar. Cerrahi olarak her iki korpusun insizyonunu ve dilatasyonunu takiben silikon protezler yerleştirilir. Üç parçalı protezlerde pompa skrotuma, rezervuar mesane antero-lateraline ekstraperitoneal olarak yerleştirilir. Postoperatif dönemde enfeksiyon, mekanik sorunlar (inflatable protezlerde) ve erozyon gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Penil protez implantasyonu uygulanan hastaların yaklaşık %90'ı tam memnuniyet bildirmiştir. Ayrıca, partner memnuniyeti de %80 dolaylarında bildirilmiştir (121).

### **2.4. Nabız Dalgası**

#### **2.4.1. Nabız Dalgası ve Fizyolojisi**

Nabız dalgası (ND), kan dolaşımında gözlemlenen kompleks fizyolojik bir olaydır. Kalp sistolü sırasında belli miktarda kan aortaya doğru pompalanmaktadır. Pompalanan kan, potansiyel enerjinin kinetik enerjiye dönüşmesiyle damarlarda ilerlemektedir. Nabız dalgasının ilerlemesinden etkilenen arter segmentinde birbirleriyle uyumlu üç adet fenomen gözlenmektedir. Bunlar; kan akımı, kan basıncında yükselme ve hacimde artıştır. Kan dolaşımı biyofiziği mekanik bir sistem üstünden açıklanabilmektedir. Bu sistem, piston ve içi sıvı dolu elastik bir hortumdan meydana gelmektedir. Piston (kalp modeli) belli miktarda sıvıyı (kan) hortuma (arter modeli) pompalar. Eğer hortumun yapısı sert ise, sıvının tamamı hareket edecektir. Ama hortumun elastik yapısı varsa ancak belli bir miktar sıvı hareket edecektir. Basınç artışıyla birlikte hortumda lokal genişleme olacak ve lokal olarak sıvı birikimi olacaktır. Elastik duvarın genişleyen kısmındaki tansiyon (gerginlik), basınca neden olarak, sıvıyı hortumun diğer kısmına itecektir. Aynı şekilde, hortum genişleyecek ve basınç artacaktır. Bu süreç hortum boyunun sonuna kadar devam eder. Tanımlanan süreç, hortum boyunca ilerleyen nabız dalgası şeklindedir (122).

İlerleyen dalga periferde doğru ilerler ve burada kaybolmaz, fakat santral vasküler sisteme doğru geri yansır. Retrograd ilerleme sonucunda tekrar kan basıncında yükselme olur ve sabit dalga oluşur. İleri (forward) dalga ile yansıyan dalga arasındaki etkileşim sonucunda aortik nabız dalgası ortaya çıkar. Bu oluşan son dalga vasküler sistemde ilerler ve periferde nabız olarak algılanır. Bu iki komponent farklı faktörlerden etkilenmektedir. İleri doğru olan (forward) dalga ventrikül fonksiyonu ve aortanın elastik özelliğinden etkilenirken, yansıyan (retrograd) dalga ise bütün vasküler ağacın elastik özelliğinden etkilenmektedir (122).

#### **2.4.2.Nabız Geçiş Zamanı**

Nabız dalgasının, arterin bir bölgesinden diğer bölgesine ulaşması için geçen süreye nabız geçiş zamanı (NGZ) denir (123). Başka bir ifadeyle NGZ, sol ventrikülden çıkan arteriyel nabız dalgasının periferde ulaşması için geçen süre şeklinde de tanımlanabilir. NGZ'yi hesaplamak için en sık kullanılan ölçüm yöntemi ayaktan ayağa (foot-to-foot) olan metottur. Ölçüm noktası olan ayak, dalganın çıkan kolunun keskin olarak yükseldiği ilk noktadır (124). Fotopletismografi (PPG) cihazından yararlanılarak NGZ hesaplanabilmektedir (125). PPG; nabıza bağlı olan cilt kan akımındaki hacim değişikliklerini ölçmeye yarayan optik bir araçtır. PPG, kan oksijen saturasyonu ölçümlerinde, kalp monitorizasyonunda ve periferik vasküler ağacı değerlendirmede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. NGZ ve nabız dalga hızını (NDH) ölçmek için PPG cihazı yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (126). Bu yöntemde NGZ, genellikle eş zamanlı olarak yapılan EKG kaydındaki R dalgası ile periferde kaydedilen nabız dalgası arasında geçen sürenin hesaplanmasıyla yapılır. EKG'deki R dalgası tepe noktası ile nabız dalgasının ayak kısmı (foot) arasında geçen süre ölçülerek NGZ elde edilir (126). Kan basıncında yükselme damar duvarında sertleşmeye neden olarak NGZ'yi kısıltacaktır. Buna karşıt kan basıncı düştüğünde damar duvarı gevşeyeceğinden NGZ uzayacaktır. Ayrıca, yaşlanma, arterioskleroz ve diabetes mellitus gibi faktörler damar duvarında sertleşmeye neden olarak NGZ'yi kısıltırlar (127).

#### **2.4.3.Nabız Dalga Hızı**

Kardiyovasküler fizyolojide arteriyel sertlik, anahtar faktördür. Arteriyel sistemin sertliğini değerlendirmek için kullanılan nabız dalga hızı ölçümü (NDH), invazif olmayan basit bir yöntemdir (128). NDH, arteriyel nabız dalgasının kalbin kanı aortaya pompalamasıyla oluşan ve arteriyel sisteme doğru ilerleyen dalganın hızı olarak tanımlanmaktadır. Birbirlerine belli uzaklıktaki iki arter (karotis-femoral, brakial-

radial arterler gibi) bölgesi üzerindeki cilt üzerine yerleştirilmiş iki ultrason ya da basınca duyarlı algılayıcılar arasındaki ölçülen mesafe (metre), iki nabız dalgası arasında ayaktan-ayağa ölçülen nabız geçiş zamanına (saniye) bölünmesiyle NDH hesaplanır (129, 130). PPG yönteminde ise, NGZ ölçme noktası ile supra-sternal çentik arasındaki mesafenin, saptanan NGZ'ye bölünmesi ile NDH hesaplanabilmektedir. Bu yöntemde (PPG), EKG'deki R dalgası piki ile nabız dalga ayağı arasındaki hesaplanan süre nabız geçiş zamanı olarak kabul edilir. NDH şu formülle hesaplanmaktadır (131):

$$\text{Nabız Dalga Hızı} = \frac{\text{mesafe(m)}}{\text{geçiş zamanı(sn)}}$$

Damar ile ilişkili elastikiyet katsayısı, duvar kalınlığı, damar çapı ve kan yoğunluğu gibi parametrelerle Moens ve Korteveg formülü kullanılarak NDH hesaplanabilmektedir. Ancak, bu parametreleri canlı bir dokuda değerlendirmek zordur. Moens ve Korteveg formülüne göre NDH; arter duvar kalınlığı ve elastik modül katsayısının karekökü ile doğru, arteriyel lümen yarıçapı ve kan yoğunluğunun karekökü ile ters orantılıdır. Bu eşitliğe göre diğer faktörler sabit kalmasına rağmen damar çapı azalır (sempatik-vazokonstriktör etki) NDH artar (132).

$$\text{Nabız Dalga Hızı} = \sqrt{\frac{Eh}{2rp}}$$

**E:** arteriyel duvarın elastik Young modülü katsayısı, **h:** duvar kalınlığı, **r:** arteriyel lümen yarıçapı, **p:** kan yoğunluğu.

Nabız Dalga Hızı ölçümü çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir.

**Mekanotransduser problar** vasıtasıyla arteriyel nabız basınç dalgalarının eş zamanlı kaydı ile NDH hesaplanmaktadır. Bu sistemde başlıca; aort gövdesi (karotid-femoral), üst (karotid-brakiyal) ve alt(femoral-dorsalis pedis) ekstremiteler olmak üzere üç arteriyel bölge değerlendirilebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, bu ölçüm sisteminin kardiyovasküler hastalıkları göstermede prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (133).

**Nabız basınç dalgaları** farklı bölgelerden sırayla kaydedilebilir ve eş zamanlı olarak alınan EKG kaydı ile nabız geçiş zamanı hesaplanmaktadır. Bu yöntemde, SphygmoCor sistemi ölçümü örnek olarak gösterilebilmektedir. Bu sistemde, yüksek-



uyumlu aplanasyon tonometresi ile proksimal (örn. karotid arter) ve distal nabız dalgası (örn. radyal veya femoral) sırayla elde edilir. Distal bölgeden ölçülen EKG'deki R dalgası ile nabız dalgası arası hesaplanan süreden, proksimal bölgeden ölçülen EKG'deki R dalgası ile nabız dalgası arasındaki süre çıkartılarak NGZ elde edilir. Ölçüm tekniğinden dolayı, sol ventrikül izovolümetrik periyottaki değişiklik veya kalp nabız hızı değişkenliğinin NGZ üzerinde etkisi yoktur veya çok azdır (124).

**Arter çapı dalga formundan** yararlanılarak Doppler problemleriyle da NDH hesaplanabilmektedir. Problemlerden biri mediyale, aortik arka bakacak şekilde sol supra-klavikular fossaya konulur, diğeri ise aorto-iliak bifürkasyonun hemen proksimalinde olacak şekilde umbilikusa konulur. Her iki Doppler probundan gelen sinyaller analiz edilir. Ayaktan-ayağa (foot-to foot) yöntemi ile NGZ elde edilir. Mesafe olarak supra-sternal çentik ile umbilikus arasındaki mesafe ölçülerek aortanın NDH'si hesaplanabilmektedir (134).

**Parmak ucuna takılan PPG cihazı** ile edilen nabız dalgası ve eş zamanlı elde edilen EKG kayıtlarıyla NDH hesaplanabilmektedir. EKG'deki R dalgası piki ile nabız dalgasının çıkan kolunun ayak noktası arasındaki süre hesaplanarak NGZ elde edilir. NDH hesaplaması supra-sternal çentikten parmak ucuna (PPG cihazının ölçüm noktasına) kadar ölçülen mesafenin NGZ'ye bölünmesiyle elde edilir (131, 135).

**Doppler Ultrason cihazı** ile karotis ve periferik arterlerin görüntülenmesi ve kaydı yapılırken eş zamanlı olarak yapılan EKG kayıtları ile NDH hesaplanabilir. EKG'deki R dalgası piki ile doppler ile elde edilen akım dalgasının ayak noktası arasındaki süre karotis ve femoral arter için ayrı ayrı ölçülüp birbirinden çıkartılarak NGZ elde edilir. NDH hesaplaması ölçüm yapılan noktalar arasındaki (karotis ve femoral arterler arasındaki) ölçülen mesafenin NGZ'ye bölünmesi ile elde edilir (136).

### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Ocak 2013 - Ocak 2015 tarihleri arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji polikliniğine peniste sertleşmeme problemi ile başvuran hastalar arasından yapılan muayene ve tetkikler sonucunda, organik kökenli vaskülojenik ED olduğu düşünülen hastalar kesitsel bir araştırma olan bu çalışmaya dahil edildi. ED varlığını saptamada ereksiyon işlevi uluslararası değerlendirme indeksinin kısa formu (International Index of Erectile Function (IIEF-5)) kullanıldı. Hastalara rutin fizik muayene yapıldı. Detaylı bir anamnez alındı. Ayrıca hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Özellikle sigara, alkol ve ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar ve operasyon öyküleri sorgulandı.

Hastaların anamnezinde diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalık (SVH), kanıtlanmış ateroskleroz varlığı gibi arteriyel sertlik için risk faktörü olan hastalıklar detaylı şekilde sorgulanarak not edildi. Hipogonadizm bulunan, pelvik cerrahi veya travma geçiren, ED için medikal tedavi alan, karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olanlar ve psikojenik ED olduğu tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara intrakavernöz papaverin hidroklorid enjeksiyonu+stimulasyon (CIS) ardından PDUS yapıldı ve 10., 20. Ve 30. dakikalarda kavernoöz arter akım formları kaydedildi. İncelemeler arasında konsantrasyonlarının bozulmaması amacıyla hastalar yalnız bırakıldı. Hastalardan görsel ve elle uyarı yardımı ile ejaküle olmadan mümkün olan en iyi ereksiyonu sağlamaları istendi. İncelemeler, penis batına hafif gergin biçimde yatırılarak ve hasta supin pozisyonda iken yapıldı. Prob penis kökünün ventral yüzüne longitudinal planda yerleştirildikten sonra korpus kavernozum ve kavernoöz arter gerçek zamanlı olarak görüntülendi. Penoskrotal bileşke düzeyinde renkli doppler kodlama ile kavernoöz arter bulundu ve ana dallarını vermeden önceki proksimal kesiminden spektral akım dalga formları elde edildi. İncelemeler süresince Doppler açısı 30-60°'de tutuldu. Elde edilen spektral akım dalga formları üzerinden pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeks ( $RI = \frac{PSH - EDH}{PSH}$ ) değerleri ölçüldü.

PDUS yapılırken ultrason cihazı ile eş zamanlı olarak EKG kayıtları alındı ve cihaz ekranına yansıtıldı. Karotis, femoral ve kavernozaal arter ölçüm noktaları belirlenerek aralarındaki uzaklık ölçülerek not edildi. EKG'deki R dalgası piki ile doppler ile elde edilen akım dalgasının ayak noktası arasındaki süre karotis, femoral ve

kavernozal arter için ayrı ayrı ölçülüp birbirinden çıkartılarak NGZ elde edildi (Şekil 10). NDH hesaplaması ölçüm yapılan noktalar arasındaki (karotis - femoral ve karotis – kavernozal arterler arasındaki) ölçülen mesafenin NGZ'ye bölünmesi ile elde edildi ve karotis-femoral NDH (kfNDH) ve karotis-kavernozal NDH (kkNDH) olarak kayıt altına alındı.



**Şekil 10.** Doppler ultrason ölçümü ile eş zamanlı EKG kaydının kullanılarak NGZ'nin elde edilmesi (Calabia J, Torguet P, Garcia M, Garcia I, Martin N, Guasch B, Faur D, Vallés M. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior Method. Cardiovascular Ultrasound 2011;1: 9-13.).

Arteriyel sertlik için risk faktörü ve sistemik hastalığı olmayan 48 hastanın bulguları dökümanite edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Yaş, IIEF-5 skoru, kfNDH, kkNDH, PSH, EDH ve RI değerlerinin dağılımlarına bakıldı. Dağılımların non-parametrik yöntemeye uyan normal dışı dağılımlar olmasından dolayı bu değişkenler arasındaki ilişki nonparametrik Spearman's rank korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca ED'ye eşlik eden risk faktörü bulunan 45 hastanın sonuçları ile ayrı bir grup oluşturuldu. Risk faktörü olan ve olmayan grubun sonuçları Mann-Whitney test kullanılarak karşılaştırıldı.

$r$  değeri 0.05-0.30 ise önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 ise düşük derecede korelasyon, 0.40-0.60 ise orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 ise iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.  $p$  değeri  $< 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma öncesinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı aydınlatılmış onam formları alındı.

#### 4. BULGULAR

Arteriyel sertlik için risk faktörü olmayan 48 hastanın ortalama değerleri şu şekilde bulundu (ortalama  $\pm$  standart sapma): yaş  $49.0 \pm 13.5$  yıl, IIEF-5 skoru  $8.8 \pm 5.2$ , ED süresi  $49.0 \pm 58.0$  ay, kfNDH  $9.8 \pm 4.6$  m/s, kkNDH  $6.7 \pm 2.3$  m/s, PSH  $62.1 \pm 23.9$  cm/s, EDH  $7.2 \pm 5.5$  cm/s ve RI  $0.86 \pm 0.09$  (tablo 4).

**Tablo 4.** Arteriyel sertlik için risk faktörü taşımayan hastaların bulguları

	Ortalama	Standart sapma
Yaş	49.0	13.5
IIEF-5 skoru	8.8	5.2
ED süresi	49.0	58.0
kfNDH	9.8	4.6
kkNDH	6.7	2.3
PSH	62.1	23.9
EDH	7.2	5.5
RI	0.86	0.09

Yaş ile kfNDH ve kkNDH arasında iyi derecede korelasyon tespit edildi ( $r = 0.689$ ,  $p < 0.001$  ve  $r = 0.659$ ,  $p < 0.001$ ). ED süresi ile IIEF-5 skoru ve EDH arasında korelasyon vardı ( $r = 0.312$ ,  $p = 0.031$  ve  $r = 0.354$ ,  $p = 0.014$ ). kfNDH ve kkNDH arasında çok iyi derecede korelasyon olduğu görüldü ( $r = 0.720$ ,  $p < 0.001$ ). Ayrıca kkNDH ile PSH, EDH ve RI korele olarak bulundu ( $r = 0.335$ ,  $p = 0.020$ ;  $r = 0.597$ ,  $p < 0.001$  ve  $r = 0.590$ ,  $p < 0.001$  sırası ile).

Arteriyel sertlik için risk faktörü olan 45 hastanın ortalama değerleri ise şu şekildeydi (ortalama  $\pm$  standart sapma): yaş  $55.2 \pm 9.1$  yıl, IIEF-5 skoru  $8.2 \pm 4.3$ , ED süresi  $40.1 \pm 32.7$  ay, kfNDH  $11.9 \pm 3.3$  m/s, kkNDH  $7.8 \pm 2.2$  m/s, PSH  $51.9 \pm 27.5$  cm/s, EDH  $6.7 \pm 5.9$  cm/s ve RI  $0.89 \pm 0.09$ . İki grubun bulguları karşılaştırıldığında yaş ( $p = 0.008$ ), kfNDH ( $p = 0.002$ ), kkNDH ( $p = 0.029$ ) ve PSH ( $p = 0.017$ ) arasında anlamlı fark olduğu görüldü (tablo 5).

**Tablo 5.** ASRF\* (-) olan grup ile ASRF (+) olan grubun bulgularının karşılaştırılması

	ASRF (-) n = 48 Ortalama $\pm$ standart sapma	ASRF (+) n = 45 Ortalama $\pm$ standart sapma	p
Yaş	49.0 $\pm$ 13.5 yıl	55.2 $\pm$ 9.1 yıl	0.008
IIEF-5 skoru	8.8 $\pm$ 5.2	8.2 $\pm$ 4.3	0.679
ED süresi	49.0 $\pm$ 58.0 ay	40.1 $\pm$ 32.7 ay	0.510
kfNDH	9.8 $\pm$ 4.6 m/s	11.9 $\pm$ 3.3 m/s	0.002
kkNDH	6.7 $\pm$ 2.3 m/s	7.8 $\pm$ 2.2 m/s	0.029
PSH	62.1 $\pm$ 23.9 cm/s	51.9 $\pm$ 27.5 cm/s	0.017
EDH	7.2 $\pm$ 5.5 cm/s	6.7 $\pm$ 5.9 cm/s	0.339
RI	0.86 $\pm$ 0.09	0.89 $\pm$ 0.09	0.413

\*ASRF: arteriyel sertlik risk faktörü, p < 0,05 anlamlı

## 5. TARTIŞMA

Eretil disfonksiyon (ED), cinsel aktivite için yeterli ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır (1, 2). ED, sık görülen bir sağlık problemidir ve tüm dünyada prevalansının 10 – 20 milyon erkek olduğu tahmin edilmektedir (1, 4). 1987 ile 1989 yılları arasında yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanma çalışması sonuçlarına göre, yaşları 40-70 arasında değişen 1290 kişide ED prevalansı %52 olarak bildirilmiştir (59). ED tespit edilen erkeklerin ortalama %78'inde tek başına veya psikojenik sebeplere eşlik eden bir organik neden bulunmaktadır (38). Organik ED'nin prevalansını arttıran diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar, cerrahi, travma, ilaç tedavileri, sigara ve alkol kullanımı gibi durumlar, endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (4).

Endotel nonadrenerjik nonkolinerjik vazodilatör nörotransmitter olan nitrik oksit (NO) primer kaynağıdır ve damar duvarının fonksiyonunu düzenler. NO, endotel disfonksiyonunda anahtar rolü olan en önemli mediatördür (84). Endotel disfonksiyonu ve eretil disfonksiyonda anahtar patofizyoloji bozulmuş NO formasyonudur. Bozulmuş endotel fonksiyonu ve buna bağlı gelişen damar düz kası gevşeme kapasitesinin azalması, hem ateroskleroz hem de ED için öncü olarak kabul edilmektedir (9, 86).

Arteriyel sertlik, damar duvarının basınç artışına karşı elastik özellik göstererek genişleyebilme kabiliyetidir. Arteriyel sertlik artışı miyokardın oksijen ihtiyacını ve ardyükü arttırarak, diyastolde koroner arterlerin dolumunu azaltmaktadır (137, 138). Arteriyel sertliğin artışı sonucunda sistolik kan basıncında artma, diyastolik kan basıncında düşme görülmektedir (139). Arteriyel sertliğin, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız belirteci olduğu gösterilmiştir (137, 140).

Birçok çalışmada arteriyel sertliğin; hipertansiyon, inme, ateroskleroz, kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (134, 137, 141). Her hasta grubu için çok az farklı değerler bulunsa da, birbirine paralel 17 çalışmanın (15.877 hasta içermekte) yapılan metaanalizinde, aortik nabız dalga hızında her 1 m/sn 'lik artışın, toplam kardiyovasküler olayları, kardiyovasküler mortaliteyi ve tüm nedenlere bağlı ölümleri sırasıyla; 2.26, 2.02 ve 1.90 kat arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca bu metaanaliz sonucunda, aortik nabız dalga hızının klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir prediktif değere sahip olduğu birkez daha görülmüştür (62).

Anderson ve arkadaşlarının sadece hipertansiyon tanısı olan 174 hastada yaptıkları başka bir çalışmada, kardiyovasküler mortaliteyi belirlemede aortik nabız dalga hızının kesim noktasını 10,6 m/sn olarak hesaplamışlardır (142).

Arteriyel sertlik için risk faktörü bulunmayan erektil disfonksiyonlu hastalarda kfNDH  $9.8 \pm 4.6$  olarak bulunmuştur. Bu grupta yaş ile kfNDH arasında iyi derecede korelasyon mevcuttur ( $r = 0.689$ ,  $p < 0.001$ ). Vlachopoulos ve arkadaşlarının bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan 344 erektil disfonksiyon hastasında yapmış olduğu çalışmada ortalama 4.7 yıllık takip süresinde %7 oranında MKVO (major kardiyovasküler olay) geliştiği görülmüştür. En yüksek NDH grubundaki ( $>8.8$  m/s) hastalarda en düşük NDH grubundakilere ( $<7.6$  m/s) göre MKVO görülme riski 4 kat daha fazla bulunmuştur ( $HR = 3.97$ ,  $p = 0.035$ ). 7.81 m/s NDH'nın MKVO gelişmesini dışlamada %98.1'lik negatif prediktif değeri olduğu bulunmuştur (143) Dzenkeviçiütė ve arkadaşları ortalama IIEF skoru  $18.15 \pm 2.54$  olan 21 hasta ile  $23.45 \pm 0.99$  olan benzer özelliklere sahip 24 hastayı karşılaştırmışlar. Vaka – kontrol şeklinde tasarlanan bu çalışmada, NDH açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ED olan grupta ortalama yaş  $48.2 \pm 4.4$  olarak bulunmuştur (144). Bu çalışmada, hasta yaşı bizim çalışmamızla benzerdir ( $49.0 \pm 13.5$ ) ancak IIEF skoruna göre bu çalışmadaki hastalar hafif ED grubunda iken bizim çalışmamızda orta ED grubundadır (IIEF-5 skoru  $8.8 \pm 5.2$ ). Bu çalışmada ED grubu, dahiliye kliniğine bağlı onkoloji ve aile sağlığı bölümüne başka nedenler ile başvuran hastalar arasından yapılan sorgulama ile oluşturulmuştur. Bu hastaların ED şikayeti ile daha önce doktora başvuru yapip yapmadıkları bilinmemektedir. Toplumun ve hastanın sosyokültürel yapısı, cinsel problemleri konuşmada yaşanan çekingenlik doktora başvuru yapmaya ciddi bir engel teşkil etmektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, 431 erkek deneğin %40'ının çeşitli oranlarda cinsel problemleri olmasına rağmen, ancak %5 kadarı bu problemleri nedeni doktora başvurmaktadır (56). Çalışmamızdan elde edilen ortalama IIEF-5 skoru ( $8.8 \pm 5.2$ ) ve ED süresi ( $49.0 \pm 58.0$  ay) bu durumu desteklemektedir. Hastaların şikayetleri şiddetlenene kadar doktora başvurmayı tercih etmedikleri gözlenmektedir.

Arteriyel sertlik için risk faktörü olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında yaş ( $p = 0.008$ ), kfNDH ( $p = 0.002$ ), kkNDH ( $p = 0.029$ ) ve PSH ( $p = 0.017$ ) arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Hipertansiyon, DM gibi sistemik hastalıklar veya sadece yaşlanma sonucu vasküler sisteme olan etkilerin güçlendiği ve sonuçta arteriyel sertlik



meydana geldiği daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir (138, 140, 141, 145). Bizim alışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bu bilgiler ile uyumludur.

Literatürde karotis – kavernoza NDH ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu alanda bir ilk teşkil etmektedir. Bizim alışmamızda, kfNDH ve kkNDH arasında çok iyi derecede korelasyon vardı ( $r = 0.720$ ,  $p < 0.001$ ). kkNDH ile de yaş arasında iyi derecede korelasyon olduğu tespit edildi ( $r = 0.659$ ,  $p < 0.001$ ). kfNDH ile PDUS bulguları olan PSH ve EDH arasında korelasyon yokken kkNDH ile PSH, EDH ve RI arasında korelasyon olduğu görüldü ( $r = 0.335$ ,  $p = 0.020$ ;  $r = 0.597$ ,  $p < 0.001$  ve  $r = 0.590$ ,  $p < 0.001$  sırası ile). NDH'nın arteriyel sertliği belirlediği ve bu durumun ana nedeninin endotelial disfonksiyon olduğu bilinmektedir (9) Vasklojenik ED tespitinde kullanılan bu parametreler ile olan korelasyon kkNDH'nın kavernoza yatakta meydana gelen endotelial disfonksiyonu göstermede daha hassas olduğunu kanıtlamaktadır. Arteriyel sertlik için risk faktörü olmayan erektil disfonksiyonlu kişilerde ortalama kkNDH değer 6.7  $\pm$  2.3 m/s olarak bulunmuştur. Bu değer risk faktörü olan grupta 7.8  $\pm$  2.2 m/s'dir ve aralarında anlamlı fark mevcuttur ( $p = 0.029$ ).

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak kfNDH ve kkNDH arasında çok iyi derecede korelasyon mevcuttur. Bu sonuca dayanarak kkNDH'nin endotel disfonksiyonunu göstermek için erektil disfonksiyon hastalarında kullanılabilmesine inanıyoruz. PDUS yapılan hastalarda aynı anda EKG kullanılarak rahatça ölçülebilen bu yöntemin daha çok araştırmacı tarafından bilinmesi ve yaygınlaşması gerekmektedir. Gerek ölçüm tekniği gerekse ölçüm için ihtiyaç duyulan zaman açısından kolaylıkla uygulanabilir bir yöntem olarak görünmektedir. kkNDH için daha kesin prediktif değer elde etmek adına geniş hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **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. Tellaloglu SaAK. Erkek Seksüel Disfonksiyonu: Nobel tip kitapevi, 2000.
15. 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.
16. Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59:225-229.
17. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl* 2003; 24:S17-37.
18. Anderson KE, Wagner G: Physiology of erection. *Physiol Rev* 1995; 75:191-236.
19. 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.
20. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest.* 1991; 88:112-118.
21. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998; 81: 424– 431.
22. 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.
23. Cote RH. Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): similarities and differences to PDE5. *Int J Impot Res* 2004;16 Suppl 1 S28-33.
24. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75:725–748.
25. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003; 108:2049 –2053.

26. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90(10C): 40- 48.
27. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106:640–642.
28. Williams IL, Chowienczyk PJ, Wheatcroft SB, et al. Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:296-301.
29. 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.
30. Uçar G. Karotid arter intima-media kalınlığı ve brakial arter akıma bağlı genişleme testinin birlikte kullanımının damarsal kökenli erektil disfonksiyonu saptamadaki rolü. Dokuz Eylül üniv. Tıp fak. Radyoloji anabilim dalı, uzmanlık tezi, İzmir, 2006.
31. Jackson G. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 1999; 53:363–368.
32. Levine LA, Kloner RA. Importance of asking questions about erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000; 86:1210 –1213, A5.
33. 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.
34. Tanagho EA. Anatomy Of The Genitourinary Tract. In: McAnich EATAJW, ed. *Smith's General Urology*. California: Lange Med. Pub, 2000; 10-11.
35. Chuang AT, Steers WD: “Neurophysiology of penile erection” in *Textbook of erectile dysfunction*, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors (ISIS Medical Media, Oxford, 1999), sayfa 59-72.
36. Nitahara KS, Lue TF: “Microscopic anatomy of the penis” in *Textbook of erectile dysfunction*, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors (ISIS Medical Media, Oxford, 1999).

37. Newman HF, Northup JD. Mechanism of human penile erection: an overview. *Urology* 1981; 17:399-408.
38. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh Urology*, 9th edn, Philadelphia, 2007.
39. Glpınar , Tedavi arayışı içindeki erektil disfonksiyonlu hastaların davranışsal zellikleri. Ankara Üniv. Tıp fakültesi, roloji anabilim dalı, uzmanlık tezi, Ankara, 2008.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction and Priapism. Philadelphia: Saunders, 1998.
44. Johnston P, Davidson JM. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. *Horm Behav* 1972; 3:345-357.
45. Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods. *Br J Urol* 1998; 81:785-795.
46. Slag MR, Moreley EJ, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249:1736.
47. Apaydın E, elikkol A, Bayraktar E. Penil Ereksiyon Fizyolojisi. (eds)Ege psikiyatri srekli yayınları. Cinsel islev bozuklukları. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmır 1998; 3(1):59-80.
48. Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J et al. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1992; 1650-1655.

49. Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. *Urology* 1992; 40(5):471-475.
50. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ et al. Nitric oxide mediates of relaxation of the corpus cavernosum in response to non-adrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl Med* 1992; 9:90-94.
51. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997; 157(1):320-4.
52. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation Upon electrical Field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Com* 1990;170:843-850
53. Wagner G, Saenz de Tejada I. Update on male erectile dysfunction. *Bmj* 1998; 316:678-682.
54. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J. Urol.* 1999; 161(1):5-11.
55. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology* 1993; 42:468-481.
56. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middleaged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993; 22:51-58.
57. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001; 166:569-574;discussion 574-565.
58. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol* 2001; 166:1368-1371.
59. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000; 30:328-338.
60. Weizman R, Hart J. Sexual behavior in healthy married elderly men. *Arch Sex Behav* 1987; 16:39-44.

61. Hsueh WA. Sexual dysfunction with aging and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61:18H-23H.
62. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13):1318-27
63. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:379-400.
64. Ryder RE. Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: a comparative study. *Diabet Med* 1996; 13:916.
65. Colakoglu Z, Kutluay E, Ertekin C, Altay B, Killi R, Alkis A. Autonomic nerve involvement and venous leakage in diabetic men with impotence. *BJU Int* 1999; 83:453-456.
66. Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, Marino L, Nappo F. Erectile and endothelial dysfunction in type 2 diabetes:a possible link. *Diabetologia* 2001; 44:1155-1160.
67. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. *N Engl J Med* 1989; 321:1648-1659.
68. Campbell IW. Diabetic autonomic neuropaty. *Br J Clin Proc* 1976; 30:153.
69. Azadzo KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146:238-240.
70. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87:V67-V72.
71. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001; 27:436-447.
72. Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patients with chronic renal failure. *J Nerv Ment Dis* 1975; 160:220-226.
73. Faiman C. Endocrine causes of impotence. *Cleve Clin J Med* 1993; 60:428-429.



74. Cornely CM, Schade RR, Van Thiel DH, Gavalier JS. Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology* 1984; 4:1227-1230.
75. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982; 81:413-421.
76. Ellison M, Timberlake G. Impotence following pelvic fracture. *J Trauma* 1988; 28:695-696.
77. Melman A. Iatrogenic causes of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1988; 15:33.
78. Ojdeby G, Claezon A, Brekkan E. Urinary incontinence and sexual impotence after radical prostatectomy. *J Urol Nephrol* 1996; 30:473-477.
79. Catalona WJ. Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997; 17:189.
80. Burnett AL: Erectile function outcomes in the current era off anatomic radical prostatectomy. *Rev Urol* 8:47-53 2006.
81. Lue TF. Impotence after prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1990; 17:613-620.
82. Bortolotti A, Fedele D, Chatenoud L, et al. Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *Eur Urol* 2001; 40:392-396;discussion 397.
83. Lizarte FS, Claudino MA, et al. Chronic ethanol consumption induces cavernosal smooth muscle dysfunction in rats. *Urology* 2009;74(6):1250-6.
84. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol* 2001; 8:197-206.
85. Billups KL BA, Padma-Nathan H, Katz S, Williams R. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the minority health institute expert advisory panel. *J Sex Med* 2005; 2:40-50.
86. Sullivan ME, Thompson CS, Mýkhaýlidis DP, Morgan RJ, Angeliini GD. Differential alterations of prostacyclin, cyclic AMP and cyclic GMP formation in the corpus cavernosum of the diabetic rabbit. *BJU Int* 1998; 82:578-584.
87. Namasivayam S, Minihas S, Brooke J. The evaluation of sexual function in men presenting with symptomatic BPH. *Br J Urol* 1998; 82:842.

88. Karacan I, Goodenough DR, Shapiro A. Erection cycle during sleep in relation to dream anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1966; 15:183.
89. Karacan I, Goodenough DR, Shapiro A. Clinical value of nocturnal erection in the prognosis and diagnosis of impotence. *Med Aspects Hum Sex* 1970; 4:27.
90. Ogrinc FC, Linear OI. Evaluation of real-time RigiScan monitoring in pharmacological erection. *J Urol* 1995; 154:1356.
91. Allen RP, Engel RM, Smolev JK. Comparison of duplex US and NPT in evaluation of impotence. *J Urol* 1994; 51:1525.
92. Kirkeby HJ, Poulsen EU, Petersen T. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38:1366.
93. Patel U, Lees WR. Pharmacological testing: Doppler. Ed: Carson C, Kirby R, Goldstein I: *Textbook of ED*: Isis Medical Media, 1999: 209.
94. Wilkins CJ, Sriprasad S, Sidhu PS. Colour Doppler ultrasound of the penis. *Clin Radiol* 2003; 58:514-523.
95. Delcour C, Wespes E, Vanderbosch G. Impotence: evaluation with cavernosography. *Radiology* 1986; 161(3):803.
96. Johnson VE, Masters WH. A team approach to the rapid diagnosis and treatment of sexual incompatibility. *Pac Med Surg*. 1964 Nov-Dec;72:371-5.
97. Morales A, Condra M, Owen JA. Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. *J Urol* 1987; 137:1168-1172.
98. Oral agents: first line therapy for erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; (suppl)1:12-18.
99. Heaton JPW. Key issues from the clinical trials of apomorphine SL. *World J Urol* 2001;19:25-31.
100. Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group. *Int J Clin Pract* 1998, 52: 375-379.
101. Steers WD. Viagra-after one year. *Urology* 1999, 54:12-17.

102. Kulkarni SS, Patil CS. Phosphodiesterase 5 enzyme and its inhibitors: update on .pharmacological and therapeutical aspects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004; 26:789-799.
103. Başar MM, Tuğlu D. PDE5 inhibitörlerinin karşılaştırmalı çalışması. *Androloji Bülteni* 2005; 21:99-102.
104. Seftel A. Phosphodiesterase type 5 inhibitor differantiation based on selectivy, .pharmacokinetic and efficacy profiles. *Clin Cardiol* 2004, 27 (Suppl 1):14-19.
105. Corbin JD, Francis SH: Pharmacology of Phosphodiesterase 5 inhibitors. *UCP* 2002,56:453-459.
106. Ding H, Du W, Wang H, Zhang L, Wang Z, Du C, Tao Y. Efficacy and Safety of Udenafil for Erectile Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Urology*.2012.
107. Başar MM, Tekdoğan ÜY, Yılmaz E. The efficacy of Sildenafil in different etiologies of erectile dysfunction. *Int J Urol Nephrol*, 2001, 32:403-407.
108. Gresser U, Gleiter CH: Erectile dysfunction. Comparison efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil review of the literature. *Eur J Med Res* 2002, 7:435-446.
109. Rendell MS, Raifer J, Wicker PA et al. Sildenafil fortreatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *Sildenafil Diabetes Study Group. JAMA* 1999, 281:421-426.
110. Boulton AJM, Selam JL, Sweeney M et al. Sildenafil citrate fort he treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus.*Diabetologia* 2001; 44:1296-1301.
111. Goldstein I, Young JM, Fisher J et al. Vardenafil, a new Phosphodiesterase type 5inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter doubleblind placebo-controlled fixed dose study. *Diabetes care* 2003, 26:777-1283.
112. Fonseca V, Seftel a, Dene J et al. Impact of Diabetes Mellitus on the severity od Erectile Dysfunction and response to treatment: analysis of data from Tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004; 47:1914-23.

113. Vardi Y, Seans de Tejada Í. Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology* 1997; 49:749-752.
114. Padma-nathan H, Goldstein I, Payton T et al and MUSE Study group. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral Alprostadil. Medicated urethral system for erection (MUSE). *N Eng J Med* 1997;336:1-7.
115. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet* 1982;2:938.
116. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry* 1983; 143:332-337.
117. Porst H. Current perspectives on intracavernosal pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000; 12:91-100.
118. Moul jw, McLeod DG. Negative pressure devices in the explanted prosthesis population. *J urol* 1989; 42:729-731.
119. Vrijhof HJ, Delaere KP. Vacuum constriction devices in erectile dysfunction: Acceptance and effectiveness in patients with impotence of organic or mixed aetiology. *Br J urol* 1994; 74:102-104.
120. Sharaby JS, Benet AE, Melman A. Penile revascularisation. *Urol Clin North Am* 1995;22:821-832.
121. Lewis RW. Long term results of penile prosthetic implants. *Urol Clin North Am*, 1995;22:847-856.
122. Korpas D, Halek J, Dolezal L. Parameters describing the pulse wave. *Physiol. Res.* 2009; 58: 473-479.
123. Smith RP, Argod J, Pepin JL, Levy PA. Pulse transit time: An appraisal of potential clinical applications. *Thorax* 1999; 54: 452–457.
124. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* (2006) 27, 2588–2605 doi:10.1093/eurheartj/ehl254.

125. Foo JYA, Wilson SJ, Williams GR, Harris MA, Cooper DM. Measurement of pulse transit time using AT90S8535 microcontroller. *Measurement* 2006;39: 505–511.
126. Zhang XY, Zhang YT. The effect of local cold exposure on pulse transit time. *Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference Shanghai, China, September 1-4, 2005.*
127. Naschitz JE, Bezobchuk S, Mussafia-Priselac R, Sundick S, Dreyfuss D, Khorshidi I, Karidis A, Manor H, Nagar M, Peck ER, Peck S, Storch S, Rosner I, and Gaitini L. Pulse Transit Time by R-wave-gated Infrared Photoplethysmography: Review of the Literature and Personal Experience. *J Clin Monit* 2004; 18: 333–342.
128. Boutouyrie P, Briet M, Collin C, Vermeesch S, Pannier B. Assessment of pulse wave velocity. *Artery research* 2009;3, 3-8. doi:10.1016/j.artres.2008.11.002.
129. Tomlinson LA. Methods for assessing arterial stiffness: technical considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012, 21:000-000. doi:10.1097/MNH.0b013e32835856e3.
130. Gonzalez R, Morales O, Delgado J, Padilla JM, Ferrero JM, Saiz J. Automatic brachial ankle pulse wave velocity measurements for vascular damage assessments. *Computers in Cardiology* 2008;35:173–176.
131. Okada M, Matsuto T, Satoh S, Igarashi S, Baba M, Sugita O, Okada M. Role of pulse wave velocity for assessing autonomic nervous system activities in reference to heart rate variability. *Informatics for Health and Social Care* 1996;21:1, 81-90.
132. Milan A, Tosello F, Fabbri A, Leone D, Chiarlo M, Covella M, Veglio F. Arterial stiffness: from physiology to clinical implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2011 Mar 1;18(1):1-12. doi: 10.2165/11588020-000000000-00000.
133. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy B. assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–490.

134. Lehmann ED, Hopkins KD, Rawesh A, Joseph RC, Kongola K, Coppack SW, Gosling R. Relation between number of cardiovascular risk factors/events and noninvasive Doppler ultrasound assessments of aortic compliance. *Hypertension* 1998;32, 565–569.
135. Padilla JM, Berjano EJ, Saiz J, Rodriguez R, Facila L. Pulse wave velocity and digital volume pulse as indirect estimators of blood pressure: pilot study on healthy volunteers. 2009. doi: 10.1007/s10558-009-9080-5.
136. Calabia J, Torguet P, Garcia M, Garcia I, Martin N, Guasch B, Faur D, Vallés M. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior Method. *Cardiovascular Ultrasound* 2011;1: 9-13.
137. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994; 140:669-82.
138. Jamrozik K. Risk factors and lifestyle interventions. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulos WJ (eds). *Cardiology*. 1st edition. USA: Elsevier Science Limited; 2001.1.3.1-5.
139. Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: Nichols WW O'Rourke MF (eds). *McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles*. 4th edition. London: Edward Arnold; 1998. 54 –97, 243–283, 347–395.
140. Toutouzas K, Stefanadis C, et al. Aortic pressure diameter relation in patients with noninsulindependent Diabetes mellitus: new insights. *Diabetologia* 2000; 43:1070-75.
141. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients *Hypertension* 2001;37:1236-41.
142. Anderson SG, Sanders TA, Cruickshank JK. Plasma fatty acid composition as a predictor of arterial stiffness and mortality. *Hypertension* 2009;53:839–45.
143. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Rokkas K, Aggelis A, Panagiotakos D, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events with aortic stiffness in patients with erectile dysfunction. *Hypertension*. 2014;64(3):672-8.

144. Dženkevičiūtė V, Petrulionienė Z, Sapoka V, Kasiulevičius V. Association between erectile dysfunction and asymptomatic cardiovascular damage in middle-aged men. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(12):510-6.
145. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–497., Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 32: 170 –175;1998.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Erektıl Disfonksiyon Hastalarında Karotis-Femoral ve Karotis ve Kaverzonal Nabız Dalga Hızlarının İlişkisi ”			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	08			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sefa RESİM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D			
	DESTEKLEYİCİ	Sorumlu Araştırmacı			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırmalar			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>



**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Versiyon Numarası</b>	<b>Dili</b>		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.03.2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Açıklama</b>				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	DOVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No: 2014-01-08	Tarih: 14.04.2014				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.					

<b>KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI</b>	Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINC Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa ÇELİK Üye	Tıbbi Biyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
<b>ŞERH (VARSA)</b>									