



**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KORONER ANJİYOYA GİRMIŞ EREKTİL DİSFONKSİYONLU
HASTALARDA ADROPİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hazırlayan
Mehmet BİLEN**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tuğrul ÇELİK**

Ankara-2015

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

İmza

Mehmet BİLEN

ONAY

Mehmet BİLEN tarafından hazırlanan “**KORONER ANJİYOYA GİRMİŞ EREKTİL DİSFONKSİYONLU HASTALARDA ADROPİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ**” başlıklı bu çalışma, 15.01.2015 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda (oybirliği/oyçokluğu) ile başarılı bulunarak jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilimdalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

1) Prof. Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU

2) Doç. Dr. Hüsamettin ERDAMAR

3) Yrd. Doç. Dr. Mehmet NAMUSLU

4) Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tuğrul ÇELİK

5) Yrd. Doç. Dr. M. Erol Yıldırım

ÖNSÖZ

Sağlık problemlerinden biri olan erektil disfonksiyon üzerine adropin hormonunun ve nitrik oksitin etkisinin daha etkin anlaşılabilmesi için bu çalışma yapılmıştır.

Yüksek lisans eğitimim ve yüksek lisans tezim boyunca Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın tüm personeline teşekkür ederim. Bu sebeple, manevi desteğini daima üzerimde hissettiğim Prof. Dr. M.Ramazan YİĞİTOĞLU'na, çalışmamda bilgi ve deneyimini benden hiç esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tuğrul ÇELİK'e, yardımlarından dolayı Doç. Dr. Hüsamettin ERDAMAR, Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet NAMUSLU hocalarıma ve Dr. Fatmanur HACIEVLYAGİL KAZANCI, Sümeyye GÖK, Rowsen ABBASOV, A. Sırma KARAKAŞ TURAN, Yunus Emre BİLGİN ve Yudum YARAL'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

ÖZET

EREKTİL DİSFONKSİYONLU ANJİYOYA GİRMİŞ HASTALARDA ADROPİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ

Erektıl disfonksiyon (ED) erkek popülasyonda en sık görülen hastalıklardan biridir. Ülkemizdeki prevalansı %69 olarak saptanmıştır. Koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerde erektil disfonksiyon birlikteliği sözkonusudur. Bu çalışmaya 38 az şiddetli koroner arter hastalığı olan ve 40 çok şiddetli koroner arter hastalığı olan toplam 78 hasta dahil edildi. Hastaların koroner arter hastalığı Gensini skoruna göre, erektil disfonksiyon İİEF-5’de yer alan 5 anket sorusu ile değerlendirildi. Koroner angiografi öncesinde alınan venöz kan örnekelerinden lipidprofili Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında otoanalizörlerde çalışıldı. Adropin düzeyi ELISA yöntemi ile çalışıldı. NO_2^- ve NO_3^- düzeyleri Griess reaksiyonu temeline dayanan diazotizasyon metodu ile ölçüldü.

KAH düzeyi az şiddetli olan hastaların adropin değeri ile KAH şiddet düzeyi yüksek olan hastaların adropin değeri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.66$). KAH az şiddetli olan hastaların nitrikoksit değeri KAH çok şiddetli hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p=0.04$). Nitrikoksit ve adropin ile KAH şiddeti arasında negatif yönde çok düşük düzeyde bir ilişki olduğu görüldü.

Kumar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada adropin eksikliği ile şişmanlık ve insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Lovren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adropinin umbilikal ven ve koroner arter edotel hücrelerinden de salındığını göstermişlerdir. Adropin, nitrik oksitin (NO) salınımını uyarır ve endotelial nitrik oksit sentazı (eNOS) aktifleştirir. Böylece eNOS sentezini artırarak endotel için koruyucudur. Bizim çalışmamızda da KAH’ın şiddeti ve ED’da, adropinin ve NO’in düşük seviyeleri ile ilişkili olabileceğidir. İlgili çalışmaya uyumlu olarak NO’de istatistiksel olarak anlamlı, adropinde de KAH’ın şiddeti ile negatif korelasyon olduğu bulundu.

Sonuç olarak KAH ve ED’un patogeneğinde adropin ve NO çok önemli belirteçler olup tedavilerin bu belirteçlere etkisini araştırmak için daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adropin, Koroner arter hastalığı, Erektile disfonksiyon, NO, Koroner Anjiyografi

ABSTRACT

THE ADROPINE AND NITRIC OXIDE LEVELS IN A PATIENT WITH ERECTILE DYSFUNCTION WHOM WENT INTO AN ANGIO

Erectile dysfunction is one of the most seen diseases in men population. The prevalence of the disease is to be calculated approximately 69% in our country. The people who has coronary artery problem also erectile dysfunction. In this study we included 38 patients with low level of coronary artery problem and 40 patients with highly severe coronary artery problem. Patients' coronary artery diseases have been evaluated according to Gensini score by asking 5 survey question from erectile dysfunction questioner, IIEF-5. The venous blood samples taken before coronary angiography has been studied according to lipid profile in Turgut Ozal University Medical Faculty Biochemistry Laboratory by auto analyzers. The level of adropine has been worked on through Adropine (AD) ELISA procedure which is produced by Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. The level of NO_2^- and NO_3^- was calculated according to Diazotization method which is based on Griess reaction.

After the calculations the result had not shown significantly difference between the adropine levels of the patients with low CAD (Coronary Artery Disease) level and high CAD level. ($p=0.66$). However there is statistically significantly in nitric oxide levels between the patients with low CAD level and high CAD level. The level of nitric oxide is quite higher in patients with low CAD level compared to the patients with high CAD level. ($p=0.04$). Nitric oxide and adropine have a low level of relation regarding CAD severity in a negative way. In the study done by Kumar et. al the relation between lack of atropine, obesity and insulin resistance had been shown. Also Lovren et. al completed a study which demonstrates adropine is excreted through umbilical vein and as well coronary artery endothelial cells. Adropine activates excretion of NO and eNOS. There fore, by increasing eNOS synthesis, it is protective for endothelial. In our study we researched on the hypothesis that level of CAD and ED (Erectile Dysfunction) could be related to low level of adropine and nitric oxide. Relevant to our study we have seen there is a statistically meaning ful correlation in Nitric Oxide and regarding the level of CAD there is a negative correlation had been found.

As a result in both CAD's and ED's pathogenesis, adropine and nitric oxide are quite significant parameters and in order to learn the effect of the treatment on these determiners there is a need for more sophisticated and pluricentric studies.

Key Words: Adropine, Coronary Artery Disease, Erectile Dysfunction, Nitric Oxide, Coronary Angiography

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1.EREKTİL DİSFONKSİYON	3
1.1.Penisin Anatomisi.....	3
1.2.Ereksiyon Fizyolojisi.....	5
1.3.Ereksiyonun Nöromusküler Fizyolojisi.....	7
1.4.Erektıl Disfonksiyon Patofizyolojisi.....	8
1.5.Erektıl Disfonksiyonun Derecelendirilmesi.....	12
1.6.Erektıl Disfonksiyon Tedavisi.....	13
2.KORONER ARTER HASTALIĞI	14
2.1.Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojik ve Fizyolojik Özellikleri.....	14
2.2. Koroner Arter Hastalığı.....	15
2.3. Ateroskleroz.....	16
2.4. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	19
2.5.Koroner Anjiyografi.....	25
3.ADROPİN ve NO	27
3.1.ADROPİN.....	27
3.2.NO.....	29
3.2.1.NO Biyosentezi.....	29
3.2.2.Kardiyovasküler ve Pulmoner Sistemde Nitrik Oksit.....	29
3.2.3.Sinir Sisteminde Nitrik Oksitin Etkileri.....	32
3.2.4.İmmünite ve İnflamasyonda Nitrik Oksit.....	33
3.2.5.Nitrik Oksitin Diğer Etkileri.....	33
GEREÇ ve YÖNTEM	34

ÇALIŞMA GRUBU.....	34
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA	41
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
ARDS	Yetişkin Respiratuar Distress Sendromu
ASKH	Aterosklerotik Kalp Hastalığı
BMI	Body Mass Index
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CSX	Kardiak Sendrom X
DM	Diabetes Mellitus
ED	Eretil Disfonksiyon
EF	Endotelyal Fonksiyon
FIAF	Açlık ile uyarılmış adipoz faktör
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GMP	Guanozin Monofosfatı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
hs-CRP	Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein
IIEF	International Index of Erectile Function
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	Luteinze hormon
METSA	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MMAS	Massachusetts Male Aging Study
mRNA	Haberci ribonükleik asit

MS	Metabolik Sendrom
NAFLD	Nonalkolik fatty liver hastalığı
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHSLS	National Health and National Health and Social Life Survey
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OSA	Obstriktif Sleep Apne
PPARγ	Peroksizome Prolifere Active edici Reseptör Gama
PPH	Persistan pulmoner hipertansiyon
RES	Retikuloendotelyal sistem
RNA	Ribonükleik asit
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
RNA	Ribonükleik asit
VEGFR-2	Vasküler endotel büyüme faktörü reseptör-2

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Anjiyografiye giren hastaların demografik bilgileri.	40
Tablo 2: KAHşiddet derecesine göre adropin ve nitrikoksit değer ortalamaları ve standart sapma değerleri.....	40

GİRİŞ

Erektile disfonksiyon (ED), sürekli ya da tekrarlayıcı olarak cinsel birleşmeye yetecek düzeyde sertleşmenin sağlanamaması veya devam ettirilememesi şeklinde tanımlanmaktadır. ED erkek popülasyonda en sık görülen hastalıklardan biridir. Massachusetts Male Aging Study (MMAS) bulgularına göre 40-70 yaş arasındaki prevalansı %52 olarak saptanmıştır [1]. Ülkemizde aynı yaş grubundaki ED prevalansı %69 olarak saptanmıştır [2]. ED ekonomik sosyal ve psikolojik hayatı etkileyen önemli bir hastalıktır.

ED nöral, hormonal, vasküloendotelial ve yapısal faktörlerdeki bozuklukların sonucunda ortaya çıkan multifaktöriyel bir patolojidir [3]. Etiyolojisinde diyabet mellitus (DM), hipertansiyon, ateroskleroz, sigara içimi, azalmış fiziksel aktivite, kalp hastalığı ve çoklu ilaç kullanımı gibi faktörler bulunmaktadır [4]. Aynı şekilde aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) için DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, sedanter hayat tarzı, obezite ve sigara içimi önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [5]. Bu faktörlerinin varlığında oksidatif strese artış olur ve endotel hücreleri hasar görür [3]. Her iki hastalığın patofizyolojisinde ortak nokta olarak NO yolağının bozulduğu, erken safhada endotel kaynaklı vazodilatasyonun, geç safhada ise yapısal vasküler anormalliklerin meydana geldiği gösterilmiştir [5]. ED ve aterosklerotik kalp hastalığı için geçerli bu risk faktörlerinin birçoğu aynı zamanda insülin rezistansı veya metabolik sendromun (MS) da bileşenleridir. Endotelial disfonksiyon, MS zemininde gelişen ve ED'ye neden olan aynı zamanda koroner arter hastalığı etiolojisinde de suçlanan önemli bir parametredir [4]. MS aynı zamanda testosteron seviyesinde düşüşe neden olarak ED'ye zemin hazırlar [6].

Adropin [Latince "aduro"(ateşe vermek) ve "pinquis"(katı ya da sıvı yağ) kelimelerinin birleşmesiyle oluşur] enerji homeostasisi ile ilişkili gen "Energy Homeostasis Associated" (Enho) tarafından kodlanmıştır. ADR enerji homeostasisinin ve insülin yanıtının sürdürülebilmesine iştirak ettiğidüşünülen, başlıca karaciğer ve beyinde eksprese edilen, 76 aminoasit rezidüsünden oluşan, molekül ağırlığı 7,927 kDa hesaplanmış olan son zamanlarda keşfedilmiş bir proteindir [7]. Adropinin metabolik etkileri yanı sıra endotel fonksiyonları üzerine direk protektif etkisi vardır. Bu etkisini vasküler endotel büyüme faktör reseptör-

2(VEGFR2)-Fosfatidilinositol 3-kinaz-Akt ve VEGFR2-extracellular signal regulated kinase $\frac{1}{2}$ yollarını aracılığıyla endotelial eNOS ekspresyonunu artırarak yapar [8]. Yapılan analizlerde adropin düzeyinin ateroskleroz şiddetiyle ters orantılı olduğu düşük adropin düzeyinin hem diyabetik hem de non-diyabetiklerde koroner ateroskleroz için bağımsız risk faktörü oluşturduğu belirtilmiş [9].

Bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada KAH'đı olan ED'lu hastalarda adropin ve NO düzeylerini koroner anjiyografi şiddetine göre değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.EREKTİL DİSFONKSİYON

1.1.Penisin Anatomisi

Penis cilt tarafından çevrilmiş üç silindirik cisimden oluşmaktadır. Bir çift korpus kavernozum ve üretrayı içeren korpus spongiozumdan oluşmaktadır. Flask halde penis uzunluğu erektil düz kasların kontraksiyon derecesine, emosyonel durum ve dış sıcaklığa bağlıdır. Amerikan erkekleri üzerinde yapılmış bir çalışmada penis flask durumda pubopenil bileşkeden meaya kadar 8,8 cm, gerilmiş olarak 12,4 cm ereksiyonda 12,9 cm bulunmuştur [10].

Kavernoz cisimlerin proksimal uzantıları krus olarak adlandırılır ve her bir krus, iskion pubis kemiğinin altındaki tuberositas iski'ye yapışır. Korpus kavernozumlar proksimalde kör olarak, distalde ise glansın 2/3 ucunda sonlanır. Kavernöz cisimler, çeperi endotel ile kapalı, birbiri ile bağlantılı sinüzoidlerden oluşur. Spongioz cisim, distalde glansı, proksimalde ise bulbusu yapar. Her üç cisimde, kendi tunika albuginea ile çevrilidir. Spongioz cisim her iki kavernöz cismi birlikte çevreleyen Buck fasiası ile kavernöz cisimlerden ayrılır. Korpus spongiozum perineal membrandan başlayarak tüm anterior üretrayı çevreler. Yapısı genel olarak korpus kavernozumuna benzerdir. Ancak, spongioz cismin sinuzoidleri daha geniştir ve tunikası daha incedir [11].

Penisin tabakaları:

Tunika albuginea: Çoğunluğu kollajenden oluşmuş dayanıklı bir kılıftır, üç korpusu ayrı ayrı sarar. Penise büyük bir fleksibilite sertlik güç sağlar.

Buck fasyası: Sağlam bir kılıf olup yoğun fibroz dokudan oluşur. Proksimal tarafta penisi vücuda bağlayacak şekilde ürogenital diaframa yapışır. Bu faysa kavernöz ve spongioz cisimler arasında bir septa oluşturarak onları "8" biçiminde sarar. Kavernöz

cisimlerde oluşan yırtılmaların çoğunda kan Buck fasyası ile sınırlanır. İdrar ekstravazasyonu ve enfeksiyon için bir sınır oluşturur.

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

Dartos fasyası: Cilde sıkıca tutunmuş düz adele tabakası olup skrotumun aynı isimli fasyanın uzantısıdır.

Penis cildi: Bez ve kıl yapısı içermez ve çok elastik yapıdadır. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturan bez yapıları bulunur. Glans penisin üzerinde katlantı yaparak prepsiyumu oluşturur [12].

Arteriyel Dolaşım:

Penisin başlıca kan akımı internal iliak arterin bir dalı olarak internal pudental arter tarafından sağlanır. Birçok olguda eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler gelebilir [13]. İnternal pudental arter perineye bir dal verdikten sonra 3 dala ayrılır; dorsal, bulboüretal ve kavernöz arterler. Dorsal arter ereksiyonda glans penisin şişmesinden, kavernöz arter korpus kavernozumun tümesansından ve bulboüretal arter bulbus ve korpus spongiosumun beslenmesinden sorumludur. Kavernöz arterler seyri boyunca sinüzoidleri besleyen helisin arterlere dallanır. Helisin arterler ereksiyonda düzleşerek dilate olurlar [14].

Venöz Drenaj:

Sinüzoidlerden kaynaklanan ince venüller tunika ve periferik sinüzoidler arasındaki trabekülalar içinde seyredir. Emitter venleri oluşturarak subtunikal venüler pleksusu oluştururlar. Emitter venler dorsalde derin dorsal, lateralde sirkumfleks ve ventralde periüretal venlere dökülür. Proksimal korpus kavernozumları drene eden emitter venler periüretal venlerle birleşerek internal pudental venleri oluştururlar. Cildin drenajını sağlayan venüller birleşerek yüzeysel dorsal veni oluştururlar. Venöz sistemlerin sayı dağılımı ve sonlanmadaki varyasyonu sıklıkla [14].

İnnervasyon:

Penisin hem somatik hem de otonomik innervasyonu vardır. Medulla spinalis ve periferik gangliyonlardan gelen sinirler birleşerek kavernoöz siniri oluştururlar. Somatik sinirler ise penil duyunun iletimi ve bulbokavernoz-iskiokavernoz kas kontraksiyonundan sorumludur [14].

Medulla spinalisin T11-L2 bölgesinden çıkan sempatik sinirler ile S2-4 bölgesinden çıkan parasempatik lifler pelvik pleksusu oluşturur. Pelvik pleksusdan ayrılan lifler penis, mesane, rektum, prostat ve sfinkterleri innerve eder. Aynı şekilde pelvik pleksusdan ayrılan kavernoöz sinir üretral sfinkterin yanından geçerek penisin dorsal siniri ile bağlantı yaptıktan sonra kavernoöz doku içerisine girer [14].

Penis derisi, glans, üretra ve korpus kavernoözumlardaki reseptörlerden başlayan sensoriyal duyu dorsal sinirle pudental sinire, oradan da S2-4 dorsaline aktarılır. Glans peniste çok sayıda afferent sinir sonlanması mevcuttur. Vücudun diğer bölgelerinden farklı olarak serbest sinir uçları miyelinli A delta ve miyelinsiz C tipi liflerden oluşur [14,15].

Penisin somatomotor innervasyonunun merkezi onuf nükleusudur. Sakral sinirden pudental sinirle bulbokavernoz ve iskiokavernoz kaslara ulaşır. İskiokavernöz ve bulbokavernöz kasın kasılmaları ereksiyon ve ejakülasyonda rol oynar.

1.2.Ereksiyon Fizyolojisi

Penil kan akımının artmasına yol açan penil vasküler rezistans azalması penil ereksiyon oluşmasında primer hemodinamik olay olarak kabul edilir. Genel bir ifade ile ereksiyonun oluşumu esas olarak iki olayın bütünleşmesi ile sağlanır;

- Arteriyel ve kavernoözal düz kas relaksasyonu ile sinüzoitlere olan kan akımının artışı,
- Kanla dolan sinüzoidlerle tunika albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp sinüzoidler içindeki göllenmenin artması şeklindedir.

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

1. *İstirahat (Flask) fazı:* İnsan korpus kavernozumunda sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin, düz kas tonusunun modülasyonunda rol oynayan en önemli nörotransmitterdir. Detümesans ve penisin istirahat hali büyük oranda, sempatik sinir terminallerinden salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu oluşur. Düz kasların bu şekilde kasılması penisi sadece beslenme amaçlı kanlanmasına izin verir.

2. *Latent faz:* Seksüel uyarı ile kavernöz sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olur. Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernözal düz kaslardaki reseptörlere ulaşması, ereksiyon mekanizmasını tetikler. Arterlerin dilatasyonu ile kavernöz arter kan akımı artar. Peniste yavaş bir uzama ve dolma başlar. Yoğun kan akımı genişleyen sinüzoidler tarafından hapsedilir ve subtunikal ven pleksuslarının kompresyonu, venöz kan akımını azaltır. Bu aşamada intrakavenozal basınç 100 mm Hg ya yükselir. Kavernoza arter çapı 0,1 cm ye ulaşarak 2 katına çıkmış olur. Sistolik kan akım hızı 30 cm/sn ölçülür [16].

3. *Tumesans fazı:* Tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernoza basınç artmaya devam eder. Penis hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana kadar uzamaya devam eder. İntrakavernoza basınç, diastolik basıncı aştıktan sonra akım sadece sistolik fazda görülür.

4. *Tam ereksiyon fazı:* İntrakavernoza basınç artarak sistolik basınca yaklaşır. Pudental arterdeki kan akımı, tümesans fazındakinden daha az, fakat istirahat fazındakinden daha fazladır.

5. *Rijid ereksiyon fazı:* Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoza kasta oluşan istemli kasılma sonucunda kavernöz cisim içindeki basınç hızla yüksek değerlere ulaşır. İnternal pudental arterde akım sıfıra yakındır. Bu faz birkaç dakikadan uzun sürmediği için iskemi oluşmaz. Bu faz sadece masturbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülür [14].

6. *Detumesans fazı:* Üç bölüme ayrılır.

a) *Başlangıç Detümesans:* Ejekülasyon ve uyarıların bitmesi ile sempatik sinirlerden salınan noradrenalinin etkisi ile penisin istirahat fazındaki gibi olur. Artan sempatik

aktivite, helisin arter tonusunun artmasına ve trabeküler düz kaslarda kasılmaya yol açar. Kapalı bir venöz sisteme rağmen düz kas kontraksiyonu ile geçici bir intrakorporeal basınç artışı olur. Arteriyel akım başlangıç düzeyine döner ancak venooklusif mekanizma hala aktiftir.

b) *Yavaş detümesans*: Arteriyel akım bazal düzeylere ulaştığında, venöz kanallar yavaşça yeniden açılır. Kavernoöz içi basınçta da orta derecede bir azalma vardır.

c) *Hızlı detümesans*: Kavernoöz içi basınç hızla düşer ve venooklusiv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis flask hale yeniden döner [14].

Kısaca ereksiyon sinüsoidal gevşeme, arteriyel genişleme ve venöz sıkışmayı içerir [17]. Korpus spongiozumda durum biraz farklıdır. Anatomik olarak tunikanın farklılığı nedeniyle ereksiyon esnasında kan akımı aynı şekilde artsa bile venöz tıkanmanın olmaması sonucunda korpus spongiozum ve glanstaki basınç intrakavernozal basıncın üçte biri kadardır [14].

1.3.Ereksiyonun Nöromusküler Fizyolojisi

Medial preoptik anterior hipotalamik bölge, paraventriküler çekirdek ve dorsal hipotalamik bölge seksüel kontrol merkezleridir. Bu bölgeler üzerinde genel olarak dopamin aktive edici, serotonin ise inhibe edici etki gösterirler. Testosteronun medial preoptik alan üzerinde dopamin salınımını artırıcı etkisi vardır [18]. Prolaktin ise medial preoptik alandaki dopaminerjik aktivite üzerinde inhibisyona yol açar [19]. Paraventriküler çekirdek üzerinde ise gama amino bütirik asit (GABA) nın inhibe edici etkisi vardır [20].

Penil düz kaslar üzerinde norepinefrin detümesansın kontrolünü sağlayan başlıca nörotransmitterdir. Ayrıca endotelden salınan endotelin, güçlü bir vazokonstriktör ajan olarak detümesansdan sorumludur [21]. Tromboxan A₂, Prostaglandin F_{2α}, lökotrienler ve anjiotensin II diğer vazokonstriktör ajanlardır. Ereksiyon sonrası detümesansda ise NO salınımının durması, fosfodiesterazların ikincil habercileri yıkması etkindir [14].

Penil ereksiyonu uyaran temel nörotransmitter olan NO, nonadrenerjik/nonkolinerjik nörotransmisyonundan ve endotel tarafından salınır. NO guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin monofosfatı (GMP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür. Artan cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır [22]. Hücre içi kalsiyum düzeyinin azalmasıyla birlikte kavernozaal düz kaslar ve intrakavernozaal helisin arterler gevşer. Böylece kan akımı artar ve kavernozaal sinüzoidlere kan dolmaya başlar [14].

1.4.Eretil Disfonksiyon Patofizyolojisi

Amerikada yapılan Massachusetts Male Aging Study (MMAS) bulgularına göre 40-70 yaş arasındaki sıklığı %52 olarak saptanmıştır [1]. 1992 yılında Amerika'da yapılan National Health and Social Life Survey (NHSLs) çalışmasında ise yaş aralıklarına göre ED sıklığı 18-29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11, 50-59 yaş için %18 olarak bildirilmiştir [23]. Avustralyada yapılan bir prevalans çalışması %39 olarak sonuçlanmıştır [24].

Avrupada ise Danimarka'da yapılan bir çalışmada prevalans %40 [25], İsveç'te yapılan bir çalışmada %40 [26], Fransa'da yapılan bir çalışmada %27 [27], Türkiyede yapılan bir çalışmada ise prevalans %69 bulunmuştur [2].

Normal erektil fonksiyon birçok düzenleyici sistemin varlığını ve koordinasyonunu, ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, psikolojik, vasküler ve kavernozaal faktörlerin etkileşimini gerektirir. Bu faktörlerin biri veya birkaçında meydana gelen uyumsuzluk ED ye yol açmaktadır. Birçok vakada kombine halde bulunurlar [18].

Psikojenik ED:

Organik bir hasar olmadan erektil mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağlıdır. Suprasakral inhibisyon olarak tanımlanan limbik sistem ve serebral korteks inhibisyona neden olmaktadır. Hastaların psikoterapi veya farmakoterapi seçeneklerinden hangisine daha iyi cevap vereceğini öngörmek için seksüel baskılayıcı ve seksüel uyarıcı anketler yapmak gerekmektedir [28].

Nörojenik ED:

Beyni, spinal kordu, kavernöz ve pudental sinirleri, terminal arteriollerdeki ve kavernöz düz kaslardaki reseptörleri etkileyen fonksiyon bozuklukları sinirsel tipte ED ye yol açabilir. Eretil disfonksiyonun %10-19'unun nörojenik kaynaklı olduğu düşünülmektedir [29].

Kavernöz ve pelvik sinirlerin nöroanatomisinin daha iyi anlaşılmasıyla mesane, prostat ve rektum tümörlerine yönelik uygulanan cerrahi tedaviler sonrasında görülen iatrojenik ED sıklığı azalmıştır. Radikal prostatektomide sinir koruyucu uygulamalar sonrasında iatrojenik ED sıklığı %100'den %50-30 seviyelerine inmiştir [30].

Diabetik hastalarda görülen nöropati ve endotel disfonksiyonu yetersiz NO salınımına yol açarak ED'ye sebep olmaktadır [14].

Hormonal ED:

Erkek üreme sistemi ve sekonder seks karakterleri, androjenlerin etkisi altında gelişir. Yapılan çalışmalarda testosteronun seksüel ilgiyi arttırdığı, seksüel aktivite sıklığını arttırdığı ve noktürnal tümesans sıklığını arttırdığı ancak görsel veya hayal gücü ile oluşan ereksiyona etkisinin çok az ya da olmadığı saptanmıştır [31].

Hipotalamo-hipofizer aksındaki bir bozukluk hipogonadizme yol açabilir. Bu patoloji konjenital, tümöral, iatrojenik veya travmaya bağlı olabilir.

Hem hipertiroidi hem de hipotiroidi erektil disfonksiyona yol açabilir. Hipertiroidide dolaşımdaki östrojen seviyesi artmıştır. Hipotiroidide ise testosteron seviyesinde izlenen düşme ve yüksek prolaktin değerleri ED'ye yol açar [14].

Hipofiz adenomu veya kullanılan ilaçlar nedeniyle gelişen hiperprolaktinemi, testosteron seviyesinde düşme, gonadotropinlerin baskılanması ve merkezi sinir sisteminde dopaminerjik yolların baskılanması sonucunda seksüel disfonksiyona ve infertiliteye yol açar [14].

Vasküler ED:

Venöz oklüzyon yetmezliğinin en sık vasküler patoloji olduğu düşünülmektedir. Arteriyel yetmezlik ve endotelyal disfonksiyon da vasküler ED etyolojisinde yer almaktadır.

Arteriyojenik erektil disfonksiyonlu hastaların birçoğunda penil perfüzyonun azalması aterosklerotik sürecin bir parçasıdır. Arteriyel yetmezlikle birlikte görülebilen yaygın risk faktörleri hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi, diyabet, perineal yada pelvik künt travma ve pelvik radyasyondur. Ateroskerozu olan ED hastalarının yapılan arteriyografilerinde internal pudental, penil ve kavernöz arterlerde bilateral diffüz tutulum izlenmiştir [32]. Sigara içenlerde nikotin sadece penisin kan akımını azaltarak değil aynı zamanda korporal düz kas gevşemesini ve böylece normal venöz oklüzyonu engelleyerek erektil fonksiyonu olumsuz etkileyebilir [33].

Venojenik ED patofizyolojisinde kavernöz cisimler içinde kan tutulamamakta ve ereksiyon gerçekleşmemektedir. Venojenik disfonksiyonlar; konjenital şantlar, konjenital olarak kalın emisser venlerin varlığı, priapizm tedavisi için yapılan veya üretra darlıklarının transüretal tedavisinde oluşan kaverno-spongios şantlar gibi patolojik venöz kanalların oluşumu, yaşlanma, iskemi, hiperkolesterolemi, Peyronie hastalığı ve psikojenik nedenlere bağlı olarak gelişebilir [34].

Korpus kavernosum endoteli başta NO olmak üzere vazoaaktif ajanlar salgılama yoluyla komşu düz kasların tonusunu değiştirerek ereksiyonun gelişimi ya da inhibisyonunu etkileyebilir. Asetil kolin endoteldeki kolinerjik reseptörleri etkileyerek NO salınımı yoluyla düz kas gevşemesini sağlayabilir [35].

Hiperkolesterolemi ve diyabetin, kavernoza kasların endotel yoluyla gevşeme fonksiyonunu etkileyerek erektil fonksiyonu bozdukları gösterilmiştir [36]. Kolesterolde zengin yemlerle beslenmiş tavşanlarda plazma kolesterol düzeyleri çok yükselmiş (925 mg/dl) ve karaciğer ağırlıkları artmış, steroid metabolizmasında ve erektil dokudaki nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunda değişiklikler olmuştur. Hiperkolesterolemili tavşanlarda NO/cGMP yolunun tersine nöronal vazodilatasyon etkilenmemiş gibi görünmektedir [37].

Hipertansiyon ED gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. Çok sayıda çalışma, deneysel yolla oluşturulan hipertansiyonda endotele bağımlı vazorelaksasyonun azaldığını göstermektedir. Renal hipertansiyon modeli sıçanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada erken evrelerinde arteriyel vazokontraksiyonun önemli rolü olduğu gösterilirken, daha geç evrede kalınlaşmış duvar ile beraber artmış duvar-lümen oranı gibi yapısal değişikliklerin önem kazandığı vurgulanmıştır [38].

Diyabetik hastalarda ED prevalansı 3 kat daha yüksektir [18]. Diyabetiklerde ED daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Kavernoza dokuda diyabetin neden olduğu ultrastrüktürel değişiklikler düz kas hücrelerinde oluşan azalma, artmış kollajen oranı, bazal laminada kalınlaşma ve endotelial hücre kaybı (apoptozis) olarak özetlenebilir. Diyabet ayrıca santral ve periferik sinir fonksiyonunu, androjen üretimini ve psikolojik faktörleri, etkileyerek erektil disfonksiyona sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda ortaya çıkan patolojinin NO oluşum ve salınımından kaynaklandığı düz kas hücre düzeyindeki sinyal iletimini etkilemediği gösterilmiştir [18]. Özet olarak diyabet yaygın endotelial hücre disfonksiyonuna yol açarak vasküler hastalık prevalansının artmasına sebep olmaktadır. Bu patolojide önemli rol oynayan faktörler azalmış NOS aktivitesi, NO salınımı ve serbest oksijen radikallerinin dolaşımdaki artışıdır [18].

İlaç kullanımına bağlı ED

Çeşitli nedenlerle kullanılan ilaçlar değişik yollarla yan etki olarak ED' ye yol açabilir. Genel olarak penildüz kasın santral nöroendokrin ya da lokal nörovasküler kontrolü ile etkileşen ilaçlar yan etki olarak ED oluşturabilir. Metildopa, klonidin ve rezerpin gibi santral etkili sempatotikler ED'ye neden olmaktadır. Fenoksibenzamin, tamsulosin ve fentolamin gibi alfa blokerler anejekülasyona ya da retrograd ejakülasyona sebep olurlar. Beta adrenerjik blokerler ise sedasyon ve depresyon gibi etkilerinden dolayı ED'ye sebep olabilirler. Antipsikotikler, antidopaminerjik ve prolaktin salınımlarında artışa neden olurlar. Böylece libidoyu azaltarak ED ye sebep olabilirler. Bu ilaçlar aynı zamanda ejakülasyon bozukluğu da yapabilirler. Trazadon ve bupropion dışındaki tüm antidepresanlar erektil disfonksiyona sebep olmaktadır. Simetidin antiandrojenik etki göstererek libidoyu azaltır ve ED gelişmesine neden olabilir. Bir diüretik olan spironolakton libido azalması, ED ve jinekomastiye sebep olabilir. Östrojenler, ketokanazol, bikalutamide ve siproteron asetat gibi antiandrojen ilaçlar da ED'ye neden olmaktadır. Kansere tedavisinde kullanılan kemoteropatikler libido kaybı, periferik nöropati, azospermi ve erektil disfonksiyona neden olurlar [14].

Alkol, az miktarda alındığında vazodilatator etkisi ve anksiyeteyi baskılamasından dolayı, ereksiyonu ve seksüel isteği olumlu yönde etkiler, ancak fazlaca alındığında ise santral sedasyon, libido kaybı ve gecici erektil disfonksiyona neden olabilir. Afyon ve eroin serum testosteron seviyesini düşürerek ED'ye neden olurlar. Nikotin kullanımı ise yaptığı endotel hasarı nedeniyle endotel disfonksiyona yol açar [12].

1.5.Erektil Disfonksiyonun Derecelendirilmesi

Seksüel ilgi, performans ve doyumun değerlendirilebilmesi için birçok sorgulama formu geliştirilmiştir. Bunların arasında en sık kullanılanlar Rosen ve arkadaşları tarafından 1997' de hazırlanan *International Index of Erectile Function*

(IIEF) ve O'Leary ve arkadaşları tarafından 1995' de hazırlanan *Brief Male Sexual Function Inventory* olarak belirtilmiştir [39,40].

IIEF anketi toplam 15 sorudan ve beş ana başlıktan oluşmaktadır. Bu başlıklar erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, seksüel arzu, cinsel ilişki tatmini ve genel tatmindir. IIEF anketi klinik çalışmalar için maliyeti oldukça düşük olan bir yöntemdir. Rosen ve arkadaşları tarafından hekimlerin ofiste kolayca uygulayabilmeleri için IIEF-15'in 5 sorudan oluşan pratik hali geliştirilmiştir [41]. IIEF-5'in ilk dört sorusu IIEF-15 ile aynıdır. Son soru ise cinsel ilişki tatminini yansıtmaktadır. Her soruya 1 ile 5 arasında bir puan verilerek toplam skora ulaşılmaktadır. Toplam skora göre ED 5-7 puan şiddetli, 8-11 puan orta, 12-16 puan hafif-orta, 17-21 puan hafif ve 22-25 puan normal olarak derecelendirilmektedir [42].

Ülkemizde 2007 yılında Turunç ve arkadaşları tarafından IIEF-5 Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerlilik çalışması yapılmıştır [43]. IIEF ve diğer sorgulama yöntemlerinin zayıf yönü organik ve psikojenik ED arasında ayırım yapamamasıdır.

1.6.Erektil Disfonksiyon Tedavisi

Tedaviye ED için risk taşıyan yaşam stilini değiştirmekle başlanır. Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve primer hastalığın tedavisi önemlidir. Sigara veya alkol bağımlılığı varsa tedavi edilmeli, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler sistem hastalıkları için diyet ve egzersiz konusunda hastalar cesaretlendirilmeli ayrıca komorbiditeler (hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet) tedavi edilmelidir. Erektil disfonksiyona neden olabilecek bir ilaç kullanımı varsa ilaçlar yeniden ayarlanmalıdır [3].

Erektil disfonksiyon tedavisi dört temel kategoride değerlendirilebilir. Bunlar: psikoseksüel yaklaşım ve eğitim, farmakolojik tedaviler, mekanik tedaviler ve cerrahi tedavilerdir. Birinci basamak ED tedavi yöntemleri oral farmakoterapi, vakum uygulaması ve psikoterapidir. İkinci basamak tedavi intrakavernozal enjeksiyonlar ve intraüretral ilaç uygulamalarını içerir. Üçüncü basamak ED tedavisi

ise, penil revaskularizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi cerrahi yaklaşımları içermektedir [44].

Non-invaziv ve yan etkilerin az olması nedeniyle oral farmakoterapi, ED'li hastalar tarafından ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Erektile disfonksiyonlu olguların %15-20'sinde şiddetli kardiyak hastalık ve çoklu anti-hipertansif ilaç kullanma gerekliliği nedeniyle, sildenafil ve benzeri ilaçlar kontrendikedir. Sildenafil ve benzeri PDE-5 inhibitörleri cGMP'nin, guanozin monofosfat (GMP)'a dönüşerek inaktive olmasını engelleyerek hücre içi NO düzeyinin yüksek kalmasına neden olurlar [3].

Günümüzde uygun hasta seçimleri ile vazodilatör ajanların ED'nin ikinci basamaktaki yeri ve önemi kılavuzlarda ve günlük pratikte yerini korumaktadır. İntrakavernozal tedavide, kritik nokta hastaların evlerinde enjeksiyonu kendilerinin yapmalarıdır [45].

Komplikasyonlarının çok az olmasına rağmen, penis köküne konstriktör halka gerekliliği nedeniyle, vakum cihazı hastalar tarafından pek kabul görmemektedir [44].

Protez uygulaması, birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda hastalara son seçenek olarak sunulmaktadır. Protezler fonksiyonlarına göre semirijid, mekanik, tek ve çok parçalı hidrolik olarak sınıflandırılmaktadır. Protez cerrahisinin en önemli komplikasyonları enfeksiyon, mekanik bozukluk, erozyon ve ağrıdır [46].

2.KORONER ARTER HASTALIĞI

2.1.Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojik ve Fizyolojik Özellikleri

Koroner arterler iyi gelişmiş, üç tabakalı bir yapıya sahiptir. Arter duvarındaki bu temel yapıyı intima, media ve adventisya tabakaları oluşturur.

İntima tabakası kan ile temas eden tek tabaka endotel hücreleri ve düz kas hücreleri arasına giren ekstraselüler matriksi içerir [47]. Endotel, vasküler yapıların iç yüzeyini döşeyen, kan bileşenleri ile direkt temas halinde bulunan, yaşam boyunca

travmaya maruz kalan, vücudun en büyük parakrin organı olarak tanımlanabilir. Endotel hücrelerinin damar geçirgenliğini düzenleme, nontrombojenik bir yüzey sağlama (Prostoglandin I2 yapımı ve yüzeyinin heparan sülfat ile kaplı olması), vazoaktif maddelerin (endotelial relaxing faktör, endotelin) ve büyüme faktörlerin salınımı ile konnektif dokunun yapımı gibi fonksiyonları vardır. Endotel hücre yüzeyinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL), growth faktörler ve birçok farmakolojik ajanlara ait reseptörler vardır. Endotel hücrelerinin içerisinde bulunduğu ekstraselüler matriks, tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks moleküllerinden oluşur. Ayrıca endotel, LDL'yi okside ederek modifiye LDL'ye dönüştürme potansiyeline sahiptir, endotelden geçen bu molekül (modifiye LDL) makrofajların yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla hücre içine alınır ve köpük hücreleri oluşur. Bu olay aterogenezin başlangıcını oluşturur [48].

Mediatabakası neredeyse tamamen düz kas hücrelerinden oluştan, internal ve eksternal elastik laminalar arasında bulunan tabakadır. Bu laminalar değişik madde ve hücrelerin her iki yönde geçişine imkan sağlayan çok sayıda açıklığa sahip elastik lif tabakalarından oluşurlar. Damar düz kas hücrelerinin esas fonksiyonu damar tonusunu ve damar çapını ayarlayarak metabolik ihtiyaca göre kan akımını düzenlemektir. Arter çapı arttıkça mediadaki düz kas hücrelerinin sayısı da artmaktadır. Düz kas demetlerinin her katmanı arasında da elastik bir tabaka bulunur. Media tabakasının iç 1/3 bölgesi damar lümeninden, dış 2/3 kısmı da vasa vasorumlar tarafından beslenir [48].

Adventisyatabakası arterin en dış katmanıdır. Elastik lif demetleri, fibroblastlar ve bir miktar düz kas hücresi ihtiva eden yoğun kollajen yapıya sahiptir. Fibroelastik doku, sinir dokusunu ve media tabakasını besleyen vasa vasorumları içerir [48].

2.2. Koroner Arter Hastalığı

KAH, gelişmiş ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya popülasyonunda ölüm nedenleri arasında KAH, 45 yaş altındakiler için ikinci, 45 yaş üstündekiler için ilk sırada yer alır. Amerika Birleşik Devletlerinde 2004 yılı itibariyle 25 milyondan fazla insan aterosklerozisin klinik

sonuçlarından en az birine sahiptir [49]. Ülkemizde de oldukça yüksek bir oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye’de 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir [50].

KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotelfonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipid birikmesive fibromuskuler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle neticelenir. Bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna son derece meyillidir.

Hastalarda tek bir bulgu ve semptomatoloji yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak genelde göğüs ağrısı (anjina pektoris) bulunur. KAH’nın önemi, toplumdaki yaygınlığından, nedenolduğu miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümektedir. Koroner kalp hastalığı klinik olarak ortaya çıktıktan sonra uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri belirli olup oldukça yüksek bir maliyet getirmektedir [51].

Miyokardiyal iskeminin en sık sebebi; epikardiyal koroner arterlerdeki aterosklerozdur. Ateroskleroz, koroner arterin lümen çapını azaltarak, miyokardın oksijen ihtiyacına cevap veremez, bu durum iskemiyle sonuçlanır. Ayrıca koroner kan akımı arteriyel trombüs, spazm ve nadir olarak koroner emboli nedeniyle azalır.

2.3. Ateroskleroz

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir [52].

Çocukluk ve ergenlik döneminde yavaş bir ilerleme gösterir. Erişkin yaşamda ise, daha hızlı bir progresyona ulaşarak yüksek morbiditeye ve mortaliteye yol açar. Esasen yaşlı kişileri etkileyen, dekatlar içinde yavaşça ilerleyen ve sonunda kan akımında obstrüksiyona yol açan dejeneratif bir hastalıktır [53].

Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtlar aterosklerozun basitçe, damar duvarındaki bir lipid birikimini simgelemekten öte, inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Aterosklerozun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel riskfaktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu anlaşılmıştır [54].

Ateroskleroz lezyonlarının gelişiminde başlıca üç hipotez ileri sürülmüştür.

a. İnflamatuvar Cevap Hipotezi

Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin köşe noktasıdır. Bu hipotez aterosklerozun endotel hasarı oluşturan farklı etkenlere karşı ortaya çıkan inflamatuvar-fibroproliferatif yanıt olduğu görüşünü savunmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile infeksiyonlar endotel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Endotel disfonksiyonu, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Endotel hasarı endotel işlevini değiştirirken, önemli hücresele etkileşimlere neden olmaktadır. Endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, trombositler, lenfosit ve düz kas hücrelerinin yer aldığı bir dizi inflamatuvar ve proliferatif olaylar zinciri, aterosklerotik lezyon oluşumuna neden olmaktadır [48,55].

b. Monoklonal Hipotez

Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücresidir. Virüsler, fiziksel/kimyasal ajanlar ve çeşitli mutajenlerce değişikliğe uğramış düz kas hücresinin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan benign neoplaziler ateroskleroza oluşturmaktadırlar [48].

c. Lipid Hipotezi

Kronik hiperkolesterolemi nedeniyle endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısının artması endotel hasarına neden olabilir. Daha visköz ve daha rijit olan endotelial yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz. Endotel fonksiyonunun bozulması ateroskleroz gelişiminde ilk basamaklardan biridir. Çünkü endotel disfonksiyonunda geçirgenlik artar [48].

Hiperkolesterolemi ayrıca monosit endotel adezyonunda da değişikliğe yolaçabilir. Endotel hücreleri ve onlara yapışmış monositlerden oluşan mikroçevredeki LDL'nin, serbest radikallere maruz kaldığı varsayılmaktadır. Serbest

oksijen radikallerinin LDL'nin dış kısmındaki fosfolipidlere etkietmesiyle lipid peroksidasyon ürünleri oluşur ve LDL yüzey reseptörleri bu etkilenme ile çöpçü reseptör olarak adlandırılan formunu alır. Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regüle olmaz ve düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipidle dolu hale gelir ve köpük hücreleri oluşur. Bu köpük hücreleri de aterogenezin başlangıcını oluşturur [56].

Aterosklerotik süreçte hücresel düzeyde endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler ile adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır ve ortaya çıkan inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu meydana gelmektedir. Aterosklerotik plak oluşumunun yanısıra gelişen intimal hiperplazi de damar lümenini daraltmakta ve tıkamaktadır [48,55].

Gelişmekte olan aterom, hücre adezyonu, lökosit migrasyonu ve replikasyonunda rol alabilen çeşitli sitokinleri eksprese eden ya da oluşumuna katkıda bulunan aktive T hücreleri, monosit-makrofajları, endotelyal hücreleri ve düz kas hücreleri ile kronik inflamatuvar reaksiyona benzer [55]. Aterosklerozda inflamatuvar süreç bu kadar önemli ise inflamatuvar markerler ölçülerek aterosklerozun varlığı ile şiddeti gösterilebilir ve belkide inflamasyona yönelik tedaviler ile aterosklerozu yavaşlatmak ya da durdurabilmek olanaklı olabilir. Bu amaçla inflamasyonda yer alan adhezyon molekülleri, sitokinler, fibrinojen, serum amiloid-A, CRP, lökosit sayısı ve bunun gibi maddelerin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak 1998 yılında Amerikan Kalp Derneği'nin V. Koruma Konferansı'nda, bu markerlerin klinik kullanıma uygun olmadığı ve risk belirlemede kullanılmalarının gerekmediği bildirilmiştir [57].

Bir başka açıdan değerlendirildiğinde aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre - gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflamatuvar bir yanıt başlatır. Risk faktörlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir. Damar duvarındaki bu değişikliklerin çocukluk ve adölesan döneminde başladığını gösteren çalışmalar vardır [58].

2.4. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığında rol oynayan aterosklerozun etyopatolojisi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte gelişimini etkileyen bir takım önemli risk faktörleri bilinmektedir [57]. Bu faktörler aterosklerozun başlamasını, ilerlemesini ve komplike hale dönmesini kolaylaştıran ve bir araya geldikleri takdirde vasküler olay geçirme riskini katlarıyla artıran etkenlerdir [59]. Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, hipertansiyon, enfeksiyon gibi), bazıları da değiştirilemezdir (aile hikayesi, yaş, genetik ve ırksal faktörler gibi). Bazen bir kaçını beraber bulunabilir: MS ve hipertansiyon halindeki dislipidemi beraberliği gibi [60].

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır [61] :

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III):

1. Lipid risk faktörleri (LDL, trigliseridler, non-yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

1. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti

c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III):

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
5. Düşük HDL (HDL < 40 mg/dl)
6. Yüksek LDL (LDL ≥ 130 mg/dl)

Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002' de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'nda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörleri aşağıda görülmektedir [62].

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KAH öyküsü bulunması)
3. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
4. Sigara içiyor olmak
5. Hiperkolesterolemi (Total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL ≥ 130 mg/dl)
6. Düşük HDL değeri (< 40 mg/dl)
7. DM (DM bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

Yaş ve Cinsiyet:

Ateroskleroz erken yaşlarda başlayan ve sonuçları orta yaşlarda ortaya çıkan bir durumdur. 40 yaşından 60 yaşınakadar miyokart infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır [55]. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür [48]. Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Menopozdan sonra kadınlarda koroner ateroskleroz hızla artarak, KAH sıklığı erkek ve kadınlarda eşit duruma gelmektedir [55].

Aile Öyküsü:

Koroner hastalık için en etkili aile hikâyesi birinci derece akrabalarından birinde erken yaşta ortaya çıkan KAH öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır [48]. Erken yaşta KAH'na sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar [63].

Hipertansiyon KAH için çok önemli bir risk faktörüdür. Aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. KAH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır [64].

Hipertansiyon, insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi, obezite ile birlikte ve izole olarak popülasyonun %20'sinden daha azında gözlenir [65].

KAH ve inme mortalitesi, 115 mmHg sistolik ve 75 mmHg diyastolik kan basıncından yukarıya doğru, ilerleyici ve doğrusal bir artış göstermektedir. Framingham Kalp Çalışması'ndan zaman içinde elde edilen veriler, 130-139 / 85-89 mmHg aralığındaki kan basıncı değerlerinin, kan basıncı düzeyleri 120 / 80mmHg'nın altındakilere göre, KAH görece riskinde iki katın üzerinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir [66]. Yine yapılan bir değerlendirmeye göre diyastolik kan basıncında her 7 mmHg'lık artış için KAH riskinde %27 oranında bir artış söz konusudur [57].

Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Komite (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) tedavi hedefini <140/90 mmHg olarak belirlemiştir. DM veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar için ise < 130/80 mmHg uygun hedef olarak belirtmişlerdir [67].

Sigara Kullanımı:

Sigara kullanımı KAH için çok önemli, modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Miyokard infarktüsü riski günde 20 adet sigara içenlerde, hiç sigara içmeyenlere göre kadınlarda altı, erkeklerde üç kat daha fazladır [68]. Aktif sigara

içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak bilinmekle birlikte, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır [69]. Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının KAH riskini % 20-30 artırdığı gösterilmiştir [70].

Patofizyolojik çalışmalarda sigara içiciliğinin KAH'na neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atılmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur. Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Sigara endotel işlevlerini de etkileyerek prostasiklin salınımını inhibe etmesi yanında nitrik oksidin endotel hücrelerinden salınımını da bozar. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur [71]. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azaltarak miyokardiyal iskemi eşliğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte [72].

Lipid Risk Faktörleri:

Kanda total kolesterol ve LDL düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Serum total kolesterol seviyesi 300 mg üstünde bulunan kişilerde KAH riski, serum total kolesterol seviyesi 200 mg altındaki kimselerden 4 kat daha fazladır [73]. KAH'nın yalnız LDL yükselmesi değil, HDL azalması, trigliserit artması ve postprandial lipid yüksekliği dahil lipid risk faktörlerinin kombinasyonu söz konusudur.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir [74]. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur; aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir [75]. Pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın aterosklerotik lezyonun oluşum hızını yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonu başlattığını saptamıştır. LDL düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir [76]. KAH saptanmış hastalarda NCEP LDL kolesterol seviyelerini ≤ 100 mg/dl olarak hedeflemektedir [61]. LDL'nin aterosklerozdaki rolünü destekleyen bulguların aksine trigliseritlerin

rolü halen tartışmalıdır. Kandaki trigliserit düzeyi yüksek oranda diyetle ilişkilidir. Hipertrigliserideminin, bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışılabilir. Ancak serum trigliseritinin 250-500 mg/dl seviyelerinde, aterojenik dislipidemiden söz edilmektedir. MS'lu bireylerde, total kolesterol referans düzeylerde olsa dahi, hipertrigliseridemi olması nedeniyle aterojenik risk vardır [61].

Plazma HDL düzeyi ile daha sonra KAH gelişme riski arasında güçlü negatif korelasyon, ilişkinin varlığını göstermektedir [49]. Ortalama 1 mg/dl HDL'nin düşmesi KAH riskini % 2-3 artırmaktadır [77]. Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (>60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır [61]. TEKHARF çalışması, total kolesterol / HDL kolesterol oranının, halkımızda koroner kalp hastalığının en iyi lipid öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre total kolesterol / HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir [50].

Diyabet:

DM, iskeminin indüklediği ve vaskülarizasyonun bozulduğu önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, KAH için zemin hazırlar. DM, KAH riskini erkeklerde iki kat kadınlarda dört kat artırır. DM, NCEP toplantısında KAH eş değeri olarak kabul etmiştir ve yüksek risk faktörü kategorisine yerleştirmiştir [61].

DM'un, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur [50].

Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid / artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek lipoprotein(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemive bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir [74].

Obezite:

Obezite, Amerikan Kalp Derneği tarafından KAH için majör risk faktörü olarak tanımlanmıştır [78]. Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, DM, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir [67].

Yapılan çalışmalarda hipertansiyon, DM ve dislipidemi gibi risk faktörleri kontrol edildikten sonra obezitenin bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, obezitenin pek çok kötü etkisinin çeşitli metabolik risk faktörleri üzerinden oluştuğuna işaret eder [74].

Obezitenin türü ve derecesi de önemlidir. Tür olarak abdominal (santral) obezitenin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, MS'un bir parçası olduğu ve KAH için artmış risk göstergesi olduğu bilinmektedir [79].

Obez hastalarda kilo azaltımı insülin duyarlılığı ve glukoz alımını düzeltir, DM'lu hastalarda HbA1c seviyelerini azaltır, kan basıncı ve trigliseridleri düşürür, LDL seviyelerinde azalmaya neden olur ve HDL seviyelerini yükseltir. Böylelikle kişi ideal kilosuna gelemese bile KAH riskini azaltabilmektedir [50].

Metabolik Sendrom:

MS patofizyolojisinde insülin direncinin merkezi rol oynadığı, birçok metabolik anormalliklerin aynı bireyde toplanması ile ortaya çıkan ve aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörleriyle yakından ilişkili olan kompleks bir sendromdur.

NCEP 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre; MS tanı kriterlerinden en az üçünün bulunması gerektiğini söylemektedir. Bu kriterler abdominal obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü ve hiperglisemidir [61].

Bel Çevresi: Kadınlarda >88 cm Erkeklerde >102 cm

Trigliserid: >150mg/dl

HDL: Kadınlarda <50 mg/dl Erkeklerde <40mg/dl

Kan Basıncı: >130/85 mmHg veya üç aydan önce tedavi edilmiş hipertansiyon

Açlık kan şekeri: >110 mg/dl

MS 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir. 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %41, erkeklerde %28,8). Yaşın ilerlemesi ile birlikte MS sıklığı artar. 20-29 yaş grubunda yüzde 10'lar civarında seyreden risk, 30-39 yaş grubuna gelince yüzde 30'lara çıkar. 40-49 yaş grubunda her iki kişiden biri MS tanımına uymaktadır. Sonraki yaş gruplarında ise yüzde 60'lar civarında görülme oranı vardır [80]. Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) çalışmasında ise MS sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde % 28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir [50].

MS'un bileşenleri ile ilgili yapılan yeni çalışmalar ışığında hiperürisemi, pıhtılaşmaya eğilim, subklinik inflamatuvar süreç ve adipoz dokunun inflamatuvar sürece katkısı gündeme gelmektedir. Yağ dokusu günümüzde bir depo organından çok endokrin bir organ gibi kabul edilmektedir. Salgılanan ajanlardan bazıları yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü -1, Fibrinojen, İnterlökin-6, Tümör Nekrozis Faktör 30 alfa, Açlık ile uyarılmış adipoz faktör, apo A1, apo B, Resistin, Leptin, Adiponektin ve Addusin α' dır [81].

2.5.Koroner Anjiyografi

Koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde anamnez, fiziki muayene, EKG, kardiyak enzimler, egzersiz stres testi, ekokardiografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme, kompüterize aksiyal tomografi ve koroner anjiyografi kullanılmaktadır.

Koroner anjiyografi; koroner arterlerde aterosklerotik hastalık olup olmadığını anatomik olarak gösteren, tedavinin çeşidinin planlanmasında ve uygulanmasında kullanılan en güvenilir ve hala altın standart olmaya devam eden bir yöntemdir. Dr. Mason Sones ve arkadaşları tarafından ilk kez 1959 yılında yapılmış ve bu tarihten sonra koroner aterosklerozun tanısında yeni gelişen pek çok yöntemle rağmen yerini korumuştur. Koroner anjiyografi periferik bir arterden yerleştirilen

kateterlerin, koroner arterin orjinine kadar ilerletilmesi ve kateterin içerisinde verilen radyopak maddelerle x- ray altında koroner arter lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir. Koroner anjiyografide tespit edilen lezyonların değerlendirilmesi çoğunlukla operatörün tecrübesine göre subjektif olarak yapılmaktadır. Lezyonlar sağ koroner, sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arterde % 70' den fazla ise, sol ana koroner arterde % 50'den fazla ise ciddi kabul edilirler. Bu lezyonlar kullanılan kateterin çapına oranlanarak mevcut olan darlığın ciddiyeti yönünden değerlendirilir [82].

Koroner arter hastalığı şiddetinin bir başka değerlendirme yöntemi de Gensini skorlama sistemidir. Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır [83]. Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Elde edilen puan hastalığın şiddeti ile ilişkili bir değerlendirme yapılmasını sağlar.

3.ADROPİN ve NO

3.1.ADROPİN

Adropin Energy Homeostasis-Associated geni tarafından kodlanan yeni keşfedilmiş bir peptid hormonudur. Diyetle indüklenmiş obez farelerde transjenik over ekspresyonu ya da sistemik alımının hepatosteatozda ve insülin rezistansında belirgin azalmaya neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [7]. Adropin karaciğerde hepatik lipogenez enzimlerini, adipoz dokuda da lipogenezin düzenleyicisi olan Peroksizom Prolifere Active edici Reseptör Gama (PPAR γ)'yı regüle eder [7]. Karaciğer ve beyinde sentezlenir. Adropin eksikliğinde kilo alma ve insülin rezistansında artış olduğu görülmüştür [84]. Sirkülasyondaki adropin konsantrasyonunun regülasyonu diyetteki besinlere bağlıdır. Diyetteki yağ içeriği adropin açısından özellikle önemlidir

Adropinin metabolik etkileri yanı sıra endotel fonksiyonları üzerine direk protektif etkisi vardır. Bu etkisini VEGFR2-Fosfatidilinositol 3-kinaz-Akt ve VEGFR2-extracellular signal regulated kinase $\frac{1}{2}$ yolağı aracılığıyla endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırarak yapar [8]. Adropinle muamele edilmiş endotel hücrelerinin daha fazla proliferasyon, migrasyon ve kapiller benzeri tüp oluşturduğu görülmüş [8].

Obstruktif Sleep Apne (OSA) sendromlu çocuklarla yapılan bir çalışmada endotelial fonksiyon (EF), modifiye hiperemik test ile değerlendirilmiş ve hastalar endotelial disfonksiyon testine göre OSA/EF+ ve OSA/EF- olmak üzere iki gruba ayrılmış. Ayrıca 71 sağlıklı çocuktan alınan kan örneğinde serum normal adropin düzeyi araştırılmış. Sağlıklı çocuklardan oluşan bu toplulukta ortalama serum adropin düzeyi 7.4ng/ml(5.2-16.ng/ml) bulunmuştur. Bu kohorttaki çocuklardan 35 tanesi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiş. Yapılan ELISA analizi neticesinde OSA/EF+ çocuklarda adropin düzeyinin OSA/EF- ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Adenotonsillektomi sonrasında OSA/EF+ olan çocuklarda serum adropin düzeyinde artış görülürken, OSA/EF- olanlarda ise istatistiksel yönden anlamlı bir değişim görülmemiştir. Aynı çalışmada serum adropin düzeyi ile yaş, BMI-Z scor, obstruktive apnea-hypopnea indexi ya da kaydedilen en düşük oksijen saturasyon değeri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunamamış. Sonuç olarak endotel disfonksiyonu bulunan pediatrik OSA

hastalarında serum adropin düzeyinin düştüğü, adenotonsillektomi sonrasında ise normalize olduğu ve adropinin OSA sendromlu hastalarda endotel fonksiyonu açısından bir indikatör olabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmiş [85]. Ateroskleroz ve serum adropin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 392 hasta koroner anjiyografiye alınmış ve aterosklerozun anjiyografik şiddeti skorlanmış. Hastalar DM varlığına göre iki gruba ayrılmış. Diyabetik grupta serum adropin düzeyi daha düşük, ateroskleroz skorları ise daha yüksek bulunmuş. Yapılan analizlerde adropin düzeyinin ateroskleroz şiddetiyle ters orantılı olduğu düşük adropin düzeyinin hem diyabetik hem de non-diyabetiklerde koroner ateroskleroz için bağımsız risk faktörü oluşturduğu belirtilmiş [9].

Endotel disfonksiyonu ve plazma adropin düzeyiyle ilgili bir başka çalışmada tip 2 DM'li hastalar endotel disfonksiyonu olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmış. Endotel disfonksiyonu pozitif olan grupta plazma adropin düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür. Adropin düzeyi ile BMI arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Lineer regresyon analizlerinde HbA1c ve plazma adropin düzeyinin tip 2 DM'li hastalarda endotel disfonksiyonu için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuş ve adropinin, endotel disfonksiyonu değerlendirmek için yeni bir marker olduğu araştırmacılar tarafından ileri sürülmüş [86].

Kalp yetmezliği bulunan hastalarla yapılan bir çalışmada plazma adropin düzeyinin kalp yetmezliğinin şiddetine bağlı olarak belirgin arttığı görülmüş. BMI ve BNP düzeyinin adropin düzeyi ile pozitif korele olduğu ve BNP ve BMI in plazma adropini üzerinde bağımsız etkili olduğu multipl regresyon analizleri ile gösterilmiştir [87].

Fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonunun olduğu düşünülen bir durum olan kardiyak sendrom X(CSX)'li hastalarda plazma adropin düzeyi ile ilgili bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre hasta popülasyonunda plazma adropin düzeyi istatistiksel olarak düşük bulunmuş. Hasta grubunda plazma nitrit/nitrat düzeyinin de düşük olduğu ve adropin seviyesiyle pozitif korele olduğu bildirilmiş. Adropinin CSX açısından bağımsız risk faktörü olduğu araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür [88].

Obez adolesanlarla yapılan bir çalışmada serum adropin düzeyi sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak düşük bulunmuş. Bu çalışmada 30 non-alkolik

yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan, 34 NAFLD'si bulunmayan toplam 64 obez ve 36 sağlıklı adolesan çalışmaya dahil edilmiş ve ELISA yöntemiyle serum adropin ve leptin düzeylerine bakılmış. Sağlıklı ocuklara göre obez grupta adropin düzeyi düşük bulunmuş. Obez grupta ise NAFLD(+) olanlardaki adropin düzeyi NAFLD'si (-) olanlarda daha düşük bulunmuştur. Yapılan regresyon analizlerinde düşük adropin düzeyinin obez adolesanlarda NAFLD için tek bağımsız risk faktörü olduğu görülmüş. Bu sonuçlar ışığında, adropin seviyesinin obez adolesanlarda NAFLD için bir indikatör olabileceği belirtilmiş [89].

3.2.NO

3.2.1.NO Biyosentezi

Asetil kolin, bradikinin, glutamat, adenzin difosfat (ADP) gibi fizyolojik uyarılar endotel hücrelerinde NOS'u aktifleştirirler. Kalsiyum-kalmoduline bağımlı olan bu enzim aktifleşince L-Arjinin ve oksijenin reaksiyona girerek L-Sitrullin ve NO'e dönüşümünü sağlar [90,91]. NOS enzimini yarışmalı yol inhibe eden L-Arjinin analoglarının bulunması ve çalışmalarda kullanılması sayesinde NO'in geniş biyolojik rolünü araştırma imkanı bulunmuştur. Bu reaksiyon sonucu oluşan NO damar düz kası hücrelerine diffüze olur ve guanilat siklaz enziminin HEM grubuna bağlanarak enzimi aktif hale getirir. Aktifleşen guanilat siklaz enzimi guanozin trifosfatı siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür. cGMP'da kas gevşemesine neden olur [90]. NO renksiz bir gaz olup oksijen yokluğunda oldukça stabildir. Fakat hava ile temas durumunda hızla oksijenle reaksiyona girerek nitrojen diokside (NO₂) dönüşür. NO₂ doku hasarı yapabilecek toksik bir gazdır [92]. NO hem içeren proteinlerle özellikle hemoglobinle reaksiyona girerek nitrata dönüşüp idrarla atılır [93]. NO metabolitleri böbrek yoluyla 5-8 saatte atılır [90].

3.2.2.Kardiyovasküler ve Pulmoner Sistemde Nitrik Oksit

Vasküler endotelin esas görevi trombosit ve diğer kan hücrelerinin adezyon ve agregasyonunu engellemek, kan damarlarını yeterli akımı sağlayacak kadar dilate tutmaktır. Bunu sağlamak için sentezlediği maddelerden biri de NO'dir. NO sentez inhibitörlerinin sistemik kullanımları küçük arter ve arteriyollerde kan basıncını

arttırır [94]. Bu durum damar endotelinde yapılan NO'in kan basıncı ve kan akımını düzenlemedeki önemine işaret eder. Nitekim endoteldeki genetik (DM,homosistinemi,ailevi hiperlipidemi) veya edinsel sigara içimi, sedanter yaşam, aterojenik diyet herhangi bir fonksiyonel bozukluk hipertansiyona yol açmaktadır [94,95]. Örneğin ateroskleroz, hiperkolesterolemi ve sigara içen hastalarda koroner kan akımındaki azalma asetil kolin verilerek arttırılamaz. Çünkü endotelin asetil koline dilatör cevabı azalmıştır [94,96,97]. Esansiyel hipertansiyon ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hipertansiyonda endotele bağımlı dilatasyon azalmış olup bunun L-Arginin-NO sistemindeki bir anormalliğe bağlı olduğu yönünde açık deliller vardır [94]. Persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) primer olarak oluşabileceği gibi perinatal asfiksi, sepsis, mekonyum aspirasyonu, diyafragma hernisi, doğumsal kalp hastalığı, şiddetli respiratuar distres sendromu veya polisitemi durumlarında sekonder olarak da oluşabilir [98]. Oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte doğumda artmış endojen NO aktivitesinin akciğer damar direncinde normalde görülen düşüğe katkıda bulunduğu gösterilmiştir [99]. PPH doğum sonrası akciğer damarlarında normalde görülen direnç düşüklüğünün sağlanamaması düşük endojen NO üretimi ile ilgili olabilir. Ayrıca NO sentezinin öncül maddesi olan L-Arjinin aminoasidi PPH'lı çocuklarda yetersiz olabilir [100]. PPH'da spesifik tedavi olarak intravenöz vazodilatörler, hiperventilasyon, yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon ve ekstrakorporal membran oksijenasyonu kullanılmaktadır. İntravenöz vazodilatörler, prostasiklin ve magnezyum sülfat tedavileri ile istenen düzeyde cevap alınamamakta ve sistemik hipotansiyona neden olabilmektedirler [101,102]. Pulmoner hipertansiyonda NO seçici olarak akciğer damarlarında vazodilatör etki göstermektedir. İnhalasyon yoluyla verilen NO sistemik damar direncini düşürmeden pulmoner damar direncini düşürür ve kan dolaşımına geçer geçmez hemoglobin tarafından hızla etkisiz hale getirildiği için sistemik damar yatağında vazodilatör etki yapamaz [103-107]. Aynı zamanda inhale NO tedavisi sırasında methemoglobin konsantrasyonu nadiren %1-2'nin üzerine çıkar [108]. Pulmoner hipertansiyonda ventilasyon perfüzyon uyumluluğunu arttırır. Bunun yanında kardiyak debi, pulmoner kan akımı ve oksijenizasyonu arttırır. İdeal bir pulmoner vazodilatörün tüm özelliklerine sahiptir [90,109,110]. Aynı zamanda ventile olmayan akciğer alanlarındaki damarları da genişleterek ventilasyon-

perfüzyon uyumunu bozabilirler. Bu özellikleri nedeniyle NO pulmoner hipertansiyonlu yeni doğanlarda konjenital kalp hastalıklı çocuklarda pulmoner hipertansiyonlu yetişkinlerde, süt çocuğu ve yetişkin respiratuar distres sendromunda (ARDS), bronkopulmoner displazide inhalasyon yoluyla kullanılmaya başlanılmıştır [108]. Bugün NO'in en popüler kullanım alanı pulmoner hipertansiyonda inhalasyon yoluyla kullanımındır. Pulmoner damar hastalıkları doğumsal kalp hastalıklarının ciddi bir komplikasyonudur. Doğumsal kalp hastalıklarında hipertansif kriz özellikle açık kalp ameliyatlarını takiben görülür. Pulmoner arter basıncı sistemik arter basıncını geçebilir. Sonuçta sol atriuma kanın dönüşü azalır. Kardiak debi hızla düşer [111]. Pulmoner hipertansiyonun geri dönüşü oldukça zordur ve ameliyat sonrası mortalite ve morbidite hipertansif kriz önemli bir yer tutar [112]. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde hiperoksik hiperventilasyon ve intravenöz vazodilatörler geniş ölçüde kullanılmaktadır [113]. Nitrik oksit inhalasyonu etkili bir alternatif tedavi olarak görülmektedir. Pulmoner hipertansif kriz tedavisinde 1 ppm (parts per million) dozunda kullanımı başarılı sonuçlar vermektedir [114,115]. Pulmoner hipertansiyon gelişen doğumsal kalp hastalıklı süt çocuklarında inhale NO'in 20-80 ppm kullanımı pulmoner arter basıncını düşürmede etkilidir [116]. Kardiyo respiratuar sorunu olan hastaların inhale NO'ten yeterince faydalanmaları için NO'i yüksek oksijen konsantrasyonunda almaları gerekir. Ancak yüksek oksijen konsantrasyonunda inhale NO verilirken toksik NO₂ üretimi arttığı için NO'in verilışı ve izleminin dikkatli yapılması gerekir [117,118]. Önerilen en yüksek NO₂ miktarı 8 saatlik süre için 5 ppm'dir. Miller ve arkadaşlarının inhale NO'in verilışinin standardize etmek ve NO₂ 'in akciğer hasarı yapıcı etkisini önlemek için yaptıkları bir çalışmada NO düzeyinin 80 ppm'i aşmayacak ve oksijen konsantrasyonunun %90'ı geçmeyecek şekilde verilmesi durumunda hem etkili NO inhalasyonu sağlanmış hem de NO₂ için tehlikeli sınırlara ulaşılmadığı saptanmıştır. Çalışmanın önerdiği NO ve NO₂ değerlerinin üzerine çıkılmadığı durumda inhale NO verilışinde herhangi bir tehlike bulunmamıştır [119,120].

3.2.3.Sinir Sisteminde Nitrik Oksitin Etkileri

1988 yılında beyinde NO benzeri bir maddenin bulunması yeni bir nöronal medyatör olarak NO'ı gündeme getirmiştir [120]. Hayvan deneylerinde NO sentezinin *invivo* engellenmesi öğrenme yeteneğini azalttığı için hafızanın oluşumunda NO'in rol oynadığı düşünülmektedir. NO aynı zamanda görme, koklama, ağrı ve açlık duygusunu algılamada rol oynuyor olabilir [91]. Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda, serebral iskemi ve eksitotoksik lezyonlarda NADPH diaforaz adlı enzimi içeren nöronların korunduğu saptanmıştır [94,120]. Bu enzim serebral kortekste nöronların %2'sinde yer almakta olup gerek MSS gerek periferik sinir sisteminde NOS enzimi ile aynı bölgelerde saptanmıştır [94,120]. Hatta NOS ile NADPH diaforazın aslında aynı enzimler olduğu düşünülmektedir. Bu veriler NOS aktivitesinin nöron koruyucu özelliği olduğunu gösterir. Aslında bu durum nitrik oksit düzeyine göre değişir. Örneğin NO düşük düzeylerde beyinde faydalı, arttırıcı, düzenleyici ve nöronal aktiviteyi koruyucu etkiler gösterirken yüksek düzeylerde beyin hücrelerinin tümünde öldürücü bir etki gösterir [91]. NO bazı periferik sinir liflerinde iletici veya düzenleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir [91]. NOS, gastrointestinal sistemde miyenterik plexus, mide ve bağırsaklardaki sinir hücrelerinde yer almaktadır [93]. Hipertrofik pilor stenozu olan süt çocuklarında ve akalazyalı yetişkinlerden alınan biyopsi örneklerinde pilorik ve gastroözefajial dokuda NOS eksikliği saptanmıştır. Pilor kaslarında NO lokal olarak gevşetici etkiye sahip olduğundan, yokluğunda pilor kaslarında kasılmaya neden olur [121]. Tıpkı kardiyovasküler sistemde olduğu gibi gastrointestinal sistemde fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirmek için NO'ya bağımlı gevşetici tonusa ihtiyacı olduğu gerçeği yavaş yavaş gün ışığına çıkmaktadır. Yakın zamana kadar penil ereksiyonun sağlanmasında vazoaaktif intestinal polipeptit ve P maddesinin esas medyatörler olduğu düşünülmekteydi. Oysa son çalışmalarda NO'nun penil ereksiyonda esas fizyolojik medyatör olduğu ispatlanmıştır. İmpotans sorunu olan erkeklerde gliseril trinitratın penise lokal uygulanmasıyla penil ereksiyonun sağlanabilmesi bu gerçeği doğrulamakta olup impotans tedavisinde yeni umutlar doğurmuştur [94].

3.2.4. İmmünite ve İnflamasyonda Nitrik Oksit

Fehleisen adlı araştırmacı günümüzden 100 yıl önce bazı bakteriyel ürünlerin nonspesifik bir yolla kansere karşı direnci arttırdığını göstermiştir [91]. Daha sonra bu fenomen makrofajların aktifleşmesine bağlanmıştır. Son çalışmalar bu nonspesifik immüntenin NOS etkinliğine bağlı olduğunu göstermiştir [91]. NO'ya bağlı nonspesifik immünite sadece retikülo-endotelyal sistem (RES) değil, bunun yanında RES dışı hücrelerde de yer alır (Hepatosit, damar düz kası, damar endoteli gibi). Vücudumuzda immünolojik bir filtre gibi görev yapan akciğer ve karaciğer gibi kan akımının fazla olduğu organlarda NO'e bağımlı nonspesifik bağışıklığın çok önemli yeri vardır. Akut ve kronik iltihapta NO'in önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. NO iltihabi olay esnasında bazı proinflamatuvar maddelerin (eikoknosoidlerin) üretimin uyarır ve siklooksijenaz 1 ve 2'nin etkilerini artırır [91]. NOS inhibitörleri kullanılarak akut inflamasyonda inflamasyon derecesini azaltmak mümkündür [91]. Sitokinlerce aktif hale getirilen makrofajlar tümör hücreleri, bakteri, mantar, helmint ve virüsleri öldürmek için NO kullanır. İltihap olayında yer alan NO'in nötrofil, makrofaj ve kan damarlarında yapıldığı düşünülmektedir

3.2.5. Nitrik Oksitin Diğer Etkileri

Akciğer hasarından sonra alveolar aralığa albümin sızmasını azaltır. Trombosit ve lökositlerin adezyon ve agregasyonunu inhibe eder. Endotelin-1 ve diğer vazoaaktif ajanların akciğer damarları üzerindeki etkisini antagonize eder. DNA sentezinde yer alan ribonükleosid difosfatredüktaz enzimi üzerinde hız kısıtlayıcı etki yapar ve aynı zamanda gen transkripsiyonu ve post-transkripsiyon işlemini düzenler.

GEREÇ ve YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya başlamadan önce Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan etik onay alındı. Sonra tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verilerek hasta onam formu dolduruldu.

Çalışmamızda KAH olanlarda, hastalığın şiddetinin ED üzerine etkisi adropin ve NO düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla deneysel bir çalışma planlanmıştır.

Çalışmamıza, Eylül 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi koroner anjiyografi laboratuvarında yapılan koroner anjiyografi sonucunda KAH saptanan 105 erkek hasta dahil edilmiştir. Fakat çalışmaya katılmak istemeyen, aktif cinsel yaşamı olmayan, herhangi bir malignite nedeniyle tedavi almış veya almakta olan ve bilgilerine ulaşamadığımız 37 hasta çalışmamızdan çıkarıldı.

Koroner angiografi öncesinde hastalardan kan örnekleri 12 (10-14 ortalama) saatlik gece açlığından sonra alındı. Kan alınmadan önce hastalar 10 dk oturtularak hastaların dinlenmeleri sağlandı. Alınan kanlar pıhtılaşması beklendikten sonra 10-20 dk 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen serumdan total testosteron, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit düzeyleri aynı gün çalışıldı. Adropin ve NO ise toplu olarak çalışılacağı için elde edilen serumlar derhal dondurularak analiz yapılıncaya kadar -80°C saklanıp, çalışma yapılacağı gün oda ısısında bekletilerek çalışmaya alındı. Total testosteron elektrokemilüminesans yöntemiyle (Cobas e601, Roche, Japon) çalışıldı. Lipid profili enzimatik kolorimetrik yöntemle (Cobas c501, Roche, Japon) çalışıldı. Adropin ELISA yöntemiyle (Biotek ELISA microplate reader ELX 800 ve ELISA microplate washer, USA) çalışıldı.

Koroner anjiyografi Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlileri tarafından yapıldı. Koroner arter hastalarının KAG sonuçları Gensini skorlama sistemine göre değerlendirildi. Her hastanın Gensini skoru hesaplanarak istatistiksel analize alındı.

Eretil disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla hastalara 5 sorudan oluşan IIEF-5 anket formu karşılıklı görüşme yolu ile doldurtuldu. Ankete ek olarak hastalara DM ve hipertansiyon hastalığının olup olmadığı, sigara alışkanlıkları ile boy ve kilo lmeleri soruldu. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) $BKİ = \text{kilo (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplandı.

Hastaların ED derecesini değerlendirmek için kullanılan anket formu

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu?

- 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

2. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?

- 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

3. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?

- 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

4. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?

- 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

5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?

- 5 Hiç zorlanmadım
 4 Biraz zorlandım
 3 Zorlandım
 2 Çok zorlandım
 1 Aşırı zorlandım

BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Nitrit ve nitrat düzeyi ölçümü

Prensip: Serum örneklerinde nitrit ve nitrat düzeyi Griess reaksiyonu temeline dayanan diazotizasyon metodu ile ölçüldü [122].

Nitrit ve Nitrat Tayininde Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar:

- Vanadyum III Chloride ($VaCl_3$): 80 mg $VaCl_3$ (MerckKGaA, Germany, Katalog No:S5385393010) + 0,8 ml HCl (Merck, Germany, Katalog No: K33384014424) ve 100 ml deiyonize su ile tamamlandı (%8,1 M HCl de)
- Griess Solüsyonu: 0,5 birim sülfanilamide + 0,5 birim N-(1-Naphythyl) ethylenediamine dihydrochloride (NEDD, Merck, Germany, Katalog No: K31845337409)
- Sülfanilamid: 1 gr sülfanilamid+ %5'lik 50 ml HCl
- NEDD: %0,1 olacak şekilde, 50 mg NEDD+ 50 ml deiyonize suda

Standartlar:

- $NaNO_3$: 85 mg $NaNO_3^+$ 10 ml deiyonize suda=100 mM'lık stok $NaNO_3$
- $NaNO_2$: 69 mg $NaNO_2^+$ 10 ml deiyonize suda=100 mM'lık stok $NaNO_2$
- 96 kuyucuklu ELISA plağı
- ELISA reader (Biotek ELISA microplate reader ELX 800)
- Etüv
- Mikropipet

- 8'li mikropipet

Standart Hazırlanışı: NO ölçümü için standart sulandırıcı tampon ile standart seri dilüsyonlar yapılarak 8 standart tüp hazırlandı. (10mM, 1mM, 100µM, 50µM, 25 µM, 10µM, 5µM, 1 µM'lık nitrat ve nitrit standartları hazırlandı)

Deneyin Yapılışı: Serum örneklerini deproteinize etmek için 1 birim serum + 2 birim etil alkol eklendi ve +4 °C de 30 dk beklendi. Vortexlenir ve 14000 rpm de 5 dk santrifuj edildi. Serum örneklerinin deproteinizasyon ve çöktürme işlemlerinden sonra elde edilen üst fazlardan nitrit tayini için 100 µl alınarak her bir örnekten çift tekrar olacak biçimde 96 çukurlu ELISA plağına, aynı hacimde nitrit standart solüsyonları da ayrı çukurlara yerleştirildi. Standart solüsyonlar ve numunelerin üzerine 100 µl Griess solüsyonu (0,5 birim sülfanilamid + 0,5 birim NEDD karışımı) ilave edildi. 37°C etüvde 30 dk bekletildi. 540-550 nm dalga boyunda okundu.

Nitrat ölçümü için diğer bir ELISA plağına standart solüsyonları ve numuneler her birinden çift tekrar olacak biçimde 96 çukurlu ELISA plağına 100 µl kondu. Üzerine $VaCl_3$ yine 100 µl koyuldu. Daha sonra 100 µl Griess solüsyonu (0,5 birim sülfanilamid + 0,5 birim NEDD karışımı) eklendi. 37°C etüvde 30 dk bekletildi. 540-550 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okundu. ELISA okuyucusu tarafından standart solüsyonlara karşılık gelen absorbansların oluşturduğu doğrusal regresyon grafiklerine göre numunelerimiz değerlendirildi. Her iki değer nitrit ve nitrat için hazırlanmış standartlara göre hesaplandı. Elde edilen absorbans değerleri standart grafikleri yardımı ile konsantrasyonları hesaplandı ve sonuçlar 1/3 dilüsyondan dolayı 3 ile çarpıldı. Birimi : µmol/l olarak verildi.

Adropin Düzeyi Ölçümü:

Serum örneklerinde Hangzhou Eastbiopharm Co.,Ltd. (Hangzhou, CHINA) firmasının ürettiği Human Adropin ELISA (Katolog No:E4245h) kiti kullanılarak çalışıldı.

Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar:

- Anti-human Adropin antikor kaplı 96 kuyucuklu plate
- İnsan Adropin standardı
- Örnek dilisyonu: 20 mL

- Dilüsyon A: 10 mL
- Dilüsyon B: 10 mL
- Wash Buffer: 30 mL (30 mL wash buffer distile su ile 750 mL'ye tamamlanır.)
- Reaktif A: 60 µl, örnek: 1:100
- Reaktif B: 120 µl, örnek: 1:100
- Substrat: 10 mL
- Stop solüsyonu: 10 mL
- ELISA yıkama cihazı
- ELISA reader
- Etüv
- Mikropipet
- 8'li mikropipet

Deneyin Yapılışı:

Örnekler -80°C den çıkartılarak çalışmaya başlamadan önce oda ısısına gelmesi beklendi. Çalışma için gerekli solüsyonların hazırlanması işlemi insan adropin ELISA kit prospektüsünde belirtildiği gibi yapıldı. Seri dilüsyonlar yapılarak standartlar hazırlandı. 7 tane tüpe 250 şer µL standart dilüsyon tampon kondu. Daha sonra stok (540 pg/ml) standarttan 250 µl 1.tüpe aktarılıp vortekslendi. 1. Tüpten 250 µl alınıp 2. tüpe eklendi ve vortekslendi. Bu işleme 7. tüpe kadar devam edildi ve böylece 250 şer µl'lik 270 pg/ml, 135 pg/ml, 67.5 pg/ml, 33.75 pg/ml, 16.87 pg/ml, 8.43 pg/ml, 4.2 pg/ml standartlarımız oldu.

Standartlar kuyucuklara 100 µl olarak eklendi ve bir tane kör için 100 µl standart dilüsyon tampon eklendi. Örnekler 10 µl örnek kuyucuklarına eklendi ve üzerine 40 µl sample dilüsyon tampon kondu. 37°C 'de 30 dk inkübasyona bırakıldı. Yıkama solüsyonu 30x'den 1x'e çevrildi. 870 ml distile su 30 ml konsantre yıkama solüsyonu eklenerek hazırlandı. İnkübasyondan sonra 5 x 300 µl olacak şekilde yıkandı (BioTek, USA 0211-3030 ELX50/8) ve üzerine HRP konjugatreagent 50µl eklendi (kör hariç). 37°C 'de 30 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 5 x 300 µl olacak şekilde ELISA yıkama cihazı ile yıkandı. Her kuyucuğa kromojen A 50 µl daha sonra 50 µl kromojen B solüsyonu eklendi. 15 dk 37°C 'de ışıktan

koruyacak şekilde inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Mavi renk sarı renge dönüştü. Stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dk içerisinde 450 nm'de ELISA reader (BioTek 0211-3030 ELX808, USA) cihazında okutuldu. Kalibrasyon eğrisi non-lineer olarak seçildi.

İstatistiksel Hesaplamalar

Adropin ve nitritoksit değerleri ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel hesaplamalar ve grafiklerin çiziminde SPSS 15 ve Mikrossoft Excel programları kullanıldı. Bulguların değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 78 hastanın (koroner angiografi sonucu az şiddetli ve çok şiddetli) demografik bilgileri Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo 1: Anjiografiye giren hastaların demografik bilgileri.

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	60.24	10.478	37	82
BMI	28.12	4.064	19	41
IIEF	17.65	6.510	5	25
T.Kolesterol (mg/dl)	186.00	40.721	109	276
HDL Kolesterol (mg/dl)	41.01	9.347	22	64
LDL Kolesterol (mg/dl)	110.32	38.873	11	193
VLDL Kolesterol (mg/dl)	31.56	15.042	10	77
Trigliserit Kolesterol (mg/dl)	163.33	90.300	32	598

KAH düzeyi az şiddetli olan hastaların adropin düzeyi ile KAH şiddet düzeyi yüksek olan hastaların adropin değeri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.66).

KAH az şiddetli olan hastaların nitrikoksit değeri KAH çok şiddetli hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.(p=0.04). Nitrikoksit ve adropinin KAH şiddeti arasında negatif yönde düşük düzeyde korele olduğu görüldü.(Tablo 2)

Tablo 2:KAH şiddet derecesine göre adropin ve nitrikoksit değer ortalamaları ve standart sapma değerleri

	KAH	n	Ortalama	Standart Sapma	P	R
Adropin (pg/ml)	KAH Az Şiddetli	38	17.92	16.90	0.66	-0.049
	KAH Çok Şiddetli	40	18.70	15.86		
NO (µmol/l)	KAH Az Şiddetli	38	542.47	374.08	0.04	-0.042
	KAH Çok Şiddetli	40	473.15	235.02		

TARTIŞMA

KAH'lı ve ED'lu hastalarda adropin ve NO düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptığımız çalışmamızdaki majör bulgular:

1. Koroner arter hastalığının şiddeti ile NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) fark bulundu.
2. Koroner arter hastalığı ile NO düzeyleri arasında negatif korelasyonun olduğu görüldü.
3. Koroner arter hastalığı ile adropin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
4. Koroner arter hastalığı ile adropin düzeyleri arasında negatif korelasyonun olduğu bulundu.

Uluocak ve arkadaşlarının 2009 yılında 200 erkek hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada KAH düşünülen erkeklerde yaş ile ED'nin arttığı ve bu artışın her birim yaş için 1.137 olduğu bulundu [123]. Tunç ve arkadaşlarının 2007 yılında semptomatik kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan 100 ED hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ASKH'nın önemli bir oranda ED'na eşlik ettiği görülmüştür. Sonuç olarak ED'nin bazı hastalarda kardiyovasküler hastalığın erken habercisi olabileceğini bildirmişlerdir [5].

NO için temel reseptör soluble guanilat siklazdır. Guanilat siklaz enzimi α ve β subunitlerinden oluşan heterodimerik bir proteindir. β subunitindeki histidin kalıntısına bağlı hem grubu enzimin NO tarafından aktive edilmesinde rol alır ancak hem α hem de β subunitleri bazal ve NO'in stimüle ettiği katalitik aktivite için gereklidir [124, 125].

Yapılan araştırmalara göre, ED ABD'de yaklaşık 30 milyon erkeği etkilediği tahmin edilmektedir. Geçmişte ED'nin nonspesifik fizyolojik nedenlerden kaynaklandığına inanılırken günümüzde %50-80 oranında organik etiyojiler tanımlanmıştır. Organik ED sıklıkla DM ve vasküler risk faktörleri ile birlikte. Nitrik oksit düz kas relaksasyonu için temel nöromediatördür ve nonadrenerjik nonkolinerjik sinirlerde ve sinüsoidal endotelde nöronal ve endotelial NOS

tarafından L-Arginin'den sentez edilmektedir. DM, insanlarda ve hayvan modellerinde nörojenik ve endotel bağımlı kavernozaal düz kas relaksasyonunu bozmaktadır. DM'da korpus kavernozaumda ileri glikasyon son ürünlerinin (İGS) arttığı gösterilmiştir. İGS reseptörleri düz kas, monosit, makrofaj ve endotel gibi hücrelerde geniş oranda gösterilmiştir. Bunların yanı sıra, diabetiklerde vazodilatatör mekanizmalardaki bozukluğun ve NO azalmasının aminoguanidin tarafından İGS ve indüklenbilir NOS'ın (iNOS) inhibisyonu ile düzeldiği görülmüştür [126].

Damar endoteli kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesi, gelişmesi ve vasküler hemostasisin devam ettirilmesinde hayati role sahiptir. NO, endoteldeki endotelial NOS izoenzimi tarafından sentez edilerek damarların vazodilatasyonunu sağlar. NO ayrıca lökosit ve monositlerin endotele adhezyonunu, trombositlerin agregasyonunu, LDL kolesterolün oksidasyonunu ve düz kas hücre peroliferasyonunu inhibe eder. Yapılan çalışmalarda düşük NO seviyelerinin KAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son yirmi yılda yapılan çalışmalarda düşük NO seviyesinin birçok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir [88]. Bizim çalışmamızda da KAH'nın şiddeti ile NO düzeyleri arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Adropin son yıllarda tanımlanan 76 amino asitlik yeni bir proteindir. Bu protein enerji homeostasisi, metabolik adaptasyon, insülin sensitivitesinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Ayrıca, NO sentezi üzerindeki etkilerinden dolayı endotel fonksiyonları üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Etyolojisinde endotel disfonksiyonu olan OSA, CSX, ateroskleroz gibi bir çok hastalıkta serum adropin düzeyinin düşük olduğu literatürde bildirilmiştir. Gozal ve arkadaşları endotel disfonksiyonu varlığına göre OSA hastalarını 2 gruba ayırmış ve endotel disfonksiyonu olan grupta adropin düzeyinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Tip 2 DM'si olan ve olmayan koroner aterosklerozlu hastalarda da serum adropin düzeyi ölçülmüş. Yapılan analizlerde Adropin düzeyinin ateroskleroz şiddetiyle ters orantılı olduğu düşük adropin düzeyinin hem diyabetik hemde non-diyabetiklerde koroner ateroskleroz için bağımsız risk faktörü oluşturduğu belirtilmiş. Endotel disfonksiyonu ve plazma adropin düzeyiyle ilgili bir başka çalışmada tip 2 DM li hastalar ED olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmış. ED+ olan grupta plazma adropin

düzeyinin daha düşük olduğu görülmüş ve adropinin, endotel disfonksiyonu değerlendirmek için yeni bir marker olduğu araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür. Lovren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adropinin umbilikal ven ve koroner arter edotel hücrelerinden de salındığını gösterilmiştir [8]. Ahmet Çelik ve arkadaşlarının 86 kardiyak sendromlu hasta grubunda yapmış olduğu çalışmada serum adropin düzeyini düşük bulunmuştur. Miyokard enfarktüsü, stabil iskemik kalp hastalığı ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun bulunduğu bir çalışmada, serum adropin düzeyi sağlıklı bireylerde > stabil iskemik kalp hastalığı olanlarda > MI hastaları şeklinde bulunmuş. Yani endotel hasarı ile doza bağımlı bir ilişki tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda KAH ile adropin düzeyleri arasından negatif korelasyon olduğu görüldü. Tüm bu çalışmalar gösteriyor ki endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için serum adropin düzeyi iyi bir marker olabilir. Bizim çalışma grubumuzda KAH varlığı koroner anjiyografi ile tespit edilmiş erektil disfonksiyon hastalarından oluşmaktadır. Arteriojenik ED li hastaların çoğunda, penil perfüzyonun azalması aterosklerotik sürecin bir parçasıdır. Yapılan birçok çalışmada koroner arter hastalığı ve ED nin başlangıç yaşı ve sıklığı birbirine benzer olarak bulunmuştur [127]. Adropin, eNOS'u aktiveleştirerek NO'in salınımı artırır ve endotel için koruyucu fonksiyon sergiler. Etyolojisinde endotel disfonksiyonu bulunmasından dolayı erektil disfonksiyon hastalarında serum adropin düzeyinin düşük olmasını bekliyorduk ancak erektil disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Bunun nedenlerinden biri 76 aminoasit olarak kodlanan ve sinyal peptidi çıkarıldıktan sonra 43 aminoasitten oluşan adropinin küçük bir protein olmasından dolayı serumdaki proteazlarca kısa sürede yıkıma uğraması olabilir. Ayrıca yeni bir protein olmasından dolayı adropinin farmakokinetiği (sürekli salınım, diurnal ritm vb.) bilinmediğinden tek bir ölçümle değerlendirmek mümkün olmayabilir [128].

Adropini kodlayan genlerin diyetteki besin içeriğinden etkilendiği bilinmektedir dolayısıyla çalışma popülasyonumuzdaki bireylerde diyetin standardize edilememiş olması sonuçları etkileyen bir faktör olabilir.

Sonuç olarak literatürde koroner anjiyografiye girmiş ED'lu hastalarda adropin ve NO düzeyinin KAH ve ED arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamız sonucunda hasta grubumuzda NO düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Yaptığımız korelasyon analizlerinde adropinin KAH'in şiddeti ile negatif korele olduğu görülmüştür. KAH ve ED'un patogeneğinde adropin ve NO çok önemli belirteçler olup, tedavilerin bu belirteçlere etkisini araştırmak için daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- [1] **Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristau D et al.** İmpotence and its medical and pshycological correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study, J Urol 1994; 151: 54-61.
- [2] **Akkus E, Kadioglu A, Esen A, etal.** Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol 2002; 41: 298-304.
- [3] **İnci K, Ergen A.** Erektıl disfonksiyon ve oral farmakoterapi, Hacettepe Tıp Dergisi 2009; 40:45-52.
- [4] **Yüçetürk CN, Özgür BC,** Metabolik sendrom ile erektil disfonksiyon ilişkisi, Yeni Üroloji Dergisi 2013; 8 (2): 79-86.
- [5] **Tunç L, Küpeli B, Tuncel A et al.**Erektıl Disfonksiyon Kardiyovasküler Hastalığın Erken Habercisi Olabilir mi?Fırat Tıp Dergisi 2007;12(2):128-131.
- [6] **Abdulmaged M. Traish, Robert J. Feeley and Andre Guay,** Mechanisms of obesity and related pathologies Androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction, FEBS Journal 276 (2009) 5755–5767.
- [7] **Kumar KG,Trevaskis JL,Lam DD,Suttan GM,Koza RA,Chouljenko VN ve diğەرleri.**(2008).Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism.Cell Metab 2008;8:468-81.
- [8] **Lovren F, Pan Y, Quan A, Singhh KK, Shukla PC,Gupta M ve diğەرleri.**(2010).Adropin is a novel regulator of endothelial function.Circulation.2010;122(11 Suppl):S 185-92.
- [9] **Wu L, Fang J,Chen L,Zhao Z,Luo Y, Lin C ve diğەرleri.**(2013).Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients.Clinical chemistry and laboratory medicine:CCLM/FESCC.2013;1-8.
- [10] **Wessells H, Lue TF, McAninch JW:** Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. J Urol 1996; 156:995-997.

- [11] **Brooks JD.** Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell's Urology eight edition, Philadelphia, Saunders, 2005,1: p72-5.
- [12] **Ordu S,** Metabolik sendromlu hastalarda seksüel disfonksiyon prevelansı, Uzmanlık tezi, İstanbul 2008.
- [13] **Aboseif S, Shinohara K, Breza J et al;** Role of penil vascular injury in erectile dysfunction after radical prostatectomy, Br J Urol 1994; 73: 75-82.
- [14] **Lue TF,** Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism in: Campbell' Urology eight edition, Philadelphia, Saunders, 2005, 46; 1619-1663
- [15] **Halata Z, Munger BL:** Neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain Res 1986; 371: 205-230
- [16] **Newman HF, Tchertkoff V.** Penile vascular cushions and erection. Invest Urol 1980;18:43-45.
- [17] **Lue TF, Takamura T, Schmidt RA, et al.** Hemodynamics of erection in the monkey. J Urol 1983; 130: 1237-1241.
- [18] **Saenz de Tejada I.**Eretil fonksiyonun fizyolojisi ve erektil disfonksiyonun patofizyolojisi,SeksüelTıp,1.Baskı,İstanbul,İstanbulMedikal Yayıncılık,2006,10;287-344.
- [19] **Ra S, Aoki H, Fujioka T et al.** In vitro contraction of the canine corpus cavernosum penis by direct perfusion with prolactin or growth hormone. J Urol 1996; 156:522-525.
- [20] **Melis MR, Succu S, Mascia MS, Argiolas A,** The activation of gamma aminobutyric acid(A) receptors in the paraventricularnucleus of the hypothalamusreduces non ontact penile erections in male rats. Neurosci Lett, 314: 123-126, 2001.
- [21] **Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A et al.** Endothelin: Localization, synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernosum. Am J Physiol 1991a; 261: H1078-H1085.

- [22] **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.
- [23] **Lauman EO, Paik A, Rosen R:** Sexual dysfunction in the United States: Prevalance and predictors. *JAMA* 1999; 21: 537.
- [24] **Chew KK, Earle CM, Stuckey BG et al.** Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalance and clinical corralates. *Int J Impot Res* 2000; 12: 41-45.
- [25] **Solstad K, Hertoft P.** Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middleaged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993;22:51.
- [26] **Malmsten UGH, Milson I, Molander U, et al.** Urinary inkontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997; 158: 1733
- [27] **Bejin A:** Epidemiologie de l'ejaculation prematuree et de son cumulevec la dysfonction erectile. *Andrologie* 1999; 9: 211.
- [28] **Bancroft J:**Psychogenic erectile dysfunction-a theoretical approach. *Int J Impot Res* 2000;12:S46-S48.
- [29] **Abicht JH.** Testing the autonomic system. In: Jonas U, Thon WF, Stief CG editors. *Erectile dysfunction*. Berlin: Springer Verlag, 187-194, 1991.
- [30] **Catalona WJ, Bigg SW.** Nerve-sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990; 143: 538-543
- [31] **Mulligan T, Schmitt B.** Testosterone for erectile failure. *J Intern Med* 1993; 8: 517-521.
- [32] **Shabsigh R, Fishman IJ, Schun C, Dunn JK.** Cigarette smoking and other vascular risk faktors in vasculogenic impotence. *Urology* 1991; 38: 227-231.
- [33] **Junemann KP, Lue TF, Luo JA, et al:** The effect of cigarette smoking on penile erection. *J Urol* 1987;138:438-441.
- [34] **Anafarta K,** Penil ereksiyon ve empotans.Klinik AndrolojiAnkara Üniversitesi Basımevi, 2000, 337-377, Ankara
- [35] **Saenz de Tejada I, Blanco R, et al.** Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum: I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol* 1988; 254: 459-467

- [36] **Azadzoï KM, Saenz de Tejada I.** Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146: 238-240
- [37] **Simonsen U, Ehrnrooth E, Gerdes LU, et al.** Functional properties in vitro of systemic small arteries from rabbits fed a cholesterol rich diet for 12 weeks. *Clin Sci (Colch)*, 1991; 80: 119-129.
- [38] **Prewitt RL, Chen II, Dowell RF.** Microvascular alterations in the one kidney, one clip renal hypertensive rat. *Am J Physiol* 1984; 246: 728-732.
- [39] **Rosen RC, Rilet A, Wagner G, et al.** The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
- [40] **O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, et al.** A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995; 46: 697-706.
- [41] **Rosen RC, Capelleri JC, Smith MD, et al.** Development and evaluation of an abridged, 5-items version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile function. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319
- [42] **Lue TF,** Evaluation and Non-Surgical Management of Erectile Dysfunction and Priapism in: *Campbell' Urology* eight edition, Philadelphia, Saunders, 2005, 46; 1619-1663
- [43] **Turunç T, Deveci S, Güvel S, Peşkirçioğlu L.** Uluslararası cinsel işlev indeksinin 5 soruluk versiyonunun (IIEF-5) Türkçe geçerlilik çalışmasının değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33 (1): 45-49
- [44] **Aşçı R,** İntrakavernozal farmakoterapi; Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. *Türk Androloji Derneği Yayını*, 2004, (bölüm 4); 278-289.
- [45] **Haliloğlu AH, Gülpınar Ö.** Erektıl disfonksiyonun medikal tedavisinde intrakavernozal Erkek ve kadın cinsel sağlığı. *Türk Androloji Derneği yayını*, 2004, bolum 4; 321-328.uygulamalar. *Türk Urol Sem* 2010; 1: 80-4
- [46] **Semerci B:** Penil Protezler,
- [47] **Harrison, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson.** Principles of Internal Medicine, 15th Edition. Sayfa: 1377-1387
- [48] **İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal.** İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003.Sayfa, 449-474

- [49] **Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN.** HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* 1989; 298: 998-1002
- [50] **Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF;** Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
- [51] **Kültürsay H.** Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi 2001 Sayfa 101-190.
- [52] **Grobbee DE, Bots ML:** Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* , 236:567–573, 1994.
- [53] **Binder CJ, Chang M, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A, Witztum JL:** Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nature Medicine*, Vol 8, Number 11:1218-1226, 2002.
- [54] **Thompson GR.** A Handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd. London, 1990
- [55] **Kumar, Cotran, Robbins.** Basic Pathology, Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289
- [56] **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809
- [57] **Yılmaz Y, Öngen Z.** Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2009; 37: 7- 13.
- [58] **Wissler RW.** USA Multicenter study of the pathobiology of atherosclerosis in youth. *Ann N Y Acad Sci*, 1991; 623: 26–39.
- [59] **Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M.** Gazi Tıp Dergisi. 2006; 17: 1-2
- [60] **Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D,** on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*, 15:1300-31, 1994.
- [61] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program

National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH
Publication No. 02-5215 September 2002.

[62] Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu
2002. Türk Kardiyoloji Derneği web sayfasından ulaşılabilir.

<http://old.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wbnum=1604>

[63] **Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al.** Evaluating family history to prevent
early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in Preventive Cardiology.
Dallas: American Heart Association; 1994: 93.

[64] **Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al:**Effect of exercise on coronary
endotelialfunction in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 2000;
342;454-60

[65] **Kannel WB.**Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and
treatment.

JAMA 1996; 275: 1571

[66] **Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D.** Assessment of
frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the
Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet, 2001; 358: 1682- 1686.

[67] Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High
BloodPressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention,
Detection,Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7 Report).
National Institute ofHealth; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003;
289: 2560-2572.

[68] **Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG.** Smoking, serum lipids, blood
pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the
Finnmark Study.Circulation1996;93:450.

[69] **Fielding JE, Phenov KJ.** Health effects oh involuntary smoking. N Eng J Med
1988 319: 1452

[70] **He J, Vupputuri S, Allen K, et al.**Passive smoking and risk of coronary heart
disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. N Eng J Med 1999; 340: 920

[71] **Frei B, Forte TM, Ames BN, et al.** Gas phase oxidants of cigarette smoke
induce lipidperoxidation and changes in lipoprotein properties in human blood
plasma: Protectiveeffects of ascorbic acid. Biochem J 1991; 277: 133

- [72] **Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. et al.** Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149
- [73] **Girgin F, Ersöz B.** Kolesterol ve Biyolojik Psikiyatri. *Biyokimya Dergisi*, 1998;23: 23-32.
- [74] **Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke.** *Hurt's The Heart*. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
- [75] **Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al.** The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996; 16:831.
- [76] **Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al.** Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781.
- [77] **Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, et al.** High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
- [78] **Eckel RH, Krauss RM.** American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099.
- [79] **Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP.** So what's wrong with being fat? *Eur Heart J* 2001; 22:10-1.
- [80] **Kozan O, Oğuz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S.** Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*, 2007; 61: 548- 553.
- [81] **Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA.** Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 2002; 156: 1070- 1077.
- [82] **Ertaş FS.** Koroner anjiyografi: **Candan İ, Oral D.** *Kardiyoloji*, Ankara Üniv Tıp Fak A.Ş. 1999; 11: 229- 261.
- [83] **Gensini GG.** *Coronary arteriography*. **Mount Kisco**, New York: Futura Publishing Co, 1975

- [84] **Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH ve diğerleri.**(2012).Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance.Obesity (Silver Spring) 2012;20:1394-402
- [85] **Gozal D,Kheirandish-Gozal L,Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H,Tan HL,Bandla HP ve diğerleri.** (2013).Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea:potential relevance to endothelial function.The Journal of pediatrics.2013;163(4):1122-6.
- [86] **Topuz M,Çelik A,Aslantaş T,Demir AK, Aydın S.**(2013).Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus.Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research.2013;61(8):1161-4
- [87] **Lian W ve diğerleri.**(2011).Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients.Intern Med,2011.50(15): p.1523-7.
- [88] **Celik A ve diğerleri.**(2013).Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrom X;called adropin.Cardiovasc Ther,2013.31(3):p.174-8.
- [89] **Sayin O,Tokgöz Y,Arslan N.**(2014).Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease.Journal of pediatric endocrinology&metabolism:JPEM.2014:1-6.
- [90] **Edwards AD.**(1995).The pharmacology of inhaled Nitric oxide.Arch Dis Child 1995;72:F127-130
- [91] **Moncada S, Higgs A.**(1993).The L-Arginin Nitric Oxide Pathway.N Engl J Med 1993;329:2002-12.
- [92] **Borland CDR, Higenbottam TW.**(1989).A Simultaneous Single Breath Measurement of Pulmonary Diffusing Capacity with Nitric Oxide and Carbonmonoxide.Eur Respir J 1989;2:56-63.
- [93] **Miller O,Celermajer DS,Deanfield JE,Macrae DJ.**(1994).Guidelines for the Safe Administration of Inhaled Nitric Oxide .Arch Dis Child 1994;70:f 47-49.
- [94] **Anggard E.**(1994).Nitric Oxide: Mediator,Murderer and Medicine.The Lancet 1994;343:1199-206.
- [95] **WaneJR,Anggard E,BottingRM.**(1990).Regulatory Functions of the Vascular Endothelium.Engl J MED 1990;323:27-36.

- [96] **Cox DA, Vita JA, Tresure CB ve diğerleri.**(1989). Atherosclerosis Impairs Flow Mediated Dilation of Coronary Arteries in Human. *Circulation* 1989;80:458-65.
- [97] **Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM ve diğerleri.**(1992). Noninvasive Detection of Endothelial Function in Children and Adults at Risk of Atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- [98] **Greenough A, Morley CJ, Robertson NRC ve diğerleri.**(1992). Acute respiratory disorders in the newborn. In: *Textbook of Neonatology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992:432-51.
- [99] **Abmann SH, Chatfield BA, Hall SL, MC Murty IF.**(1990). Role of endothelium Derived-Relaxing Factor During Transition of Pulmonary Circulation at Birth. *Am J Physiol* 1990;259:H1921-7.
- [100] **Vosatka RJ, Kashyap S, Trifiletti RR.**(1994). Arginine Deficiency Accompanies Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Biol Neonate* 1994;66:65-70.
- [101] **Benitz WB, Stevenson DK.**(1988). Refractory Neonatal Hypoxaemia .Diagnostic Evaluation and Pharmacologic Management . *Resuscitation* 1988;16:49-64.
- [102] **Abu-Osba YK, Galal O, Manasra K ,Regial A.**(1992). Treatment of Severe Pulmonary Hypertension of the Newborn with Magnesium Sulphate. *Arch Dis Child* 1992;67:31-5.
- [103] **Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S.**(1987). Nitric Oxide Release Accounts for the Biological Activity of Endothelium Derived-Relaxing Factor. *Circulation* 1987;327:524-6.
- [104] **Ryan AC, Finner NN, Barrington KJ.**(1994). Effects of Magnesium Sulfate and Nitric Oxide in Pulmonary Hypertension Induced by Hypoxia in Newborn Piglets. *Arch Dis Child* 1994;71:F151-5.
- [105] **Frostel C, Frattacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM.**(1991). Inhaled Nitric Oxide. A Selective Pulmonary Vasodilator Reversing Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-47.
- [106] **Abman SH, Griebel JL, Parken DK, Schmidt JM, Swanton D, Kinsella JP.**(1994). Effects of Inhaled Nitric Oxide in Children with Severe Hypoxic Respiratory Failure. *J Pediatr* 1994;124:881-8.

- [107]**Pepke-Zabe J, Higenbottam TW, Dinhzuan AT, Stone D, Walwork J.**(1991). Inhaled Nitric Oxide Causes Selective Pulmonary Vasodilation in Patients with Pulmonary Hypertension .Lancet 1991;338:1173-4.
- [108]**Kinsella JP, Abman SH.**(1993).Methaemoglobine During Nitric Oxide Therapy with High Frequency Ventilation.Lancet 1993;342:615.
- [109]**Mupanemunda RH, Edwards AD.**(1995).Treatment of Newborn Infants with Inhaled NO.Arc Dis Child 1995;72:F131-4.
- [110]**Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM.**(1993).Inhaled Nitric Oxide for the Adult Respiratory Distress Syndrome .N Engl J Med 1993;328:399-405.
- [111]**Jones ODH, Shore DF, Rigloy ML.**(1981).The use of Tolazoline Hydrochloride as a Pulmonary Vasodilation in Potentially Fatal Episodes of Pulmonary Vasoconstriction after Cardiac Surgery in Children.Circulation 1981;64(Suppl II):134-9.
- [112]**Hopkins RA, Bull C, Hawonh SG, De Laval MR, Stark J.**(1991).Pulmonary Hypertensive Crises Following Surgery for Congenital Heart Defects in Young Children Eur J Cardiothorak Surg 1991;5:628-34.
- [113]**Schranz D, Zepp F, Iversen J, Wippenman C, Huth R, Zimmen B ve diğ erleri.**(1992).Effects of Tolazoline and Prostacyclin on Pulmonary Hypertension in Infants after Cardiac Surgery.Crit Care Med 1992;1420:1243-9.
- [114]**Wessel DL, Adatia J, Thompson J , Kulih TJ.**(1992).Inhaled Nitric Oxide for the Treatment of Pulmonary Hypertension before and after Cardio Pulmonary Bypass(CPB).Circulation 1992;86(Suppl):776A.
- [115]**Sellden H, Winbery P, Gustafsson LE, Lundell B, Book K, Fnestell CG.**(1993).Inhalation of Nitric Oxide Reduced Pulmonary Hypertension after Cardiac Surgery in 3.2 kg Infant.Anesthesiology 1993;78:577-80.
- [116]**Robert JDJ, Lang P, Bigertello LM, Clahakes GJ, Zapol WM.**(1993).Inhaled Nitric Oxide in Congenital Heart Diseases.Circulation 1993;87:447-53.
- [117]**Foubert L, Fleming B, Latimer R ve diğ erleri.**(1992).Safety Guidelines for Use of Nitric Oxide.Lancet 1992;339:1615-6.
- [118]**Bauchet M, Renaudin V.**(1993).Safety Requirements for Use of Inhaled Nitric Oxide in Neonates.Lancet 1993;341:968-9.

- [119] **Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH.**(1992).Low-Dose Inhalational Nitric Oxide in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn.Lancet 1992;340:1545.
- [120] **Berner M, Beghetti M, Ricou B, Rauge JC, Pretne R, Friedli B.**(1990).Relief of Severe Pulmonary Hypertension after Clousure of a Large Ventricular Septal Defect Using Low Dose Inhaled Nitric Oxide Synthase Indicating a Neural Role for Nitric Oxide .Nature 1990;347:768-70.
- [121] **Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, De Iaet MH.**(1992).Nitric Oxide Synthase Activity in Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis.N Engl J Med 1992;327:511-5.
- [122] **Miranda KM, Espey MG, Wink DA.**(2001). A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric Oxide 2001;5(1):62—71.
- [123] **Uluocak N ve ark.** (2009).Koroner anjiografik veriler ışığında erektil disfonksiyona bakış. Turkish Journal of Urology 2009;35(4):316-321.
- [124] **Fankel SJ, Donovan JL, Peters TI, Abrams P, Dabhoiwala NF, Osawa D.** (1998).Lin AT. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms.;J Clin Epidemiology 1998;51: 677-685.
- [125] **Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U.** (2000).Epidemiology of erectile dysfunction:results of the ‘Cologne Male Survey’ .; Int J Impot Res 2000;12: 305-311.
- [126] **Usta MF, Bivalacqua TJ, Yang DY, Hellstrom WJ J.**(2003). Urol. Streptozotosin ile İndüklenmiş Diabetik Ratlarda Aminoguanidin’in Erektile Fonksiyon Üzerindeki Koruyucu Etkisi, 2003;170:1437-1442.

[127] **Badem H.** (2013).Eretil disfonksiyonlu hastalarda plazma leptin ve adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Ankara 2013

[128] **Goetze JP, Albrethsen J.**(2014)

Adropin:a new regulatory peptide in cardiovascular endocrinology. Regul Pept. 2014 May;190-191:41-2.

ÖZGEÇMİŞ

Mehmet BİLEN 01.06.1979 tarihinde Elazığ'da doğdu. İlköğrenimini Yalındamlar Köyü İlk Okulu ve Baskil Yatılı İlköğretim Bölge Okulunda tamamladıktan sonra, Orta Öğrenimini Balakgazi Lisesi'nde bitirdi. 2000-2001 eğitim öğretim yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünden mezun oldu.2013-2014 eğitim öğretim yılında Turgut Özal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya dalındayüksek lisans eğitimine başladı ve halen son sınıf öğrencisi olarak öğrenimine devam etmektedir.