



T.C.

TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABLİM DALI

**KORONER ANJİOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA SERUM LEPTİN
VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ İLE EREKTİL DİSFONKSİYON
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İLKAY BEKİR İNCEBAY

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. MEHMET EROL YILDIRIM

ANKARA

2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana katkıda bulunan bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Dođan ÜNAL, Prof. Dr. Ersin ÇİMENTEPE ve Doç. Dr. Ömer Faruk KARATAŞ' a

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu tez çalışmasının her aşamasında görüş, yardım ve katkılarını aldığım, bilgi ve deneyimlerini paylaştığım ve örnek aldığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Erol YILDIRIM' a

Tez çalışmasının biyokimyasal verilerini elde etme ve koroner anjiyografi sonuçlarını değerlendirme aşamasında bana her konuda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tuđrul ÇELİK ve Dr. Mahmut GÜNEŞ' e

Asistanlığım boyunca yaptığım işten büyük almamı sağlayan ve eğitimim boyunca uyum içinde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Mücahit ÇAVIŞ ve Dr. Hüseyin BADEM' e

Sevgi, anlayışı ve sabrıyla yaşamımda desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Hafize' ye kıymetli evlatlarım İsmet Betül ve İsmail' e ve aileme sevgilerimi, saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlkay Bekir İNCEBAY

ÖZET

Amaç: Erektile disfonksiyon (ED) nöral, hormonal, vasküloendotelyal ve yapısal faktörlerdeki bozuklukların sonucunda ortaya çıkan multifaktöriyel bir patolojidir. Etyolojisinde suçlanan risk faktörleri diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz, sigara içimi, azalmış fiziksel aktivite, kalp hastalığı ve çoklu ilaç kullanımınıdır. Bu risk faktörlerinin birçoğu koroner arter hastalığı içinde geçerlidir. Bu iki hastalığın birlikteliği çok sıktır. Temel olarak endotelyal disfonksiyon her iki hastalığında başlangıcında rol oynar. Endotelyal disfonksiyon nedeniyle yeterli nitrik oksit salınımı yapılamaması patofizyolojinin temelindedir. Visseral yağlanmanın ve metabolik sendromun neden olduğu inflamatuvar adipokinler endotelyal hasara yol açarak ED' ye sebep olabilmektedir. Yağ dokusundan salınan ve endotelyal disfonksiyon üzerine etkili olduğu düşünülen leptin ve adiponektin bu hastalıklarla olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Eylül 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde koroner anjiyografi yapılarak koroner arter hastalığı tanısı konan 78 erkek hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların koroner arter hastalığı şiddeti gensini skoru ile ED şiddeti IIEF anketi ile değerlendirildi. Beden kitle indeksleri ölçüldü. Çalışmaya alınan hastalarda serum leptin, adiponektin, testosteron ve lipid profili ölçüldü. Hastalar ayrıca sigara kullanımını, diyabet ve hipertansiyon açısından sorgulandı.

Bulgular: Gensini skoru ile IIEF skoru arasında anlamlı ve ters orantılı bir ilişki bulundu. Ancak yapılan analizde yaş ve diyabet faktörünün, izlenen IIEF düşüşünde daha etkin olduğu saptandı. Adiponektin ise IIEF skoru ile doğru orantılı bulundu. Adipokinlerle KAH şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Erektile disfonksiyon, Koroner arter hastalığı, leptin ve adiponektin

ABSTRACT

Purpose: Erectile dysfunction is a multifunctional pathology that comes into being by impairments of neural, hormonal, vasculoendothelial and structural factors. Risk factors that are blamed in its etiology are; diabetes, hypertension, atherosclerosis, smoking, reduced physical activity, heart diseases and multi drug usage. Most of these risk factors are also valid for coronary artery disease. Alignment of these two diseases is too common. Basically, endothelial dysfunction has active part in the beginnings of both diseases. Lack of nitric oxide release due to endothelial dysfunction, is the base of pathophysiology. Inflammatory adipokines which is caused by visceral fat and metabolic syndrome can lead to ED by causing endothelial damage. We aim to evaluate the correlation between these diseases and leptin and adiponectin which are released from fatty tissue and thought to have an effect on endothelial dysfunction.

Materials and Methods: Between September 2013 and December 2013, 78 male patients that are made coronary angiography and diagnosed coronary artery disease at Turgut Ozal University Faculty of Medicine, are included to study. Patients' coronary artery disease severity evaluated with Gensini score and ED severity evaluated by making IIEF survey. Body mass indexes are measured. Serum leptin, adiponectin, testosterone and lipid profile are measured for patients who are included to study. Patients are also questioned about smoking, diabetes and hypertension.

Results: Significant and inverse proportional correlation is found between Gensini score and IIEF score. Although, according to analyzes, it is noticed that age and diabetes factors are more effective on observed IIEF decrease. Adiponectin is found to be directly proportional with IIEF score. No statistically significant correlation between adiponectin and KAH severity has been determined.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZETLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar.....	vi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. EREKTİL DİSFONKSİYON.....	2
1.1. Penisin Anatomisi.....	2
1.2. Ereksiyon Fizyolojisi.....	4
1.3. Ereksiyonun Nöromusküler Fizyolojisi.....	5
1.4. Erektıl Disfonksiyon Patofizyolojisi.....	6
1.5. Erektıl Disfonksiyonun Derecelendirilmesi.....	10
1.6. Erektıl Disfonksiyon Tedavisi.....	11
2. KORONER ARTER HASTALIĞI.....	12
2.1.Koroner Arterlerin Yapısı, Histolojik ve Fizyolojik Özellikleri.....	12
2.2.Koroner Arter Hastalığı.....	13
2.3.Ateroskleroz.....	13
2.4.Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	16
2.5.Koroner Anjiyografi.....	22
3. LEPTİN ve ADİPONEKTİN.....	23
3.1.Leptin.....	23
3.2.Adiponektin.....	24
MATERYAL ve METOD.....	25
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	30
KAYNAKLAR.....	35

KISALTMALAR

ASKH	Aterosklerotik kalp hastalığı
ATP III	Yetişkin tedavi protokolü
BKİ	Beden kitle indeksi
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CRP	C reaktif protein
DM	Diyabetes mellitus
ED	Eretil disfonksiyon
GABA	Gama amino bütirik asit
GMP	Guanozin monofosfat
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
IIEF	Uluslar arası erektil fonksiyon indeksi
KAG	Koroner anjiyografi
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MetS	Metabolik sendrom
MMAS	Massachusetts Male Aging Study
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHLS	National Health and Social Life Survey
NO	Nitrik oksit
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserit
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLÖLAR

Tablo 1: Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 1: Leptin, Adiponektin, IIEF ve Gensini skorlarının birbirleri ve kardiyak risk faktörleri arasındaki korrelasyonların gösterilmesi.

Tablo 3: Leptin, IIEF ve Gensini skorlarının sigara kullanımı, Diyabet ve Hipertansiyon hastalıkları ile olan ilişkileri.

GİRİŞ

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

Eretil disfonksiyon nöral, hormonal, vasküloendotelyal ve yapısal faktörlerdeki bozuklukların sonucunda ortaya çıkan multifaktöriyel bir patolojidir (3). Etiyolojisinde suçlanan risk faktörleri diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz, sigara içimi, azalmış fiziksel aktivite, kalp hastalığı ve çoklu ilaç kullanımınıdır (4). Aynı şekilde aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) için diyabetes mellitus, 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 hastalıkta da patofizyolojide ortak nokta olarak nitrik oksit yolağının bozulduğu, erken safhada endotel kaynaklı vazodilatasyonun, geç safhada ise yapısal vasküler anormalliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (5). Eretil disfonksiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı için geçerli bu risk faktörlerinin birçoğu aynı zamanda insülin rezistansı veya metabolik sendromun (MetS) da bileşenleridir. Endotelyal disfonksiyon MetS zemininde gelişen ve ED' ye neden olan aynı zamanda koroner arter hastalığı etiolojisinde de suçlanan önemli bir parametredir (4). Metabolik sendrom aynı zamanda testosteron seviyesinde düşüşe neden olarak ED' ye zemin hazırlar (6).

Visseral yağlanmanın ve metabolik sendromun neden olduğu inflamatuvar adipokinler endotelial hasara yol açarak ED' ye sebep olabilmektedir. Bu adipokinlerden leptin artışı ve adiponektin azalması nitrik oksit sentaz inhibisyonuna ve adezyon moleküllerinde artışa neden olmaktadır. Türkiye'de yapılan bir prevalans çalışmasında metabolik sendromu olan hastalarda ED prevalansı % 74 olarak gösterilmiştir (7).

Yapmış olduğumuz bu çalışmamızda koroner anjiyografi yapılan hastaları koroner arter hastalığı, ED, kan lipid profili, beden kitle indeksi (BKİ) ve serum leptin adiponektin düzeyleri açısından 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 (8).

Kavernoz cisimlerin proksimal uzantıları krus olarak adlandırılır ve her bir krus, iskion pubis kemiğinin altındaki tuberositas iskii'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 fasyası 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 (9).

Penisin tabakaları:

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

2. 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 enfeksiyonu için bir sınır oluşturur.

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

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

5. Penis cildi: Bez ve kıl yapısı içermez ve çok elastik yapıdadır. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturan bez yapıları bulunur. Glans penisin üzerinde katlantı yaparak prepisyumu oluşturur (10).

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 (11). 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 (12).

Venöz Drenaj:

Sinüzoidlerden kaynaklanan ince venüller tunika ve periferik sinüzoidler arasındaki trabekülalar içinde seyreder. 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 sıklıktır (12).

İnnervasyon:

Penisin hem somatik hem de otonomik innervasyonu vardır. Medulla spinalis ve periferik gangliyonlardan gelen sinirler birleşerek kavernöz siniri oluştururlar. Somatik sinirler ise penil duyunun iletimi ve bulbokaverno-iskiokaverno kas kontraksiyonundan sorumludur (12).

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 kavernöz sinir üretal sfinkterin yanından geçerek penisin dorsal siniri ile bağlantı yaptıktan sonra kaverno doku içerisine girer (12).

Penis derisi, glans, üretra ve korpus kavernozumlardaki reseptörlerden başlayansensoriyal duyu dorsal sinirle pudental sinire, oradan da S2-4 dorseline 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 (12,13).

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;

I. Arteriyel ve kavernozaal düz kas relaksasyonu ile sinüzoidlere olan kan akımının artışı

II. Kanla dolan sinüzoidlerle tunika albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp sinüzoidler içindeki göllenmenin artması

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

1. *İstirahat (Flask) fazı*: İnsan korpus kavernozaumunda sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin, düz kas tonusunun modülasyonunda rol oynayan en önemlinörotransmitterdir. 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 kavernoza sinir uçlarındannörotransmitter salınımı olur.Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernozaal düz kaslardaki reseptörlere ulaşması, ereksiyon mekanizmasını tetikler. Arterlerin dilatasyonu ile kavernoza 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. Kavernozaal arter çapı 0,1 cm ye ulaşarak 2 katına çımış olur. Sistolik kan akım hızı 30 cm/sn ölçülür(14).

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

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

5. *Rijid ereksiyon fazı*: Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoz kasta oluşan istemli kasılma sonucunda kavernöz cisim içindeki basınç hızla yüksek değerlere ulaşır. İnternal pudental arterde akım sifıra yakındır. Bu faz birkaç dakikadan uzun sürmediği için iskemi oluşmaz. Bu faz sadece mastürbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülür (12).

6. *Detumesans fazı*: Üç bölüme ayrılır.

a) *Başlangıç Detümesans*: Ejekülasyon ve uyarıların bitmesi ile sempatik sinirlerden salınan nöradrenalinin etkisi ile penis istirahat fazındaki gibi olur. Artan sempatikaktivite, helisin arter tonusunun artmasına vetrabeküler 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. Kavernöz içi basınçta da orta derecede bir azalma vardır.

c) *Hızlı detümesans*: Kavernöz içi basınç hızla düşer ve venooklusiv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis flask hale yeniden döner (12).

Kısaca ereksiyon sinüsoidal gevşeme, arteriyel genişleme ve venöz sıkışmayı içerir (15). 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 (12).

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 (16). Prolaktin ise medial preoptik alandaki dopaminerjik aktivite üzerinde inhibisyona yol açar (17). Paraventriküler çekirdek üzerinde ise gama amino bütirik asit (GABA) nın inhibe edici etkisi vardır (18).

Penil düz kaslar üzerinde norepinefrin detümesansın kontrolünü sağlayan başlıca nörotransmitterdir. Ayrıca endotelden salınan endotelin, güçlü bir vazokonstriktör ajan olarak detümesansdan sorumludur (19). Tromboxan A2, Prostoglandin F2 α , lökotrienler ve anjiotensin II diğer vazokonstriktör ajanlardır. Ereksiyon sonrası detümesansda ise nitrik oksit (NO) salınımının durması, fosfodiesterazların ikincil habercileri yıkması etkindir (12).

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 kinazG'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır(20).Hücre içi kalsiyum düzeyinin azalmasıyla birlikte kavernoza düz kaslar ve intrakavernoza helisin arterler gevşer. Böylece kan akımı artar ve kavernoza sinüzoidlere kan dolmaya baslar (12).

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 (21). Avustralyada yapılan bir prevalans çalışması %39 olarak sonuçlanmıştır (22).

Avrupada ise Danimarka'da yapılan bir çalışmada prevalans %40 (23), İsveç'te yapılan bir çalışmada %40 (24), Fransa'da yapılan bir çalışmada %27 (25), Türkiyede yapılan bir çalışmada ise prevalans %69 bulunmuştur (2).

Normal eretil fonksiyon birçok düzenleyici sistemin varlığını ve koordinasyonunu, ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, psikolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin

etkileşimini gerektirir. Bu faktörlerin biri veya birkaçında meydana gelen uyumsuzluk ED ye yol açmaktadır. Birçok vakada kombine halde bulunurlar (16).

Psikojenik ED:

Organik bir hasar olmadan erektil mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağlıdır. Suprasakral inhibisyon olarak tanımlanan limbik sistem ve serebral korteks inhibisyonuna neden olmaktadır. Hastaların psikoterapi veya farmakoterapi seçeneklerinden hangisine daha iyi cevap vereceğini öngörmek için seksüel baskılayıcı ve seksüel uyarıcı anketler yapmak gerekmektedir (26).

Nörojenik ED:

Beyni, spinal kord, kavernoöz ve pudendal sinirleri, terminal arteriollerdeki ve kavernoöz düz kaslardaki reseptörleri etkileyen fonksiyon bozuklukları sinirsel tipte ED ye yol açabilir. Eretil disfonksiyonun %10-19'unun nörojenik kaynaklı olduğu düşünülmektedir (27).

Kavernoöz 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 (28).

Diabetik hastalarda görülen nöropati ve endotel disfonksiyonu yetersiz NO salınımına yol açarak ED'ye sebep olmaktadır (12).

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 (29).

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 (12).

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 (12).

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 kavernoöz arterlerde bilateral diffüz tutulum izlenmiştir (30). 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 (31).

Venojenik ED patofizyolojisinde kavernoöz 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-spongioz şantlar gibi patolojik venöz kanalların oluşumu, yaşlanma, iskemi, hiperkolesterolemi, Peyronie hastalığı ve psikojenik nedenlere bağlı olarak gelişebilir (32).

Korpus kavernosum endoteli başta NO olmak üzere vazoaktif 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 (33).

Hiperkolesterolemi ve diyabetin, kavernoöz kasların endotel yoluyla gevşeme fonksiyonunu etkileyerek erektil fonksiyonu bozdukları gösterilmiştir (34). 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 (35).

Hipertansiyon ED gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. Çok sayıda çalışma, deneysel yolla oluşturulan hipertansiyonda endotele bağımlı vazorelaksasyonun azaldığını göstermektedir. Renal hipertansiyon modelli 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 (36).

Diyabetik hastalarda ED prevalansı 3 kat daha yüksektir (16). Diyabetiklerde ED daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Kavernozal dokuda diyabetin neden olduğu ultrastrüktürel değişiklikler düz kas hücrelerinde oluşan azalma, artmış kollajen oranı, bazal laminada kalınlaşma ve endotelyal 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 (16).

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 (16).

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 rezepin 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 salınımında 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. Simetidinin 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. Kanseri tedavisinde kullanılan kemoteropatikler libido kaybı, periferik nöropati, azospermi ve erektil disfonksiyona neden olurlar (12).

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 (10).

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 (37,38).

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 (39). IIEF-5'in ilk dört sorusu IIEF-15 ile aynıdır. Son soru ise cinsel ilişki tatminini yansıtmaktadır. Her soruya 1 ila 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 (40).

Ülkemizde 2007 yılında Turunç ve arkadaşları tarafından İIEF-5 Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (41). IIEF ve diğer sorgulama yöntemlerinin zayıf yönü organik ve psikojenik ED arasında ayrım yapamamasıdır.

1.6. Eretil 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. Eretil disfonksiyona neden olabilecek bir ilaç kullanımı varsa ilaçlar yeniden ayarlanmalıdır (3).

Eretil 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 revaskülarizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi cerrahi yaklaşımları içermektedir (42).

Non-invaziv ve yan etkilerin az olması nedeniyle oral farmakoterapi, ED'li hastalar tarafından ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Eretil 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 vazoaaktif ajanların ED'nin ikinci basamaktaki yeri ve önemi kılavuzlarda ve günlük pratikte yerini korumaktadır. İntrakavernozal tedavilerin uygulanmasındaki kritik nokta hastaların evlerinde enjeksiyonu kendilerinin yapmalarıdır (43).

Komplikasyonlarının çok az olmasına rağmen, penis köküne konstriktör halka gerekliliği nedeniyle, vakum cihazı hastalar tarafından pek kabul görmemektedir (42).

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 (44).

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 (45). Endotel, vasküler yapıların içyüzeyini 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 (Prostaglandin I₂ yapımı ve yüzeyinin heparan sülfat ile kaplı olması), vazoaktif maddelerin (endotelial relaxing faktör, endotelin) ve growth faktörlerin salınımı ile konnektif dokunun yapımı gibi fonksiyonları vardır. Endotel hücre yüzeyinde düşük yoğunluklu 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 (46).

Media tabakası neredeyse tamamen düz kas hücrelerinden oluşmuş, 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 (46).

Adventisya tabakası 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(46).

2.2. Koroner Arter Hastalığı

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 2004yılı itibariyle 25 milyondan fazla insan aterosklerozisin klinik sonuçlarından en az birine sahiptir (47). 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 (48).

KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipid birikmesi ve fibromusküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle neticelenir. Bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna son derecemeyillidir.

Hastalarda tek bir bulgu ve semptomatoloji yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak genelde göğüs ağrısı (anjina pectoris) bulunur. Koroner arter hastalığının önemi, toplumdaki yaygınlığından, neden olduğu miyokard 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 (49).

Miyokardiyal iskeminin en sık sebebi; epikardiyal koroner arterlerdeki aterosklerozdur. Ateroskleroz, koroner arterin lümen çapını azaltarak, miyokardın oksijen ihtiyacına cevap veremez, bu durum iske miyle 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 (50).

Çocukluk ve ergenlik döneminde yavaş bir ilerleme gösterir. Erişkinyaşamda 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. (51) .

Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtlar aterosklerozunbasitçe,damar duvarındaki bir lipid birikimini simgelemekten öte, inflamatuvar bir hastalık olduğunudüşündürmektedir. Aterosklerozun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel riskfaktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (52).

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 arasındabariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar.Endotel hasarı endotel işlevini değiştirirken, önemli hücre sel 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(46,53).

b. Monoklonal Hipotez

Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kashücre sidir.Virüsler, fiziksel /kimyasal ajanlar ve çeşitli mutajenlerce değişikliğe uğramış düz kas hücre sinin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan benign neoplaziler aterosklerozu oluşturmaktadırlar (46).

c. Lipid Hipotezi

Kronik hiperkolesterolemi nedeniyle endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını 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 (46).

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 etki etmesiyle 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 (54).

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 (46,53).

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 (53). 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 gerektiği bildirilmiştir (55).

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 (56).

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 (55). Bu faktörler aterosklerozun başlamasını, ilerlemesini ve komplike hale dönmesini kolaylaştıran ve bir araya geldikleri takdirde vasküler olay geçirme riskini katlarıyla artıran etkenlerdir (57). 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: Metabolik sendrom ve hipertansiyon halindeki dislipidemi beraberliği gibi (58).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (59) :

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III):

1. Lipid risk faktörleri (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2. 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 kolesterol (HDL < 40 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolseterol (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 (60).

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 (T-Kol) ≥ 200 mg/dl, LDL-K ≥ 130 mg/dl)
6. Düşük HDL- K değeri (< 40 mg/dl)
7. Diabetes Mellitus (Diabetin 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 myokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır (53). Erkeklerde 45 yaş,kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (46).Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Menapozdan sonra kadınlarda koroner ateroskleroz hızla artarak, KAH sıklığı erkek ve kadınlarda eşit duruma gelmektedir (53).

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 (46). Erken yaşta KAH' na sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (61).

Hipertansiyon:

Hipertansiyon KAH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (62).

Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, solventrikül hipertrofisi ve obezite ile birlikte ve izole olarak populasyonun %20'sinden daha azında gözlenir (63).

Koroner arter hastalığı 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 (64). Yine yapılan bir değerlendirmeye göre diyastolik kan basıncında her 7 mmHg'lık artış için KAH riskinde %27 oranında bir artış söz konusudur (55).

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. Diyabet veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalar için ise < 130/80 mmHg uygun bir hedeftir (65).

Sigara Kullanımı:

Sigara kullanımı koroner kalp hastalığı 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 (66). 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 (67). Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının KAH riskini % 20-30 artırdığı gösterilmiştir (68).

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 (69). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azaltarak myokardiyal iskemi eşliğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte (70).

Lipid Risk Faktörleri:

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Serum kolesterol seviyesi 300 mg üstünde bulunan kişilerde KAH riski, serum kolesterol seviyesi 200 mg altındaki kimselerden 4 defa daha fazladır (71). Koroner arter hastalıklarının birçoğunda yalnız LDL yükselmesi değil, HDL azalması, trigliserit artması ve postprandial lipid yüksekliği dahil lipid risk faktörlerinin bir kombinasyonu söz konusudur.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre LDL' nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir (72). Son zamanlarda LDL' nin proinflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur; aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir (73). Pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın aterosklerotik lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonu başlattığını saptamıştır. LDL düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir (74). KAH saptanmış hastalarda NCEP LDL kolesterol seviyelerini ≤ 100 mg/dl olarak hedeflemektedir (59).

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 TG nin 250-500 mg/dl seviyelerinde (bazı metabolik sendromu vakalarında olduğu gibi), aterojenik dislipidemiden söz edilmektedir. Metabolik sendromlu bireylerde, total kolesterol referans düzeylerde olsa dahi, hipertrigliseridemi olması nedeniyle aterojenik risk vardır (59).

Plazma HDL kolesterol düzeyi ile daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir (47). Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (75). 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 (59). 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 (48).

Diyabet:

Diyabetes mellitus, iskemiyi indüklediği neovaskülarizasyonun 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. Diyabet KAH riskini erkeklerde iki kat kadınlarda dört kat artırır. Diyabet NCEP toplantısında KAH eş değeri olarak kabul etmiştir ve yüksek risk faktörü kategorisine yerleştirmiştir (59).

Diyabetin, 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 (48).

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, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (72).

Obezite:

Obezite AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (76). Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombotik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir (65).

Yapılan çalışmalarda hipertansiyon, diyabet 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 (72).

Obezitenin türü ve derecesi de önemlidir. Tür olarak abdominal (santral) obezitenin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, metabolik sendromun bir parçası olduğu ve koroner arter hastalığı için artmış risk göstergesi olduğu bilinmektedir (77).

Obez hastalarda kilo azaltımı insülin duyarlılığı ve glukoz alımını düzeltir, tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c seviyelerini azaltır, kan basıncı ve trigliseridleri düşürür,

LDL seviyelerinde azalmaya neden olur ve HDL kolesterol seviyelerini yükseltir. Böylelikle kişi ideal kilosuna gelemese bile KAH riskini azaltabilmektedir (48).

Metabolik Sendrom:

Metabolik sendrom 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.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre; metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az ucunun bulunması ile tanı konur. Bu kriterler abdominal obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein-Kolesterol. (HDL-K) düşüklüğü ve hiperglisemidir (59).

Bel çevresi: Kadınlarda >88 cm Erkeklerde >102 cm

Trigliserid: >150 mg/dl

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

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

Açlık kan şekeri: >110 mg/dl

Metabolik Sendrom (MS) 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir. 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde Metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %41, erkeklerde %28,8). Yaşın ilerlemesi ile birlikte Metabolik Sendrom 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 (78). 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 (48).

Metabolik Sendromun 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, Plasminojen 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 (79).

2.5.Koroner Anjiyografi

Koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde anamnez, fizik 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 (80).

Koroner arter hastalığı şiddetinin bir başka değerlendirme yöntemi de Gensini skorlama sistemidir. Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır (81). 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. LEPTİN ve ADİPONEKTİN

3.1.Leptin

Leptin, bir adipozit doku hormonu olup obezite geninin ürünüdür. İlk kez Rockefeller Üniversitesi'nde Friedman tarafından 1994 yılında yağ dokusundan üretilmiştir. Bu hormon esas olarak yağ dokusundan salgılanır, beyine enerji depolarının durumu hakkında bilgi verir, hipotalamik merkezleri enerji alımının ve kullanımının regülasyonu için aktive eder. Bununla birlikte birçok nöroendokrin mekanizmayı etkiler ve hipotalamik pitüiter aksı düzenler (82).

Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diüurnal bir ritmi vardır; sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (83).

Leptinin birçok sistem üzerinde etkileri vardır. Gıda alımında, endokrin ve metabolik sistemde önemli etkilere sahiptir ve organizma için enerji dengesinin düzenlenmesinde son derece önemli bir moleküldür. Bunun yanı sıra sitokin sentezinde, monosit-makrofaj aktivasyonunda, yara iyileşmesinde, angiogenezde, hematopoezde, üreme sisteminde, hipotalamo-hipofizer aksın işlevinde önemli görevleri vardır (84).

Leptin enerji regülasyonunun yanında endokrin sistem ve immün sistem üzerinde de oldukça önemli regulatuar görevler yapmaktadır. Leptin düzeyi doğrudan vücuttaki yağ dokusu düzeyi ile ilişkilidir (85).

Leptin kan yoluyla hipotalamusu etkileyerek vücutta yağ dokusu miktarını ve besin alımını azaltırken, enerji harcanmasını artırır (86).Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptinin ana etki mekanizması, iştah artışına neden olan nöropeptid-Y' nin, arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (87).

Yağ dokusu hücrelerindeki lipid depoları azaldığında (açlıkta olduğu gibi) lipolizin indüklenmesine bağlı olarak plazma leptini azalır. Bu da besin alımını uyarır. Bunun tersi olarak yağ dokusu hücrelerindeki lipid seviyesi arttığında, örneğin aşırı beslenme sonucunda plazma leptin seviyeleri artar ve besin alımı azalır (88).

Obezite etyolojisinde önemli yeri olan leptinin direkt veya indirekt olarak koroner arter hastalığına etkisi kesin olarak belirlenmemiştir.Leptinin proaterojenik rolüne ilişkin en güçlü kanıtlardan birisi orta derecede hiperkolesterolemisi olan 1160 erkekte iskemik kalp hastalıklarından primer korunmada atorvastatinin etkinliğini araştırmak üzere düzenlenmiş olan West of Scotland Coronary Prevention Study çalışmasında elde

edilmiştir. Bu çalışmada, 5 yıllık izlemde artmış plazma leptin düzeylerinin akut kardiyovasküler olaylar için bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (89).Yapılan başka bir çalışmada ise leptin ile KAH ve lipid parametreleri ile ilişki bulunamamıştır (90).

3.2.Adiponektin

Adiponektin gen transkript-1 (OpM1) bölgesinden kodlanan, 244 aminoasitden oluşan, kollajen VIII, X ve C1q ile yüksek derecede benzerlik gösteren bir glikoproteindir (91).

Adiponektin adipositlerden salgılanmaktadır. Enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin üretimi adiposit öncül hücrelerinden olgun adiposite farklılaşma sırasında artar (92).

Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde düşük bulunmuştur. Beyaz ırkta, Pima yerlilerinde ve Asyalılarda yapılan çalışmalarda ve BKİ ile adiponektin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir (93).

Adiponektinin endotelial NF-kappa Beta sinyal iletimini bir cAMP bağımlı yol ile adenilat siklazı ya da protein kinaz A'yı bloke ederek inhibe ettiği ve aterogenezis ile ilişkili olarak inflamatuvar cevaba katıldığı düşünülmektedir. Tüm bu çalışmalar adiponektinin hemetopoezis ve inflamatuvar cevapta önemli bir düzenleyici protein olduğunu göstermektedir (94).

Adiponektin ateroskleroza geriletan antiinflamatuvar bir sitokindir ve ateroskleroz üzerine protektif etkisi vardır (95). Aterosklerotik endotelden, E-selektin, intrasellüler adezyon molekülü-1 ve vasküler adezyon molekülü-1 benzeri adezyon moleküllerinin düzeyini azaltır ve TNF-alfa tarafından indüklenen monositlerin endotelial alana göçünü önler (96).

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda koroner arter hastalığı olanlarda, hastalığın şiddetinin ED üzerine etkisi ve testosteron, kan lipid düzeyleri, leptin ve adiponektin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla kesitsel bir çalışma planlanmıştır.

Tez çalışmamız, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 18.11.2013 tarih ve 26 sayılı toplantısında değerlendirildi ve etik ilkelere uygun olduğuna oybirliğiyle karar verildi (Sayı: 99950699/1133). Çalışmalar Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi koroner anjiyografi ve biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi.

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. Çalışmaya katılmak istemeyen, aktif cinsel yaşamı olmayan, herhangi bir malignite nedeniyle tedavi almış veya almakta olan ve bilgilerine ulaşamadığımız hastalar çalışmamızdan çıkarıldı. Serum leptin ve adiponektin analizi için yapılacak olan ELISA testi öncesinde tespit edilen hemolizli serumlar çalışmadan çıkarıldı. Toplam 78 erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

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

Koroner anjiyografi öncesinde hastalardan alınan kan örneklerinden total testosteron, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit düzeyleri aynı gün çalışıldı. Leptin ve adiponektin ise toplu olarak çalışılacağı için elde edilen serumlar derhal dondurularak analiz yapıncaya kadar $-20^{\circ}C$ saklanıp, çalışma yapılacağı gün oda ısısında bekletilerek çalışmaya alındı. Total testesteron elektrokemilüminesans yöntemiyle (Advia centaur xp, Siemens, USA) çalışıldı. Lipid profili enzimatik kolorimetrik yöntemiyle (Roche cobas integra 800, Germany) çalışıldı. Leptin ve adiponektin düzeyleri ELISA yöntemiyle (Biotek elisa microplate reader elx 800 ve elisa microplate washer, USA) çalışıldı. Leptin düzeylerinin belirlenmesi için Boster İmmunoleader firmasının EK0437 katalog numaralı "Human leptin ELISA kit" kullanıldı. Adiponektin düzeylerinin belirlenmesi için Boster İmmunoleader firmasının EK0595 katalog numaralı "Human adiponectin ELISA kit" kullanıldı.

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.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 20.0 paket programında yapıldı.

Çalışmamızdaki sürekli ve ordinal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı One Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Pearson korrelasyon analizi ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Spearman korrelasyon analizi ile değerlendirildi. Ordinal değişkenlerin normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerle olan ilişkisi Student's t testi ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerle olan ilişkisi Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Ordinal değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi Chi-Square testi ile değerlendirildi.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda erektil disfonksiyon üzerinde etkili olabilecek olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri ise Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile araştırıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda yer alan sürekli değişkenlerin ortalamaları, ortancaları ve standart sapmaları Tablo 1 de yer almaktadır.

Tablo 2. Sürekli parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	78	60.24	10.478	37	82
Adiponektin	78	6.127269	8.0202053	1.2060	62.2260
Leptin	78	2020.940	1119.0016	235.9	6006.9
IIEF	78	17.65	6.510	5	25
BKİ	78	28.12	4.064	19	41
Testosteron	78	365.17	153.268	42	808
Kolesterol	78	186.00	40.721	109	276
HDL	78	41.01	9.347	22	64
LDL	78	110.32	38.873	11	193
VLDL	78	31.56	15.042	10	77
trigliserit	78	163.33	90.300	32	598

Kolmogorov-Smirnov testi ile sürekli değişkenler incelendiğinde adiponektin, VLDL ve trigliserit değerlerinin normal dağılmadığı izlendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Pearson korrelasyon testi ile normal dağılmayan sürekli değişkenler Spearman korrelasyon testi ile değerlendirildi(Tablo 2).

İstatistiksel olarak IIEF skoru ile yaş arasında anlamlı ve ters orantılı, IIEF ile adiponektin arasında anlamlı ve doğru orantılı bir ilişki vardır ($p<0,05$). Leptin ile BKİ arasında anlamlı ve doğru orantılı, leptin ile testosteron arasında anlamlı ve ters orantılı bir ilişki vardır ($p<0,05$). Adiponektin ile yaş arasında anlamlı ve ters orantılı, testosteron, HDL, VLDL ve trigliserit arasında anlamlı ve doğru orantılı bir ilişki vardır ($p<0,05$). İstatistiksel olarak KAH ile IIEF skoru arasında anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0,05$).

Tablo 3. Leptin, Adiponektin, IIEF ve Gensini skorlarının birbirleri ve kardiyak risk faktörleri arasındaki korrelasyonların gösterilmesi.

	Leptin	Adiponektin	IIEF skoru	Gensini skoru
Yaş	.528 ¹	.000 r=-0.396 ²	.000 r=-0.494 ¹	.259 ¹
BKİ	.050 r=0.223 ¹	.126 ²	.603 ¹	.063 ¹
Testosteron	.023 r=-0.258 ¹	.002 r=0.372	.446 ¹	.064 ¹
Kolesterol	.431 ¹	.136 ²	.292 ¹	.583 ¹
HDL	.657 ²	.027 r=-0.251 ²	.723 ¹	.022 r=-0.260 ¹
LDL	.401 ¹	.342 ²	.283 ¹	.469 ¹
VLDL	.559 ²	.027 r=0.250 ²	.908 ¹	.932 ²
Trigliserit	.656 ²	.024 r=0.256 ²	.727 ¹	.960 ²
Leptin	-	.115 ²	.668 ¹	.309 ¹
Adiponektin	-	-	.001 r=-0.372 ²	.978 ²
IIEF	-	-	-	.036 r=-0.237 ¹

1: Pearson korrelasyon analizi, 2: Spearman korrelasyon analizi

Sigara kullanımı, hipertansiyon hastalığı ve diyabet hastalığı açısından IIEF ile leptin parametrelerinin ortalamaları Student's t testi ile (Tablo 3), adiponektin ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. IIEF sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabet hastalıklarından etkilenmektedir. Leptin sigara kullanımı ve diyabet hastalığından etkilenmemektedir. Adiponektin ile sigara kullanımı arasında ilişki saptanmış ancak diyabet hastalığı arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4. Leptin, IIEF ve Gensini skorlarının sigara kullanımı, Diyabet ve Hipertansiyon hastalıkları ile olan ilişkileri.

Değişkenler	IIEF skoru			Gensini			Leptin		
	n	Ortalama	p	n	Ortalama	p	n	Ortalama	p
Sigara kullanmayanlar	52	16.44 (±6.821)	0.037	52	49.60 (±41.554)	0.267	52	2030.731 (±1044.4987)	0.914
Sigara kullananlar	26	20.08 (±5.145)		26	61.62 (±50.536)		26	2001.358 (±1276.9003)	
Diyabet olmayanlar	51	19.06 (±6.392)	0.008	51	44.76 (±40.151)	0.016	51	1928.657 (±1132.9789)	0.320
Diyabet olanlar	27	15.00 (±5.981)		27	70.30 (±48.952)		27	2195.252 (±1091.5744)	
Hipertansiyon olmayanlar	22	20.18 (±5.973)	0.031	22	29.86 (±29.276)	0.003			
Hipertansiyon olanlar	56	16.66 (±6.493)		56	62.93 (±46.544)				

Gensini skoru ile sigara kullanımı, diyabet ve hipertansiyon hastalığı arasındaki ilişki Student' s t testi ile analiz edildi. Gensini skoru ortalamaları hem hipertansiyon hemde diyabet açısından hasta olmayan grupta anlamlı olarak düşük sonuçlandı. Sigara kullanımı ile gensini skoru arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı.

IIEF bağımlı değişkenini etkilemesi muhtemel değişkenleri (yaş, diyabet, leptin adiponektin, testosteron ve gensini skoru) regresyon modeline aldık. Yapılan regresyon analizi sonrasında IIEF değişkenini düşük oranda etkileyen parametreler çıkarılarak yaş ve diyabet ile tekrar regresyon yapıldı (Tablo 4). Yapılan analiz neticesinde $IIEF = 35.689 + (-0.282*Yaş) + (-2.948*diyabet) + \epsilon$ formülüne ulaşıldı.

TARTIŞMA

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

Etyolojisinde suçlanan risk faktörleri diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz, sigara içimi, azalmış fiziksel aktivite, kalp hastalığı ve çoklu ilaç kullanımınıdır (4). Aynı şekilde aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) için diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sedanter hayat tarzı, obezite ve sigara içimi önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (5).

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 (100).

Her iki hastalıkta da patofizyolojide ortak nokta olarak nitrik oksit yolağının bozulduğu, erken safhada endotel kaynaklı vazodilatasyonun, geç safhada ise yapısal vasküler anormalliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (5). Eretil disfonksiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı için geçerli bu risk faktörlerinin birçoğu aynı zamanda insülin rezistansı veya metabolik sendromun (MetS) da bileşenleridir.

Koroner Arter Hastalığı (KAH) son yıllarda gerek gelişmiş batı ülkelerinde gerekse de ülkemizde mortalite ve morbiditenin başta gelen nedeni olarak dikkat çekmektedir. Avrupa ülkelerinde 45 yaşın üzerindeki erkekler ile 65 yaşın üzerindeki kadınların birinci sıradaki ölüm nedenini KAH oluşturmaktadır. Ülkemizde de koroner arter hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almakta ve yaklaşık olarak 2 milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmektedir (97). 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 (48). Koroner arter hastalığının en sık görülen nedeni ateroskleroz olup, KAH’ a yol açan nedenler arasında % 99 ile ilk sırada ateroskleroz yer almaktadır (98).

Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtlar aterosklerozun, basitçe

damar duvarındaki bir lipid birikimini simgelemekten öte, inflamatuvar bir hastalık olduğunugöstermektedir. Bugün için, inflamasyonla ilişkili 20’den fazla hücre adezyon molekülü veyaklaşık 50 proinflamatuvar stokin tanımlanmıştır ve bunların önemli önemli bir kısmı insanaterosklerotik plaklarında saptanmıştır (99).

Çalışmamıza konu olan adiponektin ateroskleroza gerileten antiinflamatuvar bir sitokindir ve ateroskleroz üzerine protektif etkisi vardır (95). Aterosklerotik endotelden, E-selektin, intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) benzeri adezyon moleküllerinin düzeyini azaltır ve TNF-alfa tarafından indüklenen monositlerin endotelial alana göçünü önler (96).

Çalışmamızdaki diğer adipokin olan leptin ise proaterojenik etkiye sahiptir. Leptinin proaterojenik rolüne ilişkin en güçlü kanıtlardan biri West of Scotland Coronary Prevention Study çalışmasında elde edilmiştir. Bu çalışmada, 5 yıllık izlemde artmış plazma leptin düzeylerinin akut kardiyovasküler olaylar için bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (89).

Yapmış olduğumuz bu çalışmamızda koroner anjiyografi yapılarakKAH saptanan hastaları, hastalığın şiddeti, ED, kan lipid profili, vücut kitle indeksi ve serum leptin adiponektin düzeyleri açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Eylül 2013 – Aralık 2013 tarihleri arasında KAG ile KAH saptanan 78 erkek hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların KAH şiddeti Gensini skoru ile ölçüldü.

Hastaların ED açısından değerlendirilmesi için IIEF-5 formu kullanıldı. Yapılan istatistik sonucunda Gensini skorları ile IIEF skoru arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=.036$). Bu sonuç literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Uluocak ve arkadaşlarının 2009 yılında 200 erkek hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada KAH düşünülen erkeklerde yaş ile ED’nin arttığıve bu artışın her birim yaş için 1.137 olduğu bulundu (101).

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. Sonuçolarak ED’nin bazı hastalarda kardiyovasküler hastalığın erken habercisi olabileceğini bildirmişlerdir (5). Benzer bir çalışma 2004 yılında Blumentals ve arkadaşları tarafından yapılarak benzer sonuçlar elde etmişlerdir (102).

Çalışmamızda Gensini skorları ile leptin ve adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. 2011 yılında Aygün tarafından yapılan uzmanlık tezi çalışmasında KAH olanlarda kontrol grubuna göre keptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur

(103). Literatürde KAH ile leptin arasında istatistiksel bir ilişki olmadığını savunan yayınlarda mevcuttur. Gökçe ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada KAH ile leptin hormonu arasında anlamlı ilişki bulunmadığını açıklamışlardır (90).

Dursunoğlu ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan kontrollü çalışmada KAH olanlarda adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (104). Özyurtlu ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada risk altındaki bireylerde serum adiponektin düzeylerinin düşük saptanması, tek damar hastalığından ziyade çok damar (≥ 2 damar) hastalığına işaret edebileceği saptanmıştır. Sonuç olarak stabil anjina pektoris olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri koroner arter hastalığı yaygınlığı için bir ipucu olabileceği öngörülmüştür (91).

Adipokinlerle IIEF değerlendirildiğinde ise adiponektin ile anlamlı ve doğru orantılı bir ilişki mevcuttur. Ancak IIEF ile leptin arasında istatistiksel bir ilişki saptayamadık. Badem tarafından yapılan uzmanlık tezi çalışmasında ED hastaları ile kontrol grubu arasında leptin ve adiponektin açısından anlamlı fark saptanmamıştır (100).

Çalışmamızda IIEF ile yaş arasında anlamlı ve ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Yaşlanma ED hastalığının önemli risk faktörleri arasındadır. 1992 yılında Amerika'da yapılan National Health and Social Life Survey (NHSL) 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 (21).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 78 hastanın 27' sinde diyabet hastalığı vardı. Diyabet hastalığı olanlar ile olmayanların IIEF ortalamalarının karşılaştırıldığında diyabet olmayanlarda IIEF skoru belirgin olarak yüksek çıkmıştır ($p=0.008$). Diyabetik hastalarda ED prevalansı 3 kat daha yüksektir. Diyabetiklerde ED daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. 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 (16).

Çalışmamızda IIEF sigara ilişkisi literatürün aksine sigara içenlerde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.037$). Bu durum çalışmamızda sadece KAH hastalarını almamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Sigara içmemesi önerilen şiddetli koroner arter hastalarında IIEF düşük olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sonuç bizim çalışmamızdaki toplam hasta sayısının düşük olmasından da kaynaklanmış olabilir. Ayrıca yaptığımız çalışmada sigara kullanımı ile KAH şiddeti incelendiğinde sigara kullanımı ile KAH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Sigara kullanımı ED için bir risk oluşturmaktadır. Sigara içme, endotelde oluşturduğu hasar nedeniyle düz kas relaksasyonunu inhibe etmektedir. ED, sigara içenlerde iki kat daha fazla görülmektedir. Daha önce sigara içip bırakmış kişilerde ED prevalansı hiç sigara içmemiş olanlara yakındır ve sigaranın bırakılması ile ED gerilemektedir (105).

Çalışmamızda hipertansiyon ile IIEF ilişkisi değerlendirildiğinde hipertansiyon hastalarında IIEF skoru ortalamasının daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.031$). 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 (36).

Yaptığımız istatistiksel analiz neticesinde leptin sigara kullanımı ve diyabet hastalığından etkilenmemektedir. Adiponektin ile sigara kullanımı arasında ilişki saptanmış ancak diyabet hastalığı arasında ilişki saptanmamıştır. Adipokinlerin diyabet hastalığı ile beklenen ilişkiyi göstermemelerinin nedeni çalışmamıza alınan hasta popülasyonunun KAH hastalarından oluşması olabilir. Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması adipokin davranışlarını incelememizde kısıtlılık oluşturmaktadır.

Kan leptin düzeyi ile BKİ arasında anlamlı ve doğru orantılı bir ilişki saptadık. Bu sonuç literatürde desteklenmektedir. Leptinin tanımlayıcı çalışmalarında leptinin kan yoluyla hipotalamusu etkileyerek vücutta yağ dokusu miktarını ve besin alımını azaltırken, enerji harcanmasını artırdığı ve vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunduğu saptanmıştır (86). Leptinin ana etki mekanizması, iştah artışına neden olan nöropeptid-Y'nin (NPY), arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (87). Çalışmamızda adiponektin düzeyi ile BKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda IIEF skoru ile testosteron düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu durum çalışmamıza aldığımız hastaların yaş ortalamasının 60 olmasıyla veya tüm hastaların KAH olmasıyla ilişkili olabilir. Literatüre bakıldığında 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 (29).

Koroner arter hastalığının şiddetini belirlemek için gensini skorlama sistemini kullandık. Gensini skoru ile diyabet hastalığı ve hipertansiyon hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Diyabet hastalığı olmayanlarda gensini skoru diyabetiklere göre anlamlı olarak düşük tespit edildi. Aynı şekilde hipertansiyon hastalığı olmayanlarda

hipertansiflere göre gensini skoru ortalaması düşük sonuçlandı. Sigara kullanımı ile KAH şiddetini belirleyen gensini skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda diyabet KAH riskini erkeklerde iki kat, kadınlarda dört kat artırdığı saptanmıştır. 2002 yılında yapılan NCEP toplantısında diyabetKAH eş değeri olarak kabul etmiştir ve yüksek risk faktörü kategorisine yerleştirmiştir (59).Diyabet KAH için risk faktörü olmasına ek olarak çalışmamızda hastalığın şiddetiyle de ilişkili bulunmuştur.

2001 yılında yayınlanan 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. Koroner arter hastalığı ve inme mortalitesi, 115 mmHg sistolik ve 75 mmHg diyastolik kan basıncından yukarıya doğru, ilerleyici ve doğrusal bir artış göstermektedir. (64).

Çalışmamızın son bölümünde IIEF bağımlı değişkenini etkilemesi muhtemel değişkenleri (yaş, diyabet, leptin, adiponektin, testosteron ve gensini skoru) regresyon modeline aldık. Yapılan regresyon analizi sonrasında IIEF değişkenini düşük oranda etkileyen parametreler (leptin, adiponektin, testosteron ve gensini skoru) çıkarılarak yaş ve diyabet parametreleri ile tekrar regresyon yapıldı. Yapılan analiz neticesinde $IIEF = 35.689 + (-0.282*Yaş) + (-2.948*diyabet) + \epsilon$ formülüne ulaşıldı. Bu formül incelendiğinde yaş parametresindeki her bir artışın IIEF skorunda 0.282 puan düşüşe yol açacağı hesaplanmaktadır. Aynı şekilde diyabet değişkeni için diyabetiklerde IIEF skorunda 2.948 puan düşüş ortaya çıkacaktır.

Sonuç olarak Gensini skoru ile IIEF skoru arasında anlamlı ve ters orantılı bir ilişki bulundu. Ancak yapılan regresyon analizinde yaş ve diyabet faktörünün, izlenen IIEF düşüşünde daha etkin olduğu saptandı. IIEF bağımlı değişkenini etkilemede KAH şiddeti regresyon analizinde yaş ve diyabet faktörlerinin arkasında yer almaktadır. Adiponektin ise IIEF skoru ile doğru orantılı bulundu. Adipokinlerle KAH şiddeti arasında ilişki saptanmadı. Bu durum kontrol grubumuzun olmaması ile veya toplam hasta sayımızın azlığından kaynaklanmış olabilir. Bu adipokinlerin hastalıklarla olan ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için kontrol grubu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D et al. Impotence and its medical and psychological correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study, *J Urol* 1994; 151: 54-61.
2. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol* 2002; 41: 298-304.
3. İnci K, Ergen A, Erektile disfonksiyon ve oral farmakoterapi, *Hacettepe Tıp Dergisi* 2009; 40:45-52.
4. Yücedürk 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. Erektile 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. Demir T, Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome, *Journal of urology*, 2006, (13) 385-388.
8. Wessells H, Lue TF, McAninch JW: Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. *J Urol* 1996; 156:995-997.
9. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. *Campbell's Urology* eight edition, Philadelphia, Saunders, 2005,1: p72-5.
10. Ordu S, Metabolik sendromlu hastalarda seksüel disfonksiyon prevalansı, *Uzmanlık tezi*, İstanbul 2008.
11. Aboseif S, Shinohara K, Breza J et al; Role of penile vascular injury in erectile dysfunction after radical prostatectomy, *Br J Urol* 1994; 73: 75-82.
12. Lue TF, Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism in: *Campbell' Urology* eight edition, Philadelphia, Saunders, 2005, 46; 1619-1663
13. Halata Z, Munger BL: Neuroanatomical basis for the prostatic sensibility of the human glans penis. *Brain Res* 1986; 371: 205-230
14. Newman HF, Tchertkoff V. Penile vascular cushions and erection. *Invest Urol* 1980;18:43-45.

15. Lue TF, Takamura T, Schmidt RA, et al. Hemodynamics of erection in the monkey. *J Urol* 1983; 130: 1237-1241.
16. Saenz de Tejada I. Erektıl fonksiyonun fizyolojisi ve erektil disfonksiyonun patofizyolojisi, *Seksüel Tıp*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006, 10; 287-344.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ et al. Nitric oxide mediates of relaxation of the corpus cavernozum in response to non-adrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl Med* 1992;9:90-94.
21. Lauman EO, Paik A, Rosen R: Sexual dysfunction in the United States: Prevalance and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537.
22. 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.
23. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middleaged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993;22:51.
24. 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
25. Bejin A: Epidemiologie de l'ejaculation prematuree et de son cumulavec la dysfonction erectile. *Andrologie* 1999; 9: 211.
26. Bancroft J:Psychogenic erectile dysfunction-a theoretical approach. *Int J Impot Res* 2000;12:S46-S48.
27. Abicht JH. Testing the autonomic system. İn: Jonas U, Thon WF, Stief CG editors. *Erectile dysfunction*. Berlin: Springer Verlag, 187-194, 1991.
28. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990; 143: 538-543

29. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Intern Med* 1993; 8: 517-521.
30. Shabsigh R, Fishman IJ, Schun C, Dunn JK. Cigarette smoking and other vascular risk faktors in vasculogenic impotence. *Urology* 1991; 38: 227-231.
31. Junemann KP, Lue TF, Luo JA, et al: The effect of cigarette smoking on penile erection. *J Urol* 1987;138:438-441.
32. Anafarta K, Penil ereksiyon ve empotans.Klinik AndrolojiAnkara Üniversitesi Basımevi, 2000, 337-377, Ankara
33. 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
34. Azadzoi KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146: 238-240
35. 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.
36. Prewitt RL, Chen II, Dowell RF. Microvascular alterations in the one kidney, one clip renal hypertensive rat. *Am J Physiol* 1984; 246: 728-732.
37. 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.
38. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995; 46: 697-706.
39. 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
40. Lue TF, Evaluation and Non-Surgical Management of Erectile Dysfunction and Priapism in: Campbell' Urology eight edition, Philelphia, Saunders, 2005, 46; 1619-1663
41. Turunç T, Deveci S, Güvel S, Peşkirioğlu L. Uluslararası cinsel işlev indeksinin 5 soruluk versiyonunun (IIEF-5) Türkçe geçerlilik çalışmasının değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33 (1): 45-49
42. Aşcı R, İntrakavernozal farmakoterapi; Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. *Türk AndrolojiDerneği Yayını*, 2004, (bölüm 4); 278-289.

43. Haliloğlu AH, Gülpınar Ö. Erektile disfonksiyonun medikal tedavisinde intrakavernozal uygulamalar. Turk Urol Sem 2010; 1: 80-4
44. Semerci B: Penil Protezler, Erkek ve kadın cinsel sağlığı. Turk Androloji Derneği yayını, 2004, bolum 4; 321-328.
45. Harrison, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Principles of Internal Medicine, 15th Edition. Sayfa: 1377-1387
46. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003.Sayfa, 449-474
47. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglyserides and total cholesterol in ischaemic heart disease. Br Med J 1989; 298: 998-1002
48. 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.
49. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi 2001 Sayfa 101-190.
50. Grobbee DE, Bots ML: Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Intern Med. , 236:567–573, 1994.
51. 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.
52. Thompson GR. A Handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd. London, 1990
53. Kumar, Cotran, Robbins. Basic Pathology, Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289
54. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801-809
55. Yılmaz Y, Öngen Z. Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. Türk Kardiyol Dern Arş, 2009; 37: 7- 13.
56. Wissler RW. USA Multicenter study of the pathobiology of atherosclerosis in youth. Ann N Y Acad Sci, 1991; 623: 26–39.
57. Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. Gazi Tıp Dergisi. 2006; 17: 1-2
58. Pyorala 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. *EurHeart J*, 15:1300-31, 1994.

59. 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.
60. 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>
61. 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.
62. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342:454-60
63. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571
64. 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.
65. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7 Report). National Institute of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
66. 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. *Circulation* 1996; 93: 450.
67. Fielding JE, Phenov KJ. Health effects of involuntary smoking. *N Eng J Med* 1988 319: 1452
68. 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

- 69.** 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
- 70.** Celermajer DS,Sorensen KE,Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associatedwith dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependentdilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149
- 71.** Girgin F, Ersöz B.Kolesterol ve Biyolojik Psikiyatri. *Biyokimya Dergisi*, 1998;23: 23-32.
- 72.** 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.
- 73.** Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in thedevelopment of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman DuffMemorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996; 16:831.
- 74.** Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE,et al. Lipid lowering and plaque regression: Newinsights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781.
- 75.** Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, et al. High dencity lipoprotein cholesterol andcardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
- 76.** Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099.
- 77.** 6.Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what's wrong with being fat? *Eur Heart J* 2001; 22:10-1.
- 78.** 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.
- 79.** 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.
- 80.** Ertaş FS. Koroner anjiyografi: Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji*, Ankara Ünv Tıp Fak A.Ş. 1999; 11: 229- 261.
- 81.** Gensini GG. *Coronary arteriography*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co, 1975

- 82.** Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Nat Acad Sci*, 1997; 94: 4242- 4245.
- 83.** Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 3419- 3423.
- 84.** Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*, 2000; 62: 413- 437.
- 85.** Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB and Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet induced resistance to leptin action. *Nat Med*, 1995; 1: 1311- 1314.
- 86.** Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO. Chronic coronary artery disease, in: Braunwald E. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001; 1272- 1352.
- 87.** Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol*, 1997;136: 590- 591.
- 88.** Maffei M, Stoffel M, Moon B, Dammerman M, Ravussin E, Bogardus C, Ludwig DS, Flier JS, Talley M. Absence of mutations in the human OB gene in Obese/ diabetic subjects. *Diabetes*, 1996; 45: 675- 678.
- 89.** Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ. Plasma leptin and risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*, 2001;104: 3052- 3056.
- 90.** Gökçe V, Uzun Y, Akgül A. Leptin hormonu ile KAH ve bazı risk faktörleri arasındaki ilişki. *T Klin J Cardiol*, 2001;14: 168- 172.
- 91.** Özyurtlu F. ve ark. *J Clin Exp Invest Vol 3, No 2, June 2012*.
- 92.** Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res*, 2002; 34: 469-474.
- 93.** Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res*, 2002;10: 1104-1110.
- 94.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa-B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000; 102: 1296-1301.
- 95.** Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):531-8.

96. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004;110(25):3842-8.
97. Soydan İ. Etiyolojik faktörler: Risk faktörleri. Koroner kalp hastalığı primer sekonder korunma. 1. Baskı, İstanbul: Argos, 2001:67- 190.
98. Gök H. Klinik Kardiyoloji. 1. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 1996.
99. Abanonu GB. Koroner arter hastalığı majör risk faktörleri ve C-Reaktif Proteinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul 2005.
100. Badem H. Erektile disfonksiyonlu hastalarda plazma leptin ve adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Ankara 2013
101. Uluocak N ve ark. Koroner anjiyografik veriler ışığında erektil disfonksiyona bakış. *Turkish Journal of Urology* 2009;35(4):316-321
102. Blumentals WA et al. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? *Int J Impot Res* 2004; 16: 350- 353.
103. Aygün SÖ ve ark. Koroner arter hastalığında leptin ve hsCRP düzeyleri. Uzmanlık tezi, Adana 2011
104. Dursunoğlu ve ark. Koroner arter hastalarında CRP adiponektin ve Gensini skoru arasındaki ilişki. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011; 11: 195-200
105. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982 81:413-421.