



T.C.

TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**EREKTİL DİSFONKSİYONLU HASTALARDA PLAZMA LEPTİN VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN BADEM

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR ÖMER FARUK KARATAŞ

ANKARA

2013



T.C.

TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**EREKTİL DİSFONKSİYONLU HASTALARDA PLAZMA LEPTİN VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN BADEM

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ÖMER FARUK KARATAŞ

ANKARA

2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana katkıda bulunan bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, örnek aldığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Doğan ÜNAL, Doç. Dr. Ersin ÇİMENTEPE ve Yrd. Doç. Dr. M. Erol YILDIRIM' a;

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu tez çalışmasının her aşamasında görüş, yardım ve katkılarını aldığım, bilgi ve deneyimlerini paylaştığım ve örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Ömer Faruk KARATAŞ' a;

Tez çalışmasının biyokimyasal verilerini elde etme aşamasında bana her konuda yardımcı olan Doç. Dr. Hüsamettin ERDAMAR, Yrd. Doç. Dr. Mehmet NAMUSLU ve Uzman Dr. Abdullah AYYILDIZ' a;

Asistanlığım boyunca yaptığım işten büyük keyif almamı sağlayan ve eğitimim boyunca uyum içinde birlikte çalıştığım asistan arkadaşım Dr. İlkey Bekir İNCEBAY ve Dr. Mücahit ÇAVIŞ' e;

Sevgisi, anlayışı ve sabrıyla yaşamımda desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Şerife' ye biricik oğlum Mehmet Furkan'a ve aileme sevgilerimi, saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin BADEM

1. ÖZET

Amaç: Yeterli bir cinsel performans için gerekli olan penis sertleşmesini sağlayamama veya sürdürmemeye ve aynı zamanda partnerler arasında yeterli tatmin hissinin olmaması olarak tanımlanan erektil disfonksiyon hastalığının temelinde endokrin ve metabolik bozukluklar yatmaktadır. Yağ dokusu günümüzde statik bir depo organından çok bir endokrin doku olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusundan leptin, adiponektin , visfatin , ghrelin gibi enerji metabolizmasında rolü olduğu gösterilen birçok önemli molekül salgılamakta ve artan obezite ile bu moleküllerin düzeyinin değiştiği ve bu durumun ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Erektil disfonksiyon tanısı alan hastaların histopatolojik incelemelerinde endotelial disfonksiyon da gösterilmiştir. Çalışmamızda erektil disfonksiyon tanısı alan hastalarda, bir endotelial disfonksiyon belirteci olan leptin ve adiponektin seviyelerini ölçmeyi amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2010 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Polikliniğine erektil disfonksiyon ve libido azalması nedeniyle başvuran 41 hasta ve üroloji polikliniğine rutin PSA kontrolü için başvuran erektil disfonksiyonu veya libido azalması ya da herhangi bir ürolojik problemi olmayan 36 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilenler IIEF skorlarına göre ağır erektil disfonksiyonu olanlardı. Çalışmaya dahil edilenler ve kontrol grubundaki hastalardan alınan serumdan total testosteron, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, açlık kan şekeri, plazma leptin ve adiponektin düzeyleri çalışıldı. Hastalar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tüm olgular içerisinde yaş, total testosteron, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, açlık kan şekeri ile sırasıyla; leptin ve adiponektin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Bizim çalışmamızda erektil disfonksiyonlu hasta grubu ile sağlıklı popülasyondaki serum leptin ve adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu konuda daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eretil disfonksiyon, Leptin, Adiponektin, IIEF

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZETLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	v
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
1.1. Erektıl Disfonksiyon Prevalansı	3
1. 2. Penisin Anatomisi.....	5
1.2.1. Penisin Kan Akımı.....	6
1.2.1.1. Arteryel Dolaşım.....	6
1.2.1.2. Venöz Dolaşım.....	6
1.3. Ereksiyon Fizyolojisi.....	7
1.4. Ereksiyonun Nörofizyolojisi.....	10
1.5. Erektıl Disfonksiyon için Risk Faktörleri.....	11

1.6. Erektile Disfonksiyonun Sınıflaması.....	17
1.7. Erektile Disfonksiyon Hastasının Tanısı.....	20
1.8. Erektile Disfonksiyonda Tedavi Seçenekleri.....	24
1.9. Metabolik Sendrom	28
1.10. Adipoz Doku.....	29
1.10.1. Adiponektin.....	32
1.10.2. Leptin.....	33
GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA VE SONUÇ	43
KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

AKŞ	Açlık kan şekeri
ASKH	Aterosklerotik kalp hastalığı
ATP	adenozin trifosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
DM	Diyabetes mellitus
ED	Eretil disfonksiyon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
IIEF	Uluslararası erektil disfonksiyon indeksi
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KK	Korpus kavernozum
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MS	Metabolik Sendrom
NO	Nitrik oksit
PDE	Fosfodiesteraz
TG	Trigliserit
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
MPOA	Medial preoptik alan
ACE	Anjiotensin converting enzim
SSRI	Serotonin geri alım inhibitörleri
PG	Prostaglandin
DHEA	Dihidroepiandesteron
MMAS	Massachusetts Male Aging Study
NHSLs	National Health and Social Life Survey

TABLolar

Tablo 1: Eretil Disfonksiyona Yol Açan Kronik Hastalıklar

Tablo 2: ED ye yol açan ürolojik işlemler

Tablo 3: IIEF erkek cinsel alanları

Tablo 4: IIEF kullanılarak ED sınıflaması

Tablo 5: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 6: Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 7: Leptin ve Adiponektin ile Yaş, Total Testosteron, Lipid Profili ve Açlık Kan Şekeri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

GİRİŞ

Eretil disfonksiyon (ED) yeterli bir cinsel performans için gerekli olan penis sertleşmesini sağlayamama veya sürdürememe ve aynı zamanda partnerler arasında yeterli tatmin hissinin olmaması olarak tanımlanmaktadır (1). Eretil disfonksiyon tüm dünyada yaklaşık 100 milyondan fazla erkeği etkilemektedir. 40-70 yaş arasındaki görülme sıklığı %52 olarak belirlenmiştir. Eretil disfonksiyon benign bir hastalık olmasına karşın, fiziksel ve psikososyal sağlığı etkilemekte ve bu sıkıntıyı yaşayan hasta ile birlikte partnerinin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada eretil disfonksiyon şikayeti ile başvuran 1240 hastanın %39.4' ünde eretil disfonksiyon mevcut olduğu bildirilmiş ve bunların %9,6' sını nadiren , %8,9' u sıklıkla , %18,6' sını her zaman ereksiyon problemleri olduğunu bildirmiş ve bu hastaların sadece %11,6' sını tedavi almıştır (2).

Dünyadaki ED'nin prevalansını değerlendirmek için 2003 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada seksüel disfonksiyon prevalansının bölgeler arası farklılık gösterdiği, örneğin eretil sorunların en sık Doğu Asya'da (%24) ve Güney Asya'da (%24), en az Orta Doğu'da (%10), Kuzey ve Güney Avrupa'da (%13) görüldüğü saptanmıştır (3).

Türkiye'deki ED prevalansı hakkındaki bilgiyi Türkiye Eretil Disfonksiyon Prevalansı Çalışma Grubunun verilerinden elde etmekteyiz. Bu çalışmada, 40 yaş üzeri 1982 erkek sorgulanmış ve 5 bölgede toplam 17 ilde gerçekleştirilmiştir. Bu epidemiyolojik araştırmaya göre hafif ED %33.2, orta derecede ED %27.5 ve ağır ED %8.5 olmak üzere %69.2 oranında ED belirlenmiştir (4).

Bu çalışmaların sonuçları, gerek batılı toplumlar, gerekse ülkemiz için eretil disfonksiyonun ciddi bir sağlık problemi olduğunu ortaya koymaktadır. Sigara kullanımı, azalmış fiziksel aktivite, kalp hastalığı, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon gibi nedenlere bağlı olarak gelişen endotelial disfonksiyon sonucu oluşan eretil disfonksiyon sosyal,

psikolojik ve ekonomik bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle erektil disfonksiyonun yukarıdaki parameterlerden birçoğunu içinde barındıran metabolik sendrom (MS) ile aynı zeminde geliştiği düşünölmektedir (5).

Leptin adiponektin, visfatin, ghrelin gibi enerji metabolizmasında rolü olduğu gösterilen birçok önemli molekülün salındığı endokrin bir organ olan yağ dokusunun da erektil disfonksiyon üzerinde etkisi olduğu tahmin edilmektedir (6).

Biz bu çalışmamızda erektil disfonksiyonlu hastalarda plazma leptin ve adiponektin düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

Eretil disfonksiyon, cinsel aktivite için yeterli ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi ve aynı zamanda partnerler arasında yeterli tatmin hissinin olmaması olarak tanımlanmaktadır (7). Hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ED, bu kişilerde psikososyal yönden derin etkiler bırakmaktadır (8).

1.1. Eretil Disfonksiyon Prevalansı

Prevalans; belirli bir zamandaki hastalığı olan kişi sayısını tanımlamakta ve süre genellikle her yıl etkilenen hasta sayısı olarak ifade edilmektedir. İnsidans; farklı bir zaman periyodu süresince, özellikli bir popülasyonda oluşan bir hastalığa ilişkin yeni vaka sayısı olarak tanımlanmaktadır. İnsidans verileri longitudinal çalışmalardan elde edilmekte ve hastalığın karmaşık etkilerini dışlamaya yardım etmektedir.

Eretil disfonksiyon prevalansı için yapılan çalışmaların güvenilirliği çok tartışmalıdır. Eretil disfonksiyonun hayati bir problem olmaması, hastaların ve sağlık görevlilerinin cinsel konuları konuşmadaki çekingenlikleri, bireylerin ED nedeniyle doktora başvurmalarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bununla ilgili olarak yapılmış birçok çalışma vardır. Danimarka'da yapılmış olan bir çalışmada 51 yaş üzerindeki 431 erkeğin %40'ında çeşitli seksüel problemler olmasına rağmen yalnızca %5'inin bu nedenle doktora başvurduğu belirlenmiştir (9).

Literatürde birçok makalede ED insidansından çok prevalansı tanımlanmıştır. Dünyanın değişik ülkelerinde yapılan epidemiyolojik araştırmalar ED prevalansına yönelik veriler elde etmeye yaramıştır. İlk kapsamlı epidemiyolojik araştırma 1948 yılında Kinsey ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bu çalışmada, 40 yaşındaki 50 erkekten sadece birinde, 65 yaşında ise 4 erkekten birinde ED görüldüğü tespit edilmiş ve ED nin yaş ile arttığı belirlenmiştir.

Eretil Disfonksiyon prevalansına ilişkin en kapsamlı veriler Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerinden yararlanılarak yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Bu ülkedeki ED prevalansı verilerini ortaya koyan Massachusetts Male Aging Study (MMAS) ve National Health and Social Life Survey (NHSLs) çalışmalarında, modern olasılık örnekleme teknikleri kullanılmıştır (10).

Massachusetts Male Aging Study 1985-1987 ve 1995-1997 çalışmalarında 1290 erkek arasındaki prevalans verilerine göre ED prevalansı 40-70 yaş erkeklerde sırasıyla ağır ED için %5.1'den %15'e, orta ED için %17'den %34'e artmış olarak, hafif ED içinse %17 oranında değişmemiş olarak bulunmuştur (11).

National Health and Social Life Survey çalışması 18-59 yaşları arasında 1410 erkeğin yer aldığı seksüel alışkanlıklar ve inançlar yönünden değerlendirildiği geniş çaplı bir araştırmadır (12). National Health and Social Life Survey çalışmasında ED prevalans oranları, 18-29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11, 50-59 yaş için %18 olarak bildirilmiştir (13).

Eretil disfonksiyonun sıklığı özellikli hasta gruplarında artmaktadır. Diyabetik hastalardaki eretil disfonksiyon oranı %35-70 arasında değişmektedir. Diyabetiklerin %12'sinde ilk semptom olarak eretil disfonksiyon görülmektedir. Diyabetes Mellitus (DM) santral ve periferik sinir fonksiyonunu, androjen üretimini, psikolojik faktörleri, vasküler bütünlüğü, endotelyal ve düz kas fonksiyonunu etkileyerek eretil disfonksiyona sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, diyabetli hastalara yapılan penil renkli doppler ultrasonografide (RDUS) penil arteriyel yetmezlik oranı %75 olarak bildirilmiştir (14). Diyabetik hastalardaki ED daha erken yaşta başlamaktadır (15). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliğine bağlı olarak ED oranı %40-60 olarak bildirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %78'inde kavernozaal arterde okluziv hastalık, %90'ında da venookluziv hastalık rapor

edilmiştir. Buradaki mekanizma muhtemelen testosteron azlığı, prolaktin yükselmesi, DM, vasküler yetmezlik, çeşitli ilaçlar, otonom nöropati ve psikolojik stres olabilir. Başarılı renal transplantasyon sonrası ED olan hastaların %50-80'i normal potensine dönmektedir (16).

Erkeklerin erektil disfonksiyon tedavisi sonrası durumu çok önemsenmiş fakat kadın partnerin seksüel tatmini konusunda görüşü çok az araştırılmıştır oysa ED çiftlerin her ikisini de olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır (17).

Türkiyede yapılan erektil disfonksiyon prevalansını araştıran bir anket çalışmasında 1982 erkeğe yüzyüze sorular sorulmuş ve uzmanlar tarafından bu cevaplar değerlendirilmiştir. ED'un tüm derecelerinin prevalansı %69,2 olarak bulunmuştur. Eretil disfonksiyonun dereceleri %33,2 hafif, %27,5 orta, %8,5 ağır olarak saptanmıştır. Prevalans 40-49 yaş arasında %7,6, 50-59 yaş arasında %33,3, 60-69 yaş arasında %70,2 ve üzerinde ise %90,1 olarak bulunmuştur (18).

Bunlar ve benzeri pek çok çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, yaşlanma ile ED prevalansının artmakta olduğu görülmektedir.

1. 2. Penisin Anatomisi

Bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşan penis erektil bir organdır. Penis boyutu ereksiyon ve flask durumuna göre değişmektedir. Amerika'da erişkin erkeklerde yapılan bir çalışmada ortalama penis boyu, flask durumunda pubopenil bileşkeden eksternal meaya kadar 8,8 cm, gerilmiş olarak 12,4 cm, ereksiyonda 12,9 cm ölçülmüştür (19) .

2010 yılında ülkemizde 1132 erişkin erkekte yapılan bir çalışmada ortalama gevşek ve gerilmiş penis boyları sırası ile 9.3 ± 1.3 cm ve 13.7 ± 1.6 cm olarak bildirilmiştir (20).

Spongioz cisim distalde glansı ve proksimalde bulbusu oluşturmaktadır. Kavernöz cisimler, distalde birbirlerine birleşik, proksimalde birbirlerinden ayrılarak iki krus halinde simfizis pubisin tuberositas iskiuma yapışan bir çift süngerimsi silindirik boru şeklindedirler. Kruslar ventralde iskiokavernoz kaslarla sarılıdır. Her bir korpus içte sirküler dışta

longitudinal liflerden oluşan tunika albuginea ile örtülüdür. Tunika albuginea elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengindir (21).

Buck fasyası dorsalde her iki kavernoza yapıyı çevreler ve önde spongiosumu çevrelemek için ayrılır. Rektus şaftından gelen elastik ve kollajen lifler, Buck fasyası ile karışarak penisin fundiform ligamenti olarak devam etmektedir. Pubisten gelen derin lifler penisin suspensuar ligamentini oluşturmaktadır. Perinede tunica albuginea ile birleşen Buck fasyası distalde koronada glansın tabanı ile birleşmektedir (22,23,24).

1.2.1. Penisin Kan Akımı

1.2.1.1. Arteriyel Dolaşım:

İnternal iliak arterden çıkan internal pudental arter penisin arteriyel kan akımını sağlar. Eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler de gelmektedir. İnternal pudental arter bulboüretal, dorsal ve kavernoza arterlere ayrılmaktadır. Bulboüretal arterler glansı ve üretrayı besler. Kavernoza arterler iki kururanın birleştiği noktadan kavernoza cisme girerler. Kavernoza arterler distalde trabekülleri besleyen helisin arterlere dönüşmektedir. Dorsal penil arter ikiye dallanarak peniste saat 11 ve 1 pozisyonunda dorsal sinirler boyunca yayılır ve peniste yüzeysel yapıları ve kavernoza cismi besleyen sirkumfleks arteri oluşturur. Aynı zamanda pelvik bölge arterleri arasında zengin damar anastomozları mevcut olup normalden farklı olarak her iki korporal oluşum tek taraflı beslenebilmektedir (25).

1.2.1.2. Venöz drenaj:

Venöz drenaj, hemen tunika albugineanın altındaki periferik sinüzoidlerden kaynaklanan ince venüllerden başlar. Bu venüller tunika ve periferik sinüzoidlerin arasındaki trabekülalar içinde seyretmekte ve emisser venler olarak çıkmadan önce subtunikal venüler pleksusu oluşturmaktadır. Tunika albugineanın dışında venöz drenaj aşağıdaki gibidir.

1. *Cilt ve cilt altı dokusu:* Multipl yüzeysel venler cilt altında seyrederek penis köküne yakınlaşınca birleşerek tek veya çift yüzeysel dorsal veni oluşturduktan sonra safen venlere dökülür. Nadiren de olsa yüzeysel dorsal ven korpus kavernozumların (KK) bir bölümünü de drene etmektedir.

2. *Pendülöz penis:* Korpus kavernozum ve spongiozumun emisser venleri dorsalde derin dorsal, lateralde sirkumfleks ve ventralde ise periüretal venlere dökülmektedir. Koronal sulkustan başlayarak, derin dorsal ven glans penisin, korpus spongiozumun ve korpus kavernozumların distal üçte ikisinin başlıca venöz drenajını sağlamaktadır. Genellikle tek bazen ise birden fazla derin dorsal ven, periprostatik venöz pleksusa dökülmek üzere simfizis pubis arkasından yukarı doğru seyretmektedir.

3. *İnfrapubik penis:* Proksimal korpus kavernozumları drene eden emisser venler kaverno ve krural venleri oluşturmak üzere birleşirler. Bu venler bulböz üretradan gelen periüretal venlerle birleşerek internal pudental venleri oluştururlar. Bu üç sistemin venleri birbiriyle değişen oranda ilişkilidir (26).

1. 3. Ereksiyon Fizyolojisi

Ereksiyon ve detümesans sırasındaki olayları açıklamak için birçok teoriler öne sürülmüştür. 19. yüzyılın başlarında venöz oklüzyonun ereksiyon başlatılması ve sürdürülmesinde etkili olan temel faktör olduğu düşünülmüştür (27). Fakat daha sonra yapılan araştırmalarda artan kan akımının önemi vurgulanmıştır. Kadavra ve gönüllülerde yapılan deneylerde venöz konstruksiyon olmadan izotonik infuzyonu ile ereksiyonun gerçekleştiği gösterilmiştir.

1980 ve 1990 yıllarında erektil fizyoloji hakkında birçok güncel bilgi elde edilmiştir. Arteriyel ve venöz kan akımını regüle eden düz kaslara ek olarak, tunika albugineanın üç boyutlu yapısı ve onun venöz oklüzyondaki rolü ortaya konmuştur. Nitrik oksitin (NO) ereksiyon için başlıca nörotransmitter olduğunun ve fosfodiesterazların (PDE) penisi flask

duruma döndürdüğüünün belirlenmesi sinirsel kontrolün anlaşılmasında çok önemli bir aşama olmuştur.

Düz kas tonusunun ayarlanmasında endotelin rolü ve hücreler arasındaki gap junctionlar yoluyla oluşan ilişkiler de ortaya konulmuştur. Endotel ile fibroelastik çatıda Diyabetes Mellitus (DM), ateroskleroz ve yaşlanma ile oluşan değişikliklerin patofizyolojisi de belirlenmiştir (28). Erektile Disfonksiyon hakkında her geçen gün artan bilgi birikimi, güvenilir, uygun ve iyi tolere edilebilen tedavi arayışlarını da arttırmaktadır (29).

Penil erektil doku, kavernoöz düz kasları, arteriol ve arter duvarının düz kasları, erektil süreçte önemli rol oynarlar. Flask durumda, bu düz kaslar kontraktedir. Beslenme amacıyla az miktarda arter kan akımına izin verir. Flask penis orta derece kontraktedir. Soğuk havada ya da fenilefrin enjeksiyonundan sonra daha da küçülür.

Ereksiyonun oluşumu esas olarak iki olayın entegrasyonu ile sağlanır:

- a) Arteriyel ve kavernoöz düz kas relaksasyonu ile sinüzoidlere olan kan akımının artışı
- b) Kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp sinüzoidler içindeki göllenmenin artması.

Penil ereksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler altı dönemde ele alınabilir:

1) *İstirahat Dönemi*: Detümessans ve penisin istirahat hali sempatik sinirlerden salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu oluşur. Noradrenalin ile artan düz kas tonusu penise olan kan akımının düşük düzeyde kalmasına yol açar. Noradrenalinin etkisine postsinaptik yerleşimli alfa-1 reseptörleri ve alfa-2 reseptörlerinin katkısı vardır. Düz kasların bu şekilde kasılması penisi sadece beslenme amaçlı kanlanmasına izin verir. Doppler USG ile bu dönemde bakıldığında kavernoöz arterin çapı 0,05 cm ve arterin akım hızı 15 cm/sn nin altında ölçülmüştür (30).

2) *Latent Faz*: Kavernoöz sinir uçlarından seksüel uyarı ile nörotransmitter salınımı olur. Ereksiyon mekanizması penisi besleyen arter ve kavernoöz düz kaslardaki reseptörlerin

uyarılması ile tetiklenir. Arter ve arteriollerin dilatasyonu ile kavernozaal arterdeki kan akımının artışı sağlanır. Yoğun kan akımı genişleyen sinüzoidler tarafından hapsedilir. Venöz kan akımı tunika albuginea ile periferik sinüzoidler arasında subtunikaal ven pleksuslarının kompresyonu ile engellenir. Bu aşamada intrakavernozaal 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 (31).

3) *Tümesans Fazı:* Bu fazda tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernozaal basınç artar. Penis genişler ve boyu uzamaya devam eder. Kan akımı sadece sistolik fazda görülür.

4) *Ereksiyon Fazı:* Kavernozaal doku içindeki basınç arttığında sistolik basınç ile eşitlenir. Pudental arterdeki kan akımı istirahat fazındakinden daha fazladır. Doppler Ultrason ile bakıldığında, papaverin kullanılarak oluşturulmuş ereksiyonlarda, latent ve tümesans fazlarıyla karşılaştırıldığında kan akımının azaldığı ve istirahat fazına göre arter çapının küçüldüğü görülür. Venöz akım arteryel akıma eşit olduğu için penil volem sabittir.

5) *Rijid Ereksiyon Fazı:* İskiokavernozaal kasın pudental sinir ile uyarılması sonucu oluşan istemli kasılma, kavernozaal içi basıncı artırır. Rijid ereksiyon fazı yalnızca cinsel ilişki ve masturbasyon sırasında görülür. İnternal pudental arterde akım sifıra yakındır. Bu faz birkaç dakikadan uzun sürmediği için iskemi oluşmaz.

6) *Detümesans Fazı:*

a) *Başlangıç Detümesans:* Ejekülasyon ve uyarıların bitmesi ile sempatik sinirlerden salınan nöradrenalin etkisi ile penis istirahat fazındaki gibi olur. Artan sempatik aktivite, helisin arter tonusunun artmasına ve trabeküler düz kaslarda kasılmaya yol açar. Kapalı bir venöz sisteme rağmen düz kas kontraksiyonu ile geçici bir intrakorporeal basınç artışı olur. Arteriyel akım başlangıç düzeyine döner ancak venookklusif mekanizma hala aktiftir.

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

c) *Hızlı detümesans*: Kavernoöz içi basınç hızla düşer ve venooklusiv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis yeniden flask hale döner (32).

Hayvan çalışmalarında detümesansın üç fazı bildirilmiştir. Birinci fazda kapalı venöz sistemde düz kas kasılması sonrası geçici bir intrakavernozal basınç artımı olur. İkinci fazda bazal arteriyel akımın yeniden oluşup venlerin açılması ile hafif derecede bir basınç azalması görülür. Üçüncü fazda venler tamamen açıldığında hızlı bir intrakavernozal basınç azalması görülür.

Ereksiyon sinüsoidal gevşeme, arteriel genişleme ve venöz sıkışmayı içerir. Düz kas çalışmasının önemi hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Korpus spongiosum ve glans penisteki hemodinamik olaylar korpus kavernozumdaki olaylardan biraz farklıdır.

Ereksiyon sırasında arteriyel akım aynı şekilde artar. Korpus spongiosumdaki ve glans penisteki basınç venöz tıkanmanın az olmasından dolayı kavernoözdeki basıncın sadece üçte biri kadardır. Rijid ereksiyonda iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslar spongiosum ve penil venleri güçlü bir şekilde sıkıştırır. Bu nedenle glans ve spongiosum cisiminde daha fazla basınç artışı ve şişme meydana gelir (33).

Erekte olmuş bir penisin açısı penisin büyüklüğüne, iskiopubis kruslarına ve pubisin ön yüzüne yapışıklığına bağlıdır. Uzun, ağır bir penisi ya da gevşek suspansuar ligamenti olanlarda, açı tam sertleşme bile olsa 90° nin üstünde olamaz.

1. 4. Ereksiyonun Nörofizyolojisi

Seksüel kontrol merkezi diensefalonda yer alan medial preoptik, anterior hipotalamik bölge ve dorsal hipotalamik bölgedir. Bu bölgeler seksüel isteklendirme, davranış ve performans ile ilgilidir (34).

Bu bölgeden çıkan uyarı medulla spinalisteki parasempatik merkeze gelir. Daha sonra pudental sinir ve nervi erigentes aracılığıyla genital bölgeye ulaşır (35).

Asetilkolin, nikotinik reseptörler aracılığıyla ganglionik ileti için ve muskarinik reseptörler aracılığıyla vasküler düz kas gevşemesi için gereklidir. Kolinerjik reseptörlerin varlığı insan kavernoöz düz kasında ve penil arter çevresinde gösterilmiştir (36).

Ereksiyon sırasında asetilkolin, endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak, dolaylı yolla da düz kasların gevşemesine yol açar. Nitrik oksit, vasküler endoteliumda NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (37). Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin monofosfatı (GMP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür. Oluşan cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır (38). Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E1 de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek, adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturur. Ortamdaki cAMP, proteinkinaz A'yı aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşer (39). Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernoözal düz kaslar ve intrakavernoözal damarlar gevşer. Buna bağlı olarak kavernoözal düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernoözal sinüzoidlere kan dolmaya başlar ve ereksiyon oluşur. Buna karşın detümesans fazında adrenerjik aktivite ve endotelin-1 (ET-1) düz kas tonusunu artırır. Sinüzoidal düz kas kontraksiyonu ile birlikte sinüzoidler boşalır.

1.5. Eretil Disfonksiyon için Risk Faktörleri

Yirminci yüzyılın sonlarına kadar ED'nin en önemli nedeni psikojenik olarak kabul edilmiştir. Ancak günümüzde tanı yöntemlerinin artmasıyla psikojenik ED'nin oranı düşmekte bunun yerine nörojenik, anatomik, vaskulojenik, endokrinolojik ED tanıları ön planda yer almaktadır. Massachusetts Male Aging Study 1985-1987 ve 1995-1997 çalışmalarında ED prevalansı 40-70 yaş erkeklerde sırasıyla ağır ED için %5.1'den %15'e,

orta ED için %17'den %34'e artmış olarak, hafif ED içinse %17 oranında değişmemiş olarak bulundu (40).

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için hazırlayıcı faktörler söz konusudur. Erkeklerin çoğunda ED için risk faktörü vardır ama bunlardan biri veya birkaçı baskın olabilir. Organik ED'un prevalansını etkileyen faktörlerin çoğu kronik hastalıklar, cerrahi, farmakoterapi, travma, sigara ve alkol kullanımı ile ilgilidir (41).

1. Yaşlanma: Gelişmiş toplumlarda yaşam süresinin belirgin uzaması ED'un görülme sıklığını yükseltmektedir. ED prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ancak yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir. 1977 yılında Master ve Johnson yaşlı erkeklerde ereksiyona kadar geçen zamanda uzama, daha zayıf ereksiyon, güçlü ejakülasyon kaybı, ejakülat volümünde azalma ve dinlenme periodunda uzama gibi değişiklikler saptamıştır(42). Sinir sisteminin yaşlanması bu kişilerde kimyasal ve fonksiyonel değişmelere sebep olmaktadır. Yaşla birlikte penil taktil duyuda ve nokturnal ereksiyon sıklığı ve süresinde azalma olmaktadır (43).

Ayrıca yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fiziksel problemler de kişinin cinsel aktivitesi üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Massachusetts çalışmasında 40 yaş grubundaki kişilerde komplet ED oranı %5,1 iken 70 yaşındaki kişilerde bu oran %15 olarak bildirilmiştir.

2. Kronik Hastalıklar: Tüm kronik hastalıklar sinirler, vasküler yapılar ve hormonal sistem üzerine olumsuz etkiler yapar. Dolaylı yoldan da hastaların psikososyal yapısını etkileyip anksiyete, stres ve depresyonunu arttırarak ED'a neden olur (44).

a. Aterosklerotik Hastalıklar: 50 yaş üstü aterosklerotik hastaların %40'ında ED nedeni olarak gösterilmektedir (45).

b. Hipertansiyon: Hipertansiyonda oluşan damarsal patolojilerin ve HT tedavisinde kullanılan ilaçların değişik yollarla erektil disfonksiyona sebep olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların etki mekanizması santral sinir sistemi baskılaması, libido azalması ve prolaktin yükselmesi şeklindedir. Yapılan bir çalışmada siklooksijenazdan türemiş vazokonstriktör

maddelerin yapımı ve endotelin B reseptörü yoluyla NO aktivasyonun azalmasının, NO kullanılabilirliğini azalttığı gösterilmiştir (46).

c. Diyabetes Mellitus: Diyabetik hastalardaki erektil disfonksiyon oranı %35-70 arasında değişmektedir. Diyabetiklerin %12'sinde erektil disfonksiyon ilk semptom olarak görülmektedir. Diyabetik hastalarda ED insidansı ile ileri yaş arasında ilişki bulunmuştur. Diyabetik hastalarda 30 yaşında %15 olarak görülen, 34-60 yaş arasında ED oranı %55 olarak saptanmıştır. DM, santral ve periferik sinir fonksiyonunu, androjen üretimini, psikolojik faktörleri, vasküler bütünlüğü, endotelial ve düz kas fonksiyonunu etkileyerek erektil disfonksiyona sebep olmaktadır. Wang ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada diyabetli hastalara yapılan penil RDUS'da penil arteriyel yetmezlik oranını %75 olarak bildirilmişlerdir (47). Diyabetik hastalardaki ED daha erken yaşta başlamaktadır (48).

d. Kronik Böbrek Yetmezliği: Hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliğine bağlı olarak KBY olan hastalarda ED oranı %40-60 olarak bildirilmiştir. KBY olan hastaların %78'inde kavernozaal arterde okluziv hastalık, %90'ında ise veno-okluziv hastalık rapor edilmiştir. Buradaki mekanizma muhtemelen testosteron azlığı, prolaktin yükselmesi, DM, vasküler yetmezlik, çeşitli ilaçlar, otonom nöropati ve psikolojik stres olabilir. Başarılı renal transplantasyon sonrası ED olan hastaların %50-80 i normal potensine dönmektedir (49).

e. Nörolojik Hastalıklar: Eretil disfonksiyon serebrovasküler olaylar, beyin ve spinal kord tümörleri, epilepsi, multipl skleroz, parkinson gibi hastalıklarda yoğun olarak görülmektedir.

f. Hormonal Nedenler: Tüm organik ED olguları içinde endokrinolojik nedenler %3-6'lık kısmı oluşturmaktadır. Erkek üreme sistemi ve sekonder seks karakterleri, androjenlerin etkisi ile gelişir ve büyür. Androjenlerin libido ve seksüel davranışa etkileri iyi bilinmektedir. Testosteronun etkileri seksüel ilgiyi, nokturnal ereksiyon sıklığını ve süresini ve seksüel

aktivite sıklığını artırmak olarak bilinmektedir. Erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteron koitus esnasında pelvik değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır. Erkeklerde testosteron seviyesi ile nokturnal ereksiyon arasındaki ilişki araştırılmış ve eşik değer 200 ng/dl olarak bulunmuştur. Fakat düşük testosteron seviyeli erektil disfonksiyon hastalarına replasman yapıldığında testosteronun tedavi edici özelliği çok az görülmüştür (50). Hipertiroidizm ve artmış prolaktin seviyesi sekonder hipogonadizme neden olmaktadır.

3. Travma: Şiddetli pelvik travma geçiren hastalarda üretral rüptür onarımına bağlı olarak yüksek oranda erektil disfonksiyon görülmektedir (51).

4. Cerrahi Girişimler: İatrojenik erektil disfonksiyona sebep olan cerrahi prosedürlerde patoloji sinirsel yaralanmadır. Sinir koruyarak yapılan radikal prostatektomilerde erektil disfonksiyon oranı %15-57 iken sinir korunmayanlarda bu oran % 74 olarak bildirilmiştir (52-53). TURP sonrası erektil işlev bozukluğu insidansı %6,5 dir

5. İlaçlara Bağlı Eretil Disfonksiyon: Değişik etki mekanizmalarına bağlı olarak ilaçlar yan etki olarak ED'ye yol açabilirler. Bu şekilde oluşan yan etki oranları ayaktan tedavi alan hastalarda %25 olarak bildirilmiştir. İlaçların çok azında seksüel etki bakımından yapılmış kontrollü çalışma vardır. Seksüel fonksiyonlarda rolü olan nöadrenerjik ve dopaminerjik yolları içeren merkezi nörotransmitter yollar, antipsikotik, antidepresan ve antihipertansiflerden etkilenmektedir. Metildopa, klonidin ve rezerpin gibi santral etkili sempatotikler ED'ye neden olmaktadır. Fenoksibenzamin ve fentolamin gibi alfa blokerler anejakülasyona ya da retrograd ejakülasyona sebep olmaktadır. Beta blokerler ise sedasyon ve depresyon gibi etkileri ile ED oluşmaktadır. Spironolakton alan hastaların % 4-30'unda ED geliştiği bildirilmiştir. Antipsikotikler libidoyu azaltmak suretiyle ED gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu ilaçlar aynı zamanda ejakülasyon bozukluğu da yapabilmektedir. Trazodon ve bupropion dışındaki tüm antidepresanlar erektil disfonksiyona sebep olmaktadır.

6. Sigara ve Alkol: Sigara kullanımı ED için bir risk oluşturmaktadır. Sigara içme, endotelde oluşturduğu hasar nedeniyle düz kas relaksasyonunu inhibe etmektedir. Eretil Disfoksiyon 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 (54). Kullanım süresi ve miktarı ile değişmekle beraber uzun süreli sigara kullanımının intrapenil sinir iletimi mekanizmasına zarar verdiği düşünülmektedir. Ayrıca alkol tüketimi sonucunda karaciğer yetmezliğine ikincil olarak artan östrojen düzeyi de ED riskini artırır (55).

Tablo 1: Eretil Disfonksiyona Yol Açan Kronik Hastalıklar

Sistemik Hastalıklar	Ateroskleroz Hipertansiyon DM Koroner arter hastalığı Kronik böbrek yetmezliği Kronik KC yetmezliği Skleroderma
Nörolojik Hastalıklar	Epilepsi Serebrovasküler hastalıklar Multipl Skleroz Gullian-Barre sendromu Arnold Chiari malformasyonu Charcot-Marie Tooth hastalığı Parkinsonizm

	Alzheimer hastalığı
Solunum Sistemi Hastalıkları	Kronik obstruktif AC hastalığı
Endokrinolojik Hastalıkları	Hipertiroidizm Hipotiroidizm Hipogonadizm Hiperprolaktinemi Hiperöstrojenizm
Penil Faktörler	Peyronie hastalığı Epispadias Post-priapizm Veno-oklüziv disfonksiyon
Psikiyatrik Hastalıklar	Depresyon Anksiyete Widower sendromu
Beslenme Bozuklukları	Protein malnutrisyonu Çinko eksikliği
Hematolojik Hastalıklar	Orak hücreli anemi Lösemiler

Tablo 2: ED ye yol açan ürolojik işlemler

Ürolojik Cerrahi	Radikal prostatektomi Açık prostatektomi Sistoprostektomi Perineal üretroplasti Bilateral orşiektomi Transüretal üretrotomi Transüretal prostatektomi
Pelvik Cerrahi	Pelvik veya perineal travma / cerrahisi Pelvik Radyoterapi Pelvik lenfadenektomi

1. 6. Eretil Disfonksiyonun Sınıflaması

Eretil disfonksiyon organik ve psikojenik tip olmak üzere ikiye ayrılır:

1) Organik Eretil Disfonksiyon: Damar, sinir yapılarındaki veya korpus kavernosumdaki patolojilere veya hormonal bozukluklara bağlı gelişen eretil disfonksiyon tipidir. Eretil disfonksiyon bulunan erkeklerin %78'nde psikojenik faktörlerle birlikte veya tek başına organik lezyonlar mevcuttur (56).

a. Sinirsel Tip Eretil Disfonksiyon: Ereksiyon nörovasküler bir olay olduğundan beyni, spinal kordu, kavernöz ve pudental sinirleri, terminal arteriollerdeki ve kavernöz düz

kaslardaki reseptörleri etkileyen fonksiyon bozuklukları sinirsel tip ED ye yol açabilir. Medial Preoptik Alan (MPOA), paraventriküler nükleus ve hipokampus penil ereksiyon ve seksüel dürtü için önemli integrasyon merkezleri olarak görülmektedir. Bu bölgeleri etkileyen Parkinson hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, ensefalit ya da temporal lob epilepsisi, tümör, demans, Alzheimer Hastalığı gibi patolojik olaylar ED ile birlikte görülmektedir.

Spinal kord travmalı hastalarda ED'nin derecesi lezyonun yeri ve yaygınlığı ile ilişkilidir. Üst motor nöron komplet lezyonlarda refleks ereksiyon %95 oranında korunurken, alt motor nöron komplet erozyonlarında ise %25 oranında ereksiyon sağlanabilir. Sakral parasempatik nöronlar refleks ereksiyonun korunmasında önemlidir. Torakolomber yol sinaptik bağlantılar aracılığıyla sakral lezyonlara bağlı kayıpları kompanse edebilir. Spina bifida, Multiple Skleroz, disk hernisi siringomiyeli gibi spinal seviyedeki hastalıklar afferent yada efferent yolları benzer şekilde hasara uğratabilmektedir (57). Pelvik organlara yönelik cerrahilerde kavernoöz sinirlere olan yakın ilişki nedeni ile erektil disfonksiyon gelişebilmektedir. Bazı cerrahi yöntemler sonrası gelişen erektil disfonksiyon oranları şu şekildedir; radikal prostatektomi: %43-100, perineal prostatektomi: %29, abdominal perineal rezeksiyon: %15-100 (58).

Kavernöz ve pelvik sinirlerin anatomisinin daha iyi anlaşılmasıyla rektum, mesane ve prostata yönelik cerrahi prosedürlerde iatrojenik ED görülme sıklığı azalmıştır. Bu duruma verilecek en güzel örnek, sinir koruyucu radikal prostatektominin yaygınlaşması ile impotans oranlarının önemli ölçüde azalmasıdır.

Ratlarda yapılan bir hayvan deneyinde alkolizm, vitamin eksikliği ve diyabetin kavernoöz sinirlerde oluşturduğu hasara bağlı nörotransmitter salınımı ile ilişkili olarak ED gelişebileceği anlaşılmıştır.

Diabetik hastalarda nörojenik ve endotel bağımlı gevşeme mekanizmasının hasarı azalmış NO salınımı ile sonuçlanmaktadır. Stief ve arkadaşları kavernoöz sinir fonksiyonunu

değerlendirmek için, kavernöz elektriksel aktivitenin tek potansiyel analizini de önermişlerdir (59). Bu testlerin klinik uygulamalarda rutin kullanılabilmesi için çok sayıda araştırmaya gereksinim vardır. Yaşla birlikte penil taktil duyuda da azalma bildirilmiştir. Genital organlardan gelen duyuşal uyarılar refleksojenik ereksiyonun devamında esastır. Yaşlılar yavaş yavaş psikojenik ereksiyon yeteneğini yitirir ve bu uyarılar daha önemli hale gelir. Bu nedenle duyuşal değerlendirme tüm ED' li hastalarda yapılmalıdır.

b. Hormonal Kaynaklı ED: Erkek üreme sistemi ve sekonder seks karakterleri, androjenlerin etkisi ile gelişmektedir. Androjenlerin libido üzerine ve seksüel davranışlara etkisi önemlidir. Testosteron seksüel aktivite sıklığını, seksüel ilgiyi, noktural ereksiyon sıklığını artırmaktadır. Noktural ereksiyon için erkeklerde testosteronun 200 ng/dl civarında olması gerekmektedir. Fakat düşük testosteron seviyeli erkeklerde dışarıdan testosteron vermekle potens az oranda düzelmektedir. Ratlarda kastrasyonun arteriel akımı ve kavernöz sinir uyarısına erektil yanıtı azalttığı bildirilmiştir. Kastrasyon penil düz kaslarda alfa adrenerjik yanıtı arttırmaktadır. Klinik olarak, uzun süreli androjen ablasyon tedavisi alan prostat kanserli erkekler azalmış libido ve erektil disfonksiyon tanımlamışlardır (60). Hipotalamo-hipofizer akstaki herhangi bir bozukluk hipogonadizm ile sonuçlanmaktadır. Hipogonadotropik hipogonadizm konjenital, tümöral veya travmaya bağılı olmaktadır. Hipofiz adenomu nedeni ile gelişen prolaktinoma seksüel disfonksiyona ve infertiliteye yol açmaktadır.

Hipertiroidi ve hipotiroidi'nin her ikisi de erektil disfonksiyona yol açmaktadır. Hipertiroidide dolaşımında artan östrojenlerin, hipotiroidide ise düşük testosteron ve yüksek prolaktin düzeylerinin ED ye yol açtığı bilinmektedir.

c. Vasküler Kaynaklı ED: Venöz okluzyon eksikliği vasküler kaynaklı impotansın en önemli nedenlerinden biridir.

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. Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, DM bilinen risk faktörleridir. Aterosklerozlu ED hastalarında anjiyografide internal pudendal ve penil kavernöz arterlerde diffüz tutulum izlenmiştir. Nikotin penisin kan akımını azaltır ve korporal düz kasların gevşemesini engeller (61).

2) Psikojenik ED: Fiziksel bir hasar olmadan erektil mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağlıdır. Geçmişte ED şikayetleri ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunda, psikojenik faktörlerin ED nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu inanış tanısal yöntemlerin gelişmesiyle birlikte azaldı. Psikojenik disfonksiyonda ereksiyonun inhibisyonunu açıklayan iki mekanizma vardır:

- 1) Beynin spinal ereksiyon merkezinin direkt inhibisyonu.
- 2) Penis düz kas tonusunu artırarak gerekli gevşemeyi engelleyen aşırı sempatik deşarj.

Klinik olarak serum norepinefrinin psikojenik ED olanlarda vaskulojenik ED olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bancroft ve Janssen çalışmalarında erkeklerde seksüel cevabın, MSS içindeki uyarıcı ve engelleyici uyarılar arasındaki dengeye bağlı olduğunu göstermişlerdir (62). Bu otörlere göre hastaların psikoterapi veya farmakoterapi seçeneklerinden hangisine daha iyi cevap vereceğini öngörmek için bazı anketler yapmak gerekmektedir (63).

1.7. Eretil Disfonksiyon Hastasının Tanısı

1. Medikal Öykü: Eretil disfonksiyonlu erkeği değerlendirmede anamnez almak en akılcı ve pratik yaklaşımdır. Bu sayede hastadaki organik ED nedenleri (hipertansiyon, sigara, ASKH, periferik damar hastalıkları, kullandığı ilaçlar) saptanabilir. Ayrıntılı bir anamnez etyolojisinde birçok faktörün rol aldığı ED'nin nedenini saptamamıza yardımcı olmaktadır.

Eretil disfonksiyon için anamnez alırken hastayı yargılayıcı ifadelerden kaçınmak gerekmektedir. Mümkün olduğunca hoşgörü ile yaklaşılmalıdır. Partnerin görüşmelere katılmasının olumlu birçok etkisi vardır. Fakat hasta partnerinin yanında bazı sorunlarını söylemekten çekinebilir. Bu durumu göz ardı etmemek gerekmektedir. Anamnez alırken ilk etapta hastaya ED ile ilgili bazı risk faktörleri olduğunu söyleyerek söze başlamak gerekmektedir. Seksüel anamnez ile söze başlamak doğru bir yaklaşım değildir. Bu sayede hastalar aldıkları diğer tedavileri ve mevcut hastalıklarını daha rahat ifade etmektedirler. Hastaya şikayeti tarif etmesi için yardımcı olmak gerekmektedir. Sorunun nerede olduğu anlaşılmalıdır. Performans, orgazm, libido tek tek sorgulanmalıdır. Eretil Disfonksiyonun başlangıç süresi ve şiddeti sorgulanması gerekmektedir. Hastanın evli olup olmadığı da öğrenilmelidir.

Anamnezdeki bazı noktalar ED nin psikojenik ya da organik olduğunu anlamamıza yardımcı olmaktadır. Seksüel anamnezde alınan en önemli bilgiler ise sabah ereksiyonlarını ve kalitesini öğrenmektir. Anamnezin hızlı bir tanıya yardımcı olmasına en güzel örneklerden biri düşük libidoya sahip ve yeni başlangıçlı ED'nin hormonal kaynaklı impotans olmasıdır.

Psikiyatrik hastalıklar bazen ED'nin primer nedeni olabilmektedir. Anamnezde bu hastalıkları erken fark etmek pahalı birçok incelemenin yapılmasını engelleyecektir. Dikkatli bir sorgulama birçok şeyin iç yüzünü aydınlatabilmektedir. Klinikte uzun süreden beri diabeti olan hastalarda vasküler ya da nöropatik ED olması sık karşılaşılan durumlardan biridir. Aizenberg ve arkadaşları tedavi edilmiş şizofreni hastalarında ED'nin daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (64).

Geçirilmiş cerrahileri anamnezde sorgulamak gerekmektedir. Radikal prostatektomi, abdominoperineal rezeksiyon, radyoterapi ve pelvik travma impotans ile ilişkilidir (65).

Hasta hekim ilişkisi ED değerlendirmede çok önemlidir. Bu sayede geniş çaplı tanısal testleri yapılmasına gereksinim azalmaktadır. Sadece sorgulama formlarına dayalı görüşmeler

hekimi ve hastayı rahat ettirmemektedir. Bu nedenle yüz yüze görüşmeler olmalı ve önemli noktalar sorgulanmalıdır.

2. Fizik Muayene: Genital ve seksüel gelişim hedeflenerek dikkatli bir şekilde yapılan fizik muayenede mikropenis, kordi, Peyronie plağı gibi altta yatan neden araştırılmaktadır. Küçük yumuşak kıvamlı atrofik bir testisle birlikte jinekomastinin bulunması hekimi hipogonadizm ve hiperprolaktinemi açısından araştırmaya sevk eder. Kallman ya da Kleinfelter gibi bazı sendromlar tanı koyduran vücut yapıları ile başvururlar. Periferik nöropati bulguları olan diyabetik hastalarda bulbokavernöz refleksin test edilmesi gerekmektedir.

3. Psikososyal Değerlendirme: Performans anksiyetesi, hasta-partner ilişkisinin doğası, kullanılan cinsel birleşme teknikleri, motivasyonları ve tedaviyle ilgili beklentiler psikososyal değerlendirmede ele alınmalıdır.

4. Tanısal Testler ve Anketler: Eskiden detaylı sorgulama formları yapmanın amacı psikojenik kaynaklı ED'yi organik ED'den ayırmaktır. Günümüzde erkek seksüel disfonksiyonunun düzeyini değerlendirmek için değişik sorgulama formları geliştirilmiştir. Bu formların en önemli kullanım alanı klinik çalışmalardır. Bu sayede yeni bulunan ilaçların etkinlikleri tespit edilmiştir. 1993'te ABD NIH Paneli, ED'nun derecesini objektif bir şekilde sayısal olarak belirlemek ve tedavinin sonuçlarını değerlendirmek amacıyla uygun araçların geliştirilmesini önermiştir. Bunlardan en sık kullanılanı Rosen ve arkadaşları tarafından hazırlanan International Index of Erectile Function (IIEF)'tir. Sildenafil sitrat çalışmalarında sonuçların değerlendirilmesinde primer olarak kullanılmıştır. IIEF'in yapılan çalışmalarda değişik kültür ve dil topluluklarında geçerli olduğu gösterilmiştir. IIEF 15 sorudan oluşmaktadır. Beş ana başlığı bulunmaktadır. Bunlar, erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, cinsel ilişki tatmini ve genel tatmindir. IIEF klinik çalışmalar için maliyeti oldukça düşük olan bir yöntemdir. Hekimlerin ofiste kolayca uygulayabilmeleri için IIEF-15'in 5 sorudan oluşan pratik hali geliştirilmiştir. IIEF-5'in ilk dört sorusu IIEF-15 ile aynıdır.

IIEF yanıtları ED'nin organik ya da psikojenik ayrımını yapamamaktadır. Kontroller ve bazal skorların karşılaştırılmasına dayanılarak IIEF'in erektil disfonksiyonu olan ve olmayan erkekleri ayırmada üstün olduğu kanıtlanmıştır (66). IIEF'te cinsel işlev alanları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3: IIEF erkek cinsel alanları

Alan	Sorular	Toplam Skor
Erektil Fonksiyon	1, 2, 3, 4, 5, 15	1-30
Orgazmik Fonksiyon	9, 10	0-10
Cinsel İstek	11, 12	2-10
İlişki Tatmini	6, 7, 8	0-15
Genel Tatmin	13, 14	2-10

IIEF'de altı sorudan oluşan erektil fonksiyon alanı, ED'nin şiddetini hafif, orta veya ağır olarak sınıflandıran güvenilir bir ölçüttür. Tablo 3'te erektil fonksiyon alanı skorları ve onlarla bağlantılı ED şiddeti gösterilmiştir.

Tablo 4: IIEF kullanılarak ED sınıflaması

Eretil Fonksiyon Alanı Skoru	ED sınıflaması
1-10	Ağır
11-17	Orta
18-25	Hafif
26-30	ED yok

5. Laboratuar Testleri: Yapılacak laboratuar testleri ile ED'a yol açan tedavi edilebilir durumlar saptanabilir. Tam bir laboratuar testi, serum biyokimyasını, böbrek fonksiyon testlerini, tam kan sayımını, idrar analizini ve hormonal testleri (testosteron ve prolaktin) iğermelidir. Yaygın bir görüşe göre ED tedavisinde testosteron replasmanı yapılacaksa başlangığta ve takipte serum PSA düzeyleri bilinmelidir.

6. Görüntüleme: ED'nin kanıta dayalı değerlendirilmesinde kullanılan en akılcı ve minimal invaziv test Doppler USG'dir. Doppler USG ile kan akımı ölçülür. Yüksek znrlkl gerçek zamanlı USG, uygulayıcısına seğici olarak dorsal ve kavernozaal arterleri gözlemeye, dinamik kan akımı analizlerini uygulamaya ve yırtılmış arterin lokalizasyonuna olanak tanır. Farmakolojik kavernozaometri vazodilatatör kombinasyonunun intrakavernozaal enjeksiyonunu takiben salin infüzyonunu ve intrakavernzaal basıncın eşzamanlı monitorizasyonunu içerir. Kavernozaografi, venöz kaçak yerini görmek için yapay ereksiyon sırasında kavernoza cisimler iğine seyreltilmiş radyokontrast maddenin infüzyonunu içerir. Konjenital veya travmatik kaynaklı venöz kaaklı hastalarda kaçak sıklıkla kruslar veya hasar bölgesinde görülür.

1. 8. Erektile Disfonksiyonda Tedavi Seçenekleri

Erektile disfonksiyon tedavisi şu ana başlıklar altında yapılmaktadır. Bunlar; psikoseksüel yaklaşım ve eğitim, farmakolojik tedaviler, mekanik tedaviler ve cerrahi tedavilerdir. İlk 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 daha invaziv yöntemlerden oluşmaktadır. Penil protez uygulaması tüm ED tipleri için en etkili tedavi olmasına rağmen, 1990'dan bu yana cerrahi dışı tedavi yöntemleri penil protez uygulamasına tercih edilmeye başlamıştır.

Hastanın yaşam tarzını değiştirmesi (düzenli egzersiz, sigara ve alkolü bırakmak, sağlıklı diyet) ile elde edilecek yararı belirlemek oldukça güçtür. Fakat hasta bu yönde mutlaka cesaretlendirilmelidir. Tavşan deneylerinde yüksek kolesterol içeren diyetin oluşturduğu kavernoza düz kas hücresi hasarının diyetin normale döndürülmesi ile gerilediği gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişikliğinin oluşturabileceği olumlu etkileri hasta ile konuşmanın en iyi zamanı vasküler değerlendirme aşamasıdır. Hastaya penil vasküler yatağın diğer organlardaki damar yapıları ile eş zamanlı olarak hasar görebileceği bilgisi de verilirse hastanın bu değişikliğe uyumu artabilir. ED patofizyolojisi aterosklerotik koroner ve periferik vasküler hastalıklar ile örtüşmektedir. ED riski sigara içenlerde belirgin olarak artmıştır. Uzun mesafeli bisiklet biniciliği de tartışılması gerekli olan bir risk faktörüdür. Genital anestezi ve ED den oluşan bu sendrom uzun mesafeli bisiklet binicilerinde tanımlanmıştır. Schwarze ve arkadaşları 1999 yılında Cologne Alman Spor Klübüne üye yüzücü ve bisikletçileri incelemişlerdir. ED oranları yüzücülerde %2 iken bisiklet binicilerde bu oran %4 olarak bulunmuştur. Genital uyuşukluk ve ED haftalık sele üzerinde kalma süreleri ile uyumlu bulunmuştur. (67).

Eğer bir hasta herhangi bir ilacı aldıktan sonra seksüel disfonksiyon tanımlıyorsa bunun istek kaybı mı, ED mi, yoksa ejakülasyon problemi mi olduğunu sorgulamak gerekmektedir. Çoğu durumda ilacı değiştirmek uygulanabilecek en uygun tedavidir. Antihipertansiflerin oluşturduğu kan basıncı değişiklikleri ereksiyon üzerinde olumsuz etkiler yapar. Metildopa ve rezerpin gibi eskiden kullanılan antihipetansifler santral etkileri nedeniyle ED oluştururlar. Tiyazid diüretiklerini kullananlarda ED sık rastlanan bir şikayettir. Spironolakton kullananlarda ise testosteron sentezi bozulur. Çoğu hastada ACE inhibitörleri gibi ilaçlara yönelip ilaca bağlı ED sorunu çözülebilir. Doksazosin kullananlarda da plaseboya göre azalmış ED insidansı bildirilmiştir (68).

Klasik bilgi olarak, antidepressan kullanımına bağlı seksüel disfonksiyonu olan hastalarda nokturnal ereksiyonu artırdığı bilinen Trazodon tedavisi denenebilir. Major depresyonu olan hastaların %30-90'ında seksüel disfonksiyon bulunmaktadır. Selektif Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. SSRI kullanımına bağlı olarak %70 oranında seksüel istek bozuklukları bildirilmiştir (69).

Yan etkilerin az olması nedeniyle oral farmakoterapi, ED'li olgular tarafından ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. ED'li olguların %15-20'sinde şiddetli kardiyak hastalık ve çoklu anti-hipertansif ilaç kullanma gerekliliği nedeniyle, sildenafil ve benzeri ilaçlar kontrendikedir. Komplikasyonlarının çok az olmasına rağmen, penis köküne konstriktör halka gerekliliği nedeniyle, vakum cihazı hastalar tarafından pek kabul edilmemektedir. Uygulama yolunun daha kabul edilebilir ve komplikasyonlarının intrakavernozal enjeksiyona göre daha az olması intrauretral PG-E1'in kullanımını yaygınlaştırmış; ancak elde edilen sonuçlar istenilen düzeye ulaşmamıştır (70).

Diğer tedavi yöntemlerinin kullanılmadığı olgular ile oral tedavinin etkisiz olduğu nörojenik ED'li (pelvik travma ve cerrahi) ve insüline bağımlı diyabeti olan olgularda, intrakavernozal farmakoterapi seçilecek etkin tedavi yöntemlerinden biridir.

Oral Tedaviler:

1-Sildenafil: Penil ereksiyonda rol alan ikincil haberci moleküller; cAMP, cGMP, diaçil gliserol, inozitol trifosfat ve kalsiyumdur. Siklik AMP miktarı artınca nitrik oksitin (NO) penil ereksiyonda bazı fizyolojik özellikleri düzenlenir. Penil ereksiyonda en önemli mekanizma sinir uçlarından salınan nitrik oksittir. Salınan nitrik oksit guanilat siklaz enzimini aktive ederek cGMP'yi artırır (71). Siklik GMP konsantrasyonu kendi sentezini sağlayan guanilat siklaz ve yıkımını sağlayan fosfodiesterazlar (PDE) tarafından belirlenir. Günümüzde tanımlanabilmiş 11 adet PDE enzimi vardır. Sildenafil PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP miktarını artırır.

2- Vardenafil: Sildenafille göre PDE5 enzimini inhibe etmede 10 kat daha potent bulunmuştur (72).

3- Tadalafil: Yarılanma ömrü en uzun olan ve yüksek selektivitesi olan PDE5 inhibitörüdür. Hipofiz, iskelet kasları, prostat ve testiste izole edilen PDE11 üzerine ılımlı etki gösterdiğine ait bir rapor yayınlanmakla birlikte, henüz klinik önemi bilinmemektedir. Diğer PDE5 inhibitörlerinde olduğu gibi, nitratlarla birlikte kullanımı kontrendikedir.

4- Udenafil: En yüksek plazma konsantrasyonuna 1-1.5 saat sonra ulaşır. Yarı ömrü 11-13 saattir ve etki süresi 24 saate kadardır. Başağrısı %1 olarak bildirilmiş olup diğer inhibitörlere göre çok düşük orandadır. Dört PDE5 inhibitöründe de yan etkiler genellikle hafiftir ve yan etkilere bağlı kullanılmama oranı plasebo ile benzerdir.

5- Apomorfine: Dopamin reseptör agonisti olarak etki eder. Temel olarak hipotalamusta paraventriküler nükleusu (PVN) etkileyerek ereksiyona yol açar. Apomorfinin PVN'yi oksitosinerjik nöronlar yoluyla aktive etmesi sonrası, medulla oblongata, hipokampus ve spinal kord gibi ereksiyonu kontrol eden ekstra hipotalamik bölgeler etkilenir. Bu etkileşim

sonrası, spinal kordun S2-S4 seviyelerinden kaynaklanan parasempatik uyarı ile, NANK sinirlerden NO salınır ve erektil doku düz kaslarında vazodilatasyon ve ereksiyon gelişir (73).

Hormonal Tedavi

Klinikte ED yakınmaları olan yaşlı erkeklerde testosteron azalmasına bağlı oluşan hipogonadizm semptomları açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Bu semptomlar; depresyon, azalmış libido, azalmış kemik mineral dansitesi, uyku bozuklukları şeklinde sıralanabilir. Hipogonadizm ve hiperprolaktinemi seyrek görülmesine rağmen uygun hormon replasmanı ile en iyi sonuç alınan hasta grubunu oluşturmaktadır. Günümüzde hormonal tedavide testosteron, DHEA/DHEA-S ve bromokriptin kullanılmaktadır. Bu tedaviye yaklaşık 3 ay devam edilmesi gerekmektedir (74).

1.9. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom (MS) artmış aterosklerotik risk faktörleriyle ilişkili bir hastalıktır. Beslenme alışkanlıklarının değişmesiyle ve sedanter yaşamın artışı ile tüm dünyada daha yaygın görülmeye başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde MS sıklığı 20 yaş ve üzeri kimselerde %27 olarak hesaplanmıştır (75). Ülkemizde 2004 yılında yapılan metabolik sendrom araştırmasında (METSAR) 20 yaş üzeri erkeklerde MS sıklığı %28 olarak tespit edilmiştir (76).

Yetişkinlerde yüksek kan kolesterolünün tespiti, değerlendirilmesi ve tedavisi üzerine Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli'nin üçüncü raporu (NCEP ATP III), MS tanısı için beş kriter belirlemiştir. Bu kriterler abdominal obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein-Kolesterol (HDL-K) düşüklüğü ve hiperglisemidir. Bunlardan herhangi birinin birlikte bulunması MS olarak tanımlanmıştır. MS hastalarının aterosklerotik kalp hastalığı riski normal kişilere kıyasla dört kat fazla olduğundan önemine dikkat çekilmiş ve tedavi modaliteleri önerilmiştir (77).

Yağ dokusu günümüzde bir depo organından çok endokrin bir organ gibi kabul edilmektedir. Yağ dokusundan leptin, adiponektin, ghrelin, visfatin gibi birçok molekül salgılanmaktadır. Bu moleküllerin enerji metabolizmasında birçok rolü vardır. MS da obezite artışı ile bu moleküllerin kandaki seviyeleri değişiklik göstermektedir. Bu durumun ateroskleroz oluşturduğu kanıtlanmıştır. Oluşan bu aterosklerozun erektil disfonksiyona sebep olacağı bilinmektedir.

1.10. ADİPOZ DOKU

Adipoz doku glukoz ve lipid metabolizmasının merkez organıdır. Adipositler glukoz ve yağ asitini alarak trigliseridleri sentezlerler. Günümüzde adipoz dokunun sadece enerji metabolitlerini depolayan pasif bir doku olmadığı bilinmektedir. Çeşitli metabolik uyarıları algılar ve tüm vücudun enerji dengesini etkileyecek faktörler salgılar. Adipoz doku adipositokinler ya da adipokinler olarak adlandırılan biyolojik yönden aktif çeşitli moleküller salgılar. Adipositokinler içerisinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), adiponektin, leptin, resistin adipsin, kompleman faktör C3Q ve faktör B, interlökin-6, plazminojen aktivatör

inhibitör-1 (PAI-1), heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü (HBEGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) yer alır (78).

1. 10.1. ADİPONEKTİN

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Saito ve ark. tarafından klonlanan ve GBP 28 (gelatin binding protein 28 gene) adı verilen adipoz doku spesifik genin daha önce Maeda ve arkadaşlarınca tanımlanan "adipose most abundant gene transcript (APM1)" ile aynı gen olduğu ve adiponektin adı verilen proteinin mRNA'sını kodladığı bildirilmiştir. Bu yüzden literatürde adiponektin, GBP28, "adipocyte complement related protein 30 (ACRP30), AdipoQ, APM1 geni gibi değişik isimlendirmeler mevcuttur. En sık kullanılan isim adiponektindir (79).

Adiponektin Ekspresyonu ve Etki Mekanizması

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin, adipoz dokuya özgü salgısal bir matriks proteindir. Adiponektin üretimi adiposit öncül hücresinden olgun adiposite farklılaşma sırasında artar. En fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup, insan plazma proteinlerinin %0,01'ini oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 pg/ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır (80).

Yamauchi ve ark. (2002) adipositlerden farklılaşan antidiyabetik hormon adiponektinin, in-vivo ve in-vitro glukoz metabolizmasında, insülin duyarlılığını doğrudan doğruya düzenlemek yerine AMPK'ı aktive ederek rol oynadığı sonucuna varmışlardır. Adiponektin fare homologu ACRP 30'un globüler baş bölgesi (gACRP 30), kaslarda akut yağ asidi oksidasyonuna yol açmaktadır. Yüksek sukroz ve yağ diyetine maruz bırakılan farelerde

besin alımı değiştirilmeksizin günlük çok düşük doz gACRP 30 verilmesinin kilo kaybına yol açtığı bulunmuştur (81). gACRP 30'un bir gC1q reseptörü olarak KC, düz kas, endotelyum, immün hücre doku ve organlar gibi, obesite ve benzeri kompleks hastalıkların biyolojisinde yer alması muhtemel pek çok dokuda görev aldığı düşünülmektedir (82).

Adiponektin 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 adiponektin'in hematopoezis ve inflamatuvar cevapta önemli bir düzenleyici protein olduğuna işaret etmektedir (83).

Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde düşük bulunmuştur. ELIZA yöntemi kullanarak Arita ve ark. Japon kadınlarda ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki negatif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama plazma konsantrasyonu obez olmayan kişilerde 8.9 g/ml iken obezlerde 3.7 g/ml olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalar beyaz ırkta, Pima yerlilerinde ve Asyalılarda yapılmış ve VKİ ile adiponektin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir (84).

Obezitenin tersine, adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Kilo kaybını takiben diyabetik ve diyabetik olmayan Japonlarda plazma adiponektin seviyesi %42 ve %65 artmıştır. Benzer şekilde kalori alımı %60 kısıtlanarak zayıflatılan farelerde plazma adiponektin seviyesi artmıştır. Farelerde +4 °C'de plazma adiponektin seviyesinin 6-24 saatte arttığı ve daha sonra normale döndüğü görülmüştür. Cerrahi olarak zayıflatılan kişilerde de plazma adiponektin seviyesi artmıştır (85).

Adipoz doku hem savunma (adiponektin gibi) hem de saldırı (PAI-1, HR-FGF) molekülleri salgılamaktadır. Obezitede saldırı moleküllerinin artması ve savunma moleküllerinin azalması damar hastalığını alevlendirmektedir. Adiponektin adipovasküler hastalığın önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (86).

Adiponektin kateterle hasar oluşturulan sıçan damar duvarında, erken evrede subendotelial alanda bulunmuş fakat sağlam damar duvarında tespit edilememiştir. Ayrıca insanda hasarlı aortta da, makrofajların çevresinde bulunmuştur. Bu bulgu adiponektin'in endotel bariyer bozukluğunda, damar duvarında hızla biriktiğini gösterir (87).

Koroner arter hastalığında plazma adiponektin seviyesinin, azaldığı görülmüştür. Beyaz ırkta ve Pima Yerlileri'nde benzer VKİ'ne sahip obez kişiler 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik olmayan kişiler, KAH olmayan diyabetik olmayan kişiler ve KAH olan diyabetik kişiler. Obez diyabetiklerin plazma adiponektin konsantrasyonu, obez diyabetik olmayan kişilerden daha düşük bulunmuştur. En düşük adiponektin seviyesi KAH olan diyabetik hastalarda tespit edilmiştir (88).

Adiponektinin insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir. Birçok çalışma bu etkinin karaciğer ve kas dokusu üzerinden olduğunu göstermiştir. Adiponektin karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini ve endojen glukoz üretimi hızını azaltır. Glukoz alım hızını, glikoliz ya da glikojen sentezini ise etkilemez. Kısacası glukoz üretimini, periferik glukoz alımını etkilemeden azaltır. Son zamanlarda yapılan prospektif çalışmalarda, tip I diyabetli hastalarda da insülin direnci varlığı ve insülin direncinin özellikle mikrovasküler komplikasyonlarla arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Fakat tüm bu çalışmalara rağmen tip I diyabetli hastalarda adiponektin düzeyleri düşük bulunmamış aksine şaşırtıcı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Imagawa ve arkadaşlarının benzer VKİ'ye sahip tip I diyabetli hasta ile kontrol grubu ile karşılaştırılarak yaptıkları çalışmada adiponektin düzeyi, tip I diyabetli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Hadjadj ve arkadaşlarının 310 tip I diyabetli hasta ile yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında adiponektin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Tip I diyabetli hastalarda adiponektinin yüksekliğinin nedeni henüz tam aydınlatılamamıştır (89).

Adiponektin azalması ile ilgili durumlar; Adiponektin geninde genetik varyasyon, obezite, insülin, tip II diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, seks hormonları (androgen, testosteron), oksidatif stresler, karbohidrattan zengin diyet ile beslenme olarak sıralanabilir. Adiponektin artışı ile ilgili durumlar; ACE inhibitörleri, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, kilo kaybıdır (90).

1.10.2. LEPTİN

Leptin; yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir. İlk kez 1994 yılının sonunda adiposit kökenli sinyal faktörü olarak tanımlandı. Bu faktörün, reseptörleriyle etkileştikten sonra vücut ağırlığı ve enerji tüketiminin kontrolü gibi karmaşık bir yanıtı uyardığı, ayrıca üreme ve nöroendokrin sinyal oluşumunda da önemli fonksiyon gördüğü bildirildi. Leptin, hipotalamik-pitüiter eksenleri düzenleyen bir hormon olarak kabul edilmektedir (91).

1950'de Jackson laboratuvarı, önce ob/ob olarak adlandırılan erken yaşlarda ciddi obezite, hiperfaji, diyabet ve enerji tüketiminde azalmaya sebep olan otozomal resesif bir mutasyonu keşfetti. Kennedy ve arkadaşları 1953 yılında, vücut yağ dokusu depolarının durumunu beyne bildirerek enerji alımını ayarlayan, yağ dokusunda yapılan ve dolaşıma verilen bir faktörün var olduğunu ileri sürdüler (92). Hervey, kobayların dolaşımında doyumluk veren bir faktörün varlığını gösterdi (93). Daha sonra 1990 yıllarına kadar genetik obez sıçanlarda, özellikle otozomal resesif ile kalıtılan ob (obese) ve db (diabetes) genlerindeki mutasyonlar üzerinde çalışmalar yapıldı. Bu çalışmaların yapıldığı ob/ob ve db/db sıçan modelleri tek gen (monogenik) kaynaklıdır. Söz konusu mutasyonlar birbirinden farklıdır. Bu mutant genler otozomal resesif geçer. Bu iki hayvan soyunun fenotipleri birbirine çok benzer. Erken yaşta major obezite görülür ve polifaji vardır. Enerji tüketimi azalmıştır. Hiperglisemi ve hiperinsülinemi dikkat çekicidir. Fizyolojik deneylerden alınan

sonuçlar, ob/ob sıanlarını doyma sağlayan faktörlerden yoksun olduklarını göstermiştir. Db/db sıçanlarında ise doyma sağlayan faktör bol miktarda olduğu halde bu faktörün etkisine direnç vardır. Bu doyma sinyali veren faktör 1994 yılında leptin olarak adlandırılmıştır. 1994’de Rockefeller Üniversitesi’nden Jeffery Friedman’ın ekibi ob genini ve ob geninin ürünü leptini kodlayan geni klonladılar (94).

İnsan fizyolojisinde leptinin rolü zamanla daha fazla açıklık kazanmaktadır. Leptin kaybı olan ob/ob farede eksojen leptin tedavisi vücut sıcaklığını, fiziksel aktiviteyi ve enerji kaybını artırırken hiperfajilerini azaltır ve kilo kaybına neden olur. Leptin tedavisi ayrıca ob/ob farelerde pubertenin başlangıcını ilerletir.

Leptin, insanlarda yiyecek alımı ve obesitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pubertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik-pituiter fonksiyonların regülasyonunda ve insülin direncinde önemli roller oynamaktadır (95).

Leptin, pubertenin başlangıcı, menstrüel siklus ve üreme yeteneği için gerekli olan yağ depolarının miktarlarını beyine iletir. Puberte öncesi farelere ve primatlara leptin verildiğinde pubertenin hızlandığı görülmüştür. Çocuklarda vücut yağ kitlesinin artmasıyla puberteden önce leptin düzeyleri yükselir ve pubertenin başlangıcında pik yapar. Buna göre insanlarda puberteyi leptinin başlatabileceği öne sürülmüştür. İnaktive leptin reseptör mutasyonu olan kişilerde ise morbit obesite ve hipogonotropik hipogonadizm vardır (96).

2. MATERYAL-METOD

Tez çalışmamız, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 16.11.2012 tarih ve 11 sayılı toplantısında değerlendirildi ve etik ilkelere uygun olduğuna oybirliğiyle karar verildi (Sayı: 38918275/0192). Çalışmalar Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi.

Ekim 2010 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Hastanesi Üroloji Polikliniğine erektil disfonksiyon ve libido azalması nedeniyle başvuran 41 hasta ve üroloji polikliniğine PSA kontrolü için başvuran erektil disfonksiyonu veya libido azalması olmayan 36 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ve kontrol grubuna 15 soru içeren IIEF (Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi) formu karşılıklı görüşme yolu ile doldurtuldu. Hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilen kişiler IIEF skorlarına göre ağır erektil disfonksiyonu olan kişilerdi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin erektil fonksiyon ve libido düşüklüğü ile ilgili laboratuvar testleri olan; total testosteron (TT) ve lipid profili ölçüldü. Total testosteron 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.

Tüm hastalardan aydınlatılmış onam belgesi alındı. Araştırmaya dahil edilme kriterleri, izin vermeye mental olarak uygun, seksüel partneri olan kişiler olarak belirlendi. Son bir aylık süre içinde hiç ilişki girişimi olmayan bireyler test sonuçlarını etkilememesi açısından çalışma harici bırakıldı. Bu kişilerin meslek, medeni durum, öğrenim durumu gibi sosyodemografik özellikleri, kardiyovasküler sistem hastalığı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, nörolojik ve psikiyatrik hastalık, hepatik ve renal yetmezlik ve ilaç kullanımı gibi medikal özgeçmişleri, sigara, alkol kullanım durumları ve geçirilmiş pelvik, batin ve

nörolojik cerrahi öyküleri değerlendirmeye alındı. Sosyo demografik özellikler ve medikal durum ve madde kullanımını içeren sorgu formu ile IIEF formunu içeren sorgulama formları aynı araştırmacı tarafından açıklanıp, doldurtuldu.

IIEF formu 1997 yılında Raymond Rosen ve arkadaşları tarafından Urology dergisinde yayınlanmış olan International Index of Erectile Function (IIEF) formunun Türkçe versiyonudur.

IIEF, erektil disfonksiyonun tanı ve tedavisinin klinik anlamda değerlendirilmesinde güvenilir, çok boyutlu ve kendi kendine uygulanan bir ölçektir. Geniş hacimli, çok merkezli uluslararası klinik çalışmalarda da ölçeğin; kültürel, din ve psikometrik olarak geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ölçek erektil fonksiyon dışında cinsel istek, orgazm fonksiyonu, cinsel ilişki memnuniyeti ve genel memnuniyet şeklinde erkek cinsel işlevinin diğer alanlarını da değerlendirmektedir. IIEF'nin Türkçe'ye çevrilmesi Türk Androloji Derneği tarafından yapılmıştır ve daha sonra Türkçe versiyonunun orijinaline göre değerlendirme işlemi başlatılmıştır. Bu işlemde, diğer tüm dillerdeki (32 dilde) değerlendirme işlemini tamamlamış olan MAPI (Fransa) ve Türk Androloji Derneğinin ortak çalışması ile ve hastaların verdiği cevaplar değerlendirilerek, Ekim 1998 tarihi itibari ile validasyonu tamamlanarak Türk tıbbının kullanımına sunulacak duruma getirilmiştir.

6 Sorudan oluşan erektil fonksiyon alanının (1,2,3,4,5 ve 15. sorular) ED nin şiddetini hafif, hafif-orta, orta ya da ağır olarak sınıflandırmada güvenilir bir ölçüt olduğu gösterilmiştir. Bu sorulara verilen yanıtlar puanlanarak (her yanıt kutusunun yanında puan verilmektedir), toplamları alınır ve aşağıdaki tabloya göre değerlendirme yapılır.

(Tablolar Giriş bölümünde de verilmiş. Burada tekrar olmuş)

Tablo3. IIEF erkek cinsel alanları

Alan	Sorular	Toplam Skor
Eretil Fonksiyon	1, 2, 3, 4, 5, 15	1-30
Orgazmik Fonksiyon	9, 10	0-10
Cinsel İstek	11, 12	2-10
İlişki Tatmini	6, 7, 8	0-15
Genel Tatmin	13, 14	2-10

Tablo 4. IIEF kullanılarak ED sınıflaması

Eretil Fonksiyon Alanı Skoru	ED sınıflaması
1-10	Ağır
11-17	Orta
18-25	Hafif
26-30	ED yok

İstatistiksel Analiz :

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum olarak gösterildi.

Kontrol ve vaka grupları arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Eretil disfonksiyon üzerinde etkili olabilecek risk faktörlerinin kaba etkileri Tek Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda eretil disfonksiyon üzerinde etkili olabilecek olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri ise Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile araştırıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi.

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

3. BULGULAR

Vaka ve kontrol grupları arasında yaş, total testosteron, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, açlık kan şekeri, leptin ve adiponektin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Vaka grubunun VKİ ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 5)

Tablo 5. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	n	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p-değeri
Yaş							0,541 ^a
Kontrol							
Grubu	36	44,7	17,39	39,0	21,0	85,0	
Vaka Grubu	41	42,6	11,64	41,0	25,0	65,0	
VKİ							<0,001 ^a
Kontrol							
Grubu	36	25,1	3,02	25,6	19,3	31,4	
Vaka Grubu	41	28,6	3,88	28,7	19,6	38,5	
Total							0,163 ^b
Testosteron							
Kontrol							
Grubu	36	357,9	93,65	370,0	172,0	633,0	
Vaka Grubu	41	346,2	142,11	325,0	108,0	814,0	
Total							0,961 ^a
Kolesterol							
Kontrol	36	194,7	41,55	191,5	134,0	286,0	

Grubu						
Vaka Grubu	41	194,3	35,65	189,0	119,0	258,0
HDL						0,246 ^b
Kontrol						
Grubu	36	41,1	11,40	39,0	25,0	73,0
Vaka Grubu	41	43,3	8,90	40,0	28,0	61,0
LDL						0,583 ^a
Kontrol						
Grubu	36	120,9	33,16	121,0	61,0	204,0
Vaka Grubu	41	124,8	29,60	126,0	67,0	183,0
VLDL						0,220 ^b
Kontrol						
Grubu	36	32,2	17,51	30,5	9,0	80,0
Vaka Grubu	41	27,1	12,40	24,0	8,0	56,0
TG						0,277 ^b
Kontrol						
Grubu	36	160,4	85,96	144,5	43,0	399,0
Vaka Grubu	41	137,2	62,21	123,0	43,0	278,0
Açlık Kan						0,582 ^a
Sekeri						
Kontrol						
Grubu	36	90,4	8,34	91,0	72,0	106,0
Vaka Grubu	41	91,6	10,28	92,0	70,0	110,0
Leptin						0,342 ^b
Kontrol						
Grubu	36	7,4	4,12	6,5	0,2	16,7
Vaka Grubu	41	6,8	4,08	5,8	2,1	21,5
Adiponektin						0,068 ^b
Kontrol						
Grubu	36	1991,8	1473,83	1451,9	313,8	7032,3
Vaka Grubu	41	1477,9	1042,80	1064,1	205,5	4705,2

a: Student's t testi, b: Mann Whitney U testi.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre yaş ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 0,990; %95 Güven Aralığı: 0,960-1,021). Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre VKİ arttıkça erektil disfonksiyon görölme riski de istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı (Odds Oranı: 1,341; %95 Güven Aralığı: 1,145-1,571). Total testosteron ile erektil disfonksiyon arasında da istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 0,999; %95 Güven Aralığı: 0,995-1,003). Total kolesterol ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 1,000; %95 Güven Aralığı: 0,988-1,012). HDL ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 1,022; %95 Güven Aralığı: 0,977-1,070). LDL ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 1,004; %95 Güven Aralığı: 0,990-1,019). VLDL ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 0,977; %95 Güven Aralığı: 0,947-1,008). TG ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 0,996; %95 Güven Aralığı: 0,989-1,002). AKŞ ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 1,014; %95 Güven Aralığı: 0,966-1,064). Leptin ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 0,966; %95 Güven Aralığı: 0,864-1,079). Adiponektin ile erektil disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (Odds Oranı: 1,000; %95 Güven Aralığı: 0,999-1,000) (Tablo 3).

Tek değişkenli analizler sonucunda erektil disfonksiyon üzerinde etkili olabilecek olası tüm risk faktörlerine (VKİ, total testosteron, HDL, VLDL ve adiponektin) göre düzeltme yapıldığında söz konusu faktörlerden sadece VKİ'nin erektil disfonksiyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görüldü. Total testosteron, HDL, VLDL ve adiponektine göre düzeltme yapıldığında VKİ arttıkça erektil disfonksiyon görölme riski istatistiksel anlamlı olarak artmaya devam etmekteydi (Odds Oranı: 1,361; %95 Güven Aralığı: 1,151-1,608).

Tablo 6. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

	TDLRA		ÇDLRA	
	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
Yaş	0,990	0,960-1,021	-	-
VKİ	1,341	1,145-1,571	1,361	1,151-1,608
Total Testosteron	0,999	0,995-1,003	0,997	0,992-1,002
Total Kolesterol	1,000	0,988-1,012	-	-
HDL	1,022	0,977-1,070	1,004	0,948-1,064
LDL	1,004	0,990-1,019	-	-
VLDL	0,977	0,947-1,008	0,965	0,930-1,002
TG	0,996	0,989-1,002	-	-
Açlık Kan Şekeri	1,014	0,966-1,064	-	-
Leptin	0,966	0,864-1,079	-	-
Adiponektin	1,000	0,999-1,000	0,9998	0,9994-1,0003

TDLRA: Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi, ÇDLRA: Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.

Tüm olgular içerisinde yaş, VKİ, total testosteron, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, açlık kan şekeri ile leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$). Tüm olgular içerisinde yaş, total testosteron, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, açlık kan şekeri ile adiponektin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$). VKİ ile adiponektin arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,240$ ve $p=0,035$) (Tablo 7).

Tablo 7. Leptin ve Adiponektin ile Yaş, Total Testosteron, Lipid Profili ve Açlık Kan Şekeri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	Leptin		Adiponektin	
	Korelasyon Katsayısı	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı	p-değeri ^a
Yaş	0,004	0,971	0,038	0,741
VKİ	-0,054	0,641	-0,240	<u>0,035</u>
Total Testosteron	-0,181	0,115	0,036	0,754
Total Kolesterol	-0,103	0,372	-0,032	0,785
HDL	-0,053	0,649	-0,074	0,523
LDL	-0,096	0,407	-0,037	0,752
VLDL	-0,137	0,235	0,045	0,698
TG	-0,141	0,221	0,035	0,761
Açlık Kan Sekeri	0,076	0,510	0,192	0,094

a: Spearman'ın Korelasyon testi.

4. TARTIŞMA

Tüm dünyada yaklaşık 100 milyondan fazla erkeği etkileyen ve 40-70 yaş arasındaki sıklığı %52 olan erektil disfonksiyon, yeterli bir cinsel performans için gerekli olan penis sertleşmesini sağlayamama veya sürdürmemeye olarak tanımlanmaktadır (1). Chew ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erektil disfonksiyon şikayeti ile başvuran 1240 hastanın %39.4'ünde erektil disfonksiyon mevcut olup bunların %9,6'sı nadiren, %8,9'u sıklıkla, %18,6'sı her zaman (komplet disfonksiyon) problemleri olduğunu bildirmiş ve bu hastaların sadece %11,6'sı tedavi almışlardır (2).

Yirminci yüzyılın sonlarına dek ED'nin en önemli nedeni psikojenik olarak kabul edildi. Ancak günümüzde tanı yöntemlerinin artmasıyla psikojenik ED'nin oranı düşmekte bunun yerine nörojenik, anatomik, vaskulojenik, endokrinolojik ED tanıları ön planda yer almaktadır. Massachusetts Male Aging Study 1985-1987 ve 1995-1997 çalışmalarında ED prevalansı 40-70 yaş erkeklerde sırasıyla ağır ED için %5.1'den %15'e, orta ED için %17'den %34'e artmış olarak, hafif ED için ise %17 oranında değişmemiş olarak bulundu(40).

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için hazırlayıcı faktörler söz konusudur. Erkeklerin çoğunda ED için risk faktörü vardır ama bunlardan biri veya birkaçı baskın olabilir. Organik ED'un prevalansını etkileyen faktörlerin çoğu kronik hastalıklar, cerrahi, farmakoterapi, travma, sigara ve alkol kullanımı ile ilgilidir (41).

Sigara kullanımı, azalmış fiziksel aktivite, kalp hastalığı, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon gibi nedenlere bağlı olarak gelişen endotelial disfonksiyon sonucu oluşan erektil disfonksiyon sosyal, psikolojik ve ekonomik bir sağlık sorunudur. Bu nedenle erektil

disfonksiyonun yukarıdaki parameterlerden birçoğunu içinde barındıran metabolik sendrom (MS) ile aynı zeminde geliştiği düşünülmektedir (5).

Yağ doku enerji deposu ve lipolitik aktivite özelliğinin yanı sıra, glukoz metabolizması, inflamasyon, enerji dengesi, lipid metabolizması, fibrinolitik sistem ve vasküler hemostazisi etkileyen bir takım proteinleri (adipokin) salgılar. Bu adipokinlerden olan TNF- α , rezistin, İnterlökin 6, leptin, adiponektinin etkileri henüz tam anlaşılammış olmakla birlikte MS'un öğeleri olan endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, glukoz intoleransı (Tip 2 DM gelişimine neden olan süreç) gibi birçok sürecin gelişimini tetikleyen oksidatif mekanizmaları uyardığına inanılmaktadır (90).

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. Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, DM bilinen risk faktörleridir. Aterosklerozlu ED hastalarında anjiyografide internal pudendal ve penil kavernöz arterlerde diffüz tutulum izlenmiştir. Nikotin penisin kan akımını azaltır ve korporal düz kasların gevşemesini engeller (61).

Metabolik sendrom (MS) artmış aterosklerotik risk faktörleriyle ilişkili bir hastalıktır. Beslenme alışkanlıklarının değişmesiyle ve sedanter yaşamın artışı ile tüm dünyada daha yaygın görülmeye başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde MS sıklığı 20 yaş ve üzeri kimselerde %27 olarak hesaplanmıştır (75). Ülkemizde 2004 yılında yapılan metabolik sendrom araştırmasında (METSAR) 20 yaş üzeri erkeklerde MS sıklığı %28 olarak tespit edilmiştir (76).

Tek başına yaşam stilindeki değişiklikler dahi (kilo verilmesi ve fizik aktivitenin arttırılması), MS zemininde gelişen insülin direnci ve artmış sitokin miktarını azaltarak endotel disfonksiyonu başta olmak üzere DM, hipertansiyon gibi hastalıkların düzelebileceğini gösterir çalışmalar vardır.

Endotelyal disfonksiyona, MS zemininde gelişen insülin direnci ve salgılanan sitokinler-adipokinler dışında yaşlanma, postmenapozal durum ve sigara kullanımı da katkıda bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin pek çok işlevi olduğu için bu sistemin fonksiyonunu tek bir testle kontrol etmek olası değildir. Fakat en sık kullanılan yaklaşım kan akımı ile damarsal reaktivite arasındaki ilişkiyi değerlendiren testlerdir.

Endotel disfonksiyonu zemininde gelişen koroner arter hastalığı (KAH) ve benzer etyolojik nedenleri paylaşan ED bazı ortak yolları kullanır (nitrik oksit aktivitesini inhibe eden; yaş, hastalık, davranışsal değişiklikler). KAH açısından asemptomatik ED tanımlanmış hastalarda, ED'nin KAH'a işaret edici bir bulgu olduğu kabul edilerek hemen araştırılması gerekmektedir (91).

ED'nin etyolojisinde hipertansiyon, kalp hastalığı, dislipidemi, diyabet ve depresyon sorumlu tutulmakla beraber yaşam stili ile ilişkili olarak azalmış fiziksel aktivite, alkol tüketimi ve sigara kullanımı da suçlanmaktadır. Bahsedilen etyolojik nedenlerin pek çoğu aynı zamanda kardiyovasküler bir sorun olan ateroskleroz ve bunun zemininde gelişen koroner arter hastalığı içinde birer risk faktörüdür. Yapılan pek çok çalışmada koroner arter hastalığı zemininde endotel disfonksiyonu'nun olduğu gösterilmiştir.

Düşük HDL-k ve yüksek trigliserid seviyeleri sıklıkla insülin rezistansı ile ilgilidir. MS'da insülin rezistansının anlamlı oranda bulunması, aterojenik dislipidemi nedeni olan HDL-k düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği gibi kardiyovasküler hastalık (CVH) risk faktörleri bulunmadan da tek başına KAH için risk faktörü gibi görünmektedir.

Endotelyal disfonksiyon insülin rezistansının erken aşamasında meydana gelen bir durumdur. Bununla ilişkili olarak MS zemininde insülin rezistansı ile ED gelişimi arasında ilişki olması beklenir. Bansal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ED'li erkek hastalarda MS ve insülin direnci arasında ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HDL - Kolesterol,

trigliserit ve açlık kan şekeri düzeyleri ile ED arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir ($P>0,05$).

Gündüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dislipidemi ile ED arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (94). Bize göre tek başına dislipidemi ED için risk faktörü olmayabilir. Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin, adipoz dokuya özgü salgısal bir matriks proteindir. Adiponektin üretimi adiposit öncül hücresinden olgun adiposite farklılaşma sırasında artar. En fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup, insan plazma proteinlerinin %0,01'ini oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 ng/dl arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır (80).

Yamauchi ve arkadaşları adipositlerden farklılaşan antidiyabetik hormon adiponektinin, in-vivo ve in-vitro glukoz metabolizmasında, insülin duyarlılığını doğrudan doğruya düzenlemek yerine AMPK'ı aktive ederek rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde düşük bulunmuştur. ELIZA yöntemi kullanarak Arita ve arkadaşları Japon kadınlarda ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki negatif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama plazma konsantrasyonu obez olmayan kişilerde 8.9 g/ml iken obezlerde 3.7 g/ml olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalar beyaz ırkta, Pima yerlilerinde ve Asyalılarda yapılmış ve VKİ ile adiponektin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir (84).

Adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Kilo kaybını takiben diyabetik ve diyabetik olmayan Japonlarda plazma adiponektin seviyesi %42 ve %65 artmıştır. Benzer şekilde kalori alımı %60 kısıtlanarak zayıflatılan farelerde plazma adiponektin seviyesi artmıştır. Farelerde +4 °C'de plazma adiponektin seviyesinin 6-24 saatte arttığı ve daha sonra normale döndüğü görülmüştür. Cerrahi olarak zayıflatılan kişilerde de

plazma adiponektin seviyesi artmıştır (85). Adiponektin adipovasküler hastalığın önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (86).

Koroner arter hastalığında plazma adiponektin seviyesinin, azaldığı görülmüştür. Beyaz ırkta ve Pima Yerlileri'nde benzer VKİ'ne sahip obez kişiler 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik olmayan kişiler, KAH olmayan diyabetik kişiler ve KAH olan diyabetik kişiler. Obez diyabetiklerin plazma adiponektin konsantrasyonu, obez diyabetik olmayan kişilerden daha düşük bulunmuştur. En düşük adiponektin seviyesi KAH olan diyabetik hastalarda tespit edilmiştir (88).

Fakat tüm bu çalışmalara rağmen tip I diyabetli hastalarda adiponektin düzeyleri düşük bulunmamış aksine şaşırtıcı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Imagawa ve arkadaşlarının benzer VKİ'ye sahip tip I diyabetli hastaları kontrol grubu ile karşılaştırılarak yaptıkları çalışmada adiponektin düzeyi tip I diyabetli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Hadjadj ve arkadaşlarının 310 tip I diyabetli hasta ile yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında adiponektin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Tip I diyabetli hastalarda adiponektinin yüksekliğinin nedeni henüz tam aydınlatılamamıştır (89).

İnsan fizyolojisinde leptinin rolü zamanla daha fazla açıklık kazanmaktadır. Leptin kaybı olan ob/ob farede eksojen leptin tedavisi vücut sıcaklığını, fiziksel aktiviteyi ve enerji kaybını arttırırken hiperfajilerini azaltır ve kilo kaybına neden olur. Leptin tedavisi ayrıca ob/ob farelerde pubertenin başlangıcını ilerletir.

Leptin, insanlarda yiyecek alımı ve obesitede, enerji dengesinin düzenlenmesinde, pubertenin başlangıcının kontrolünde, hipotalamik-pituiter fonksiyonların regülasyonunda ve insülin direncinde önemli roller oynamaktadır (93).

Leptin, pubertenin başlangıcı, menstrüel siklus ve üreme yeteneği için gerekli olan yağ depolarının miktarlarını beyne iletir. Puberte öncesi farelere ve primatlara leptin verildiğinde

pubertenin hızlandığı görülmüştür. Çocuklarda vücut yağ kitlesinin artmasıyla puberteden önce leptin düzeyleri yükselir ve pubertenin başlangıcında pik yapar. Buna göre insanlarda puberteyi leptinin başlatabileceği öne sürülmüştür. İnaktive leptin reseptör mutasyonu olan kişilerde ise morbid obezite ve hipogonotropik hipogonadizm vardır (96).

Bizim çalışmamızda erektil disfonksiyonlu hasta grubu ile sağlıklı populasyondaki serum leptin ve adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu konuda daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

4. KAYNAKLAR

1. Lue TF: Erectile dysfunction. *N Eng J Med* 2000; 342: 1802-1813.
2. Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, et al: Erectile dysfunction in general medicine practice. *Int J Impot Res* 2000;12:41-45.
3. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Buvat J, Gingeli C, Moreira E, Hartmann U, Brock G, Wang T. Prevalence of sexual problems among men and women aged 40 to 80 years: results of an international survey. 2nd International Consultation on Erectile and Sexual Dysfunction. France, June 28-July 1 2003.
4. 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.
5. Sullivan ME et al. Nitric oxide and penile erections: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999; 43: 658-665.
6. Vazquez-Vela MEF, Torres N, TovarAR. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. *Arch Med Res* 2008; 39: 715-28.
7. Montague CK, Barada JH, Belker AM. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. *J Urol* 1996;156:2007-2011.
8. Melman A, Gingel JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999;161:5-11.
9. Solstad K. , Herloft P: frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle aged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993;22-51.
10. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.

11. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994, 151: 54-61.
12. (Laumann EO, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA* 1999;21:537.
13. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle aged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993;22:51.
14. Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1990;6(4):771-95.
15. Saenz de Tejada I, Goldstein I. Diabetic penile neuropaty. *Urol Clin North Am* 1988;15:17-22.
16. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P et al. Effects of oral zinc therapy on gonadal function in haemodialysis patients: a double blind study. *Ann Intern Med* 1982;97(3): 357-361.
17. Fisher WA, Rosen RC, Mollen M, Brock G, Karlin G, Pommerville P, Goldstein I, Bangerter K, Bandel T-J, Derogatis LR, and Sand M for the Vardenafil Study Group. *J Sex Med* 2005;2:699–708.
18. Akkus E, Kadioğlu A, Esen A, et al. (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence an corelates of erectile dysfunction in Turkey: A Population based Study. *Eur Urol* 2002;41:298-304.
19. Wessells H, Lue TF, McAninch JW: Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. *J Urol* 1996; 156:995-997.
20. Yılmaz Aslan, Ali Atan, Ömür Aydın, Varol Nalçacıoğlu, Altuğ Tuncel, Ateş Kadioğlu Türkiye’de sağlıklı genç erkeklerde coğrafik bölgelere göre penis boyu:1,132 vakanın ölçüm bulguları.

21. Goldstein AM, Padma Padma-Nathan H: The microarchitecture of the intrakavernozal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. J Urol 1990, 144:1144-6.
22. Newman HF, Northrup JD, Devlin J: Mechanism of human penile erection. Invest Urol 1964;1:350-353.
23. Bitsch M, Kroman-Andersen B, Schouj-Sjontoft E. The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa. J Urol 1990;143:642-5.
24. Anafarta K, Baykara M, Baydinç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Temel Üroloji. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N. (Eds) Güneş Kitabevi, Ankara.1998:1-28.
25. Chuang AT, Steers WD: “Neurophysiology of penile erection” in Textbook of erectile dysfunction, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors (ISIS Medical Media, Oxford, 1999), sayfa 59-72.
26. Hsu GI, Brock G, et al: The three-dimensional structure of the human tunica albuginea: Anatomical levels. Int J Impot Res1992;4:117-129.
27. Waldeyer W. Topographisch-anatomisch mil besonderes Berücksichtigung der Chirurgie und gynakologie Dargestelt. 1899, p354.
28. Dorr L, Broddy M : Hemodynamic mechanisms of erection in the canine penis. Am J Physiol1967;213-1526.
29. Pryor JP. Editorial comment on erectile dysfunction. BJU 2001;88(Suppl)3:1-2
30. Kirkeby HJ, Forman A, Sorensen S , Andersson KE. Alpha-adrenoceptor function in isolated penile circumflex veins from potent and impotent men. J Urol 1989;142:1369-71.
31. Newman HF, Tchertkoff V. Penile vascular cushions and erection. Invest Urol 1980;18:43-45.

32. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism In: Campbell' Urology (7th ed), edited by Walsh pC, Retik AB, Stamey TA, Waughan ED, Philadelphia, Saunders;1998, chapt 38, 1157-1170.
33. Bosch RJ., Bernard F.,et al;Penile detumescence:Characterization of three phases. J Urol 1991;146:867-871.
34. Anafarta K, Baykara M, Baydinç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Temel Üroloji. Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N.(Eds) Günes Kitabevi, Ankara.1998:1-28.
35. Johnston P, Davidson JM. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. Horm Behav 1972;3:345-357.
36. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J et al. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. J Urol 1992;1650-1655.
37. Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. Urology 1992;40(5):471-475.
38. 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.
39. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation Upon electrical Field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. Biochem Biophys Res Com 1990;170:843-850.
40. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual Behavior in the human male.WB Saunders, Philadelphia, 1948; pp 236-237.
41. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995;22:269-709.

42. Weizman R, Hart J. Sexual behavior in healthy married elderly men. *Arch Sex Behav* 1987;16(1):39-44.
43. Hsueh WA. Sexual dysfunction with aging and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:18-23.
44. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:269-709.
45. Mulligan T, Katz PG. Why aged men become impotent. *Arch Intern Med* 1989;149:1365.
46. Zemel P. Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:27-33.
47. Arıkan E: Obezite ve Metabolik Sendrom. *Endokrinoloji (Türkiye Klinikleri)*. 2005; 1(37): 18-22.
48. Blumentals WA et al. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? *Int J Impot Res* 2004; 16: 350- 353.
49. Gündüz MI, Gümüş BH, Sekuri C. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2004 Dec; 355-358.
50. Graham CW and Regan JB: Blinded clinical trial of testosterone enanthate in impotent men with low serum testosterone levels. *Int J Impot Res* 1992 ;4: P144 .
51. Dhabuwala CB, Hamid S, Katsikas DM. Impotence following delayed repair of prostatic membranous urethral disruption. *J Urol* 1990;144:677.
52. Catalona WJ. Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997;17:189.
53. Ojdeby G, Claezou A, Brekkan E et al. Urinary incontinence and sexual impotence after radical prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:473-477.
54. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982 81:413-21.

55. McClure RD. Endocrine evaluation and therapy. Tanagho AE, Lue TF, McClure RD. (Eds) Contemporary management of impotence and infertility. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;84-94.
56. Foremann MM, Doherty PC. Experimental approaches to the development of pharmacological therapies for erectile dysfunction. In:Riley AJ, Peet M, Wilson CA,eds. Sexual Pharmacology. Oxford: Oxford Medical publications. 1993; 87:113.
57. Needlman RD. Growth and Development. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Textbook of Pediatrics. 18th edition, pp. 150-200, Saunders, New York, USA, 2008.
58. Veenema RJ, Gursel EO, Lattimer JK: radical retropubic prostatectomy for cancer: A 20 year experience. J Urol 1977;117-330.
59. Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA: Norepinephrine involvement in penile detumescence. J Urol 1990,143:1264-1266.
60. Graham CW, Regan JB: Blinded clinical trial of testosterone enanthate in impotent men with low or low-normal testosterone levels. Int J Impot Res 1992;4 P144.
61. Junemann KP, Lue TF, Luo JA, et al: The effect of cigarette smoking on penile erection. J Urol 1987;138:438-441.
62. Bancroft J, Janssen E, Strong D, Carnes L, Vukadinovic Z, Long JS. The relation between mood and sexuality in heterosexual men. Arch Sex Behav 2003; 32: 217-230.
63. Bancroft J:Psychogenic erectile dysfunction-a theoretical approach. Int J Impot Res 2000;12:S46-S48.
64. Aizenberg D, Modai I, Landa A ve ark. (2001) Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. J Clin Psychiatry, 62, 541-544.
65. Armenakas NA, Mc Annich JW, Lue TF, et al: Post)traumatic impotence: J Urol 1993;149:1272-1275.

66. Stewart AL, Ware J, eds. Measuring Function and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham and London. Duke University Press;1992.
67. Kim SC, Oh CH, et al : arteiogenic impotence. J Urol 1990;144:1373-1375.
68. Guthrie RM, Siegel RL: Effect of Cardura therapy on symptoms of BPH and sexual function in hypertensive patients. Br J Urol 1997;80:217.
69. Rosen LC, Lane RM, Menace M: :Effects of SSRIs on sexual function. J Clin Psychopharmacol 1999;19:67-85.
70. Aşçı R; İntrakavernozal farmakoterapi; Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Çayan S, Usta MF, Kendirci M: bölüm 4. 278-289, Türk Androloji Derneği Yayını, 2004.
71. Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, Ruiz-Stewart I, Park J, Schulz S, Chepenik KP: Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. Pharmacol Rev 2000; 52: 375-414.
72. Saenz de Tejada I, Angula J, Cuevas P, Fernandez A, Moncada I, Allona A, erektil disfonksiyono E, Korschner HG, Niewohner U, Haning H, Pages E, Bischoff E: The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the PDE5 inhibitor vardenafil. Int J Impot Res 2001; 13: 282-290.
73. Argiolas A, Melis MR: Neuromodulation of the penile erection: an overview of the role neurotransmitters and neuropeptides. Prog Neurobiol 1995; 47: 235-255.
74. Johnson AR, Jarow JP: Is rutin endocrine testing of impotent men necessary ? J Urol 1992;147:1542-1543.
75. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. Diabetes Care 2004; 27(10): 2444-9.
76. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.

77. National Cholesterol Education Program. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. NIH Publication; 2002; pp: II-26.
78. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000; 24: 861-868.
79. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Reed DE, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98:2005-2010.
80. Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res*, 2002; 34: 469-474.
81. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Nagai R, Kimura S, Kahn B, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Med* , 2002; 8: 1288-1295.
82. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Reed DE, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98:2005-2010.
83. 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.

84. 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.
85. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 3815-3819.
86. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumadato Y, Nagaretani H, Nisrizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y: Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem*, 2002; 277: 37487-91.
87. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocytederived macrophages. *Circulation*, 2001; 103: 1057-1063.
88. 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.
89. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, Sayama K, Uno S, Iwahashi H, Yamagata K, Miyagawa J and Matsuzawa Y. Elevated Serum Concentration of Adipose-Derived Factor, Adiponectin, in Patients With Type 1 Diabetes: *Diabetes Care*, 2002; 25:1665-1666.

90. Takashi K, Toshimasa Y, Naoto K, Kazuo H, Kohjiro U and Kazuyuki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006;116: 1784-1792.
91. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1999; 28: 749-764.
92. **Kennedy GC**. 1953 The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B (Biol Sci)*. 578–592.
93. Harvey J. , Shanley L.J., O'Malley D. ,Irving A.J. Leptin: a potential cognitive enhancer? *Biochem Soc Trans*. 2005;33:1029–1032
94. Hatemi H. Leptin ve vücut a_nh_1 kontrolü. *Endokrinolojide Yönelişler*, 1997; 6: 169-170.
95. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1999; 28: 749-764.
96. Christos S, Mantzoros MD. The role of Leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 671-680.