

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**EREKTİL DİSFONKSİYON VARLIĞI İLE  
HELİCOBACTER PYLORİ  
(HELİKOBAKTER PİLORİ - Hp)  
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail YAĞMUR

DANIŞMANLAR  
Prof. Dr. Ayhan VERİT  
Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Başkanlığı tarafından  
1183 no'lu proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA  
2012

## TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Ercan YENİ, Prof. Dr. Ayhan VERİT, Doç. Dr. Murat SAVAŐ, Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜLÜM'e teşekkür ederim.

Tezimin sečilme ve hazırlanma aşamalarında her türlü yardımda bulunan sayın hocalarım Prof. Dr. Ayhan VERİT, Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ ve Mikrobiyoloji Anabilim dalından Doç. Dr. Fadile YILDIZ ZEYREK'e yardımları ve destekleri için teőekkür ederim.

Üroloji Anabilim dalında birlikte çalıştđđım değerli meslektaşlarım Dr. Halil Ferat ÖNCEL, Dr. Adem ALTUNKOL, Dr. Mazhar UTANĞAÇ, Dr. Bülent ÇELEPKOLU, Dr. Kemal GÜMÜŐ, Dr. Mehmet DEMİR ve birlikte çalıştđđım tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü yardımları ile destek olan aileme, eőime ve biricik kızım Irmak'a sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İsmail YAĞMUR

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Penis	3
2.1.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi	3
2.1.2. Penisin Kan Akımı	6
2.1.2.1. Arteriyel Dolaşım	6
2.1.2.2. Venöz Dolaşım	7
2.1.3. Penisin İnnervasyonu	8
2.2. Ereksiyon	9
2.2.1. Ereksiyonun Fizyolojisi	10
2.2.2. Ereksiyonun Nörofizyolojisi	12
2.3. Erektıl Disfonksiyon	16
2.3.1. Erektıl Disfonksiyonun Tanımı	16
2.3.2. Erektıl Disfonksiyona Tarihsel Yaklaşım	16
2.3.3. Prevalans	17
2.3.4. Erektıl Disfonksiyonun Sınıflaması	17
2.3.4.1. Organik Erektıl Disfonksiyon	18
2.3.4.2. Psikojenik Erektıl Disfonksiyon	18
2.3.4.3. Karma Organik/Psikojenik Erektıl Disfonksiyon	18
2.3.5. Erektıl Disfonksiyon İçin Risk Faktörleri	18
2.3.5.1. Yaşlanma	19
2.3.5.2. Kronik Hastalıklar	19

2.3.5.3. Kronik Hipertansiyon	19
2.3.5.4. Diyabetes Mellitus	19
2.3.5.5. Kronik Renal Yetmezlik	20
2.3.5.6. Nörolojik Hastalıklar	20
2.3.5.7. Hormonal Nedenler	21
2.3.5.8. Diğer Kronik Hastalıklar	21
2.3.5.9. Travma	21
2.3.5.10. Cerrahi Girişimler	21
2.3.5.11. İlaçlar	21
2.3.5.12. Sigara	22
2.3.5.13. Alkol	22
2.3.6. Erektile Disfonksiyon ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki	22
2.3.7. Erektile Disfonksiyon Tanı Yöntemleri	24
2.3.7.1. Temel Değerlendirme	24
2.3.7.2. Özel Tanısal Testler	28
2.3.8. Erektile Disfonksiyon Tedavisi	30
2.3.8.1. Psikoseksüel Danışmanlık	30
2.3.8.2. Medikal Tedaviler	31
2.3.8.3. Vakum Cihazları	35
2.3.8.4. Cerrahi Tedaviler	35
2. 4. Helikobakter Piloni (HP)	37
2.4.1. Tarihçe ve Patogenez	37
2.4.2. Epidemiyoloji	38
2.4.3. Virülans Faktörleri	39
2.4.3.1. Gastrik İnflamasyonu İndükleyen Faktörler	40
2.4.3.2. Gastrik Mukozal Bariyeri Bozan Faktörler	41
2.4.3.3. Kolonize Olmayı ve Yaşamın Devamını Sağlayan Faktörler	43
2.4.4. HP'nin Yol Açtığı Klinik Durumlar	45
2.4.5. HP Tanı Yöntemleri	46
2.4.5.1. İnvaziv Yöntemler	46
2.4.5.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler	48
2.4.6. HP Tedavisi	51

3. GEREÇLER VE YÖNTEM	53
3.1. Gereçler	53
3.2. Yöntem	53
3.3. İstatistiksel Analiz	56
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64

## KISALTMALAR

- Ag: Antijen  
ATP: Adenozin Trifosfat  
Bab A: Blood Grup Antigen Binding Adhesin  
BMI: Body maiss index  
BPH: Benign Prostat Hiperplazi  
c AMP: cyclic Adenosine Monophosphate  
CagA: Sitotoksin ilişkili gen A proteini  
cGMP: cyclic Guanosine Monophosphate  
CRP: C-reaktif protein  
DM: Diabetes Mellitus  
ED: Erektıl Disfonksiyon  
EDV: End Diastolik arteriyel akım hızı  
ELİSA: Enzim ilintili immün test  
eNOS : endoteliyal Nitrik Oksit Sentaz  
GIS: Gastrointestinal sistem  
GÖR: Gastroözefageal reflü  
HDL: Yüksek moleköl ağırlıklı lipoprotein  
HP: Helicobacter pylori  
HP-NAP: H.pylori nötrofilik aktivatör protein  
HT: Hipertansiyon  
IceA: Inducible by Contact with Epithelium A  
Ig A: İmmunglobulin A  
Ig G: İmmunglobulin G  
IIEF: International İndex of Erectile Function  
IL 10: İnterlökin-10  
IL-1: İnterlökin -1  
IL-6: İnterlökin -6  
IL-8: İnterlökin-8  
INF- $\gamma$ : İnterferon gama  
ITP: İmmün trombositopenik purpura  
iNOS : immün hücrelerden salınan Nitrik Oksit Sentaz  
KAH: Koroner arter hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezligi  
KRS : Kronik Rinosinüzit  
LDL: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein  
LPS: Lipopolisakkarit  
MMAS: The Massachusetts Male Aging Study  
MPOA: Medial Preoptik Alan  
n NOS : nöronal Nitrik Oksit Sentaz  
NANC: Nonadrenerjik nonkolinerjik  
NH3: Amonyak  
NH4: Amonyum  
NO: Nitrik Oksit  
NOS: Nitrik Oksit Sentaz  
NP : Nazal Polipozis  
NPT: Noktürnal Penil Tümesans testi  
NSAII: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç  
PAF: Plaketalet aktive edici faktör  
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu  
PDE: Fosfodiesteraz  
PPI: Proton pompa inhibitörleri  
PSV: Maksimum sistolik akım hızı  
RI: Rezistif İndeks  
SHP-2: Sitoplazmik tirozin fosfataz  
US(USG): Ultrasonografi  
VacA: Vakualizasyon sitotoksini  
VIP: Vazoaktif İntestinal Peptidin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Penisin enlemesine kesiti

Şekil 2. Penisin arteriyel dolaşımı

Şekil 3. Penisin nöral inervasyonu ve vasküler yapısı

Şekil 4. Penis düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması

Şekil 5. Penis düz kası kasılmasının moleküler mekanizması



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Penisini Oluşturan Yapıların Fonksiyonu

Tablo 2: Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formunun içeriği. (International index of erectile function test (IIEF))

Tablo 3: IIEF-5 skoruna göre erektil disfonksiyonun derecelendirilmesi

Tablo 4: HP enfeksiyonunun klinik sonuçları

Tablo 5: HP enfeksiyonu için risk faktörleri

Tablo 6: HP'nin tüm virulans faktörleri ve etki mekanizmaları

Tablo 7: HP ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıklar

Tablo 8: HP enfeksiyonu tanısında kullanılan direk ve indirek testler

Tablo 9: HP enfeksiyonu tanısında kullanılan testler ve özellikleri

Tablo 10: Erektile Disfonksiyon olan ve olmayan gruplarının klinik özellikleri

## ÖZET

### Erektile Disfonksiyon Varlığı ile Helicobacter Pylori(Helikobakter Piloni- Hp) İlişkisi

İsmail Yağmur

#### Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Erektile Disfonksiyon (ED), cinsel ilişki için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır. Sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemi, yaş, obezite, sedanter yaşam tarzı ED için önemli risk faktörleridir ve bu risk faktörleri ateroskleroz için de ortakdır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar ateroskleroz etiopatogenezinde Helikobakter Piloni (HP)'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bizde bu çalışmada ateroskleroz ile ilişkisinin olabileceği düşünülen HP'nin, vaskülojenik tip ED'nin etiopatogenezinde ilişkisinin olup olmadığının araştırılmasını amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2011 ile Ocak 2012 tarihleri arasında, üroloji polikliniğine başvuran ve vaskülojenik ED tanısı alan 30 hasta ile ED si olmayan sağlıklı 30 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Poliklinik değerlendirmesinde yapılan rutin tam kan, biyokimya ve C-reaktif protein(CRP) değerleri kaydedildi. Çalışma ve kontrol grubu hastaları tamamlandıktan sonra saklanan serumlar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında ELİSA (Enzym Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışılarak HP-spesifik IgG antikor titre seviyeleri ölçülmüştür.

**Bulgular:** ED olan grubun ortalama yaşı  $53.0 \pm 8.2$  yıl ve ED olmayan grubun ortalama yaşı  $52.0 \pm 9.0$  yıldır. Her iki grup arasında yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,63$  ve  $p=0,58$ ). Erektile Disfonksiyon olan hastaların ortalama ED süresi  $28.1 \pm 14.7$  aydır. Erektile Disfonksiyon olan grupta CRP titresi ortalama  $0.3 \pm 0.2$  mg/L ve ED olmayan grupta ise  $0.1 \pm 0.1$  mg/dl idi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.01$ ). Erektile Disfonksiyon olan grupta H.Pylori IgG antikor titresi  $39.7 \pm 23.2$  arbU/ml ve ED olmayan grupta ise  $21.0 \pm 19.8$  idi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0,001$ ).

**Sonuç:** Yapılan değerlendirmeler sonucunda; Arteriyel yetmezlik zemininde gelişen ED'li olgularla Helikobakter Piloni arasında pozitif bir ilişkinin olabileceği gösterilmiştir. Bu öncü sonuçların daha kapsamlı araştırmalarla desteklenmesi sonrasında HP seropozitifliğinin ED tanısında yardımcı bir marker olarak gündeme gelmesi, hatta HP eradikasyon tedavilerinin ED tedavisi veya önlenmesi açısından da elle tutulabilir klinik faydalarının tartışılır hale gelebilmesi olasıdır.

**Anahtar kelimeler:**Erektile Disfonksiyon, Ateroskleroz, Helikobakter Piloni, C-reaktif protein

# ABSTRACT

## The Relationship between Erectile Dysfunction Presence and Helicobacter Pylori

İsmail Yağmur

Department of Urology, Medical Specialization Thesis

**Objective:** Erectile Dysfunction (ED), lack of erection sufficient for sexual intercourse and / or continuity to acquire the status of being able to continue. Smoking, hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), hypercholesterolemia, age, obesity, sedentary lifestyle, and these risk factors are important risk factors for ED is common to atherosclerosis. In recent years, several studies in the etiopathogenesis of atherosclerosis Helicobacter Pylori (HP) 's role may be used. In this study we thought to be the relationship between atherosclerosis HP, we aimed to investigate whether the relationship between the etiopathogenesis of vasculogenic ED type.

**Materials and Method:** Between January 2011 and January 2012, 30 patients with the diagnosis of urological outpatient clinic and vasculogenic ED and non-ED 30 healthy controls have been included in the study. Outpatient evaluation of routine complete blood count, biochemistry, and C-reactive protein (CRP) values were recorded. After completion of the study and control group patients, the stored sera in the laboratory of Microbiology, Faculty of Medicine, Harran University, ELISA (Enzym Linked Immunosorbent Assay) method by working with HP-specific IgG antibody titer levels were measured.

**Results:** Mean age  $53.0 \pm 8.2$  years with ED group, mean age  $52.0 \pm 9.0$  years non-ED group, respectively. There was not a statistically significant difference between the two groups in terms of age and BMI ( $p = 0.63$  and  $p = 0.58$ ). Erectile Dysfunction patients with an average ED duration of  $28.1 \pm 7.14$  months. In the group of Erectile Dysfunction, CRP titer with an average of  $0.3 \pm 0.2$  mg / L and in the non-ED group  $0.1 \pm 0.1$  mg / dl was statistically significant ( $p = 0.01$ ). In the ED group H. pylori IgG antibody titer  $39.7 \pm 23.2$  arbU / ml and non-ED group  $21.0 \pm 19.8$  was statistically significant ( $p = 0.001$ )

**Conclusion:** As a result of these evaluations, developed in the presence of arterial insufficiency ED cases been shown to be a positive relationship between Helicobacter Pylori. After the results of this pioneering support for a more comprehensive research agenda HP seropositivity as a marker for diagnosis of ED, even in terms of HP eradication therapy in the treatment or prevention of ED tangible clinical benefit is likely that it will be discussed.

**Key words:** Erectile Dysfunction, Atherosclerosis, Helicobacter Pylori, C-reactive protein

## 1 - GİRİŞ VE AMAÇ

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

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

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar ateroskleroz etiopatogeneğinde Helikobakter pilori'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir (14). Helikobakter pilori (HP) dünyada en yaygın görülen kronik enfeksiyon hastalıklarından biridir (15, 16, 17). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda H. Piloni enfeksiyon sıklığının %15-75 arasında değiştiği bildirilmektedir (18, 19). Sadece gastrik tip epitelin bulunduğu ortamlarda yaşamaktadır. Keşfedildikten sonraki ilk çalışmalar üst gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları ile ilgilidir. Bunun sonucunda bu mikroorganizmanın kronik gastrit, peptik ülser, adenokanser ve lenfoma gibi gastrointestinal hastalıklara yol açtığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (20).

Özellikle 20. yüzyılın sonlarından itibaren HP'nin yol açtığı ekstraintestinal hastalıklar ile ilgili çalışmalar da yoğunlaşmaya başlamıştır. Bakterinin oral kavitede, tonsil ve adenoid dokusunda bulunabileceği, larenks karsinomu, kronik sinüzit, nazal polipler, aterosklerotik kalp hastalıklarında etyolojik etken olabileceği konusunda fikirler öne sürülmüştür (21-26).

Yapılan literatür taramasında şimdiye kadar ED ile HP ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu alışma; ED ile HP ilişkisini araştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bu tez çalışmasında ED varlığı ile HP arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir. Bu sayede ED etiyopatogenezinde HP'nin yerinin değerlendirilmesi ve sonuç olarak ED'li hastaların daha iyi tıbbi yardım almalarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1. Penis

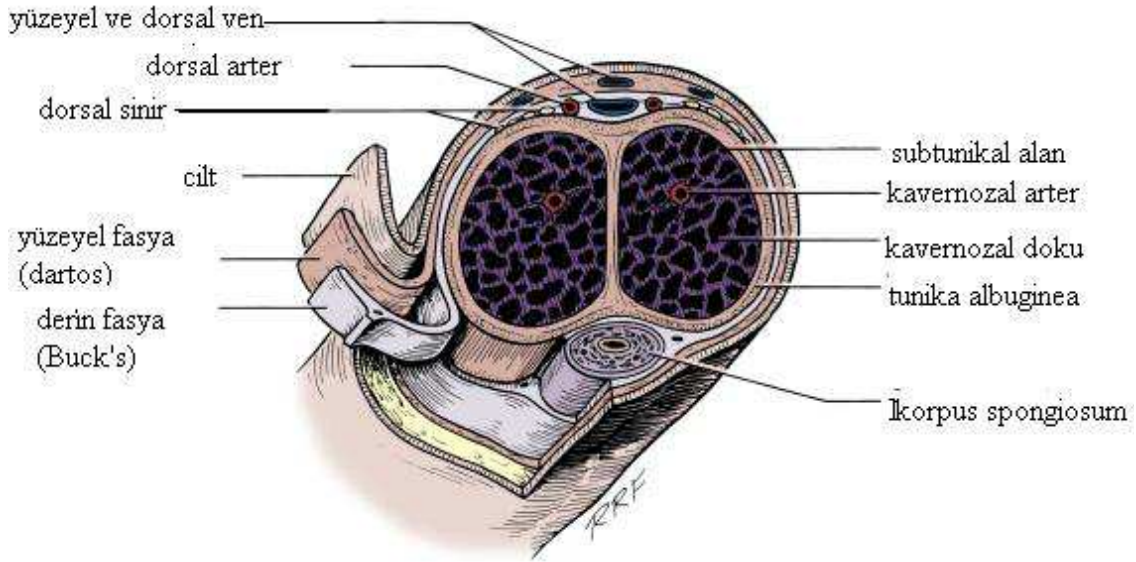
#### 2.1.1. Penisin Fonksiyonel Anatomisi

Penis, bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşan erektil bir organdır. Spongioz cisim distalde glansı ve proksimalde bulbusu oluşturur. Kavernöz cisimler, distalde birbirine birleşik, proksimalde birbirinden ayrılarak iki krus halinde simfisis pubisin tuberositas iskisine yapışan bir çift süngerimsi silindir boru şeklindedirler. Ligamentum suspensorium, penisin simfisis pubise tutunmasını ve ilişki sırasında penisin dorsalinin sabitlenmesini sağlar. Kruşlar ventralde iskiokavernoz kaslarla sarılıdır. Her bir korpus elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin, içte sirküler dışta longitudinal liflerden oluşan tunica albuginea ile örtülüdür (5, 27). Penisini oluşturan yapıların fonksiyonu Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Penisini oluşturan yapıların fonksiyonu

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

Penisin boyu ereksiyon ve flak durumuna göre değişmektedir. Bir çalışmada penis flak durumda pubopenil bileşkeden eksternal meaya kadar 8,8 cm, gerilmiş olarak 12,4 cm, ereksiyonda 12,9 cm ölçülmüştür (28).



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

Penisin tabakaları (şekil 1) ;

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

#### a) Penis Derisi

Hareketli ve ereksiyona adapte olabilecek şekilde esnekliğe sahiptir. Derinin ince olması ve cilt altı yağ dokusunun bulunmaması penis derisinin vcoda göre renginin daha koyu olmasına sebep olur (29, 30).

### **b) Yüzeyel tabaka**

Yüzeyel penil arter ve venleri içinde bulunduran, kasık ve perinedeki yüzeyel fasyanın membranöz tabakasının devamıdır. Gevşek ve areolar yapıda olan Colles fasyası ile birlikte glansın altından başlayıp skrotumu da sararak ürogenital diyafragma kadar uzanır ve karın ön duvarında Scarpa fasyası olarak devam eder (29, 30).

### **c) Tela subfacialis**

Kavernöz arter, ven ve sinirin ekstrakorporal kısmını çevreleyen Dartos ve Colles fasyalarının altında penis bazalinde belirginleşen ince bir dokudur (29, 30).

### **d) Buck fasyası**

Altından derin dorsal arter, ven ve sinirleri geçer. Her iki kavernöz cisim ve spongiöz cisim saran, ereksiyonda sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak rijiditeye katkıda bulunan fibröz bir kılıftır (29, 30).

### **e) Tunica albuginea**

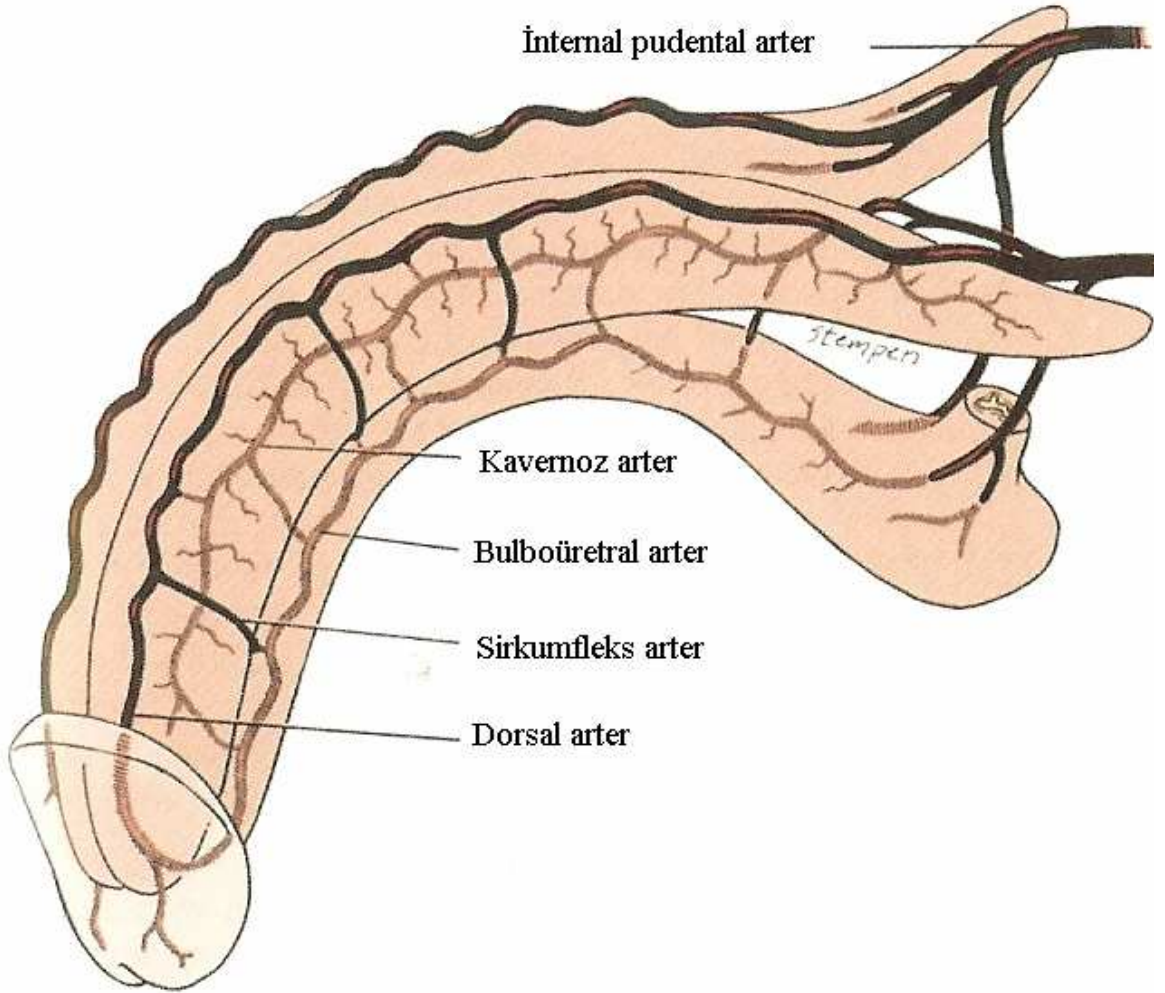
Penise yüksek derecede esneklik, sertlik ve doku desteği sağlayan, kavernöz cisim ve spongiöz cisimleri ayrı ayrı çevreleyen, içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşan penisin en derin katmanıdır. Tunica albuginea, ereksiyonda ancak kollajen liflerin izin verdiği ölçüde genişler ve kendisini delip geçen emisser venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller (5, 29-32).



## 2.1.2. Penisin Kan Akımı

### 2.1.2.1. Arteriyel Dolasım

Penisin arteriyel kan akımı internal iliak arterden çıkan internal pudental arter ile sağlanır (33, 34). Bununla birlikte eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler gelebilir (35). Ürogenital diyafragmayı geçtikten sonra, Alcock kanalında perineal dalını verir ve penil arter adını alır. Penil arterler kısa bir seyir gösterdikten sonra bulbar, kavernoza, dorsal ve üretral olmak üzere dört uç dala ayrılırlar (Şekil 2).



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

#### **a) Dorsal arter**

Penise girdikten sonra Buck fasyasının hemen altında distale doğru ilerler ve ereksiyon esnasında glans penisin dolgunlaşmasına yol açar. Penil fasyalar ve cilt, kısmen dorsal arter kısmen de eksternal pudental arter tarafından beslenir (29, 30, 32).

#### **b) Kavernöz arter**

Ereksiyondan sorumlu ana arterdir. Tunica albugineayı delerek, kavernöz ven ve sinirlerle beraber, krusların ikiye ayrıldığı yerden korpus kavernoza girer ve helisin arterler olarak adlandırılan çok sayıda kıvrıntılı, kas yapısı içeren, 150-300 mikron çaplı uç dallara ayrılır. Helisin arterler, doğrudan kavernöz alana açılır ve rezistans arterler olarak görev yaparlar (29, 30, 32).

#### **c) Üretral arter**

Üretranın her iki yanında korpus spongiosum içinde longitudinal olarak uzanırlar ve trasesi boyunca korpus spongiosum, üretral doku ve glans penisini besler (29, 30, 32).

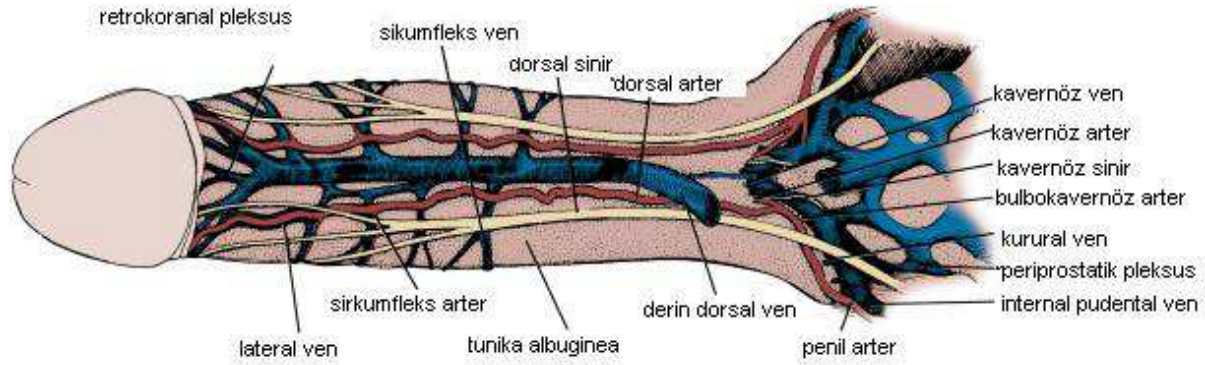
#### **d) Bulbar arter**

Penis bulbusuna girip Cowper bezi ve proksimal üretral bulbusunu besler (29-32).

### **2.1.2.2. Venöz Dolaşım**

Penis; derin, orta ve yüzeysel sistemlerden oluşan zengin bir venöz drenaja sahiptir (36). Korpus kavernozaunun periferik sinüzoidal boşlukları, tunika albuginea altında, venöz pleksusları oluşturmak üzere toplanan küçük venüller tarafından drene olur. Bu subtunikal pleksusların bir kısmı birleşir ve tunika albuginea boyunca ilerleyen kısa emisser venlere drene olur (37). Distalde emisser venler yoluyla drene olan kan; lateralde sirkümlenmiş venlere, dorsalde dorsal venlere ve ventralde ise üretral venlere drene olur. Bunların çoğu derin dorsal

veni oluşturarak Santorini'nin vezikoprostatik pleksusuna ve internal pudental vene açılırlar (Şekil 3).



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

### 2.1.3. Penisin İnnervasyonu

Penis, otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duyusal ve motor) sinirlerle inerve edilir. Parasempatik pregangliyonik sinirler 2. ve 4. sakral vertebradan çıkarak pelvik ve hipogastrik pleksusa yayılır. Bu pleksus pregangliyonik ve postgangliyonik liflerin penise doğru iletilmesini sağlar. Kavernoöz sinirin çıkış noktası pelvik pleksustur. Prostat kapsülüne kadar pelvik fasya boyunca ilerler ve prostatın posterolateraline uzanır. Kavernoöz sinir dalları membranöz üretranın distalinde süngersi cismin tunika albugineasını penetre eder. Diğer dallar, pudental arter ve kavernoöz venler boyunca kavernoöz cisimlerin kururasına girer. Geri kalan iki dal penisin distal kısımlarını uyararak üzere dorsal sinire doğru yayılır (Şekil 3). Sempatik pregangliyonik lifler 9. torasik ve 4. lomber vertebraların pregangliyonik nöronlarından köken alırlar. Bu nöronlar, spinal kord seviyesinde sempatik zincir nöronları ile devam ederek superior hipogastrik pleksusa yayılırlar. Bu pleksus sağ ve sol hipogastrik sinirlere ayrılırlar. Bu uzantılardan biri daha sonra pelvik pleksus ile birleşir. Penis, glans ve diğer perineal ve inguinal alanlardaki duyusal reseptörlerden köken alan uyarılar dorsal penil sinirlerle taşınır. Bu sinir, diğer pelvisin sinirlerindeki bünyesinde toplayarak internal pudental siniri oluşturur ve 2., 3. ve 4. sakral vertebranın dorsal köküne çıkar. Sonuç olarak dorsal

penil ve diğer duyusal sinirler sakral spinal korda pudental sinirle iletilmiş olur. 2., 3. ve 4. sakral vertebradan çıkan penisin motor innervasyonu, bulbokavernöz ve iskiyokavernöz kaslara sakral ve pudental sinirlerle iletilir. İskiokavernöz kas kontraksiyonu ile rijit ereksiyon safhasında kavernöz cismi baskılayarak sıkıştırır. Bulbokavernöz kas ise ritmik kontraksiyon ile ejakülasyon esnasında semenin atılmasını sağlar (33, 34).

## **2.2. Ereksiyon**

Fonksiyonel açıdan insanlarda refleks, psikojenik ve noktürnal olmak üzere üç farklı tip ereksiyon bulunmaktadır. Bu üç tip ereksiyonda rol alan sinirsel mekanizmaların farklı olduğu varsayılmıştır.

### **a) Refleks Ereksiyonlar**

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

### **b) Noktürnal Ereksiyonlar**

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

### **c) Psikojenik Ereksiyonlar**

Erotik uyarılar ereksiyonlara yol açabilir. Uyarılar görsel, koku veya düş gücüne ilişkin olabilir. Mekanizmaların parasempatik ve sempatik nöral yolları ilgilendirdiği düşünülmektedir. Genç erkeklerde psikojenik ereksiyonlar sık görülmesine karşın yaşla birlikte yavaş yavaş azalır. Erotik görsel veya düşsel uyarıların elle uyarılara verilen yanıtları (ve tersi) iyileştirdiğine göre refleks ve psikojenik ereksiyonlar arasında bir sinerjizm olduğu açıktır (38).

#### **2.2.1. Ereksiyonun Fizyolojisi**

Penil kan akımının artmasına yol açan penil vasküler rezistans azalması, penil ereksiyon oluşmasında primer hemodinamik olay olarak kabul edilir. Genel bir ifade ile ereksiyonun oluşumu esas olarak iki olayın entegrasyonu ile sağlanır: Arteriyel ve kavernozaal düz kas relaksasyonu ile sinüzoidlerdeki kan akımının artışı ve kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp, sinüzoidler içindeki kanın göllenmesi (5, 32, 39). Bu temelden yola çıkılarak penil ereksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler altı fazda ele alınabilir:

##### **a) İstirahat (Flaccid) fazı**

İnsan korpus kavernozaumunda sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin, düz kas tonusunun ayarlanmasında rol oynayan ana nörotransmitterdir (32, 40). Detümesans ve penisin istirahat hali büyük oranda, sempatik sinir terminallerinden salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu oluşur. Noradrenalin ile artan düz kas tonusu penis kan akımının düşük düzeylerde kalmasına yol açar. Noradrenalinin etkisine başlıca postsinaptik yerleşimli alfa-1 reseptörleri aracılık etmekle birlikte, alfa-2 reseptörlerinin de katkısı olduğu bilinmektedir (41). Sempatik deşarj ile düz kaslar tonik olarak kontrakte olarak yalnızca nütrisyonel amaçlı arteriyel akıma izin verir. B-mod ve Doppler ultrasonografik incelemede, bu evrede kavernozaal arter çapı ortalama 0,05 cm ve kavernozaal arter maksimum kan akım hızı 15 cm/sn veya daha az düzeydedir.

### **b) Latent faz**

Seksüel uyarı ile kavernoöz sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olur. Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernoözal düz kaslardaki reseptörlere ulaşması ereksiyon mekanizmasını tetikler. Hem diastolik hem de sistolik fazda arter ve arteriyollerin dilatasyonu ile kavernoöz arter kan akımı artar. Peniste yavaş bir uzama ve dolma başlar. Yoğun kan akımı genişleyen sinüzoidler tarafından hapsedilir. Tunica albuginea ile periferik sinüzoidler arasında subtunikal ven pleksuslarının kompresyonu, venöz kan akımını azaltır. İntrakavernoözal basınç yaklaşık 100 mmHg'ya kadar yükselir. Bununla birlikte en yüksek kavernoöz arter kan akım hızı bu fazda görülür. Kavernoöz arter çapı bu fazda iki katına çıkar ve 0,1 cm'ye ulaşır. Doppler ultrasonografik değerlendirmede bu fazda kavernoözal arterde maksimum sistolik akım hızı 30 cm/sn ve üzerinde ölçülür (32).

### **c) Tümesans fazı**

Tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernoözal basınç artmaya devam eder (42). Penis hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana kadar uzamaya devam eder. İntrakavernoözal basınç, diastolik basıncı aştıktan sonra sistolik fazda akım devam eder ve diastolik ters akım izlenir.

### **d) Tam ereksiyon fazı**

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

### **e) Rijid ereksiyon fazı**

Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoöz kasta oluşan istemli kasılma sonucunda

kavernoz cisim içindeki basınç sistolik basınçtan daha yüksek değerlere ulaşır. Bu faz sadece masturbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülür. İnternal pudental arterde akım sifıra yakındır ve kavernoz arterde akım ölçülemez. Kasların yorulmaları nedeniyle bu fazın bir kaç dakikadan uzun sürmemesi iskemiye engeller.

#### **f) Detümesans fazı**

İnisiyal detümesans, Yavaş detümesans ve Hızlı detümesans olmak üzere üç aşamada gelişir.

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

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

**Hızlı detümesans :** İntrakavernozal basınç hızla düşer ve veno-okluziv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis yeniden flask hale döner (32, 33).

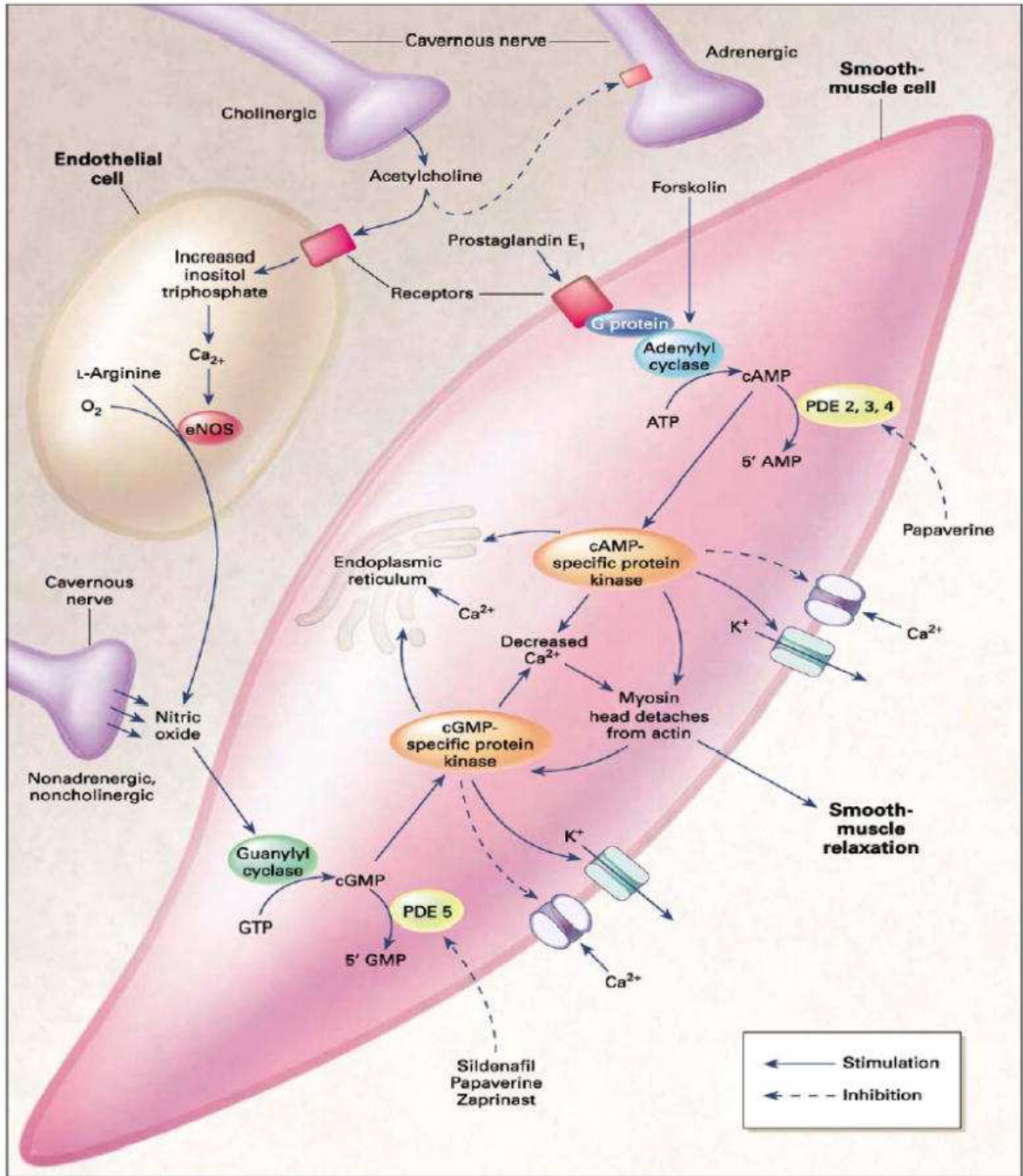
#### **2.2.2. Ereksiyonun Nörofizyolojisi**

Diensefalonda yer alan medial preoptik-anterior hipotalamik bölge ve dorsal hipotalamik bölge seksüel kontrol merkezidir (43, 44). Bu bölgeler seksüel motivasyon, davranış ve performansın ana projektıl bölgeleridir (30). Bu bölgelerden kalkan uyarı medulla spinalisteki majör periferal kontrolün yapıldığı parasempatik merkeze (S2-4 bölgesine), buradan da pudental sinir ve nevri erigentes aracılığıyla genital bölgeye ulaşır (45).

Asetilkolin, ganglionik ileti (nikotik reseptörler aracılığıyla) ve vasküler düz kas gevşemesi (muskarinik reseptörler aracılığıyla) için gereklidir (46). İnsan kavernöz düz

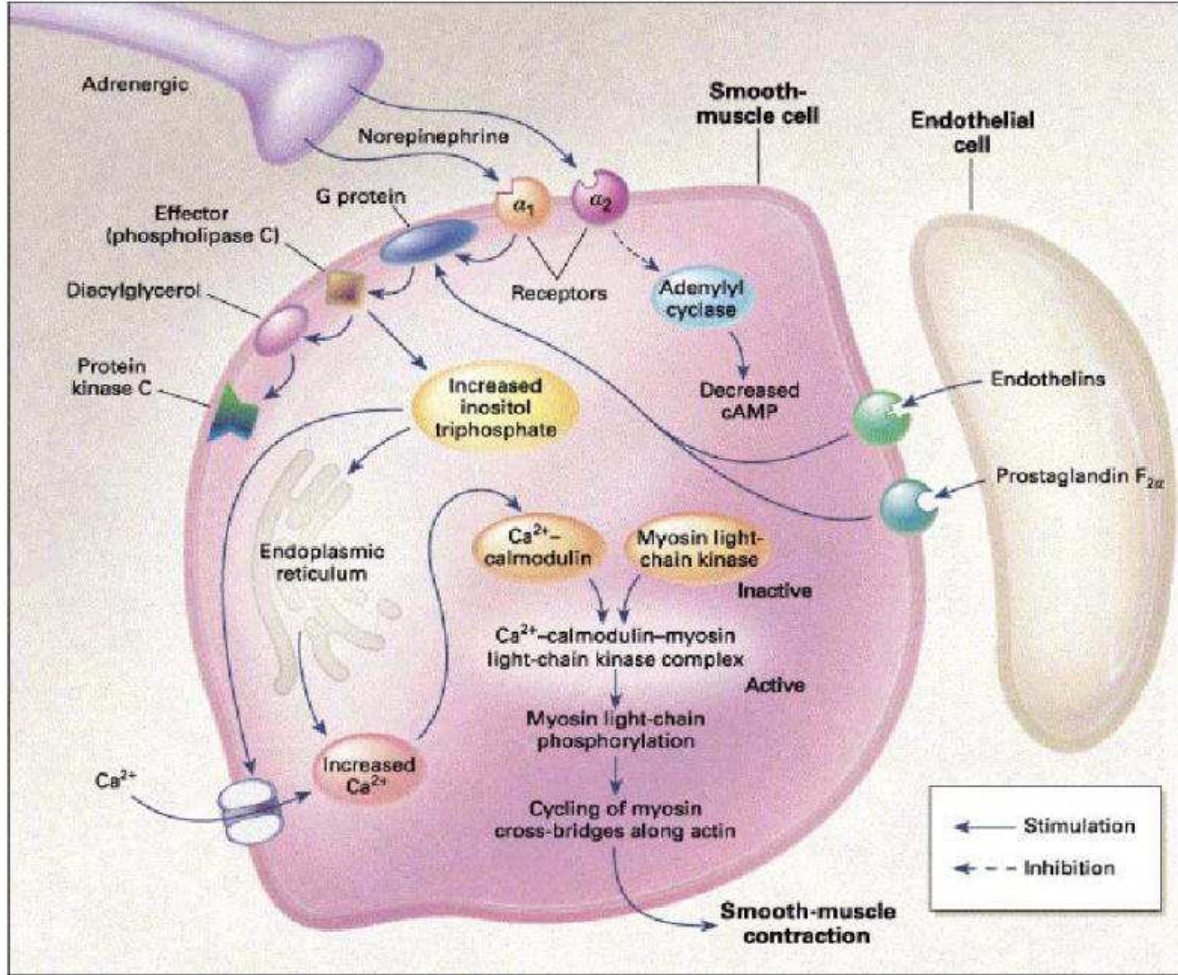
kasında ve penil arter çevresinde kolinerjik reseptörlerin varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Asetilkolin, ereksiyon sırasında endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak, dolaylı yolla da düz kasların gevşemesine yol açar (47). Nitrik oksit, vasküler endotelial hücrelerde NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (48). Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve vazodilatör intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin trifosfatı (GTP), siklik guanozin monofosfatı (cGMP) dönüştürür (49, 50). Oluşan cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır. Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E1 de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek, adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturur. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A'yi aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşer (33,51). Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernozaal düz kaslar ve intrakavernozaal damarlar gevşer. Buna bağlı olarak kavernozaal düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernozaal sinüzoidlere kan dolmaya başlar ve ereksiyon oluşur (Şekil 4).





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

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



**Şekil 5.** Penis düz kası kasılmasının moleküler mekanizması. Sempatik sinirlerden salınan norepinefrin ve endotelden salınan endotelin ve PGF<sub>2α</sub>, düz kas kasılması için gereken bir dizi yolun başlangıç basamağı olan hücre içi kalsiyumun artmasını sağlamak için, reseptörleri aktive ederler (Dean ve Lue 2005).

NO/cGMP mekanizması korpus kavernozum düz kaslarının gevşemesinde ve penil ereksiyonda major rolü oynamaktadır. cGMP'nin yıkılımını engelleyen fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü sildenafilin de klinik uygulamalarda başarıyla kullanımı bu bulguları desteklemektedir. NO aktivitesinin azaldığı durumlarda ED oluşmaktadır. Bozulmuş NO formasyonu endotel disfonksiyonu ve ED için anahtar patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır (49).

## **2.3. Erektıl Disfonksiyon**

### **2.3.1. Erektıl Disfonksiyonun Tanımı**

Erektıl disfonksiyon, cinsel aktivite için yeterli ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanmasıdır (1, 2). ED, yapı olarak iyi huylu bir rahatsızlık olmakla birlikte, fiziksel ve psikososyal sağlık üzerinde derin etkiler bırakmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (52, 53). ED erkeğin mutluluğunu, kendine saygısını, toplumsal ilişkilerini zedeleyen ve ciddi psikolojik sorunlar oluşturabilen bir patolojidir. Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunica albugineanın koordine çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir psikonörovasküler olaydır (54, 55).

### **2.3.2. Erektıl Disfonksiyona Tarihsel Yaklaşım**

Antik çağlardan beri erkeklik, "güçlü adam" sembolü olarak düşünülen tam bir ereksiyon kapasitesi ile tanımlanmıştır. Erkek seksüel disfonksiyonu, tarih boyunca kültürel, dinsel ve hukuksal sorunlarla iç içe olmuştur. Tarihte, ilk ED tanımı MÖ 2000 yıllarında Mısır papirüslerinde geçmektedir. Bu yazıtlarda ED, doğal (seksüel aktivite yeteneği olmayan erkek) ve doğüstü (seytanın büyü ve tılsımları sonucu ortaya çıkan) sebeplere bağlı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Daha sonraki dönemlerde Hipokrat, zengin İskit halkında ata binme nedeni ile erektıl disfonksiyon geliştiğini, ata binemeyen fakir halkta böyle bir yakınmanın görülmediğini yazmıştır. Aristo, penis ereksiyonunun ruhunu ve enerjisini 3 sinirin sağladığını ve ereksiyonunu penisin içine hava dolması ile gerçekleştiğini söylemiştir. Leonardo da Vinci'nin ölüm cezası nedeniyle asılan erkeklerin erekte penisleri içinde normalden fazla kan olmasını gözlemlemesi sonucunda erekte penisin hava ile dolu olma teorisi yıkılmıştır.

İlk kez 1718 yılında Dionis, penil ereksiyonun sürmesinin, içindeki kanın penisin proksimal ucundaki kasların venler üzerine bası yaparak tutulması ile mümkün olduğunu ifade etmiştir. Hammond tarafından 1883 yılında yazılan "Erkeklerde Seksüel İmpotans" adlı kitap ile cinsellik ilk kez bilimsel platformda konuşulmaya başlanmıştır (55).

### **2.3.3. Prevalans**

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

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

### **2.3.4. Eretil Disfonksiyonun sınıflaması**

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

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

Damarsal, sinirsel, hormonal veya kavernozaal anormallikler ya da lezyonlara bağlıdır. ED bulunan erkeklerin ortalama %78'inde psikojenik faktörlerle birlikte veya tek başına organik faktörler mevcuttur (32). Organik ED travma öyküsü yoksa, genellikle ilerleyen yaşa ve değişik hastalıklara bağlı olarak damar yatağının fonksiyonlarının bozulmasına bağlıdır (1, 4).

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

Fiziksel bir hasar olmadan erektil mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağlıdır. Geçmişte ED şikayetleri ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunda, psikojenik faktörlerin ED nedeni olduğu düşünölmekteydi. Ancak, tanısal yöntemlerin gelişmesi ile birlikte hastaların yalnızca %10-30'unda nedenin psikojenik olduğu saptanmıştır (1, 32). Psikojenik ED, daha çok genç hastalarda izlenmektedir. Etkilenen hastaların ancak %10'u 50 yaşın üzerindedir. Psikojenik ED nedenleri arasında şunlar sıralanabilir: Performans anksiyetesi, başarısızlığı bekleme, eşler arasında çekiciliğin kaybı, eşler arasında iletişim bozukluğu, yetersiz cinsel bilgi (32).

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

Bazı hastalarda organik ve psikojenik ED birarada bulunur. Burada etken, kronik hastalıkların hem organik ED'ye neden olurken hem de hastalığın kendisinin ve eşlik eden ED'nin hastaya getirdiği anksiyete ve ruhsal çöküntüdür (32).

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

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

### **2.3.5.1. Yaşlanma**

Gelişmiş toplumlarda yaşam süresinin belirgin uzaması doğal olarak ED'nin görülme sıklığını da yükseltmektedir. ED prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ancak yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir (60). Sinir sisteminin doğal seyir nedeniyle yaşlanması bu kişilerde kimyasal ve fonksiyonel değişmelere sebep olmaktadır (61). Ayrıca yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fiziksel problemler de kişinin cinsel aktivitesi üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Massachusetts erkek yaşlanma çalışmasında 40 yaş grubundaki kişilerde komplet ED oranı %5,1 iken 70 yaşındaki kişilerde bu oran %15 olarak bildirilmiştir (62).

### **2.3.5.2. Kronik Hastalıklar**

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

### **2.3.5.3. Kronik Hipertansiyon**

Gerek hipertansiyonda oluşan patofizyolojik değişikliklerin, gerekse tedavi amacıyla alınan antihipertansiflerin çeşitli mekanizmalarla hastanın erektil fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların, libido azalması, prolaktin yükselmesi veya santral sinir sistemi depresyonu yaparak ED'ye yol açtıkları düşünülmektedir (32).

### **2.3.5.4. Diyabetes Mellitus**

Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda ED oranı %35-75 arasında bildirilmektedir (58, 62-66). Etiyolojisi multi-faktöriyeldir (58, 63, 65, 67). Damarsal, nörolojik ve farmakolojik faktörler ED oluşmasına neden olabilir (66). ED olan hastalarda ED'si olmayanlara göre periferik nöropati, mikroangiopati ve arteriyel yetmezlik insidansı daha yüksektir (63, 69).



Ayrıca diyabetik hastalarda hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi ED' ye sebep olabilecek birçok eşlik eden hastalık daha sık görülür (66).

Diyabetik erkek hastalarda ED'nin patofizyolojisinde penil otonomik nöropatinin rolü olduğu birçok indirekt klinik gözlem ve laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir. Diyabetik erkeklerde periferik nöropati varsa sıklıkla ED gözlenir (63). DM olup periferik nöropatisi olan erkeklerde, periferik nöropatisi olmayan diyabetli erkeklere göre ED insidansı önemli ölçüde yüksektir (66, 68). Bununla beraber, ED otonomik nöropatinin en sık karşılaşılan belirtilerinden biridir. Prospektif çalışmalar ED'nin gelişiminde nöropatinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (63).

DM, kan şekerinin regülasyonuna ve süresine bağlı olarak artmış mikro ve makroanjyopati ile birlikte. DM ve sigara içimi, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi major aterosklerotik risk faktörlerinin birlikteliği bulunabilir ve endotel fonksiyonlarında değişikliklere neden olurlar (6, 11, 69-74). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu, non-diyabetik bireylere göre daha sık ve daha erken dönemde görülmektedir. Komplike olmamış diyabetik hastalarda, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda bile endotel bağımlı damar genişlemesinin bozulduğu gösterilmiştir (74, 75 ).

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

Bu gruptaki hastalarda ED oranı % 40-60 olarak bildirilmiştir. ED, diyaliz öncesi veya diyaliz başladıktan sonraki dönemde ortaya çıkabilir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliği bu hastalarda etken olarak düşünülmektedir (76).

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

Serebrovasküler olaylar, beyin ve spinal kord tümörleri, epilepsi, multipl skleroz, parkinson gibi hastalıklarda sıklıkla ED görülmektedir. Serebrovasküler olaylar sonrası %86, multiple sklerozlu hastalarda %71 oranında ED görüldüğü bildirilmiştir (32).

### **2.3.5.7. Hormonal Nedenler**

Tüm organik ED olguları içinde endokrinolojik nedenler %3-6'lık kısmı oluşturmaktadır (77). Hipertiroidizm, artmış prolaktin seviyesi ve hızlanan ateroskleroz da sekonder hipogonadizme neden olur. Hipogonadizm, yaklaşık %10 erkekte ED'ye sebep olmaktadır (32).

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

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda ED oranı %50 olarak bildirilmektedir (78). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bildirilen oran ise %30'dur (79). Ayrıca beslenme bozukluğuna yol açan hastalıklar, lösemi, anemi ve diğer kronik hastalık süreçlerinde de ED görülebilmektedir.

### **2.3.5.9. Travma**

Şiddetli pelvik travma geçiren erkeklerde, ED gelişme riski yüksektir. (80). Prostatik üretra rüptür onarımlarını takiben %54 oranında ED görülmektedir (32).

### **2.3.5.10. Cerrahi Girişimler**

Sinir sisteminde yaralanmaya yol açan ya da penisin kan akımını engelleyen cerrahi yaklaşımlar iatrojenik ED'ye sebep olurlar. Suprasakral spinal kord yaralanmalarında %5-8 oranında, sakral veya infrasakral lezyonlarda ise %60-80 oranında ED görülür (81). Aorta-femoral by-pass sonrası %30'lara varan oranlarda ED olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (32). Sinir koruyucu radikal prostatektomilerden sonra %15-57 ve sinir korunmayanlarda %74 oranında ED bildirilmiştir (82, 83). Transüretal prostat rezeksiyonu sonrası %4-12 ve internal üretrotomi sonrası %2 hastada ED geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (32, 84).

### **2.3.5.11. İlaçlar**

İlaçlara bağlı ED insidansı %25 civarındadır. ED'ye neden olduğu bilinen ilaçlar arasında



antihipertansifler, diüretikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, hormonal ilaçlar, H2 antagonistleri bulunmaktadır (4, 32).

#### **2.3.5.12. Sigara**

Sigara kullanımı ED için bir risk oluşturmaktadır. Sigara içme, endotelde oluşturduğu hasar nedeniyle düz kas relaksasyonunu inhibe etmektedir. ED, sigara içenlerde 2 kat daha fazla görülmektedir. Daha önce sigara içip bırakmış kişilerde ED prevalansı hiç sigara içmemiş olanlara yakındır ve sigaranın bırakılması ile ED gerilemektedir (72).

#### **2.3.5.13. Alkol**

Kullanım süresi ve miktarı ile değişmekle beraber uzun süreli kullanımı intrapenil sinir iletimi mekanizmasına zarar verdiği düşünülmektedir. Ayrıca alkol tüketimi sonucunda karaciğer yetmezliğine ikincil olarak artan östrojen düzeyi de ED riskini artırır (32).

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

Eretil fizyoloji ve ED patogenezi üzerine yapılan araştırmalar, ED'nin öncelikle damarsal orijinli bir hastalık olduğunu kanıtlamaktadır. ED insidansı DM, kalp-damar hastalıkları ve hiperkolesterolemide belirgin olarak artmaktadır (12, 85). Bu hasta gruplarında endotelin fonksiyonel bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan endotelial disfonksiyon, ED oluşumunda önemli rol oynamaktadır (86). Penil ereksiyon bir seri olay zinciri neticesinde oluşur. Seksüel stimülasyon sonrası parasempatik sistem aktive olur, periferik vasküler rezistans düşer, kavernozaal arterler ve kavernozaal sinüsler genişler, kan akışı artar ve kavernozaal sinüsler kan ile dolar, korpus kavernozaum içindeki basınç artarak penil ereksiyon gerçekleşir (33). Bu olaylar nitrik oksit (NO)- siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı aracılığıyla olmaktadır (87). Penil ereksiyonda rol alan NO'nin 2 ana kaynağı bulunmaktadır; birincisi nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir sistemi, ikincisi penil arterler ve kavernozaal sinüsleri döşeyen endotel hücreleridir (49, 88, 89). NO düz kas hücreleri içine diffüze olur, guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin trifosfattan (GTP) cGMP oluşumunu artırır (89, 90). cGMP arteriyel

ve kavernozaal düz kas hücrelerinde cGMP-spesifik protein kinazlar aracılığıyla hücre içinde kalsiyumu azaltır ve düz kas hücresi gevşer. Kavernozaal sinüsler kan ile dolar ve penil ereksiyon gerçekleşir. cGMP, fosfodiesteraz (PDE) enzimi tarafından yıkılır, korpus kavernozaum içinde fosfodiesteraz-5 (PDE-5) izoformu bu olaydan sorumludur (33, 91). Farmakolojik PDE-5 inhibitörleri cGMP yıkılımını azaltarak penil ereksiyonu arttırır.

Aynı NO- cGMP yolağı sistemik, koroner ve pulmoner arterlerin gevşemesinde de kritik öneme sahiptir (91). NO'nun vazodilatasyon fonksiyonu dışında arteryel endotel hücresi üzerinde bir çok antiaterojenik fonksiyonları bulunmaktadır. NO vasküler lökosit adezyonunu, proinflamatuvar sitokin, kemokin ve lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. NO vasküler düz kas hücresinin proliferasyonunu inhibe eder ve intravasküler trombozu önler (92, 97). Endotel kaynaklı NO'nun biyolojik aktivitesinin kaybı neticesinde vazokonstriksiyon, trombozis, inflamasyon ve damar duvarında hücresele proliferasyon oluşur. NO kaybı ve endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde primer role sahiptir. Aterosklerozun en erken dönemlerinde NO kaybı izlenir. Bununla birlikte NO kaybı bilinen aterojenik risk faktörleri olan dislipidemi, HT, DM, sigara kullanımı, yaş ve aile hikayesi ile yakından ilişkilidir (92, 97). NO kaybı en çok hemodinamik değışkenliğin fazla olduğı yerlerden başlar; penil vasküler yatak ve kavernozaal sinüsler buna en güzel örnektir.

NO kaybı ateroskleroz ve aterosklerotik risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Birçok çalışmada endotel disfonksiyonunun aterosklerozun klinik komplikasyonlarını öngördüğü saptanmıştır. Koroner ve periferik arterlerde NO aracılı endotelial fonksiyonların değıerlendirildiğı çalışmalarda endotel fonksiyonlarının kötü olduğı gruplarda, endotel fonksiyonlarının korunduğı gruplara göre kardiyovasküler olayların sıklığının arttığı izlenmiştir (92, 97). Endotel bilinen ve bilinmeyen ateroskleroz risk faktörlerinin hedefidir ve risk faktörlerinin barometresi olarak görev yapar (93).

Obesite, anormal yağ oranı nedeniyle vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır. Obesitenin kalp damar hastalıkları ve ED ile ilişkisi birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Ek olarak bel çevresi ile ifade edilen abdominal obezitenin endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (98).

Eretil disfonksiyonun, KAH kliniğı oluşmadan, kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileriyle ortaya çıkan bir klinik belirteç ya da 'uyarı işareti' olduğı biriken kanıtlarla söylenebilir. Örnek olarak, koroner baypas operasyonuna giden erkeklerin %57'sinde ve akut miyokard infarktüsü geçiren erkeklerin %64'ünde daha önceden bir süre ED bulunduğı

gösterilmiştir (94-96). NO kaybı neticesinde ilk ortaya çıkacak tablo erektil disfonksiyonun gelişmesi olmaktadır, çünkü ereksiyon esnasında penil arterlerde ve kavernoza sinüslerde fazla miktarda genişleme olmaktadır, yaklaşık %80 oranında olan bu genişlemeden NO sorumludur ve NO kaybı neticesinde bu genişleme azalarak ED gelişmektedir. Bu nedenle ED, endotel disfonksiyonunun neticesinde gelişir ve ateroskleroz ve onun komplikasyonlarının hassas bir habercisidir.

### **2.3.7. Eretil Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri**

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

#### **2.3.7.1. Temel Değerlendirme**

##### **a) Öykü**

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

İIEF, ED'nin tanı ve tedavi sonuçlarının klinik değerlendirilmesinde kısa, güvenilir, çok boyutlu, hastanın kendi kendine uygulayabildiği bir ölçü modelidir (99). On beş sorudan oluşan İIEF, cinsel işlevin beş alanını değerlendirmektedir. Bunlar erektil fonksiyon (6 soru),

orgazmik fonksiyon (2 soru), cinsel istek (2 soru), cinsel ilişki tatmini (3 soru), ve genel tatmindir (2 soru)(Tablo 2).

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

<p>1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu?</p> <p>5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)</p> <p>4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)</p> <p>3 Bazen (yaklaşık yarısında)</p> <p>2 Nadiren (yarısından çok daha azında)</p> <p>1 Hiç ya da hemen hemen hiç</p> <p>0 Cinsel faaliyet olmadı</p>
<p>2. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?</p> <p>5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)</p> <p>4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)</p> <p>3 Bazen (yaklaşık yarısında)</p> <p>2 Nadiren (yarısından çok daha azında)</p> <p>1 Hiç ya da hemen hemen hiç</p> <p>0 Cinsel uyarılma olmadı</p>
<p>3. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?</p> <p>5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)</p> <p>4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)</p> <p>3 Bazen (yaklaşık yarısında)</p> <p>2 Nadiren (yarısından çok daha azında)</p> <p>1 Hiç ya da hemen hemen hiç</p> <p>0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım</p>

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

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

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

5 Aşırı zorlandım

4 Çok zorlandım

3 Zorlandım

2 Biraz zorlandım

1 Hiç zorlanmadım

0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

6. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

5 Tam

4 Tama yakın

3 Orta derecede

2 Az

1 Çok az

**-Cinsel ilişki:** Eşin haznesine giriş (duhul)

**-Cinsel faaliyet:** Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler

**-Cinsel uyarılma:** Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar

Skorlama sonucunda toplam skoru 25'in altında olan hastalar ED kabul edilir. 26 - 30 arası puanlar normal erektil fonksiyon olarak kabul edilir. IIEF skoruna göre ED derecelendirilmesi yapılır (Tablo 3).

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

<b>Erektil Disfonksiyonun Derecesi</b>	<b>IIEF Skoru</b>
Hafif	22 – 25
Hafif – Orta	17 – 21
Orta	11 – 16
Ağır	1 – 10

#### **b) Fizik Muayene**

ED yakınmalı hastada spesifik ürogenital muayene öncesi genel sistemlerin muayenesinin yapılması önemlidir. ED yakınması ciddi kardiyovasküler patolojilerin ilk bulgusu olabileceğinden tansiyon ölçülmesi, kalp seslerinin dinlenmesi, periferik pulsasyonların tespiti ED muayenesinin parçası olmalıdır. Sekonder seks karakterleri, sakal ve vücut kıllanmasına bakılması, hormonal durum hakkında bilgi verir. Penis muayenesinde, konjenital anomaliler, erektil deformite, penis yapısı, Peyronie plağı ve olası tümöral oluşumlara dikkat edilmelidir. Penis cildi ve glans penis duyusunda hassasiyet bozukluğu periferik nöropati bulgusu olabilir. Testis muayenesi ile androjenik aktivite hakkında fikir edinilebilir. Rektal tuşe ve prostat muayenesi yapılmalıdır. BPH bulgularının ED riskini arttırdığı bildirilmiştir (100).

#### **c) Labaratuvar Tetkikleri**

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

### 2.3.7.2. Özel Tanısal Testler

#### a) Noktürnal Penil Tümesans(NPT) Testi

1960'lı yıllarda noktürnal ereksiyon ve erektil fonksiyon arasındaki ilişkinin gösterilmesini takiben NPT testi önem kazanmıştır (101). Organik ve psikojenik ED ayrımında NPT testinin kullanılabilceği bildirilmiştir (102). Pul testi, Snap-Gauge testi ve Rigiscan monitörü gibi yöntemler kullanılmıştır.

Günümüzde hem penis çevresini hem de ereksiyonun rijiditesini yüzde cinsinden ölçen ve kaydı penisin kök ve uç kısmında ayrı ayrı yapan Rigiscan aleti ile kayıt yapılmaktadır. Veriler bilgisayar tarafından işlenmekte ve gece ereksiyonlarının süresi, rijiditesi ve penis çap değışikliğı ayrı ayrı grafik ve sayısal olarak elde edilmektedir. Rigiscan ile normal ereksiyon tanımı, penis çevresinin kök kısmında >3 cm, uç kısmında >2 cm olması, rijiditenin > %70 olması ve ereksiyon süresinin > 10 dk sürmesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu değerler standart olarak kabul edilmiş değildir. Daha düşük değerleri normal olarak kabul eden merkezlerde mevcuttur (103). NPT değerleri, vasküler nedenli organik ED'li kişilerde genellikle düşük olarak bulunmaktadır, ancak arteryel ve veno-oklüzif disfonksiyon ayrımını yapmada yeterli olamamaktadır. Psikojenik ED hastalarında noktürnal ereksiyonların normal değerlerde olması beklenir. Bu grup hastaların değerlendirilmesinde NPT'nin, penil doppler US ile karşılaştırıldığında daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (104). Bir diğer organik ED nedeni olan Nörojenik ED'li hastaların NPT ile değerlendirilmesi her zaman doğru sonuç vermemektedir. Bir çalışmada multipl sklerozlu 26 hastanın %42'sinde normal NPT değerleri tespit edilmiştir (105). Negatif NPT vakalarında kişinin REM uykusuna girmemiş olması ve bu nedenle rijidite/tümesans saptanmama olasılığı dikkate alınarak testi tekrarlamak gerekir. Günümüzde hiçbir tanı yöntemi organik-psikojenik ED ayrımını kesin olarak yapamamaktadır. NPT de bu konuda yardımcı bir test olarak değerlendirilmelidir.

#### b) İntrakavernöz Enjeksiyon Testi

İntrakavernöz enjeksiyon testi vasküler durum hakkında sınırlı bilgi verir. İntrakavernöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde görülen ve 30 dakika süren rijit bir erektil cevap pozitif bir test olarak tanımlanır.

### c) Penil Doppler Ultrasonografi

ED tanısında sık uygulanan minimal invaziv tetkiklerden biridir. Penis vasküler yapısı hakkında bilgi edinmek için başvurulur. 1985 de Tom F. Lue tarafından dupleks doppler US kullanımının önerilmesinden sonra kullanımı çok yaygınlaşmış minimal invaziv bir inceleme yöntemidir. US ile penis kavernoöz doku ve tunika albuginea yapısı hakkında bilgi edinilmekte, penil damar kan akım hızları ise doppler ölçümü ile yapılmaktadır. İnceleme hastanın konsantrasyonunu sağlamasını kolaylaştırmak için izole, sessiz ve yarı karanlık odalarda yapılmalıdır. Kan akımının doğru değerlendirilebilmesi için kavernoöz düz kasın ereksiyonda olduğu gibi gevşemesini sağlamak amacıyla, papaverin ve PGE-1 gibi ilaçlar intrakavernozal olarak uygulanır. İlk ölçümler intrakavernöz ilaç kullanımından önce yapılarak kaydedilir. Daha sonra ilacın verilmesini takiben 5. , 10. ve 20. dakikalarda kavernoöz arterden spektral akım örneklemeleri yapılır. Elde edilen spektral akım dalga formları üzerinden pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeks ( $RI = \frac{PSH - EDH}{PSH}$ ) değerleri ölçülür. Normal değerler çok kesin olmamakla birlikte, genel olarak kavernoöz düz kas gevşemesi sağlandıktan sonra 5 dakikadan uzun süreyle PSV nin  $>35$  cm/sn ve EDV nin  $<5$  cm/sn olması beklenmektedir (107). Arteriyel yetmezlik için  $PSH < 35$  cm/s, kavernoöz venookluziv yetmezlik için  $PSH \geq 35$  cm/s,  $EDH \geq 5$  cm/s ve  $RI < 0.9$ ; kombine yetmezlik için  $PSH < 35$  cm/s,  $EDH \geq 5$  cm/s ve  $RI < 0.9$  olarak belirlenmiştir (62).

### d) Arteriografi ve Dinamik İnfüzyon Kavernozetometri veya Kavernozetografi

Sadece vasküler rekonstrüktif cerrahi için potansiyel aday olarak düşünülen hastalar için arteriografi ve dinamik infüzyon kavernozetometri veya kavernozetografi (DICC) uygulanmalıdır.

### e) Psikiyatrik Değerlendirme

Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar özellikle ED konusuyla ilgili bir psikiyatriste gönderilmelidir. Uzun dönem devam eden primer ED'li genç hastalar ( $< 40$  yaş) için herhangi bir organik değerlendirmeye geçmeden önce yapılacak psikiyatrik değerlendirme yardımcı olabilir.



## **f) Penil Anormallikler**

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

### **2.3.8. Eretil Disfonksiyonun Tedavisi**

Eretil disfonksiyonda en iyi tedavi seçeneği değerlendirmesi, en az invaziv olandan başlanıp daha invaziv olan tedavi seçeneklerine doğru ilerlenilerek, basamaklı olmalıdır. ED tedavisi 4 kategoride ele alınabilir. 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 intrüretral ilaç uygulamalarını içerir. Üçüncü basamak ED tedavisi ise, penil revaskülarizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi daha invaziv yöntemlerden oluşmaktadır. ED'nin geriye döndürülebilir nedenlerinin modifikasyonu da önemlidir. ED bulunan hastaların çoğunda gözlenen sigara içiminin bırakılması önerilmelidir. Beraberinde sıkça gözlenen diyabet ve hipertansiyon gibi durumlarda, hastalığın tedavi ile kontrol altında tutulması gerekir. ED'a neden olabilecek ilaç kullanımını mevcutsa tedavinin tekrar değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Hiperkolesterolemi gibi lipid metabolizması bozuklukları tedavi edilmeli, obez hastalara kilo kaybı ve fizik egzersiz önerilmelidir.

#### **2.3.8.1. Psikoseksüel Danışmanlık**

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

Psikoseksüel danışmanlık, tekniğe bağlı problemlerde, eşlerden biri veya her ikisinde gerçekçi olmayan beklentilerin bulunduğu durumlarda en etkili olmaktadır. En sık kullanılan

yaklaşım Masters ve Johnson tarafından 1970’de tanımlanan programdır. Bu yaklaşımda; problemi anlamak, cinsel davranışın tekrar öğrenilmesini sağlamak, anksiyeteyi ortadan kaldırmak ve iletişim becerilerini öğretmek amaçlanmaktadır.

Psikoseksüel danışmanlık, yararlı olabilmekle beraber sonuçları değerlendirebilecek çok az randomize çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle bu tedaviyi destekleyecek kanıtlar çok azdır. ED için medikal tedavi ile birlikte kullanılabilir.

### 2.3.8.2. Medikal tedaviler

#### a) Oral ajanlar

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

**$\alpha$ -adrenoseptör antagonistleri: Yohimbin,** periferik ve santral etkili bir  $\alpha$ -adrenoseptör antagonistidir.  $\alpha$ 2-presinaptik reseptörlerin, kavernozaal arterleri innerve eden, nonadrenerjiknonkolinerjik (NANC) nitreerjik sinirlerde lokalize olabileceği öne sürülmektedir. Bu reseptörlerin blokajı korporal vazodilatasyonu arttırarak ereksiyonları geliştirebilmektedir. Ancak eldeki veriler organik ED’de yohimbinin plaseboya göre daha yararlı olduğunu göstermemektedir. Buna karşın, bazı küçük çalışmalarda psikojenik veya erken arteriyojenik ED’lu hastalarda bir miktar etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (108).

**Fentolamin,** bir  $\alpha$ 1- adrenoseptör blokeridir.  $\alpha$ 1- adrenoseptör antagonistleri güçlü vazodilatatörlerdir ve erektil yanıtı arttırmaları beklenebilir. Klinik denemeler bunun ED için etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Etki süresi daha kısa olan bukkal bir preparat %30-40 başarı ile kullanılmıştır. Ancak güvenlik ile ilgili endişeler, yönetim organları tarafından onaylanmasını önlemektedir (109).

**Dopamin agonistleri: Apomorfin,** bir D2 dopamin reseptör agonistidir. Erektile yanıtı ortaya çıkarmakta önemli olduğu bilinen paraventriküler nükleusta dopaminerjik yolların bulunması, dopamin agonistlerinin ED’da kullanımını mantıklı hale getirmektedir. Psikojenik ED’li

erkeklerde subkutan enjeksiyon sonrası % 60 yanıt oranı gözlenmiştir. Transbukkal apomorfının de etkili olduğu gösterilmiştir. % 70 başarı oranının yanında, bu hastalarda cinsel istekte artışta gözlenmiştir. Apomorfin ile ilgili çekince, esneme, bulantı-kusma ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkilerinin olmasıdır (110).

**Serotonin agonistleri: Trazodon,** hem santral etkili Serotonin agonisti hem de periferik sempatolitik bir ajandır. Yapılan çalışmalar ED’da bir miktar etkisinin olduğunu göstermektedir. Literatürde etkinliği konusunda karşıt görüşler mevcuttur. Yan etkileri arasında sersemlik, hipotansiyon ve bulantı-kusma bulunmaktadır (109).

**Fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) inhibitörleri:** Erektile disfonksiyon (ED) tedavisinde son 20 yıl içerisinde önemli gelişmeler olmuştur. 80’li yıllarda intrakavernozal tedaviler yaygın olarak kullanılırken, 90’lı yılların ilk yarısında intraüretral uygulamalar geliştirilmiştir. Ancak gerek uygulamalardan kaynaklanan komplikasyonların fazlalığı, gerekse tedaviden beklenen faydanın istenilen düzeye ulaşmaması yeni tedavi arayışlarının devam etmesine neden olmuştur. Bu gelişmelerin sonucu olarak, 90’lı yılların sonuna doğru ED tedavisinde yeni bir alternatif olarak oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir (111, 112). Oral yolla kullanılabilen PDE5 inhibitörleri, sağladıkları yüksek klinik başarı ve hasta memnuniyetleri ile ED’li erkeklerin tedavisinde devrim yapmıştır.

Fosfodiesterazlar (PDE) siklik adenozin monofosfat (cAMP) veya siklik guanozin monofosfat (cGMP) fosfodiesteraz bağlarını hidrolize ederek hücrelerde ikincil mesajcı aktivitesinin sonlanmasını katalizleyen 11 farklı aileyi kapsamaktadırlar. PDE inhibitörleri ise hücre içinde cAMP, cGMP veya her ikisinin düzeylerinde artışa neden olurlar. PDE’lerin doku dağılımları ve cAMP-cGMP’ye etkileri farklılık gösterir. PDE5 penis korpus kavernozum düz kasında yoğun olarak bulunan ve düşük cGMP konsantrasyonlarında hidrolizasyon yapan bir enzimdir. Kavernoza dokuda NO aracılığı ile cGMP yapımını sağlayan guanilat siklaz enzimi aktive edilir. Bu sayede artan cGMP etkisi ile penil damarlarda düz kas gevşemesi olur (vazodilatasyon ) ve penisin trabeküler kan boşluklarına kan akımı atarak ereksiyon gerçekleşir. cGMP’nin inaktif GMP’ye dönüşümü PDE5 aracılığı ile sağlanır. PDE5 inhibitörleri cGMP yıkımını engelleyerek hücre içi cGMP yoğunluğunu artırır ve ereksiyonun devamını sağlarlar (113). Günümüzde klinik kullanımda 4 farklı PDE5 inhibitörü bulunmaktadır. İlk olarak 1998 yılında sildenafil ( Viagra®, Pfizer) kullanıma

girmiştir. Ardından 2003 Ağustos ayında vardenafil ( Levitra®, Bayer/Glaxo Smith Klein ), Kasım 2003’de tadalafil ( Cialis®, Lilly/ICOS ) ve son olarak Mayıs 2011’de udenafil (Dong-A Pharma) klinik kullanıma girmiştir. İlk 3 ilaç FDA onayı almıştır (114). Udenafil ise FDA onayı alma aşamasındadır. Bütün PDE5 inhibitörleri karaciğerde metabolize olmakta, daha çok feçes yoluyla olmak üzere feçes ve idrarla atılmaktadırlar. Farmakokinetik etkileri bakımından karşılaştırıldıklarında en önemli fark T1/2’nin sildenafil ve vardenafilde 3-5 saat, udenafilde 11-13 saat ve tadalafilde 17.5 saat olması ve etki sürelerinin sildenafil ve vardenafilde 12 saat, udenafilde 24 saat ve tadalafilde 36 saate kadar uzamasıdır. Etki başlangıç süresi, vardenafilde 20-30 dakika ile sildenafil (30-60 dk), udenafil (60dk) ve tadalafil (16-45 dk ) göre biraz daha kısadır (115, 116, 117).

Sildenafil’in klinik kullanıma giren ilk ilaç olması nedeni ile sildenafil ile yapılmış oldukça fazla sayıda çalışma ve klinik veri mevcuttur. Etyoloji dikkate alınmaksızın yapılan çalışmalarda sildenafil’in klinik başarısı %50-85 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, IIEF domain skorunda ortalama 10.6 puanlık artış ve başarılı cinsel ilişki oranında %12’den %69’a yükselme ortaya konulmuştur (118). Vardenafil ve tadalafil üzerine yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda Sildenafil’e benzer oranlarda klinik başarı bildirilmiştir (119). DM’li hastalarda oral Sildenafil ile %53-65 oranlarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (120, 121). Daha önce 100 mg Sildenafil tedavisine cevap alınamayan DM’li hastalarda 20 mg Vardenafil kullanımı ile %54 oranında cinsel ilişki için yeterli ereksiyon elde edilmiştir (122). Tadalafil’in diyabetik ED hastalarındaki etkinliğini araştıran çalışmalarda benzer başarı oranları bildirilmiştir (123).

PDE 5 inhibitörleri kullanımında ateş basması, baş ağrısı, nasal konjesyon, sırt ağrısı, renkli görmede geçici bozukluk ve dispeptik yakınmalar gibi yan etkiler görülebilir. Bu ilaçların herhangi bir formdaki organik nitratla, herhangi bir zamanda beraber kullanımları kontrendikedir. Nitratlarla beraber kullanım belirgin hipotansiyon ve kardiyak arrest riskine yol açmaktadır.

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

## **b) İntraüretral tedaviler**

Korpus spongiosum ile korpus kavernozum arasında bağlantı olduğunun ortaya çıkmasından (124). Daha sonra, bu vasküler bağlantılar ile ilacın üretradan kavernoza boşluklara geçebileceği gösterilmiştir. MUSE ( Medicated urethral system for erection -Ereksiyon için ilaçlı üretral taşıma sistemi ), uzunluğu 3.5 cm ve çapı 3.2 mm olan içi boş bir gövdeden oluşan bir poliprolen aplikatörden oluşmaktadır. Uç kısmı 1000 mg kadar olan dozlarda ( 125, 250, 500 ve 1000 mg.lik) Prostoglandin E1 (PGE1-Alprostadil) den oluşan katı bir pellet içermektedir. Uygulama öncesinde, hasta idrarını yapar. Çünkü pellet idrarla temas ettiğinde eriyerek şekilde geliştirilmiştir. Penis vertikal olarak tutularak, aplikatör üretraya sokulur ve aplikatördaki düğmeye basılarak ilacın dağılması sağlanır. Penise yapılacak birkaç dakikalık masajla ilacın dağılması ve emilmesi sağlanır. 5-10 dk içinde ereksiyon gerçekleşmekte ve yaklaşık olarak 30-60 dk sürmektedir. Toplam 1511 erkeğin katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada %64.9 oranında başarı tespit edilmiştir. Ancak diğer çalışmalarda daha düşük başarı elde edilmiş ve hastalar daha çok oral ajanları kullanmayı tercih etmişlerdir (125). İntraüretral yolla ED tedavisinde kullanılmak üzere, PGE1 ile Prazosin kombinasyonu, PGE1 analogu olan Misoprostol ve yeni NO vericileri ( diazenyumdiolat sınıfı ilaçlar) üzerinde çalışmalar sürmektedir. Yan etkiler çok azdır, üretral ağrı ve nadiren kanama olabilmektedir. Çok az olguda priapizme yol açan uzamış yanıt gözlenmiştir.

## **c) İntrakavernoza enjeksiyon tedavileri**

İntrakavernoza farmakoterapi, 80'li yıllarda papaverin ve fenoksibenzamin gibi ajanların intrakavernoza enjeksiyonu ile popülerite kazanmış (126, 127) ve ED için cerrahi olmayan etkili ve geniş oranda kullanılan ilk tedavinin oluşturulmasına yol açmıştır. Papaverin (selektif olmayan PDE inhibitörü) ve Fentolamin ( $\alpha$ -1 adrenoseptör blokeri) başlangıçta tek başına yada kombinasyon olarak kullanılmışlardır. Ancak, priapizme ve intrakavernöz düz kaslarda iskemik hasara neden olan uzamış yanıt görülmesi nadir değildir. PGE-1'in (Alprostadil), FDA tarafından intrakavernoza kullanım için onaylanması papaverine alternatif olarak geniş oranda kullanılmasını sağlamıştır. PGE-1'in etkinliği papaverine benzer ancak uzamış yanıt çok daha azdır. Ayrıca, PGE-1 ile intrakavernöz fibrozise daha az eğilim gözlenmektedir. Ancak, PGE-1'in dezavantajı, hastaların çoğunun enjeksiyon sonrası prostoglandinlerle

indüklenen intrakorporal ağrı reseptörleri nedeni ile oluşan ağrıdan yakınmalarıdır. İlaç korpus kavernozumlarından birinin içine self-enjeksiyon ile yapılır. Aseptik şartlar altında penisin proksimal yarısına, dorsolateral bölgeden yapılan enjeksiyon en uygun yöntemdir. Korpus kavernozumları arasındaki septum inkomplet olduğundan ilaç diğer tarafa da geçer. İntrakavernozal yolla diğer vazodilatör ajanlarda kullanılmaktadır. VİP, NO ve PGE-1, fenoksibenzamin, papaverin kombinasyonları da kullanılmaktadır. Ortalama başarı oranları % 65 dir. İntrakavernozal farmakoterapinin başlıca komplikasyonları; priapizm, ağrılı ereksiyon, ereksiyon deformitelerine neden olabilen hematoma oluşumu ve erektil dokuda fibrozistir. Hastalara tedaviye başlamadan önce sakıncaları anlatılmalı ve ereksiyonun 4 saatten fazla sürmesi durumunda yapılması gerekenler hakkında yazılı bilgi formları verilmelidir (128).

#### **2.3.8.3. Vakum cihazları**

Vakum sistemleri; saydam bir silindir, negatif basınç oluşturmaya yarayan bir pompa ve konstriktor halkadan oluşmaktadır. ED için vakum cihazlarının kullanımının altında yatan temel kural, vakumun emici etkisi ile arteriyel doluluk ve korpuslarda depolanmayı sağlamaktır. Rijiditenin devam ettirilmesi bir sıkıcı halka ile sağlanır. Uygulama sırasında penis silindirin içine yerleştirilir, ardından elle veya elektriksel sistemle silindirin içerisinde negatif basınç oluşturulur. Ereksiyon sağlandıktan sonra sıkıcı halka penis radiksine yerleştirilir. Yöntem invaziv olmayıp, cihaz ucuzdur ve diğer medikal tedavi yöntemleri ile beraber kullanılabilir. Yan etkiler olan peteşiyel kanamalar ve ekimoz nadiren görülür. Dezavantajı, hastaların yöntemi doğal bulmamaları, penis distalinde soğukluk ve ejakulasyon sırasında sıkıcı halkanın neden olduğu rahatsızlıktır. Tatminkar ereksiyon sağlama oranları % 60-94 arasında bildirilmiştir (129, 130).

#### **2.3.8.4. Cerrahi Tedaviler**

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

### **a) Venöz Kaçağın Düzeltilmesi**

ED nedenlerinden olan venöz kaçağın, derin dorsal venin ligasyonu ile tedavi edilmesidir. Ancak fonksiyonlarda düzelme genelde sadece geçicidir.

### **b) Arteriyel Revaskülarizasyon**

Arteriyel revaskülarizasyonun amacı penise gelen kan akımını arttırmaktır. Major pelvik travma nedeni ile internal arterlerin lokalize bloke olduğu genç hastalarda bir seçenek olabilir. Verici damar genellikle inferior epigastrik arterdir. Mobilize edilip dorsal arter veya dorsal arter ile derin dorsal venin kombinasyonuna anastomoz edilmektedir. Uzun dönemde sıklıkla başarısızlık gözlenmektedir (131).

### **c) Penil Protez Yerleştirilmesi**

Penil protez uygulaması, birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda hastalara son seçenek olarak sunulmaktadır. Protezler 3 temel formda bulunmaktadır: semi-rijid tek parça sınırlı gevşeklik ve rijiditeye sahip cihazlar, iki parçalı şişirilebilir cihazlar ve üç parçalı normale en yakın olan şişirilebilir cihazlar. Cerrahi olarak her iki korpusun insizyonunu ve dilatasyonunu takiben silikon protezler yerleştirilir. Üç parçalı protezlerde pompa skrotuma, rezervuar mesane anterolateraline ekstrapéritoneal olarak yerleştirilir. Postoperatif dönemde enfeksiyon, mekanik sorunlar (inflatable protezlerde) ve erozyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Penil protez implantasyonu uygulanan hastaların yaklaşık %90'ı tam memnuniyet bildirmişlerdir. Ayrıca partner memnuniyeti de %80 dolaylarında bildirilmiştir (132).

## 2. 4. Helikobakter Piloni (HP)

### 2.4.1. Tarihçe ve Patogenez

Barry Marshall ve Robin Warren'in 1983 yılında, mide biyopsilerinden HP'yi izole etmelerinden sonra, gastrik bakteriyoloji ile ilgili çalışmalara önem verilmeye başlanmıştır (133). Bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ilk bilgiler, HP'nin sıklıkla rastlanan üst gastrointestinal sistem hastalıklarında etyolojik bir rol aldığı şeklinde olmuştur. 20.yüzyılın ilk yıllarında, midede malign ülseri olan hastaların mide içeriklerinde spiral organizmaların bulunduğu tespit edilmiştir. Takip eden çalışmalar, bu sonuçları doğrulamış ve sağlıklı kişilerde bu organizmaların olmadığı tespit edilmiştir (134).

HP gram negatif, spiral, hareketli, flajellaları olan, mikroaerofilik bir bakteridir. Sadece gastrik tip epitelde kolonize olur (mide, duodenumdaki gastrik metaplazi alanları, ektopik gastrik epitel). En önemlisi üreaz enzimi olmak üzere çok sayıda virülans faktörü mevcuttur (135). Unipolar, multiflagellalı, 0,5-1 nm genişliğinde, 2,5-4,0 boyunda gram negatif spiral bir organizmadır. İnsan mide mukozasında spiral şekildedir. Ama kültüre edilirse, spiral formunu kaybeder veya az sayıda spiral şekilli bakteri bulunur. Zorunlu mikroaerobdur. Kültür ortamında maksimum oksijen konsantrasyonu %2-8'dir (136).

Bakteri vücuda girdikten sonra flajelleri sayesinde hızlı hareketi ve üreaz gibi enzimler ile asitten korunarak, gastrik epitel ile mukus arasındaki alkali ortama yerleşir. Tedavi edilmezse, ömür boyu devam eden 'kronik mukozal bir inflamasyon'a yol açar. Bakteriye, konakçıya, çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak bazı klinik durumların ortaya çıkma riski vardır (Tablo 4). HP'nin invaziv bir bakteri olmadığı kabul edilmekle beraber, son zamanlarda epitel içinde de yerleşebildiği gösterilmiştir. Bu durumun patogenezdeki rolü açık olmamakla birlikte, HP'nin tedaviye direnç sebeplerinden biri olabileceği tahmin edilmektedir (135).



**Tablo 4.** HP enfeksiyonunun klinik sonuçları

<b>Gastrit</b>	% 100
<b>Peptik ülser</b>	% 15-20
<b>Mide kanseri</b>	% 1-3
<b>Mide lenfoması</b>	% 0,1
<b>Fonksiyonel dispepsi</b>	?

#### 2.4.2. Epidemiyoloji

HP enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup prevalansı yaş, sosyoekonomik durum ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. HP prevalansı gelişmiş ülkelerde % 10-50 olup gelişmekte olan ülkelerde ise %80'lere kadar çıkmaktadır. Genel olarak dünya nüfusunun % 70'inin HP ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. HP ile enfekte olan tüm hastalarda gastrit gelişirken, hayat boyunca peptik ülser olma riski % 15-20, mide kanserine yakalanma riski ise %1-3'tür. HP sıklığı duodenum ülserinde % 80-90, mide ülserinde ise % 60-70 dolayındadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kesin kanserojen olarak kabul edilmektedir (137).

HP enfeksiyonu için en önemli risk faktörü, sosyoekonomik durumu düşük bir ailenin çocuğu olmaktır. HP enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** HP enfeksiyonu için risk faktörleri

Kötü sosyoekonomik durum
Fakir ülkede doğmak
Kalabalık aile ve ortamlarda yaşamak
Su ve yiyeceklerin kirli olması
Enfekte kişilerin mide içeriği ile temas (endoskopist, hemşire, teknisyen)

Bakterinin bulaş yolu kesin olarak bilinmemekle birlikte, fekal- oral, oral- oral ve gastro- oral yollarla geçtiği kabul edilmektedir. Şimdiye kadar HP için insan haricinde bir kaynak gösterilememiştir. Büyük ihtimalle bu bakteri kirli, sağlıklı yiyecek ve içecekler ile çevreden insana geçmekte ve böylece de insandan insana bulaş meydana gelmektedir. Cinsel temasla geçmez. Enfeksiyon genellikle çocukluk çağında alınmakta ve akut HP gastriti gelişmektedir. Kendi kendini sınırlayan epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi semptomlar zaman içinde düzelir ama enfeksiyon kronik gastrit olarak ömür boyu devam eder. Doğal eradikasyon olmaz veya çok nadirdir. HP ile enfekte olan hastaların şikayetleri olsun veya olmasın tümünde (%100) histopatolojik olarak gastrit bulunur. Bunların yaklaşık %20'lik bir oranında klinik olarak hastalık ortaya çıkar (semptomatik gastrit, peptik ülser, kanser, lenfoma). Geri kalan %80'lik kısım ise asemptomatiktir (137).

### **2.4.3. Virülans Faktörleri**

Gastrik mukoza bakteriyel enfeksiyonlara karşı oldukça dirençlidir. HP bu ekolojik bölgeye mukusa girebilme, mukusta yüzebilme, epitelyum hücrelerine tutunabilme, immun yanıtı kaçılabilmek ve bütün bunların bir sonucu olarak kolonize olup çoğalabilme gibi özellikleri ile oldukça iyi uyum sağlamıştır. Bakteri vücuda alındıktan sonra gastrik lümen içeriğinin bakterisidal aktivitesinden kaçmak için mukozal tabakaya girer. Üreaz üretimi ve motilite bu aşama için olmazsa olmaz özelliklerdir. Üreaz enzimi üreyi hidroliz ederek karbondioksit ve amonyak oluşumuna neden olur. Böylece bakterinin asidik bir çevrede hayatta kalmasına yol açar. Enzim aktivitesi pH bağımlı bir üre kanalını kontrol edilmektedir. Bu kanal düşük pH 'da açılırken yüksek pH'da kapanarak ortam pH'ını stabil tutmaya çalışır. Motilite kolonizasyon için gereklidir ve HP'nin flagellaları gastrik nişlere uyum sağlamıştır (138). Virülans faktörleri tüm klinik izolatlarda ortaktır, fakat vakualizasyon sitotoksini(Vac A) ile sitotoksin ilişkili gen A proteini (Cag A) sadece suşların % 50- 60'ı tarafından üretilir. VacA ve CagA eksprese eden H.pylori suşları Tip 1 olarak adlandırılmakta, bunların artmış bir ülserojenik ve inflamatuvar potansiyele sahip oldukları da bilinmektedir. VacA ve CagA negatif olan suşlar, Tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda peptik ülserli hastaların % 80-100 'ünde, CagA pozitif HP suşları bulunduğu gösterilmiştir. Bu oran normal kontrollerden ya da nonülser dispepsili bireylerden elde edilen oranlardan anlamlı yüksektir (139, 140). Personnet ve ark. da yaptığı bir çalışmada CagA pozitif HP suşlarının, mide

kanseri geliştirme riskini 5.8 kat arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Cag A negatif HP suşları ile infekte olanlar ise sadece hafif artmış bir mide kanseri riski ile karşı karşıyadırlar (141).

#### **2.4.3.1. Gastrik İnflamasyonu İndükleyen Faktörler:**

HP ile infekte insanların gastrik mukozalarının polimorfonükleer lökosit veya mononükleer hücrelerle infiltrasyonu ile karakterize olan yüzeysel gastrit değişmeyen bir bulgudur ve HP' nin yaşamasında inflamasyonun önemli olduğunu düşündürmektedir (142).

##### **a) Lipopolisakkarit**

HP hücre duvarındaki Lipopolisakkaritlerin (LPS) çok sayıda tekrarlayan yan zincirleri vardır. Gruplara ve tipe özgül sınıflama henüz yapılmamış olsa da hücre duvarının kor LPS' i grup antijenlerini, yan zincirler ise tipe özgü antijenleri taşırlar. HP'nin LPS' i gastrik mukozal reseptörler ve müsin arasındaki ilişkiyi etkileyerek gastrik mukoza örtüsünü bozar. HP'nin LPS'i proinflamatuvar aktiviteye sahiptir. Bu özelliğiyle LPS 'in Lipid A tabakası CD-14 'e bağlanabilir (143).

##### **b) Üreaz**

Mononükleer fagosit aktivasyonu ve inflamatuvar sitokin üretiminde güçlü bir uyandır. Nikel içeren bu enzim üreyi parçalayarak amonyum(NH<sub>4</sub>) oluşturur. Amonyum ise mide epiteline toksik etkilidir. Üreaz hem virülans hem de kolonizasyon faktörü gibi rol almaktadır (142, 143).

##### **c) Platelet aktivite edici faktör(PAF)**

HP gastritinde PAF artar. PAF ülserojenik ajan olarak tanımlanmış bir fosfolipid mediatörüdür. PAF gastrik asit sekresyonunu parietal hücreler yoluyla uyarır. HP ülserojenik olmayan( gastrine cevap olarak mukoza hücrelerinden üretilen) lyso-PAF'ı PAF'a metabolize eder. PAF senteziyle mukozal hasar indüklenir (142, 143).

#### **d) İnterlökin-8**

HP suşlarının gastrik karsinoma hücrelerinden IL-8 sekresyonunu indüklediği gösterilmiştir. IL-8 birçok hücre tarafından salgılanan ve nötrofil aktivasyonunu sağlayan güçlü bir inflamasyon mediyatörüdür (140).

#### **e) Sitotoksin ile ilişkili genA proteini(CagA)**

Sitotoksin üreten HP suşlarının % 60' ında bulunan bu genin ürettiği 127 kDa 'lık proteinlere karşı oluşan antikolar kronik superfisyal gastritlerin %60'ında pozitif bulunurken duodenal ülserli hastaların %100 'ünde pozitifdir. Bu genlerden kodlanan proteinler bakteriden konakçı hücreye CagA proteini geçişine neden olan kompleks bir sekresyon aparatı oluştururlar. CagA epitelyal hücreye girdikten sonra fosforile olur ve SHP-2 tirozin fosfataza bağlanarak growth faktör benzeri bir hücresel cevaba ve konak hücre tarafından sitokin salınmasına yol açar. CagA proteinin transkripsiyonu hafif asidik pH'ta artar. CagA pozitif HP suşlarının gastrik epitelde IL-8 üretimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HP infeksiyonunun karakteristik özelliği olan gastrik epitele nötrofil infiltrasyonu IL-8 üretimindeki artışa bağlı olabilir. CagA proteini de bu yolla gastrik inflamasyonla ilişkili olabilir (140, 143, 144).

#### **f) Nötrofil adherensi**

HP nötrofilik aktivatör protein (HP-NAP) adı verilen 150 kDa'luk bir protein; Cd11b/CD18 nötrofillerinin ekspresyonu ve endotelyal hücrelere nötrofil adherensini arttırır (140).

#### **2.4.3.2. Gastrik Mukozal Bariyeri Bozan Faktörler**

Mukus hücrelerinin salgısal cevabı bozulur ve böylece mukozal savunma mekanizası etkilenmiş olur. Ayrıca HP gastrin salınımını uyarıp somatostatin salınımını inhibe ederek gastrik fizyolojiyi reversibl olarak değiştirir (145, 146).

### **a) Müsinaz**

İn-vivo ortamda üretilen müsinaz gastrik mukozal bariyerin bozulmasına katkıda bulunur.

### **b) Fosfolipaz**

HP mukus hücrelerinin koruyucu fosfolipidden zengin tabakasını bozar. Fosfolipid tabakadaki değişikliklerin, bakterinin ürettiği Fosfolipaz A2 ve Fosfolipaz C tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir (145).

### **c) Vakualizasyon Sitotoksini (VacA)**

HP suşlarının %65'i bu aktiviteye neden olmaktadır. Vac A geni tarafından yapılan 95 kDa ağırlığında olan bu protein hücrelerde vakuolleşmeye neden olmaktadır. Vakuoller geç endozomlardan oluşur ve süreç bağımlı bir olaydır. Oluşan vakuoller asidiktir ve vakualizasyon, amonyum ve nikotin gibi zayıf bazlarla güçlendirilebilir. Toksin farelere intragastrik verildiğinde in-vitro ortamda olduğu gibi epitelyal hasar oluşturur. Toksin insan vücudundaki infeksiyon sırasında salgılanmakta ve özgül antikor yanıtı gösterilebilmektedir. Vac A ayrıca mitokondriyal membranı da kendine hedef olarak seçer ve stokrom C açığa çıkmasına yol açarak apoptosisi indükleyebilir (143, 145, 146).

### **c) Apoptozis**

HP oksidatif DNA hasarını artırdığı ve programlanmış hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir. Gastrik epitelyum hücre göçünü ve proliferasyonunu da engeller. Böylece gastrik mukozal hasara yol açabilir.

### **d) Reaktif Oksijen Metabolitleri**

HP varlığında infektif yüküyle ve gastrik mukozal hasarın yaygınlığıyla doğru orantılı olarak, gastrik mukozada reaktif oksijen metabolitleri sentezlenir.

### 2.4.3.3. Kolonize Olmayı ve Yaşamın Devamını Sağlayan Faktörler

#### a) Hareketlilik

HP'nin kirpikleri dış membran komponentleri ile süreklilik gösteren bir çift katlı membranla çevrili olup 4-6 adettir. Uzunluğu 12-15 nm olan üreaz agregatları ve ısı şok proteinleri ile kaplanmış flamenler flaA ve flaB genleri tarafından kodlanır. Hareketlilik için her iki gen de gereklidir. Motilite temel kolonizasyon faktörüdür.

#### c) Katalaz ve Süperoksit Dismutazlar

Bu enzimler intrasellüler patolojik mikroorganizmalarda olduğu gibi polimorfonükleer lökositler tarafından öldürülmeye dirençte rol oynarlar. HP'nin 50 kDa molekül ağırlığında diğer bakteriyel katalazlardan 3-10 kat daha güçlü bir katalaz enzimi vardır.

#### d) Üreaz

Üreaz virülansta rol aldığı gibi aynı zamanda kolonizasyon için de temel bir faktördür. Üreazın üreyi amonyak (NH<sub>3</sub>) ve bikarbonata parçalayarak gastrik lümen içerisinde nötral bir mikroçevre sağladığı ve bu yolla bakteriyi asidik etkilerden koruduğu düşünülmektedir. Amonyak sadece bakteriyi midenin güçlü asit ortamından korumakla kalmayıp, gastrik mukoza hücreleri üzerine doğrudan toksik etkiyle mukoza hücrelerinin gelişimini mitozun S fazında duraklatır ve bu yolla hastalık gelişiminde rol oynar. Amonyak aynı zamanda adezyonda rol alan bir takım proteinlerin sentezi için gerekli nitrojen kaynağıdır. Amonyak, mukus tabakasından hidrojen iyonu geri difüzyonunu da bozmaktadır. Geni tahrip edilmiş üreaz negatif mutantlar ister normal asit sekresyonuna sahip olsunlar, isterse aklorhidrik olsunlar kolonize olmayı başaramamışlardır. Ayrıca HP'de Isı şok proteinleri (hspA ve hspB) mevcuttur. Bu proteinlerin üreaz ile birlikte üretimi, üreazın aktivitesini arttırmaktadır (140, 147).

#### e) Lipaz ve proteaz

Gastrik mukusu parçalarlar ve mukus tabakasının koruyucu etkisini azaltırlar.

#### f) BabA aracılı adezyon

HP çok sayıda bakteri-yüzey komponentleri sayesinde epitelyum hücrelerine sıkıca bağlanır. Bu adezyon komponentlerinden en iyi bilinenlerden biri 78 kD lik bir dış membran proteini olan ve Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanan Bab A proteindir. Pek çok hayvan modeli çalışmalardan elde edilen verilere göre adezyon, özellikle de Bab A aracılı adezyon HP infeksiyonu ile yakından ilişkilidir (142).

HP'nin tüm virulans faktörleri ve etki mekanizmaları Tablo-6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6.** HP'nin tüm virulans faktörleri ve etki mekanizmaları

<b>Özellik</b>	<b>Etki</b>
Flajella	Etkin hareket sağlama
Spiral şekil	Mukus içindeki motilite
Katalaz ve Süperoksit dismutaz	Fagositik vakuolde yaşayabilme (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'den korunarak).
Üreaz	Gastrik asiditeyi tamponlayarak yaşamını Sürdürme
Proteaz ve Lipaz	Gastrik mukusu parçalama ve mukus tabakasının koruyucu etkisini azaltma
Nix A	Üreaz için Nikel uptake'ini sağlama
NAP	Nötrofil aktivasyonunu sağlama
Lewis X, Y	Moleküler taklit
Bab A	Lewis b antijeni adhezini
Vac A	Sitotoksisite
Cag A	Sitotoksin oluşumu ve gastrik inflamasyon
Isı sok proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmünite.

#### 2.4.4. HP'nin Yol Açtığı Klinik Durumlar

HP bugün için kronik gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve primer B hücreli gastrik lenfoma'ya neden olmasından dolayı önem kazanmış bir bakteridir. Kronik gastritli olguların %90'ından HP sorumlu tutulmaktadır (148). Enfekte kişilerin %15'inde peptik ülser (gastrik veya duodenal) gelişmekte, gastrik ülserlerin % 70-90'ı, duodenal ülserlerin % 90- 100'ünden HP sorumlu tutulmaktadır (149). MALTOMA gelişimi ile yakın ilişkili olup, HP eradikasyonu ile MALTOMA'nın gerilediği bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1994 yılında Grup I karsinojen olarak kabul edilmiştir (150). Bugüne kadar HP'nin neden olabileceği gastrointestinal sistem dışı hastalıklar, patolojiler konusunda bir çok araştırma yapılmıştır. Oral kavitede, tonsil ve adenoid dokusunda bulunabileceği, larenks karsinomu, KRS, NP ve aterosklerotik kalp hastalıklarında etiyolojik ajan olabileceği konusunda fikirler öne sürülmüştür (21-26).

**Tablo 7.** HP ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıklar

Koroner Arter Hastalığı	Pernisiyöz Anemi
İdyopatik Trombositopenik Purpura	Migren
Demir Eksikliği Anemisi	İdyopatik Ürtiker
Raynaud Fenomeni	Gıda Allerjisi
Skleroderma	Tiroidit
Akne Rocasea	Diabetes Mellitus

#### 2.4.5. HP Tanı Yöntemleri

HP enfeksiyonu tanısında kullanılan testler, direk ve indirek testler olmak üzere iki gruba ayrılır (151). Bu testler şunlardır (Tablo 8):



**Tablo 8.** HP enfeksiyonu tanısında kullanılan direkt ve indirek testler

<b>Direk Testler</b>	<b>İndirek Testler</b>
-Patoloji	Üreaz testi (CLO test)
-Kültür	Üre nefes testi
	Seroloji
	Gayta antijen testi

Ayrıca HP tanısında kullanılan bu testler, endoskopi gerektirip gerektirmediğine göre de, invaziv ve noninvaziv olmak üzere, ikiye ayrılırlar (135, 151, 152).

- 1) İnvaziv yöntemler (endoskopi gerektirirler): Üreaz testi, patoloji, kültür
- 2) Noninvaziv yöntemler (endoskopi gerektirmezler): Seroloji, üre nefes testi, gayta antijen testi

#### **2.4.5.1. İnvaziv Yöntemler**

HP midede antrumda yerleşme eğilimindedir. Bu yüzden biyopsi örnekleri mümkünse antrumdan alınmalı ve birden fazla sayıda olmalıdır. Hastalar antibiyotik kullanıyorsa, biyopside 5-7 gün önce antibiyotik alımı kesilmelidir. İşlemden önce kullanılacak forseps veya diğer aletlerin temizliğinde %2'lik gluteraldehit solusyonu kullanılmalı ve dezenfaktan kalıntısı kalmamalıdır. Lokal anestezi olarak Lidokain tercih edilmelidir (153).

##### **a) Kültür**

HP kültürü tanıda altın standart olarak kabul edilmelidir. En standart ve en özgül metottur. HP oksijene çok duyarlı olduğu için uygun taşıma ortamlarında ve mümkünse 4 saat içinde laboratuara ulaştırılmalı ve ekilmelidir. Alınan örnekler +4 °C 'de bekletilmelidir. Örnek hemen ekilmeyecekse -70 °C 'de saklanabilir, fakat bu da kültürde üremeyi % 40 azaltmaktadır. Kültürün başarısı biyopsi örneğinin alımıyla ekimi arasındaki süreye ve oksijenle temasına bağlıdır. HP kültüründe % 5-10 yalancı negatif sonuç alınmaktadır. Üreyen suşlar gram boyama, üreaz, oksidaz ve katalaz testleriyle tanımlanırlar. Kültürde üretilmiş

HP'ye antibiyotik duyarlılık testleri uygulanabilir, tiplendirme yapılabilir veya bu suşlar -70 °C ' de saklanabilir. Kültürün özgüllüğü %100, duyarlılığı ise % 77-95 'tir (153, 154).

### **b) Histolojik İnceleme**

Birçok araştırmacının tanıda altın standart olarak kabul ettiği bir metottur. Bakteri mukus içinde, yüzey epiteline tutunmuş olarak, kriptin içine doğru derinlerde bulunur. Antral biyopsi örnekleri Hematoksilen-Eozin, Warthin Starry gümüşleme, akridin-oranj veya modifiye Giemsa ile boyandıktan sonra histopatolojik olarak değerlendirilirler. Bu değerlendirme sırasında hem bakteri saptanır hem de gastroduodenal patolojinin düzey ve premalign değişiklikler saptanabilir (153,154).

### **c) Hızlı Üreaz Testi**

Endoskopi ile alınan biyopsi örneklerine uygulanır. Ucuz ve kolay bir tekniktir. HP üreaz aktivitesi ile ortamdaki üreyi amonyak ve bikarbonata parçalar ve ortamın pH'ı yükseldiği için pH indikatörü ile ortamın rengi değişir. Pozitif sonuçların %90'ı ilk yarım saatte saptanır, kalanlar ise ertesi gün değerlendirilir. Ticari veya laboratuarda hazırlanmış hızlı üreaz testleri mevcuttur (153).

### **d) Moleküler Tam Yöntemleri**

Özellikle son yıllarda HP ve diğer helikobakter türlerinin saptanmasında sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. PCR, hem mide biyopsilerinde hemde tükürükten HP saptamakta kullanılabilir. Fakat bu tür testlerle HP'nin canlı olup olmadığı saptanamaz. Testin duyarlılığı seçilecek DNA ekstraksiyon metoduna, testi çalışan kişinin deneyimine ve bakteri yoğunluğuna ve benzer sebeplere bağlı olarak çok değişmektedir. Seçilecek DNA ekstraksiyonunda inhibitörlerin uzaklaştırılması gerekir ve doğru yöntem seçilmezse yanlış negatif sonuçlar alınır. Moleküler yöntemler daha çok tiplendirmede, antibiyotik duyarlılık saptamada, virülans faktörlerinin belirlenmesinde ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. CagA, VacA, IceA, BabA gibi gen ve proteinler, moleküler yöntemlerle tespit edilebilmektedir (153-155).

## 2.4.5.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler

### a) Üre Nefes Testi

Yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip, endoskopi zeminli tanı testlerinden daha düşük maliyetli ve uygulanması kolay bir testtir. HP' nin hem ilk tanısında hem de eradikasyon kontrolünde uygulanır. Bu testte oral yoldan C13 ve C14 (radyoaktif karbon) işaretli üre alımını takiben 20-30 dakika sonra solunan hava örnekleri toplanmakta ve bunlar daha sonra spektrometrik olarak veya sentilasyon cihazıyla sayılmaktadır. İşaretli üre bakterinin üreaz enzimi ile parçalanır. Oluşan karbondioksit solunum havasında saptanır. Testin duyarlılığı da özgüllüğü de çok yüksektir. Testte yalancı negatiflik olmasın diye antibiyotikle ve pompa inhibitörleriyle tedaviden 1 ay sonra uygulanmalıdır (153, 154, 156). HP tanısında kullanılan diğer yöntemlere göre en önemli üstünlüklerinden biri de tüm mide mukozasındaki HP'yi yansıtmaması ve yama tarzındaki yerleşimden etkilenmemesidir.

### b) Serolojik Yöntemler

Serolojik yöntemler özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yararlanılan ve en yaygın kullanılan testlerden biridir. Sıklıkla yöntem olarak ELİSA kullanılır. HP infeksiyonu sistemik antikor yanıtına neden olur. HP'ye özgül IgM antikorları kısa süreli olarak yükselir. IgG ve IgA infeksiyon süresince yükselir ve tedavisiz kaldığı sürece de yüksek kalır(155-157). İnfeksiyonun varlığını araştırmada daha çok IgG tayini tercih edilir. Antikor düzeyini kantitatif olarak değerlendirmek için ELISA, kalitatif değerlendirme için ise diğer immünoassay yöntemlerinden yararlanılır (158).

Tedavi takibinde IgG ve IgA düzeyleri düşer, fakat IgG seviyesi hiçbir zaman tamamen negatifleşmez. İnfeksiyonun takibi, tedavi öncesi ve sonrası IgG titrelerinin karşılaştırılması ile yapılır. Bu testlerde genelde üç tip antijen kullanılır;

- 1-Tam hücreler ve tam hücre parçaları gibi ham antijenler,
- 2-Glisin ekstraktları ve ısı değişken olmayan antijenler gibi hücre parçacıkları,
- 3-Üreaz ve 120 kDa antijen gibi zenginleştirilmiş antijenler,

Ayrıca virülans genlerini saptamaya yönelik serolojik kitler de mevcuttur. Western Blot ise bakteriye karşı oluşan humoral bağışık yanıtı tespit etmek için kullanılan çok duyarlı ve özgül bir metottur. Hasta başında bir damla kandan, serumdan veya idrardan IgG tespit eden metodlar vardır, fakat duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür (155-157).

### **c) Dışkı Örnekleri İçin Kullanılan Tam Yöntemleri**

**Dışkı kültürü:** Dışkı aerob ve anaeroplardan zengin bir floraya sahip bir ortamdır. Üstelik dışkıda bol miktarda safra asitleri bulunur. Bu sebeplerle dışkı kültüründe HP'yi üretmek zordur, ancak pasajın hızlı olduğu diareli olgularda HP üretilebilmiştir.

**Dışkıda Antijen Testleri:** Dışkı örneklerinde HP antijen varlığının enzim immün deneyle tespiti esasına dayanır. Monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılabilir. Monoklonal testlerin duyarlılığı ve özgüllükleri oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Yanlış pozitiflikleri önlemek için tedaviden 4 hafta sonra yapılmalıdır (159).

**Dışkıda PCR:** Dışkı PCR inhibitörleri açısından çok zengindir. Uygulanacak DNA ekstraksiyon yöntemi ve inhibitörlerin uzaklaştırılması çok önemlidir. PCR için en az iki set primer kullanılması önerilir (157, 159).

Sonuç olarak; HP'nin varlığını göstermeye yönelik pek çok yöntem mevcuttur. Bu yöntemlerin özellikleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9.** HP enfeksiyonu tanısında kullanılan testlerin özellikleri (151, 160).

Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Endoskopi gerektirme	Relatif Maliyet	Notlar
Patoloji	93-99	95-99	Evet	++++	Altın standart
Kültür	77-92	100	Evet	++++	En spesifik testtir, rutin önerilmez
Üreaz	89-98	93-98	Evet	++	En yaygın ve en çabuk sonuç veren invaziv test
Üre nefes testi	90-100	98-100	Hayır	+++	İdeal bir testtir
Seroloji	88-99	86-95	Hayır	++	Aktif enfeksiyonu göstermez, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
Gayta antijen testi	88-90	93-95	Hayır	+	Gittikçe yaygınlaşıyor

#### 2.4.6. HP Tedavisi

HP tedavisinin asıl amacı mikroorganizmanın tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Tam bir eradikasyonun sağlanması sonrasında reenfeksiyon oranları düşüktür. Klinik olarak uygun HP tedavi rejimlerinde beklenen eradikasyon oranları en az %80 olmalıdır. Böyle bir etki sağlarken yan etki ve bakteride direnç gelişiminin indüklenme ihtimali de düşük olmalıdır. Amerika’da birinci sıra tedavi ile elde edilen eradikasyon başarısı %70-85 düzeylerine düşmüşken ülkemiz Türkiye’de ise bu oran ne yazık ki 2000 yılından sonra daha da belirgin olmak üzere 2005 yılı itibarıyla %61,1 düzeylerine kadar düşmüştür. Sırasıyla 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004 ve 2005 yıllarında eradikasyon oranları %79.4, %83.7, %81.8, %75.1, %61.3, %65.6, %65.1, %55.3 ve sonunda %61.1 olarak bulunmuştur (161). Avrupa Helicobacter Çalışma Grubunun Maastricht 3-2005 Uzlaş Raporu’na göre HP pozitifliği saptanan komplikasyonlu ya da komplikasyonsuz peptik ülser, MALToma, atrofik gastrit, gastrik kanser sonrası durumlarda, ailede 1. derece akrabalarda gastrik kanser öyküsü olanlarda ve klinisyeni tarafından bilgilendirildikten sonra hastaların eradike olma isteği durumlarında HP eradikasyonu önerilmektedir. Ayrıca immün trombositopenik purpura (ITP), demir eksikliği anemisi ve uzun dönem NSAII kullanımı olan HP pozitifliği saptanan olgularda da eradikasyon önerilmektedir. Yine son uzlaş raporuna göre HP eradikasyonun gastrik adenokanser gelişme riskini azalttığı ifade edilmiştir, bu nedenle tedaviye prekanseröz lezyonların gelişiminden önce başlamanın uygun olacağı ifade edilmiştir (162,163).

HP enfeksiyonunun tedavisinde antibiyotikler mide asiditesi nedeniyle her zaman beklenen etkiyi gösterememektedir. Bu nedenle tedaviye proton pompa inhibitörleri (PPI) veya ranitidin bismut sitrat gibi asiditeyi azaltacak ajanların eklenmesi gerekmektedir. PPI ‘lar benzimidazol türevi ilaçlar olup yarı ömürleri bir iki saat civarında olmasına rağmen parietal hücrelerde yeni proton pompa sentezini gerektirdikleri için etkileri çok daha uzun süren ilaçlardır (164, 165). Lipofilik oldukları için parietal hücre membranını rahatlıkla geçerler ve asidik parietal hücre kanaliküllerine girerler. Asidik olan bu ortamda protonlanan ilaç aktif form haline geçer ve asidik parietal hücre kanaliküllerine girerler. Asidik olan bu ortamda protonlanan ilaç aktif form haline geçer ve H/K ATP az enzimi ile kovalen bir bağ oluşturarak asit salgısını geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. PPI’ ların HP tedavisinde asit sekresyonunu azaltıcı etkilerinin yanı sıra antimikrobiyal etkileri de mevcuttur. Bu etkinin temeli henüz tam anlaşılammış olsa da görüşler bakterinin üreaz enzimini inhibe etmesinden

dolayı bakteri üzerinde antimikrobiyal etki oluşturduğu görüşünü desteklemektedir, ancak bu antimikrobiyal etki bakteriyi sadece suprese etmekte tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Bu nedenle PPI kullanan hastalarda zaman zaman tanıda yanlış negatif sonuçlar oluşmaktadır (166). Bütün bu bilgiler değerlendirildiğinde kombinasyon tedavileri gündeme gelmektedir. Kombinasyon tedavilerinde bir veya iki tane antimikrobiyal ajanın olması tedavi ihtimalini yükseltmekte ve bakterinin ilaca karşı direnç geliştirmesini de büyük ölçüde engellemektedir. Antibiyotik tedavisi kesildikten sonra toplam 2 aya varan hatta eradikasyon sağlanamayan olgularda daha uzun süreli PPI tedavisi öneren yayınlar bulunmaktadır (167). Kombinasyon tedavilerinde kullanılan başlıca antibiyotikler amoksisilin, klaritromisin, metranidazol, tetrasiklidir. Maaschicht 2-2000 ve 3-2005 Uzlaş Raporuna göre öncelikle önerilen birinci sıra tedavide proton pompa inhibitörleri(PPI) b.i.d. (veya ranitidine Bizmuth sitrate), amoksisilin 1gr b.i.d. (veya metronidazol) ve klaritromisinin 500 mg b.i.d. kullanıldığı en az 7 günlük tedavi rejimi önerilmekle beraber son uzlaş raporunda bu tedavi süresinin 14 gün olmasının daha etkili olabileceği ifade edilmiştir. 2751 kişilik bir Fransız çalışmasının sonuçlarına göre klasik üçlü tedavi tedavi süresi 7 ve 10 gün olarak belirlendiğinde eradikasyon oranları sırasıyla %70,6 ve %83,9 olarak saptanmıştır (162, 168).

Dispeptik şikâyeti olan her hastaya eradikasyon tedavisi başlanması, çocukluk çağından başlayarak hemen her infeksiyon için uygunsuz antibiyotik başlanması ve başlanılan tedavilerin yarım bırakılması gibi nedenler yüzünden günümüzde mevcut antibiyotiklere özellikle de klaritromisin ve metranidazole karşı değişik oranlarda direnç gelişimi söz konusudur. Türkiye de 66 kişilik bir çalışmada 1999'da %16,7 olan klaritromisin direnci 2001 yılında %37,5'e yükselmiştir. Direnç sorunun yanı sıra hastalardaki tedaviye uyumsuzluk, sigara kullanımı, ileri yaşlı olma da eradikasyon başarısını etkileyen diğer faktörler olarak bilinmektedir. Ayrıca pek çok çalışmada ülser dışı dispepsi vakalarında peptik ülser vakalarına göre göreceli olarak daha düşük eradikasyon oranları elde edilmiştir (169). Metranidazole karşı Amerika Birleşik Devletlerinde %54'e varan direnç gelişimi bildirilirken klaritromisine karşı ABD'de %7-11, Fransa'da ise %10 direnç gelişimi bildirilmiştir (170, 171). Amoksisiline karşı direnç gelişimi nadirken tetrasikline karşı direnç gelişimini ortaya koyabilecek yeterli çalışma yoktur. Birinci sıra tedavi ile başarısızlık durumunda sıklıkla ikinci sıra tedavi rejiminde PPI, bizmut subsalisilat/subsitrat, metronidazol ve tetrasiklinin yer aldığı dördümlü tedavi rejimi kullanılır. Ayrıca Levofloksasin içeren 10 günlük rejimin de sıklıkla ikinci sıra tedavi olarak önerilmektedir (172).

### **3. GEREÇLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. Gereçler**

- Biyokimya Otoanalizörü (Cobas Integra 800 , Roche, Germany )
- Biyokimya Otoanalizörü (Abott Architect c16000,USA)
- Derin Dondurucu (Arçelik, Türkiye)
- Buzdolabı (Profilo, Germany)
- Santrifüj (Hettich, Universal 30 RF, Germany)
- Otomatik multipipetler (Gilson, Germany)
- ELISA Plate Analyser (Robonik, İndia)
- Vortex karıştırıcı (İKA, USA)
- Etüv (Nüve)

#### **3.2. Yöntem**

Çalışma öncesinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı aydınlatılmış onam formları alındı.

Ocak 2011 ile Ocak 2012 tarihleri arasında, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi üroloji polikliniğine peniste sertleşme problemi ile başvuran hastalar arasından yapılan tetkikler sonucunda, organik kökenli vaskülojenik ED olduğu düşünülen 30 ardışık hasta, hasta grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

ED varlığını saptamada ereksiyon işlevi uluslararası değerlendirme formu (International Index of Erectile Function (IIEF)) skorlaması kullanıldı. Toplam skoru 25'in altında olan hastalar ED (+) kabul edildi. Toplam skoru 26 - 30 arası puanlar ise normal erektil fonksiyon olarak değerlendirildi. Altı aydan uzun süredir ED yakınması bulunan hastalar çalışmaya alındı.

Hastalara rutin fizik muayene yapıldı. Detaylı bir medikal ve cinsel anamnez alındı. Ayrıca hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Özellikle sigara, alkol ve ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar ve operasyon öyküleri sorgulandı. Sistemik arteriyel basınç, vücut-kitle indeksi (BMI) ve bel çevresi ölçümleri gerçekleştirildi. Hastaların anamnezinde DM özellikle sorgulandı ve diyabetik hastalar çalışmaya dahil edilmedi.



Poliklinik değerlendirmesinde yapılan rutin tam kan, biyokimya ve CRP değerleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara radyoloji bölümünce intrakavernöz papaverin hidroklorid (ülkemizde kullanılan tek intrakavernöz vazoaaktif ajan) enjeksiyonu ardından PDUS yapılıp ve 5, 10. ve 20. dakikalarda kavernöz arter akım formları kaydedildi. İncelemeler arasında konsantrasyonlarının bozulmaması amacıyla hastalar yalnız bırakıldı. Hastalardan görsel ve elle uyarı yardımı ile ejaküle olmadan mümkün olan en iyi ereksiyonu sağlamaları istendi. İncelemeler, penis batına hafif gergin biçimde yatırılarak ve hasta supin pozisyonda iken yapıldı. Prob penis kökünün ventral yüzüne longitudinal planda yerleştirildikten sonra korpus kavernozum ve kavernöz arter gerçek zamanlı olarak görüntüledi. Penoskrotal bileşke düzeyinde renkli doppler kodlama ile kavernöz arter bulundu ve ana dallarını vermeden önceki proksimal kesiminden spektral akım dalga formları elde edildi. İncelemeler süresince Doppler açısı 30-60°'de tutuldu. Elde edilen spektral akım dalga formları üzerinden pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeks ( $RI = \frac{PSH - EDH}{PSH}$ ) değerleri ölçüldü.  $PSH \geq 35$  ve  $EDH < 5$  cm/sn değerleri normal yanıt, yani damarsal kökenli olmayan ED olarak kabul edildi. Arteriyel yetmezlik için  $PSH < 35$  cm/s, kavernöz venookluziv yetmezlik için  $PSH \geq 35$  cm/s,  $EDH \geq 5$  cm/s ve  $RI < 0.9$ ; kombine yetmezlik için  $PSH < 35$  cm/s,  $EDH \geq 5$  cm/s ve  $RI < 0.9$  olarak belirlendi. PDUS bulgularına göre  $PSH < 35$  cm/s olan arteriyel yetmezlikli ED olanlar hasta grubu olarak çalışmaya alındı.

Kontrol grubu ise; yine aynı dönem içerisinde peniste sertleşme problemi dışında herhangi bir nedenle üroloji polikliniğine başvurmuş olan hastalar arasından yapılan IIEF sonucunda toplam skoru 26 – 30 arasındaki erektil disfonksiyonu olmayan hastalardan oluşturuldu.

Analizlerdeki karıştırıcı etkiyi en aza indirmek amacıyla kontrol grubundaki hastaların, hasta grubundakiler ile aynı demografik özellikte ve koroner arter risk profili açısından olabildiğince benzer olmasına özen gösterildi.

Onam vermeyen hastalar, vaskülojenik ED dışı erektil disfonksiyonu olanlar, akut koroner sendromu olanlar, kalp yetersizliği ve koroner baypas operasyonu yapılanlar, kanıtlanmış aterosklerozu olanlar, DM olanlar, immunolojik veya kronik enflamatuvar hastalığı olanlar, yeni geçirilmiş veya aktif enfeksiyonu olanlar, pelvik cerrahi veya travma,

karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği, ürogenital anormalitesi olanlar, başvuru anında ED tedavisi için ilaç kullanımı, HP eradikasyon tedavisi alanlar, Proton pompa inhibitörü kullananlar ve geçirilmiş gastrik cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma ve kontrol grubu tüm bireylerden açlık durumuna bakılmaksızın antekübital bölgeden 5 cc venöz kan alındı ve 24 saat içinde santrifüj cihazında 3000 devir/dakikada 5 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra serumu ayrılarak, -20°C’de saklandı.

Çalışma ve kontrol grubu hastaları tamamlandıktan sonra saklanan serumlar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında ELİSA (Enzym Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Bu yöntemde; HP spesifik antijenlerle kaplı özel yüzeylere, dilue edilmiş serum örnekleri eklenerek serumdaki IgG’lerin bu antijenlere bağlanmasını sağlandı. Daha sonra yıkama işlemi ile IgG bağlanmamış antijenler ortamdan uzaklaştırıldı. Ortama eklenen peroksidaz enzimine bağlı anti IgG proteinleri daha önceden HP spesifik antijenlere bağlanmış olan serum IgG antikörlerine bağlanarak onları açığa çıkardı. Enzim aktivitesi spektrofotometrik olarak belirlendi ve sonuçlar kalibrasyon eğrileri ile karşılaştırılarak elde edildi. Kantitatif çalışma için kit(H.pylori IgG, Dia. Pro. Diagnostic Bioprobes Srl. Via G.Carducci n°27–Sesto San Giovanni(MI) - Italy) içerisinde bulunan standartlar kullanıldı. Bu standartlarda belli derecelerde IgG seviyeleri olan serumların spektrofotometrik değerleri mevcuttur. Çalışılan hasta serumunun spektrofotometrik değerinin, bu standartlar yardımıyla oluşturulan çizelgede karşılık geldiği derece, o hastanın sahip olduğu IgG miktarını göreceli olarak (arbU/ml) gösterdi.

H.pylori IgG değerlerinin ELİSA yöntemi ile çalışılmasıyla pozitif-negatif (kalitatif) sonuç alınmakla birlikte kantitatif (konsantrasyon miktarı) sonuç alınması da mümkündür. Bu çalışmada kantitatif değerlendirme tercih edildi.

Bu çalışmada primer enfeksiyonun tanısında > %98 özgüllük ve duyarlılığı olan ‘‘H.pylori IgG, Dia. Pro. Diagnostic Bioprobes Srl. Via G.Carducci n°27–Sesto San Giovanni(MI) – Italy’’ marka kit kullanıldı.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 istatistik programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar testleri student's t testi ile karşılaştırıldı. Erektile disfonksiyon ile CRP ve HP-IgG seviyeleri arasındaki ilişki Spearman's rank testi ile değerlendirildi. HP-IgG ve CRP arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Analizi ile ölçüldü. P değerinin 0.05 den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun olan toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların 30'unda Vaskülojenik ED saptanırken, diğer 30 hastada ED yoktu.

**Tablo 10.** Eretil Disfonksiyon olan ve olmayan gruplarının klinik özellikleri

	ED olan grup (n=30) (ortalama± SD)	ED olmayan grup (n=30) (ortalama ± SD)	p
Yaş(yıl)	53.0 ± 8.2	52.0 ± 9.0	0.63
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	26.9 ± 3.5	26.3 ± 3.6	0.58
ED süre (ay)	28.1 ± 14.7	-	
CRP (mg/L)	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.01
H.Pylori Ig G (arbU/ml)	39.7 ± 23.2	21.0 ± 19.8	0.001

ED: Eretil disfonksiyon, SD: Standart deviasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, CRP: C-reaktif Protein

Eretil Disfonksiyon olan ve olmayan grupların klinik özellikleri Tablo 10'da özetlendi. ED olan grubun ortalama yaşı 53.0 ± 8.2 yıl ve ED olmayan grubun ortalama yaşı 52.0 ± 9.0 yıldı. ED olan grubun ortalama VKİ 26.9 ± 3.5 kg/m<sup>2</sup> ve ED olmayan grubun ortalama VKİ 26.3 ± 3.6 kg/m<sup>2</sup>'di. Her iki grup arasında yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,63 ve p=0,58). Hasta grubunun ortalama ED süresi 28.1 ± 14.7 aydı.

Eretil disfonksiyon olan grupta CRP titresi ortalama 0.3 ± 0.2 mg/L ve ED olmayan grupta ise 0.1 ± 0.1 mg/dl'di ve bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01). Eretil disfonksiyon olan grupta H.Pylori IgG antikor titresi 39.7 ± 23.2 arbU/ml ve ED olmayan grupta ise 21.0 ± 19.8 arbU/ml'idi ve bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Yapılan değerlendirmeler sonucunda; arteriyel yetmezlik zemininde gelişen ED'li olgularda CRP (r=0.32, p=0.011) ve H.Pylori IgG (r= 0.42, p=0.001) arasında pozitif ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada H.Pylori ile CRP (r=0.33, p=0.01) seviyeleri arasında da pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Erektile disfonksiyon, “bir erkeğin en az 6 ay süre ile seksüel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik” olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde Türk Androloji Derneği tarafından yapılan, toplum esaslı bir çalışmada ED prevalansı %69.2 olarak bulunmuş, bunun %33.2’si hafif, %27.5’i orta derecede, %8.5’i de tam ED olarak bildirilmiştir. Uluslararası epidemiyolojik verilere baktığımızda, referans nitelikteki Massachusetts Male Aging Study (MMAS) bulgularına göre 40-70 yaş arası erkeklerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve tam ED de %10 olarak bulunmuştur. Bu bulgular ışığında tüm dünyada 2025 yılında 322 milyon ED’li olgu olacağı öngörülmektedir (173).

Ereksiyon fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerine yapılan temel bilimsel çalışmalar, ED’nin çoğunlukla koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz, lipid bozuklukları, sigara içme ve DM gibi risk faktörleri ile ilişkili vasküler bir patoloji olduğunu ortaya koymuştur. Vasküler risk faktörleri, penisteki vasküler ve trabeküler endotelyumda hasara yol açarak ED’ye neden olurlar. Buna bağlı olarak diğer bir tanım olarak ED, NO’nun üretim ve kullanımında bozukluğa bağlı olarak vazodilatasyon/relaksasyonun bozulduğu anormal endotelial yanıt olarak tanımlanabilir. Endotelial NO, vasküler tonusun ayarlamasında anahtar rolü oynamakta, stres sırasında vazodilatasyonu kolaylaştırmakta ve cGMP oluşumunu sağlayan düz kas hücresindeki guanilat siklazı aktive ederek trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Dolayısıyla tam fonksiyon gören penis endotelial fonksiyonunun korunması veya bozulan endotelial fonksiyonun iyileştirilmesi ED’nin önlenmesinde ve düzeltilmesinde önemli olacaktır (173). Son 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğu anlaşılmıştır (7, 8). Sigara kullanımı, HT, DM,

hiperkolesterolemi, yaş, obezite, sedanter yaşam tarzı ED için önemli risk faktörleridir ve bu risk faktörleri ateroskleroz için de ortaktır (9, 10). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar ateroskleroz etiopatogenezinde enfeksiyonun ve buna sekonder gelişen enflamasyonun (Helikobakter pilori'nin) rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bugün için HP enfeksiyonu dünyadaki en yaygın kronik enfeksiyonlardan biridir. Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin yarısından çoğu, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun %90'ından fazlası bu bakteri ile enfekte durumdadır. HP gastrointestinal sistemde benign lezyonlardan maligniteye kadar uzanan geniş bir yelpazede yer alan hastalıkların patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. Yakın zamanda yapılan pek çok araştırmada bu bakterinin oral kavitede, dental plaklarda, tonsil ve adenoid dokusunda bulunduğu saptanmış olup, koroner arter hastalığı, nazal polip ve larenks karsinomunda etiyolojik ajan olabileceği yönünde fikirler ortaya atılmıştır(174). Fakat erektil disfonksiyon olgularında HP etken olarak incelenmemiştir.

Hipogastrik-kavernöz- heliksin arter dallanmasında aterosklerotik ya da travmatik tıkanıklık yapan arteriyel hastalıklar, sinüzoidal boşluklara perfüzyon basıncını ve arteriyel kan akımını azaltarak, maksimum ereksiyona kadar geçen zamanı uzatır ve erekte penisin rijiditesini azaltır. Michal ve Ruzbarsky 1980 yılında koroner arter hastalığı ile ED'nin başlangıç yaşı ve insidansı arasında paralellik olduğunu göstermişlerdi (175). Vasküler hemodinamideki değişiklikler organik ED'nin en belirgin nedenidir. İç akımdaki değişiklikler kavernozaal arter yetersizliğine ve dış akımdaki değişiklikler de korporal veno-okluzif problemlere sebep olur. Elli yaş üzerindeki erkeklerde aterosklerotik damar hastalıkları tüm ED'lerin yaklaşık yarısını izah edebilir. Ateroskleroz koroner arterleri tuttuğu gibi genellikle penil arterleri de tutar (176). Ateroskleroz patogenezinde enfeksiyonun rolü halen tartışma konusudur. Enfeksiyon etkenlerinin direkt olarak endotel hücrelerini etkilemesi sonucu oluşabilecek hasarın yanında, indirekt olarak sitokin, fibrinojen ve akut faz reaktanlarının

artması ve çapraz immün tepkimelerle ateroskleroz sürecini etkileyeceği düşünülmüştür (177). HP enfeksiyonunun sindirim sistemi dışında da etkilerinin olabileceği uzun zamandır düşünülmektedir. Bu etkilere sebep olarak; Lokal inflamasyonun sistemik etkiler doğurabilmesi, HP enfeksiyonun çocukluk çağında başlayıp yıllarca sürmesi ve Uzun süreli enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkan immün ve inflamatuvar cevabın hem lokal hem de uzak organlarda etki yaratacağı rapor edilmiştir (178). Biz de bu öncü çalışmada, HP'nin endotel yapıdaki kronik enfeksiyonunun uzak organlardan biri olan kavernoöz cisimde harabiyet yaparak ED etyolojisinde rol alıp almadığını araştırmayı amaçladık. Yine son zamanlarda aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu ve sürecin her aşamasında inflamasyonun devam ettiği görüşü yaygınlık kazanmıştır. Sitokinler, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının, inflamasyon şiddetini ve dolayısıyla majör kardiyak olay sıklığını belirleyebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (179). Mendall ve arkadaşlarının 1994 yılında helicobakter seropozitifliği ve koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğunu bildiren ilk yayından bu yana çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (180-190). Buna rağmen kronik enfeksiyonun, koroner arter hastalığı risk faktörlerinden lipid profili üzerine etkisi olabileceği düşünülmüş, ilk yayınlar enfekte kişilerde kolesterol yüksekliği ve HDL düşüklüğü olduğunu ortaya koymuştur (14). 1998 yılında o zamana kadar yapılan çalışmaları toplayan, yaklaşık 10.000 hasta içeren, bir meta-analiz yayınlanmış, HP seropozitifliğinin vücut kitle indeksinde (VKİ) artış ve HDL- kolesterolde düşüş ile ilişkili olduğu, kolesterol, CRP, fibrinojen, kan basıncı ve lökosit sayısı ile ilişkisinin olmadığı rapor edilmiştir (191). Finlandiya'da 880 erkekte yapılan bir araştırmada HP seropozitif kişilerde yaş, sosyal sınıf, VKİ ve sigara içimine göre düzeltildiğinde dahi, normal bireylere göre artmış kolesterol ve trigliserit düzeyleri tespit edilmiştir (192). HP seropozitifliği ile kardiyovasküler risk faktörlerini araştıran 1650 kişilik farklı bir çalışma Japonya'da yürütülmüştür ve çalışmanın sonuç

bildirisinde HP seropozitif bireylerde HDL'nin daha düşük olduğu bildirilmiştir (193). Yine yaklaşık 60.000 kişi içeren bir HP alışması, Kore'de yapılmıştır. Bu çalışmada lipid profili, CRP ve HP ilgisi araştırılmış; HP seropozitifliğinin yüksek kolesterol, LDL ve Apo B ile düşük HDL ve Apo AI yarattığı izlenmiştir. HP ile CRP arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmanın ilginç bir yönü de lipid profil değişikliklerinin HDL düşüklüğü dışında peptik ülser ile ilgisinin saptanmamış olmasıdır. Bu da HP enfeksiyonuna bağlı gelişen düşük düzeyde inflamasyonun dahi aterosklerotik lipid profili oluşturabileceğini düşündürmektedir (194). Yukarıdaki çalışmanın aksine bizim alışmamızda HP ile CRP arasında hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda aterosklerotik plaklarda HP DNA'sının varlığı ve sağlam HP gösterilmiştir (188). Anti-CagA antikorlarının endotel hücreleriyle çapraz tepkimeye girdiği ortaya konmuş (189) ve özellikle yine CagA pozitif suşlarda artmış inflamatuvar yanıt ve hızlanmış ateroskleroz gözlenmiştir (184). Kaplan ve ark. yaptığı bir çalışmada karotis endarterektomi yapılan hastaların karotis arterlerinden elde edilen 52 aterosklerotik plak rneği çalışma grubunu, koroner arter bypass greft operasyonu geçiren hastaların asandan aortalarının makroskopik olarak sağlıklı bölgeleri kontrol grubunu oluşturdu. Endarterektomi rneklelerinde C. pneumoniae ve HP DNA'larının varlığı araştırıldı. Sağlıklı vaskuler duvar rnekleleri ile karşılaştırıldığında, aterosklerotik plaklarda C. pneumoniae ve HP DNA'sının yüksek insidansı, bu mikroorganizmaların aterogenez patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (195). Oshima ve ark.'nın HP enfeksiyonun, sistemik inflamasyon ve endotel fonksiyonu üzerine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, HP pozitif ve negatif iki grup arasındaki karşılaştırmada; HP seropozitif bireylerde C-reaktif protein (CRP) seviyesinin arttığı ve anti-HP antikor titresi ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucu bulunmuştur (196).



Bizim alışmamızda ED'si olan hastalarda H.Pylori IgG antikor titresinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması ve aynı zamanda H.Pylori IgG antikor titresi pozitif olan ED li hastalarda C-reaktif protein (CRP) seviyesinin yine kontrol grubuna göre anlamlı olması olası ilişkiyi desteklemektedir. Yine bizim çalışmamıza paralel olarak, AJ Bank ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada belirttikleri gibi ateroskleroz gelişiminde; enfeksiyon sonucu oluşan inflamatuvar markerlerin endotelyal hasara yol açarak mı, yoksa direkt olarak aterosklerozun patogenezinde rol alarak mı etkili olduğu bilinmemektedir (197).

## 6. SONUÇ

Sigara kullanımı, HT, DM, hiperkolesterolemi, yaş, obezite ve sedanter yaşam tarzı erektil disfonksiyon için önemli risk faktörleridir ve bu risk faktörleri ateroskleroz için de ortaktır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar ateroskleroz etiopatogenezinde HP'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bildiğimiz kadarı ile HP ile ED arasındaki ilişki literatürde şu ana kadar incelenmemiştir. Bizim yaptığımız bu öncü çalışma literatürdeki bu boşluğu doldurmayı amaçlamıştır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda ED'li hasta grubunda, anlamlı bir sistemik kronik HP enfeksiyonu varlığından söz edilebilir. HP nin enflamatuar etkisinin kavernoözler üzerinde de ED'ye neden olabilecek olumsuz etkisi dolaylı olarak gösterilmiştir. Bu öncü sonuçların daha kapsamlı araştırmalarla desteklenmesi sonrasında HP seropozitifliğinin ED tanısında yardımcı bir marker olarak gündeme gelmesi, hatta HP eredikasyon tedavilerinin ED tedavisi veya önlenmesi açısından da elle tutulabilir klinik faydalarının tartışılır hale gelebilmesi olasıdır.

## KAYNAKLAR

1. NIH. Impotence. JAMA 1993; 270:83-90.
2. Montague DK, Barada JH, Belker AM, et al. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. The American Urological Association. J Urol 1996;156:2007-2011.3. Laumann EO, Paik A, Rosen R:Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281: 537- 544.
4. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995; 1995:699-709.
5. Seth EL, Arnold M, George J, Christ. A review of erectile dysfunction. New insights and more questions. The J. Urology 1993; 149:1246-1255.
6. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU Int 2001; 87:838-845.
7. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
8. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol 1997; 80: 11- 16.
9. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, Boger RH. The pathophysiology of Erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. Vasc Med 2002; 7: 213- 225.
10. Ganz P. Erectile dysfunction: Pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. Am J Cardiol 1996; 96(suppl): 8M- 12M.
11. Dayan L, Greunwald I, Vardi Y, Jacob G. A new clinical method for the assessment of penile endothelial function using the flow mediated dilation with plethysmography technique. J Urol 2005; 173:1268-1272.
12. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? Cardiovasc Res 1999; 43:658-665.
13. Billups KL. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. International Journal of Impotence Research 2005; 17:19- 24.
14. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, Kesaniemi YA. Could Helicobacter pylori infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? Heart. 1996; 75(6):573-5.
15. Ozden A. Helicobacter pylori 2006 "WGO-OMGE Practice Guideline" ve "Maastricht III Florence Consensus Report 2005". Güncel Gastroenteroloji 2006; 10(4):287-91.

16. Cave DR. How is Helicobacter pylori transmitted? Gastroenterology 1997; 113(6):9-14.
17. Göral V, Özdal B, Kaplan A, Şit D, Daniş R. Diyarbakır ilinde Helikobakter pylori antikör prevalansı. Akademik gastroenteroloji dergisi 2006;5(1):47-50.
18. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in an asymptomatic Turkish population. J Infect 1998; 37:148-50.
19. Ozden A, Bozdayı G, Ozkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori infection over the last 10 years in Turkey. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 50(3):173-77.
20. Aydoğan T, Helikobakter pilori eradikasyonunun kan basıncı ve proteinüri üzerine etkisi. Fatih üniv. Tıp Fak. Gastroenteroloji bilim dalı, Yandal uzmanlık tezi, Ankara, 2010.
21. Aygenç E, Selçuk A, Celikkanat S, Ozbek C, Ozdem C; The role of Helicobacter pylori infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx. Otolaryngology Head and Neck Surgery 2001; 125:520-21.
22. Cırak MY, Ozdek A, Yılmaz D, Bayız U, Samim E, Türet S; Detection of Helicobacter pylori and Its CagA gene in Tonsil and Adenoid Tissues by PCR. Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 2003; 129:1225-29.
23. Gebara ECE, Pannuti C, Faria CM, Chehter L, Mayer MPA, Lima LAPA; Prevalence of Helicobacter pylori detected by polymerase chain reaction in the oral cavity of periodontitis patients. Oral Microbiol Immunol. 2004; 19:277-80.
24. Ismail A, Khosravi H, Olson H; The role of infection in atherosclerosis and coronary artery disease: a new therapeutic target. Heart Dis. 1999; 1:233-40.
25. Koç C, Arıkan OK, Atasoy P, Aksoy A; Prevalence of Helicobacter pylori in Patients with Nasal Polyps: A Preliminary Report. Laryngoscope 2004; 114:1941-44.
26. Ozdek A, Cırak MY, Samim E, Bayız U, Safak MA, Türet S; A Possible Role of Helicobacter pylori in Chronic Rhinosinusitis: A Preliminary Report. Laryngoscope 2003; 113:679-82.
27. Goldstein AM, Padma-Nathan H. The microarchitecture of the intracavernosal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. J Urol 1990; 144:1144-1146.
28. Wessells H, Lue TF, McAninch JW: Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. J Urol 1996; 156:995-997.
29. Tanagho EA. Anatomy Of The Genitourinary Tract. In: McAnich EATAJW, ed. Smith's General Urology. California: Lange Med. Pub,2000; 10-11.
30. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Organların Anatomik Ve Histolojik Yapısı. In: K. Anafarta, Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitapevi, 2011; 1-25.

31. Tanagho EA. Anatomy Of The Lower Urinary Tract. In: P.C. Walsh ea, ed. Camphell's Urology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998;119-122.
32. Tellaloglu SaAK. Erkek Seksüel Disfonksiyonu: Nobel tip kitapevi, 2000.
33. Anderson KE, Wagner G: Physiology of erection. *Physiol Rev* 1995; 75:191-236.
34. 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.
35. Nıtahara KS, Lue TF: “Microscopic anatomy of the penis” in Textbook of erectile dysfunction, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors(ISIS Medical Media, Oxford, 1999).
36. Newman HF, Northup JD. Mechanism of human penile erection: an overview. *Urology* 1981; 17:399-408.
37. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh Urology*, 9th edn, Philadelphia, 2007, p. 722.
38. Gülpınar Ö, Tedavi arayışı içindeki erektil disfonksiyonlu hastaların davranışsal özellikleri. Ankara Üniv. Tıp fakültesi, üroloji anabilim dalı, uzmanlık tezi, Ankara, 2008.
39. Lue TF. Hemodynamics Of Erection. In: E.A. Tanagho TFL, and R.D. McClure, ed. *Contemporary Management of Impotence and Infertility*. Baltimore: Willams&Wilkins, 1992; 28-38.
40. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *J Urol* 1995; 153:1998-2003.
41. Kirkeby HJ, Forman A, Sorensen S, Andersson KE. Alpha-adrenoceptor function in isolated penile circumflex veins from potent and impotent men. *J Urol* 1989; 142:1369-1371.
42. Lue TF. *Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction and Priapism*. Philelphia: Saunders, 1998.
43. Johnston P, Davidson JM. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. *Horm Behav* 1972; 3:345-357.
44. Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods. *Br J Urol* 1998; 81:785-795.
45. Slag MR, Moreley EJ, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249:1736.

46. Apaydın E. Penil Ereksiyon Fizyolojisi. Çelikkol A, Bayraktar E. (eds)Ege psikiyatri süreklı yayınları. Cinsel islev bozuklukları. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1998; 3(1):59-80.
47. 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.
48. 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.
49. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ et al. Nitric oxide mediates of relaxation of the corpus cavernosum in response to non-adrenergic, noncholinergic neurotransmission. N Engl Med 1992; 9:90-94.
50. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol 1997; 157(1):320-4.
51. 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
52. Wagner G, Saenz de Tejada I. Update on male erectile dysfunction. Bmj 1998; 316:678-682.
53. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J Urol. 1999; 161(1):5-11.
54. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. Urology 1993; 42:468-481.
55. Melman A, Rehman J. Pathophysiology of Erectile Dysfunction. Mol Urol.1999; 3:87-102.
56. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. Arch Sex Behav 1993; 22:51-58.
57. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol 2001; 166:569-574;discussion 574-565.
58. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. J Urol 2001; 166:1368-1371.
59. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. Prev Med 2000; 30:328-338.

60. Weizman R, Hart J. Sexual behavior in healthy married elderly men. *Arch Sex Behav* 1987; 16:39-44.
61. Hsueh WA. Sexual dysfunction with aging and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61:18H-23H.
62. Uçar G. Karotid arter intima-media kalınlığı ve brakial arter akıma bağlı genişleme testinin birlikte kullanımının damarsal kökenli erektil disfonksiyonu saptamadaki rolü. Dokuz Eylül üniv. Tıp fak. Radyoloji anabilim dalı, uzmanlık tezi, İzmir, 2006.
63. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:379-400.
64. Ryder RE. Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: a comparative study. *Diabet Med* 1996; 13:916.
65. Colakoglu Z, Kutluay E, Ertekin C, Altay B, Killi R, Alkis A. Autonomic nerve involvement and venous leakage in diabetic men with impotence. *BJU Int* 1999; 83:453-456.
66. Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, Marino L, Nappo F. Erectile and endothelial dysfunction in type 2 diabetes:a possible link. *Diabetologia* 2001; 44:1155-1160.
67. Pickard RS, Powell PH, Zar MA. The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 104:755-759.
68. Campbell IW. Diabetic autonomic neuropaty. *Br J Clin Proc* 1976; 30:153.
69. Azadzoı KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146:238-240.
70. Azadzoı KM, Siroky MB, Goldstein I. Study of etiologic relationship of arterial atherosclerosis to corporal veno-occlusive dysfunction in the rabbit. *J Urol* 1996; 155:1795-1800.
71. Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, Jamrozik K, Keogh EJ. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. *Int J Impot Res* 2000; 12:41-45.
72. Bortolotti A, Fedele D, Chatenoud L, et al. Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *Eur Urol* 2001; 40:392-396;discussion 397.
73. Siu SC, Lo SK, Wong KW, Ip KM, Wong YS. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabet Med* 2001; 18:732-738.
74. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87:V67-V72.

75. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001; 27:436-447.
76. Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patients with chronic renal failure. *J Nerv Ment Dis* 1975; 160:220-226.
77. Faiman C. Endocrine causes of impotence. *Cleve Clin J Med* 1993; 60:428-429.
78. Cornely CM, Schade RR, Van Thiel DH, Gavalier JS. Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology* 1984; 4:1227-1230.
79. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982; 81:413-421.
80. Ellison M, Timberlake G. Impotence following pelvic fracture. *J Trauma* 1988; 28:695-696.
81. Melman A. Iatrogenic causes of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1988; 15:33.
82. Ojdeby G, Claezon A, Brekkan E. Urinary incontinence and sexual impotence after radical prostatectomy. *J Urol Nephrol* 1996; 30:473-477.
83. Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997; 17:189.
84. Lue TF. Impotence after prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1990; 17:613-620.
85. Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59:225-229.
86. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl* 2003; 24:S17-37.
87. Champion HC, Bivalacqua TJ, Hyman AL, Ignarro LJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:11648 –11652.
88. Kim N, Azadzoi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest.* 1991; 88:112-118.
89. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998; 81: 424– 431.



90. Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, Alm P, Hofmann F, Ahmad M, Fassler R, Andersson KE. Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I- deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:2349–2354.
91. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75:725–748.
92. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003; 108:2049 –2053.
93. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106:640–642.
94. Morley JE, Korenman SG, Kaiser FE, Mooradian AD, Viosca SP. Relationship of penile brachial pressure index to myocardial infarction and cerebrovascular accidents in older men. *Am J Med* 1988; 84:445– 448.
95. Jackson G. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 1999; 53:363–368.
96. Levine LA, Kloner RA. Importance of asking questions about erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000; 86:1210 –1213, A5.
97. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90(10C): 40- 48.
98. Williams IL, Chowienczyk PJ, Wheatcroft SB, et al. Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:296-301.
99. Stewart AL, J. W. *Measuring Function and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach*. Durham and London. Duke University Press 1992:1992.
100. Namasivayam S, Minihas S, Brooke J. The evaluation of sexual function in men presenting with symptomatic BPH. *Br J Urol* 1998; 82:842.
101. Karacan I, Goodenough DR, Shapiro A. Erection cycle during sleep in relation to dream anxiety. *Arch Gen Pschiatry* 1966; 15:183.
102. Karacan I, Goodenough DR, Shapiro A. Clinical value of nocturnal erection in the prognosis and diagnosis of impotence. *Med Aspects Hum Sex* 1970: 4:27.
103. Ogrinc FC, Linear OI. Evaluation of real-time RigiScan monitoring in pharmacological erection. *J Urol* 1995; 154:1356.
104. Allen RP, Engel RM, Smolev JK. Comparison of duplex US and NPT in evaluation of impotence. *J Urol* 1994: 51:1525.

105. Kirkeby HJ, Poulsen EU, Petersen T. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38:1366.
106. Delcour C, Wespes E, Vanderbosch G. Impotence: evaluation with cavernosography. *Radiology* 1986; 161(3):803.
107. Patel U, Lees WR. Pharmacological testing: Doppler. Ed: Carson C, Kirby R, Goldstein I: *Textbook of ED*: Isis Medical Media, 1999: 209.
108. Morales A, Condra M, Owen JA. Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. *J Urol* 1987; 137:1168-1172.
109. Oral agents: first line therapy for erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; (suppl)1:12-18.
110. Heaton JPW. Key issues from the clinical trials of apomorphine SL. *World J Urol* 2001; 19:25-31.
111. Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group. *Int J Clin Pract* 1998, 52: 375-379.
112. Steers WD. Viagra-after one year. *Urology* 1999, 54:12-17.
113. Kulkarni SS, Patil CS. Phosphodiesterase 5 enzyme and its inhibitors: update on pharmacological and therapeutic aspects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004; 26:789-799.
114. Başar MM, Tuğlu D. PDE5 inhibitörlerinin karşılaştırmalı çalışması. *Androloji Bülteni* 2005: 21:99-102.
115. Seftel A. Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic and efficacy profiles. *Clin Cardiol* 2004, 27 (Suppl 1):14-19.
116. Corbin JD, Francis SH: Pharmacology of Phosphodiesterase 5 inhibitors. *UCP* 2002,56:453-459.
117. Ding H, Du W, Wang H, Zhang L, Wang Z, Du C, Tao Y. Efficacy and Safety of Udenafil for Erectile Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Urology*.2012.
118. Başar MM, Tekdoğan ÜY, Yılmaz E. The efficacy of Sildenafil in different etiologies of erectile dysfunction. *Int J Urol Nephrol*, 2001, 32:403-407.
119. Gresser U, Gleiter CH: Erectile dysfunction. Comparison efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil review of the literature. *Eur J Med Res* 2002, 7:435-446.

120. Rendell MS, Raifer J, Wicker PA et al. Sildenafil fortreatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. JAMA 1999, 281:421-426.
121. Boulton AJM, Selam JL, Sweeney M et al. Sildenafil citrate fort he treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus.Diabetologia 2001; 44:1296-1301.
122. Goldstein I, Young JM, Fisher J et al. Vardenafil, a new Phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed dose study. Diabetes care 2003, 26:777-1283.
123. Fonseca V, Seftel a, Dene J et al. Impact of Diabetes Mellitus on the severity od Erectile Dysfunction and response to treatment: analysis of data from Tadalafil clinical trials. Diabetologia 2004; 47:1914-23.
124. Vardi Y, Seans de Tejada Í. Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. Urology 1997; 49:749-752.
125. Padma-nathan H, Goldstein I, Payton T et al and MUSE Study group. Treatmen tof men with erectile dysfunction with transurethral Alprostadil. Medicated urethral system for erection (MUSE). N Eng J Med 1997;336:1-7.
126. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. Lancet 1982;2:938.
127. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. Br J Psychiatry 1983; 143:332-337.
128. Porst H. Current perspectives on intracavernosal pharmacotherapy for erectile dysfunction. Int J Impot Res 2000; 12:91-100.
129. Moul jw, McLeod DG. Negative pressure devices in the explanted prosthesis population. J urol 1989; 42:729-731.
130. Vrijhof HJ, Delaere KP. Vacuum constriction devices in erectile dysfunction: Acceptance and effectiveness in patients with impotence of organic or mixed aetiology. Br J urol 1994; 74:102-104.
131. Sharaby JS, Benet AE, Melman A. Penile revascularisation. Urol Clin North Am 1995;22:821-832.

132. Lewis RW. Long term results of penile prosthetic implants. *Urol Clin North Am* 1995;22:847-856.
133. Dooley C.P. Background ABD Historical Considerations of *Helicobacter Pylori*. *Gastroenterology of North America*, 1993; 22 (1) : 1-4.
134. Quina M. Historical Perspective. *Helicobacter Pylori (An Atlas)*, (Eds) Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A., London, Science Press Ltd. 1996, 1.1-1.3.
135. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. Ed by: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. 7th ed. Saunders Company, Philadelphia. 2002; Vol 1 (Ch 39): 732-746.
136. Goodwin C.S, Worsley, B. W. *Microbiology of Helicobacter Pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*, 1993; 22 (1) : 5-20.
137. Malfertheiner P, Michetti P, Price A. *Helicobacter pylori, an atlas*. Science Press, 1996.
138. Permin H, and Andersen L, Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter* infection. *Helicobacter*, 2005; 10 Suppl 1: 21-25.
139. Figura N. Identifiable *Helicobacter pylori* strains or factors important in the Development of duodenal ulcer disease. *Helicobacter*, 1997;2 Suppl 1: S3-12.
140. Ching C.K, Wong B.C, Kwok E, Ong L, Covacci A, and Lam S. Prevalence of CagA bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-CagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. *Am J Gastroenterol*, 1996;91: 949-953.
141. Parsonnet J, Friedman G. D, Orentreich N, and Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 1997; 40: 297-301.
142. Calam J. Pathogenic mechanisms. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1995; 9: 487-506.
143. Covacci A, Falkow S, Berg D, and Rappuoli R. Did the inheritance of a pathogenicity island modify the virulence of *Helicobacter pylori*? *Trends Microbiol*, 1997; 5: 205-208.
144. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L and Boren T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*, 279: 373-377, 1998.
145. Tufano MA, Rossano F, Catalanotti P, Liguori G, Capasso C, Ceccarelli MT and Marinelli P. Immunobiological activities of *Helicobacter pylori* porins. *Infect Immun*, 1994; 62:1392-1399.
146. Fan X, Gunasena H, Cheng Z, Espejo R, Crowe S.E, Ernst P.B, and Reyes V.E, *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol*, 2000; 165: 1918-1924.

147. Fennerty M. B. *Helicobacter pylori*. Arch Intern Med, 1994; 154: 721-727.
148. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology 1995 fifth Edition.
149. Malaty HM, Kim JG, Kim SD, Graham DY. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: Inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. Am J Epidemiol 1996;143(3):257-62.
150. Uemura N, Okamoto S; Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Subsequent Development of Cancer After Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer in Japan. Gastroenterology Clinics of North America 2000;29(4):819-26.
151. Brown K.E., Peura D. A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology Clinics of North America, 1993; 22(1) : 1-5-116.
152. Aksoy DY, Aybar A, Ozaslan E, Kav T, Engin D, Ercis S, Altinok G, Hascelik G, Uzunalimoglu B, Arslan S. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HPSA) for the detection of *Helicobacter pylori* infection and comparison with other methods. Hepatogastroenterology, 2003; 50: 1047-9.
153. Krogfelt K.A, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. Helicobacter, 2005; 10 Suppl 1: 5-13.
154. Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta A.M, Bergey B, Barberis C, Talby P, Roux D, Shouler L, Goldfain D, Lamouliatte H, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. Am J Gastroenterol, 2001; 96: 353-358.
155. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther, 2002; 16 Suppl 1: 16-23.
156. Herbrink P, Van Doorn L.J, Serological methods for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring of eradication therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000; 19: 164-173.
157. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, Schutze K, Hirschl A, Megraud F, Malfertheiner P. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. Aliment Pharmacol Ther, 2003; 18: 927-931.
158. Osawa H, Inoue F, Yoshido Y. Inverse relation of serum *Helicobacter pylori* antibody titres and extent of intestinal metaplasia. J Clin Pathol 1996; 49: 112-115.
159. Peterson W.L, Fendrick A.M, Cave D.R, Peura D.A, Garabedian-Ruffalo S.M, Laine L. *Helicobacter pylori*-related disease: guidelines for testing and treatment. Arch Intern Med, 2000; 160: 1285-1291.

160. Megraud F. Advantages and Disadvantages of Current Diagnostic Tests for the Detection of *Helicobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1996; 31 (Suppl 215): 57-62.
161. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Şimsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther*, 2006; 28: 1960-1966.
162. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers E.J. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007; 56: 772-781.
163. Cavallaro LG, Egan B, O'Morain C, Di Mario F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2006; 11 Suppl 1: 36-39.
164. Playford R.J, Podas T, Modlin I. Pantoprazole, Prout and the proton pump. *Hosp Med*, 1999; 60: 500-504.
165. Welage L.S, Berardi R. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 2000; 40: 52-62; quiz 121-123.
166. Vanderhoff B.T, Tahboub R.M. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician*, 2002; 66: 273-280.
167. Pilotto A, Perri F, Leandro G, Franceschi M. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the outcome of reflux esophagitis and chronic gastritis in the elderly. A randomized, multicenter, eight-month study. *Gerontology*, 2006;52: 99-106.
168. Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Megraud F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy--results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 17: 99-109.
169. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K, Sato S, Nakamura T, Yamao K, Ueda R, Tajima K. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med*, 2006; 119: 217-224.
170. Megraud F, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: summary of a meeting at the Fourth United European Gastroenterology Helicobacter, 1996; 1: 118-121.
171. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1175-1186.
172. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter*, 2005; 10: 363-372.
173. Kadıhasanoğlu M, güler H, kendirci M. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile erektil disfonksiyonda kür olası mı? *Androloji bülteni, erkek cinsel sağlığı*, 2007; 29: 98-102.

174. Girgin D. Nazal polipozis etiyopatogenezinde helikobakter pilori'nin rolü. Gazi üniv. Tıp fakültesi, Uzmanlık tezi, Ankara, 2009; 65.
175. Michal V, Ruzbarsky V: Histological changes in the penile arterial bed with aging and diabetes. In Zorngniotti AW, Rossi G(eds): Vasculogenic Impotence: Proceedings of the First International Conference on Corpus Cavernosum Revascularization. Springfield, 111, Charles C Thomas, 1980, pp113-119.
176. Mulligan T, Katz PG: Why aged men become impotent. Arch Intern Med, 1989; 149: 1365.
177. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet. 1997; 350(9075):430-6.
178. Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of Helicobacter pylori infection: fact and fiction. Dig Dis Sci. 1999; 44(2):229-36.
179. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002; 105(9):1135-43.
180. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J. 1994; 71(5):437-9.
181. Cammarota G, Pasceri V, Gasbarrini A, Gasbarrini G. H. pylori is an etiological factor for ischaemic heart disease: the case against. Dig Liver Dis 2000; 32:65–8.
182. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. Heart 1999; 81:245–7.
183. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of Cag-A positive Helicobacter pylori strains with risk of premature myocardial infarction. Heart 2000;84:267–71.
184. Mayr M, Kiechl S, Mendall MA, Willeit J, Wick G, Xu Q. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive Helicobacter pylori strains: prospective results from the Bruneck study. Stroke 2003; 34:610–5.
185. Kowalski M. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. J Physiol Pharmacol. 2001;52.
186. Ridker PM, Danesh J, Youngman L, Collins R, Stampfer MJ, Peto R, Hennekens CH. Prospective study of Helicobacter pylori seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. Ann Intern Med 2001;135:184–8.

187. Murray LJ, Bamford KB, Kee F, McMaster D, Cambien F, Dallongeville J, Evans A. Infection with virulent strains of *Helicobacter pylori* is not associated with ischaemic heart disease: evidence from a population-based case-control study of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2000;149:379–85.
188. Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Sevlever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001;32:385–91.
189. Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, Pola P, Silveri NG, Gasbarrini G, Graham DY, Genta RM. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002;106:430–4.
190. Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, Konturek SJ. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57 Suppl 3:101-11.
191. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *BMJ.* 1998; 316(7138):1130-2.
192. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis.* 1999; 142(1):207-10.
193. Takashima T, Adachi K, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Rumi MA, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Cardiovascular risk factors in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2002; 7(2):86-90.
194. Sung KC, Rhee EJ, Ryu SH, Beck SH. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults. *Int J Cardiol.* 2005; 102(3): 411-7.
195. Kaplan M, Yavuz SŞ, Köksal V, Kut MS, Yapıcı F, Gerçekoğlu H, Demirtaş MM. Karotis arter aterom plaklarında *chlamdia pneumoniae* ve *helicobacter pylori* DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer. Dergisi.* 2002; 10:160-167.
196. Oshima T, Ozono R., Yano Y., et al: Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1219-1222.
197. AJ Bank<sup>1</sup>, KL Billups, DR Kaiser, AS Kelly<sup>1</sup>, RA Wetterling<sup>1</sup>, MY Tsai, N Hanson Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* (2003) 15, 231–236.