



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

VASKÜLER EREKTİL DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARIN
ARTERİYEL SERTLİK VE KARDİYAK FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ, FOSFODİESTERAZ TİP V İNHİBİTÖRÜ
TADALAFİLİN BU PARAMETRELER ÜZERİNE AKUT ETKİLERİ

Dr. Osman ÖZDABAKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA -2010



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

VASKÜLER EREKTİL DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARIN
ARTERİYEL SERTLİK VE KARDİYAK FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ, FOSFODİESTERAZ TİP V İNHİBİTÖRÜ
TADALAFİLİN BU PARAMETRELER ÜZERİNE AKUT ETKİLERİ

Dr. Osman ÖZDABAKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ

BURSA-2010

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Genel Bilgiler	1
Gereç ve Yöntem	34
Bulgular	40
Tartışma ve Sonuç	49
Kaynaklar	56
Ekler	65
Teşekkür	69
Özgeçmiş	70

ÖZET

Eretil disfonksiyon (ED) tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur. ED'de temel patolojinin endotel disfonksiyonu olduğu düşünölmektedir. Arteriyel sertlik (stiffness), endotel disfonksiyonunun erken dönemde belirlenmesinde kullanılabilecek güvenilir bir yöntemdir.

Bu çalışmada bilinen kardiyovasköler hastalık ve ateroskleroz risk faktörleri olmayan ED hastalarında gerçekte sistemik vasköler hastalığın olduğunu göstermek amaçlandı. Çalışmaya 30 ED hastası (ortalama yaşı 48,7±11,7) ve 20 sağlıklı erkek (ortalama yaşı 48,3±8,7) alındı. Aplanasyon tonometri yöntemi ile endotel fonksiyonları ve transtorasik ekokardiyografi ile aort sertliği ve sol ventrikölün sistolik ve diyastolik fonksiyonları incelendi. Ayrıca ED tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörü tadalafilin bu ölçümler üzerine akut etkileri değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubu yaş, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı, hemoglobin, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, kan kolesterol değerleri açısından benzerdi. Vasköler ED grubunda beklendiği gibi Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi'nin ilk 5 sorusu (İİEF-5)' na göre skoru kontrol grubuna göre düşöktü ($p<0,001$). Vasköler ED grubunda nabız basıncı kontrol grubuna göre artmış bulundu ($p<0,05$). Aort gerilimi ve aort esneyebilirliği vasköler ED grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük saptandı. (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Vasköler ED grubunda tadalafil sonrası nabız basıncında ($p=0,0179$), sistolik kan basıncında ($p=0,001$) ve diyastolik kan basıncında ($p=0,054$) azalma izlenirken aort esneyebilirliği ($p=0,001$) ve aort gerilimi değerlerinde ($p=0,003$) anlamlı derecede artış saptandı. Vasköler ED grubunda büyük arter elastisite indeksi (BAEİ) değeri ve küçük arter elastisite indeksi (KAEİ) değeri kontrol grubuna göre azalmış saptandı. (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,003$) Tadalafil sonrası her iki parametrede artış izlendi.

Sol ventrikülün konvansiyonel ve doku Doppler ölçümlerinde sistolik fonksiyonlarda her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmezken miyokard performans indeksi ED grubunda artmış saptandı ($p=0,035$). Diyastolik fonksiyon parametrelerinde ise ED grubunda mitral A dalga hızı ve E/E' artmış, izovolümik gevşeme zamanı (İVGZ) uzamış saptandı. Tadalafil alımı sonrası IVGZ de kısalma, MPI da azalma ve İVA da artış izlendi.

Sonuç olarak bu çalışma ED hastalarında aterosklerotik risk faktörleri ve bilinen kardiyak hastalık olmasa da sistemik vasküler hastalığın olduğu gösterildi. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları da ED hastalarında bozulmuştur. Tadalafilin hem arteriyel sertlik hemde sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu izlendi. Endotel fonksiyonları üzerine bu olumlu etkileri nedeniyle bu grup ilaçların ileride rutin kullanımı söz konusu olabilir.

Anahtar kelimeler: Eretil disfonksiyon, arteriyel sertlik, pulsed wave ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi, sol ventrikül fonksiyonu.

SUMMARY

Evaluation of Arterial Stiffness and Cardiac Function in Patients with Vascular Erectile Dysfunction, Acute Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Tadalafil on These Parameters

Erectile dysfunction (ED) is a common health problem all over the world. Erectile dysfunction is thought to be the basic pathology of endothelial dysfunction. Arterial stiffness is a reliable method for the determination of endothelial dysfunction in the early phase.

In this study, we aimed to demonstrate that in ED patients without known risk factors for atherosclerosis and cardiovascular disease, in fact there is a systemic vascular disease was present. 30 ED patients (mean age $48,7 \pm 11,7$) and 20 healthy males (mean age $48,3 \pm 8,7$) were included in the study. Endothelial function was evaluated with applanation tonometry, aortic stiffness and left ventricular systolic and diastolic functions were evaluated by transthoracic echocardiography. Also, we investigated the acute effects of Tadalafil, a type 5 phosphodiesterase inhibitor which was shown to be an effective treatment agent of ED, on those measurements.

The study and control groups were similar in age, body mass index, body surface area, hemoglobin, urea, creatinine, fasting blood glucose, blood cholesterol levels. As expected, in vascular ED group, from the first 5 questions of International Index of Erectile Dysfunction (IIEF-5), score was lower than the control group ($p < 0.001$). Pulse pressure was greater in vascular ED group than the control group ($p < 0.05$). In ED group, aortic strain and aortic distensibility were significantly lower than the control group. ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). After tadalafil administration, pulse pressure ($p = 0,0179$), systolic blood pressure ($p = 0.001$) and diastolic blood pressure ($p = 0.054$) decrease observed in vascular ED group and significant increase was detected in aortic distensibility ($p = 0.001$) and aortic strain values ($p = 0.003$). In vascular ED group, large artery elasticity index (LAEI)

value and small artery elasticity index (SAEI) value was decreased compared to the control group. ($p=0,02$ ve $p=0,003$, respectively). Increase in both parameters was observed after tadalafil administration.

Assesment of the left ventricular systolic function by conventional and tissue Doppler measurements, there was no significant difference between the two groups. However, in ED group, the myocardial performance index was increased ($p=0,035$). Diastolic function parameters; the mitral A wave velocity and E / E' was increased and isovolumic relaxation time (IVRT) was prolonged in ED group. After the administration of Tadalafil, IVRT was shortened, MPI was decreased and IVA was increased.

In conclusion, in this study we showed that in patients with ED, even the absence of known cardiac disease and risk factors for atherosclerotic disease, systemic vascular disease was present. Left ventricular diastolic function is also impaired in patients with ED. Tadalafil was found to be positive effects on both arterial stiffness and left ventricular diastolic function. Because of these positive effects on endothelial function, the routine use of drugs in this group may take place in the future.

Key words: Erectile dysfunction, arterial stiffness, pulsed wave echocardiography, Tissue Doppler echocardiography, left ventricular function.

GİRİŞ

Eretil disfonksiyon (ED); cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun başlatılmasında, sağlanmasında ve devamında yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (1). ED sıklığı yaşlanma ile artmakta ve tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1992 yılında eretil disfonksiyon prevalansını belirlemek için yapılan Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam İncelemesi'nde 1410 erkekteki ED prevalansı, 18–29 yaş için %7, 30–39 yaş için %9, 40–49 yaş için %11 ve 50–59 yaş için %18 olarak bildirilmiştir (2). Yine aynı ülkede yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanması Çalışması'nda ayaktan takip edilen 1709 erkek ilk olarak 1987- 1989 yılları arasında, daha sonra 1995–1997 yılları arasında eretil disfonksiyon açısından sorgulanmış ve 40–70 yaş arasında herhangi bir derecede eretil disfonksiyon için prevalans %52,1, hafif, orta ve ciddi derecede eretil disfonksiyon için oranlar sırasıyla; %17,2, %25,2 ve %9,6 olarak bulunmuştur (3). Ülkemizde 2002 yılında yapılan geniş kapsamlı eretil disfonksiyon prevalans çalışmasında ise toplam eretil disfonksiyon oranı %69,2 olarak bulunmuştur (4). Bu çalışmaların sonuçları gerek batılı toplumlar gerekse ülkemiz için eretil disfonksiyonun ciddi bir sağlık problemi olduğunu ortaya koymaktadır.

Aterosklerotik koroner kalp hastalığı (ASKH) tüm dünyada insan hayatını ciddi olarak tehdit eden bir sağlık problemidir. ASKH için diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sedanter hayat tarzı, obezite ve sigara içimi önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Günümüzde modern tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmiş olmasına karşın ASKH hala yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. ASKH için geçerli olan risk faktörlerinin birçoğu ED'li hastalarda da bulunmaktadır (6). Ayrıca ASKH'ın ED gelişiminde önemli bir faktör olduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (7, 8). ED ve ASKH'da ortak nokta olarak nitrik oksit yolağının bozulduğu, erken dönemde endotel kaynaklı vazodilatasyonun, geç dönemde ise yapısal vasküler anormalliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (9). Bu

sonuçlar, ED'nin penil kan akımını bozan ASKH'nın bir göstergesi olabileceği sorusunu akla getirmektedir.

Nitrik oksit salınım ve aktivite bozukluğu ile ilişkili olan endotelial disfonksiyon, vasküler erektil disfonksiyon patolojisinin altında yatan sebeptir (10). Kavernal arterlerin çaplarının küçük olması, endotelyum ve düz kas içeriğinin fazla olması, penisi vasküler organlarda olduğu gibi oksidatif stres ve sistemik nitrik oksit seviyelerindeki değişikliklere çok hassas hale getirmektedir. Endotele bağımlı ya da bağımsız düz kas gevşeme bozukluklarından biri olan fonksiyonel vasküler erektil disfonksiyon, yapısal, oklüzif penil arter hastalıklarının gelişmesinden önce ortaya çıkar ve sistemik kardiyovasküler hastalığın en erken belirtilerinden biri olabilir. Yukarıda bahsedilen risk faktörleri nedeni ile ortaya çıkan vasküler hasar, aterosklerotik lezyona zemin hazırlayan endotelial disfonksiyona yol açar ve bunu vasküler regülasyon kaybı izler (11).

Nitrik oksit endotel fonksiyonlarında önemli bir mediyatördür ve koroner mikrosirkülasyonda salınan nitrik oksitin miyokardiyal fonksiyonları etkilediği bilinmektedir. Sistolik fonksiyon üzerine çok az ya da hiç etki etmez iken diyastolik kompliyansı artırdığı gösterilmiştir (12).

Tüm dünyada ED tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri olan sildenafil, vardenafil ve tadalafil başarılı olarak kullanılmaktadır (13). PDE-5 inhibitörleri, PDE-5 ile olan cGMP hidrolizini önleyerek NO'ya bağımlı cGMP artışına neden olur ve vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlarlar. Yeni çalışmalarda PDE-5 inhibitörlerinin brakial arterlerde endotelial fonksiyonu düzeltmesi, vasküler homeostaziste faydalı olabilecekleri düşüncesini desteklemektedir (14).

Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlıdır. Bu nedenle aort sertliği aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (15). Ayrıca büyük arterlerdeki sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi belirteci olduğu bildirilmiştir (16). Aortanın elastik özellikleri hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon gibi hastalıkların seyrinden etkilenmektedir (17). Aortik sertlik fizyolojik olarak

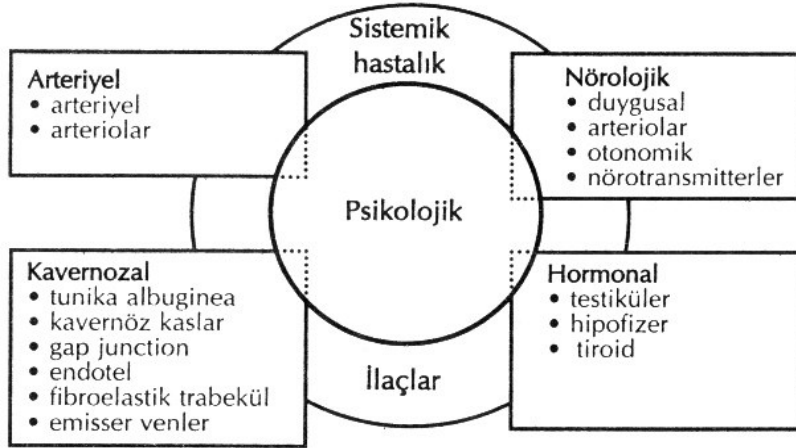
yaşla, ateroskleroz ve intravasküler gerilim basıncıyla artmaktadır (16, 17). Aortun elastik özelliği sol ventrikül fonksiyonu ve koroner kan akımı için önemli bir göstergedir (18). Azalmış NO üretimi, arteriyel sertliğin ilerlemesine katkıda bulunur. NO sentezi blokajının lokal arteriyel sertlikte (stiffness) artışa yol açtığı gösterilmiş ve bu da invivo olarak endotelial NO'in arteriyel "stiffness" regülasyonunda rolü olduğu hipotezini desteklemiştir (19). Transtorasik ekokardiyografi yaygın şekilde kullanılan, pratik ve invaziv olmayan bir tanı aracıdır. Transtorasik ekokardiyografi kullanılarak aortun sistol ve diyastoldeki çap değişiklikleri, gerilim (strain) ve esneyebilirliği (distensibilite) farklı hasta gruplarında değerlendirilmişse de (20), aterosklerotik risk faktörleri ve bilinen kardiyak hastalığı olmayan vasküler ED'li hastalarda transtorasik ekokardiyografi ile aort sertliği ve aplanasyon tonometri yöntemi ile arteriyel sertlik eş zamanlı değerlendirilmemiştir.

Eretil Disfonksiyon

Eretil disfonksiyon, nörolojik, psikojenik, vasküler, ürogenital ve hormonal anormallikler sonucu, normal bir ereksiyon elde edememe veya bir ereksiyon elde edebilme fakat tam bir seksüel aktivite için yeterli süre tutamama arasında değişen derecelerde sertleşme sorunudur (5).

Sınıflama

Önceki yıllarda ED olgularının büyük bir çoğunluğunun psikojenik olduğu düşünülmekteydi. Ancak günümüzdeki çalışmalar organik nedenlerin, medikal hastalık ve ilaçların daha büyük bir grubu oluşturduğunu ortaya koymaktadır. ED için birçok sınıflama vardır. Şekil 1'de de ED'nin fonksiyonel sınıflaması görülmektedir (21).



Şekil-1: Erektile disfonksiyon'un fonksiyonel sınıflaması (21).

Ereksiyon Fizyolojisi

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

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

II. Kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp sinüzoidler içindeki göllenmenin artması (22).

Penil Ereksiyon Fizyolojisinde Endotelyumun Rolü

Vasküler tonus ve kan akımının kontrolünde vasküler endotelyumun temel rolü iyi saptanmıştır (23). Erektile doku içindeki laküner boşluklarda hatlar halindeki endotelyum, korpus kavernozaumda düz kasın çevresini sarar ve ereksiyonun düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Ereksiyon için birçok nörotransmitter önemlidir ancak, nitrik oksit penil ereksiyon için en önemli transmitterdir ve endojen L-argininden nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından katalizlenen bir reaksiyonla sentezlenir (24). Nitrik oksitin iki önemli kaynağı, erektile yolağın aktivasyonundan sorumlu olan nNOS'un etkisi yoluyla nitrik oksit üreten kavernoza sinirlerdir (25). Asıl önemli olan, endotelyum NOS enzimi tarafından sentezlenen endotelyum kaynaklı nitrik oksittir. Endotelyum

kaynaklı nitrik oksitle ereksiyonun devamlılığı sağlanır. Nitrik oksit hücre içine girer ve sitozolde 5-guanozin trifosfatı (GTP) ikincil mesajcı 3,5 siklik guanilat monofosfata (cGMP) çeviren enzim guanilat siklazı aktive eder (5). Sarkoplazma ile kalsiyum değişimleri sonuçta, korpus kavernozumda, sinuzoidal dirençte azalma ve arteriyel kan akımında artma yoluyla penil tūmesans oluşturan, düz kas gevsemesine yol açar (5). Endotelyal disfonksiyon, normal endotelyal bağımlı vazodilatasyonun kaybına neden olan, sistemik dolaşımdaki daha ciddi aterosklerotik değişikliklere yol açabilecek vasküler hasarlanmaların erken bir evresidir (26). Endotelyal fonksiyonun azalması ile ilişkili durumlar, vasküler duvarda üretilmiş ya da aktive edilmiş vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki dengesizliğin sonucu olabilirler (27). Endotelyum bağımlı bir vazodilatör olan asetilkolinin salınımı, nitrik oksit/c-GMP aracılı damar dilatasyonu ile birlikte kan akımında artışa neden olur. Normal cevabın brakiyal arter çapında ve akım hızında bir artmayı göstermesine rağmen, vasküler hastalıkları olan hastalarda gözlenebilen endotelyal disfonksiyon durumlarında, endotelyum aracılı vazodilatasyonun asetilkoline cevabı veya eş zamanlı oklüzyonun giderilmesinin ardından akım aracılı vazodilatasyon (AAV) bozulur (28, 29). Uluslararası Erektıl Fonksiyon İndeksi (IIEF) skorlaması yoluyla değerlendirilen, yaşları uyumlu, erektil disfonksiyonu olan hastalarla sağlıklı grubun karşılaştırıldığı yeni bir çalışmada ED hastalarında brakiyal arter AAV ve nitrogliserin aracılı dilatasyonun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (30).

Hipertansiyon, diyabet, sigara içiciliği, dislipidemi ve bunun gibi kardiyovasküler risk faktörleri (KVERF) gibi birçok neden, inflamatuvar ve infeksiyöz faktörlerin katkısıyla, nitrik oksit salınımında bozulmanın yol açtığı endotelyal hasara, o da endotele tutunmanın artmasına ve son olarak, vasküler stenoza dayalı ciddi semptomatik vasküler hastalıklara yol açarlar (26, 28, 29, 31). Minor endotelyal hasar, asetilkolin veya AAV cevabında bozukluk ile yakalanabilir ve risklerin azaltılmasında daha agresif davranılması ve daha sık kontrol için bir neden olabilir, ayrıca vasküler hastalıkların başlangıcının erken belirtisi olarak dikkate alınmalıdır. Penil dokuda otonomik sinir sonlarından kaynaklanan nitrik oksit, düz kas

gevsemesi temelli erektil reaksiyondan sorumludur ve penil sinuzoidal endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit rijit ereksiyonun sürdürülmesinde önemli olabilir (32). İn-vitro hayvan ve insan doku çalışmaları ve in-vivo hayvan deneylerinde, hem elektriksel stimülasyon hem de muskarinik reseptör stimülasyon yanıtları yoluyla, korpus kavernozumdaki gevseme ile kendini gösteren ereksiyon sürecinde nitrik oksidin önemli rolü ispatlanmıştır (33). Asetilkolinin gevsetici etkisi sağlam endotelyumun varlığına bağlıdır ve nitrik oksitin salınımına sekonderdir. Sonuçta, erektil disfonksiyon birçok vakada, endotelial disfonksiyonun bir aşaması olarak gözlenebilir.

Literatürde, endotel ve düz kas disfonksiyonunun, erektil disfonksiyonu da içeren, sistemik ve periferik vasküler hastalıklarda temel etiyolojik faktör olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Hücresel düzeyde, endotelial disfonksiyon, nitrik oksit salınımında bozulmayla sonuçlanır. Diğer bir faktör ise nitrik oksit yolağı ile etkileşen ve aynı zamanda endotelyum için toksik olan, oksidatif stres ya da serbest oksijen radikal hasarıdır (34).

Ereksiyon Fizyopatolojisi

Normal erektil fonksiyon birçok düzenleyici sistemin varlığı ve koordinasyonunu, ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin etkileşimini gerektirir. Bu faktörlerin herhangi birinde oluşan değişiklik, erektil disfonksiyonun oluşması için yeterli olmakla beraber; birçok vakada bu etkenlerin değişiklikleri kombine şekilde bulunmaktadır.

• Nörojenik ED

Nörojenik nedenler, ED etiyolojisinde %10–20 oranında yer tutar. Santral sinir sisteminde, medulla spinalisde ve periferik sinir sisteminde tümör, travma, felç, infeksiyon, temporal lob epilepsileri, Multipl Skleroz, Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklar nörojenik ED nedeni olabilirler. Nörojenik ED'de sorun beyin, medulla spinalis, pudental ve kavernoza sinirler, sinir sonlanmaları ya da reseptörlerde olabilir (22).

• Vasküler ED

Penise gelen kan akımındaki değişiklikler kavernoza arter yetersizliğine, geri dönen akımındaki değişiklikler de korporal veno-oklüzif problemlere sebep olur. Ateroskleroz, periferik damar hastalıkları, miyokard

enfarktüsü ve hipertansiyon (HT) gibi kronik hastalıklar, penil kan akımında değişiklikler oluşturarak erektil disfonksiyona neden olabilirler. Vasküler ED varlığında, 50 yaş üzerindeki erkeklerde vücudun diğer bölümlerinin de damar hastalıkları yönünden incelenmesi gerektiği düşünülmelidir (35).

a) Arteriyel hastalıklar: Orta yaşın üzerindeki erkeklerde, ED genellikle vasküler kaynaklıdır ve tüm etiyolojik faktörlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Arteriyel ED, çoğu kez sistemik damar hastalığı ile beraber ilerler. Sigara kullanımı, HT, kalp hastalığı, hiperlipidemi, aile hikâyesi, hayat tarzı, obezite ve diyabet gibi damarsal risk faktörleri arttıkça, ED görülme olasılığı da artmaktadır. Koroner hastalık ve HT ile ED çok yüksek oranda birliktelik gösterir. Kan yağları, özellikle sinüzoidal kaslar üzerinde kontraktıl etkisi olan kolesterolün artışı, sistemik arter hastalıklarının en önemli nedenlerindedir. ED oranı günde 1 paket sigara içenlerde 30. yılda, günde 2 paket içenlerde ise 15. yılda %70 düzeyindedir (35). Aterosklerotik lezyonlar; intimal proliferasyon, medial fibrozis ve kalsifikasyon sonucu lümenin daralması ve damarların trombotik obliterasyonudur. Bu lezyonlara bağlı olarak arteriyel kan akımı azalır. Bu durumda; hastanın libidosu normal olmasına rağmen, ereksiyon gerçekleşmemekte veya yetersiz olmaktadır.

Peniste rijid ereksiyonunun olabilmesi için, birim zamanda penis içine dolan kanın istirahatte olan akımın beş katına çıkması gerekmektedir. Bu akımı bozan nedenler; yaşlılık, DM ve tek kavernoöz veya ince kavernoöz arter gibi intrapenil nedenler veya aorta, iliak arter ve pudental arterdeki aterosklerotik olaylar, pelvik travmalara bağlı damar yaralanmaları gibi ekstrapenil nedenler olabilir.

b) Venöz hastalıklar: Kavernoöz cisimlerden olan venöz dönüşün kontrolsüz olması ile kendini gösterir. Bu nedenle, kavernoöz cisimler içinde kan tutulamamakta ve ereksiyon gerçekleşmemektedir. Bu grup hastalıklar tüm erektil disfonksiyonların %20-25'ini oluşturur ve özellikle 40 yaş altında ortaya çıkarlar.

Normal bir ereksiyon işlevi için veno-oklüzyon, iyi arteriyel akım, trabeküler düz kasların sağlamlığı ve gevşeme yeteneği, sağlıklı tunika albuginea ve uygun mediyatör varlığı gereklidir. Bu bölümlerin birinde bile

sorun olursa, subtunikal venüllerin kapanması için gerekli kaverno cisim iç basınç oluşamaz ve emisser venlerde akımın devam etmesi sonucu ereksiyon gerçekleşmez (35).

Venojenik disfonksiyonlar; konjenital şantlar, konjenital olarak kalın emisser venlerin varlığı, priapizm tedavisi için yapılan veya üretra darlıklarının transüretral tedavisinde oluşan kaverno-spongioz şantlar gibi patolojik venöz kanalların oluşumu, yaşlanma, iskemi, hiperkolesterolemi, Peyronie hastalığı ve psikojenik nedenlere bağlı olarak gelişebilir (36). Venojenik disfonksiyonunun büyük bölümü venooklüziv disfonksiyon nedeniyle olur (35).

- **Hipertansiyon**

Hipertansiyon, ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörü olup, impotansı olan erkeklerde yaklaşık %45 oranda saptanmıştır (37). Kan basıncı artışının erektil fonksiyonu bozmasından ziyade, ona eşlik eden arteriyel stenotik lezyonların ED' ye neden oldukları düşünülmektedir. Periferik vasküler direncin artışına ek olarak, duvar/lümen oranının artışı ve genişleme kapasitesinin azalması ile sonuçlanan damar yapısı değişiklikleri de hipertansif hastalarda impotansa katkıda bulunmaktadır. hipertansiflerde ED normotansiflere göre daha sıktır (38–40).

- **Diyabetes Mellitus**

DM, yaşa bağlı olmaksızın çok yüksek oranda ED sebebi olan önemli bir kronik hastalıktır. Diyabetiklerde %50 oranında ereksiyon sorunu görülmektedir. Diyabete bağlı ED'de risk faktörleri; hastalığın süresi, diyabetin tipi, insülin tedavisi, kontrolsüz metabolizma ve periferik vaskülopatinin varlığıdır. Kan şekeri regüle olsa bile, nörovasküler komplikasyonlar ileri dönemde cinsel fonksiyonları etkileyebilir (22).

- **Kronik Böbrek Yetmezliği**

Böbrek yetmezliğine sekonder %35–85 oranında ED görülmektedir (22). Bu durum üremik nöropatiye, erken ateroskleroza, leydig hücrelerinin disfonksiyonu sonucu testosteron hormonu eksikliğine ve psikolojik faktörlere bağlıdır.

- **İlaçlar**

İlaca bağlı ED oldukça yaygındır ve yapılan çeşitli çalışmalarda insidans ortalama %25 olarak bildirilmiştir (22). Spiranolakton, propranolol ve diğer bazı antihipertansif ajanlar, antikolinergik ajanlar, kardiyak ajanlar (digoksin), kolesterol düşürücü ilaçlar, simetidin ve antihistaminik ajanlar ED'ye neden olabilirler. Santral sinir sistemini etkileyerek ED'ye neden olan ilaçlar, trisiklik ve tetrasiklik anti-depresanlar, lityum içeren preparatlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri gibi ilaçlardır. Benzer şekilde, barbituratlar ve sedatifler de santral sinir sistemini deprese ederek erektil disfonksiyona yol açabilirler. Östrojenler ve antiandrojenler ise hormonal dengeyi bozarak erektil disfonksiyon oluşturabilirler. Ayrıca, nonsteroid anti-inflamatuarlardan indometazin ve diğer bazı ilaçlar (metoklopramide, baklofen, karbonik asid anhidraz inhibitörleri) ve anti-epileptik ilaçlar da ED'ye neden olabilirler. ED'ye neden olan diğer ilaçlar; beta-blokerler, tiyazid grubu diüretikler, rezerpin, hidralazin, guanitidin, klonidin, asetazolamid, kaptopril, amlodipin, karbonik anhidraz inhibitörleri, alfa-metildopa ve kalsiyum kanal blokerleridir.

- **Alkol, Sigara ve Madde Bağımlılıkları**

Alkol, az miktarda alındığında vazodilatatör etkisi ve anksiyeteyi baskılamasından dolayı, ereksiyonu ve seksüel isteği olumlu yönde etkiler, ancak fazlaca alındığında ise santral sedasyon, libido kaybı ve geçici erektil disfonksiyona neden olabilir (22).

Afyon ve eroin serum testosteron seviyesini düşürerek ED'ye neden olurlar. Nikotin kullanımı ise damarlara olan olumsuz etkisiyle ED oluşturur.

Travma ve geçirilmiş cerrahi, peyronie hastalığı, priapizm, endokrinolojik sorunlar, bazı kronik infeksiyon hastalıkları, tüberküloz, tümörler, lösemi ve bazı kronik hastalıklar (alkolik siroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi) ED 'ye neden olurlar.

Erektil Disfonksiyon Tedavisi

Erektil disfonksiyon tedavisi dört 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 intraüretral ilaç uygulamalarını içerir. Üçüncü basamak ED tedavisi ise, penil revaskülarizasyon, venöz ligasyon ve protez uygulamaları gibi daha invaziv yöntemlerden oluşmaktadır (41). Yan etkilerin az olması ve non-invaziv uygulanması nedeniyle oral farmakoterapi, ED'li olgular tarafından ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. ED'li olguların %15-20'sinde şiddetli kardiyak hastalık ve çoklu anti-hipertansif ilaç kullanma gerekliliği nedeniyle, PDE 5 inhibitörleri kontrendikedir.

Komplikasyonlarının çok az olmasına rağmen, penis köküne konstriktör halka gerekliliği nedeniyle, vakum cihazı hastalar tarafından pek kabul edilmemektedir. Uygulama yolunun daha kabul edilebilir ve komplikasyonlarının intrakavernozal enjeksiyona göre daha az olması intraüretral PGE-1'in kullanımını yaygınlaştırmış; ancak elde edilen sonuçlar istenilen düzeye ulaşmamıştır. Diğer tedavi yöntemlerinin kullanılmadığı olgular ile oral tedavinin etkisiz olduğu nörojenik ED'li (pelvik travma ve cerrahi) ve insüline bağımlı diyabeti olan olgularda, intrakavernozal farmakoterapi seçilecek etkin tedavi yöntemlerinden biridir (41).

Penil Protezler: Protez uygulaması, birinci ve ikinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda hastalara son seçenek olarak sunulmaktadır. Protez cerrahisinin en önemli komplikasyonları enfeksiyon, mekanik bozukluk, erezyon ve ağrıdır (42).

Bu çalışmada medikal tedavi için PDE-5 inhibitörü olan tadalafil kullanılmıştır. Tadalafil PDE5'in reversibl, selektif inhibitörüdür. Ampirik formülü C₂₂H₁₉N₃O₄ tür. İn vitro bir çalışmada tadalafilin PDE6 dışındaki PDE izoformlarına karşı PDE5 için 10.000 kattan daha fazla bir selektivitesi olduğunu göstermiştir. Tadalafil, fotoreseptör PDE6'ya göre insan PDE5'i için 780 kat fazla selektiviteye sahiptir. Bu sildenafilin 10 katıdır. Tadalafille bildirilen esas yan etkiler baş ağrısı ve dispepsidir. Baş ağrısı %6,9-8,2, dispepsi ise %8,3-11 oranında görülmüştür. Tadalafil, sildenafil gibi PDE6 inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülen anormal renk algılaması ile ilişkili değildir. Karaciğerde ve büyük oranda CYP3A4 izoenzimi ile metabolize edilir. Yemek ve alkol alımından bağımsız olarak oral alınır. Klinik çalışmalarda 2-25 mg'lık dozlar araştırılmıştır. 5-25 mg'lık dozlar

penetrasyona yeterli ereksiyonu sağlama ve sürdürmede plaseboya üstün olduğu gözlenmiştir. İlacın önemli bir özelliği yarılanma süresinin 17,5 saat olmasıdır. Cinsel ilişki 30 dakika önce alınması önerilen ilacın 48 saate kadar etkili olduğu bildirilmiştir (36).

Endotel Disfonksiyonunu Saptama Yöntemleri

Endotel fonksiyonundaki bozulma koroner arter hastalığının erken evrelerinden itibaren görülebilmektedir. Endotel disfonksiyonu her biri aterosklerozun ilerlemesine ek katkıda bulunan vazokonstriksiyon, plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, lökositlere adhezyon kapasitesinin artması, trombosit agregasyonu, trombozis ve inflamasyon gibi birçok birbiri ile ilişkili olaylara zemin hazırlar. Endotel disfonksiyonu ile birlikte artmış plazminojen aktivatör 1 ve azalmış doku plazminojen aktivatör seviyelerinin oluşturduğu koagülabilité artışı ve plak rüptürüne hassasiyetin artışı ise akut koroner sendromların oluşumunda önemli rol oynamaktadır (43) .

Koroner endotel fonksiyonu intrakoroner asetilkolin veya benzeri agonistlerin infüzyonunun uygulandığı kantitatif anjiyografik bir yöntemle değerlendirilebilir. Endotel fonksiyonun normal olduğu durumda asetilkolin NO salgılanmasını artırarak vazodilatasyona yol açar. Ateroskleroz varlığında NO salgılanması bozulur, asetilkolin paradoksal olarak muskarinik damar düz kas hücrelerini aktive ederek vazokonstriksiyona yol açar. Bu yöntemin avantajları, ilgili vasküler yatakta endotel disfonksiyonunun direkt değerlendirilebilmesine ve bazal endotel disfonksiyonunun incelenmesine olanak tanınmasıdır. Dezavantajları ise invaziv olması, koroner arter kateterizasyonunun bilinen risklerini taşıması ve nispeten pahalı bir yöntem olmasıdır (44–46).

Pozitron Emisyon Tomografisi ile miyokardiyal kan akımı ve metabolik aktivitesi değerlendirilerek dolaylı olarak endotel fonksiyonu değerlendirilebilir. Ama bu da son derece pahalı bir yöntemdir (47) .

Aterosklerotik yükün değerlendirilmesinde altın standart olan intravasküler ultrason ise pahalı ve invaziv bir yöntem olmasının yanında

sonuçlarının değerlendirilmesi için çok fazla klinik tecrübe gerektiğinden her hastaya her hekim tarafından uygulanabilecek bir yöntem değildir.

Erken ateroskleroz tüm damar yatağındaki endoteli etkilediğinden periferik arterlerin noninvaziv görüntülenmesinin ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinin koroner ateroskleroz konusunda da bilgi vereceği düşünülerek, 1990'lı yıllarda brakial arterin yüksek frekanslı ultrasonik dalgalarla görüntülenmesi ile endotele bağımlı akıma bağlı vazodilatasyon değerlendirilmeye başlanmıştır. İşlemden önce 8–12 saatlik açlık gerektirmesi, çeşitli ilaçların alınması, test öncesi egzersiz yapılması, kafeinli, aşırı yağlı yiyecekler ve C vitamini alınmasından etkilenmesi ve brakial arter ultrasonu uygulamasının operatör deneyimine bağımlı olması bu işlemin dezavantajlarından. Bu yöntemin avantajı noninvaziv ve tekrarlanabilir olmasıdır (48, 49).

Önemli sorunlardan birisi de koroner arter hastalığı klinik belirti vermeden önce erken ateroskleroza saptayabilmektir. Aterosklerozun koroner, periferik ve karotis arteri etkileyen diffüz bir süreç olduğu gerçeğinden yola çıkarak, kardiyovasküler olaylar oluşmadan ateromatöz plak yükünün varlığının periferik arterlerden de belirlenebileceği düşünülmektedir. Karotis ve koroner arter ateroskleroza ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Karotis intima-medyalı kalınlığı erken ateroskleroza saptamada güvenlidir, noninvazivdir ve kolaylıkla uygulanabilir. Ancak bu yöntem de hekim tecrübesi ve subjektivitesine bağımlı bir yöntemdir (50, 51).

Bocchio ve ark.'nın (52) yaptığı bir çalışmada, aterosklerozun başlangıç durumu olan endotelial hücre aktivitesinin biyokimyasal belirteçlerinin, aterosklerozun izleminde yer alan KVERF ile ilişkileri, erektil disfonksiyonlu hastalarda değerlendirilmiştir. KVERF ile ilişkili 45 erektil disfonksiyonlu erkeği ve 45 erektil disfonksiyonu olan ancak risk faktörü olmayan 45 erkeği; yaş grubu eşleştirilmiş 25 sağlıklı erkekten oluşan grupta, karotis intima-medyalı kalınlığı (IMT), solubl P-selectin, hücre içi adezyon molekül (ICAM)-1, vasküler hücre adezyon molekül (VCAM)-1 ve endotelin-1 gibi biyokimyasal ve yapısal belirteçler açısından karşılaştırmışlardır. Eretil disfonksiyonu olan iki erkek dışında tümünün sonuçları normal olan penil kan

akımı dopplerleri yapılmıştır. Sonuçlar, karotis IMT skorları açısından gruplar arasında fark olmadığını, ancak solubl P-selectin, ICAM-1, VCAM-1 ve endotelin-1 düzeylerinin erektil disfonksiyonu olan, ancak KVH olmayan erkeklerde, KVH ile ilişkili erektil disfonksiyonu olan erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak, araştırmacı, aynı anda bulunan risk faktörlerinden bağımsız erektil disfonksiyon ile ilişkili endotelial hücre aktivitesinin ölçümüne dayanarak, erektil disfonksiyonun, erken aterosklerozun belirleyicisi olduğu sonucuna varmıştır. Bu iki çalışmadan elde edilen bulgular, erektil disfonksiyon semptomlarının, büyük damarların belirgin yapısal oklüzyonunun öncüsü olabileceği kavramını desteklemekte ve erektil disfonksiyonun sistemik vasküler hastalığın erken göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Son zamanlarda yapılmış bazı çalışmalar bu hipotezlere ek katkı sağlayabilecek şekilde, görünür vasküler yapısal hasar olmadan da hastalarda erektil disfonksiyonun ortaya çıktığını desteklemiştir. Caretta ve ark.'nın (53) yaptığı bir çalışmada tadalafil ile kronik tedavi olan hastalarda, yalnızca karotid seviyede minimal değişiklikler bulunduğunda, indüklenmiş spontan ereksiyonlar yeniden gelişmiştir. Bocchio ve ark. (54) KVRF ile birlikte erektil disfonksiyonu olan 270 erkekte ayrıca genel karotis arterlerin IMT'sini, vasküler hasar boyutunu ve erektil disfonksiyonun derecesini değerlendirmişlerdir. KVRF'i olmayan 50 erkekte IMT, KVRF'i olan 220 erkeğe göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) ve erektil disfonksiyon derecesi ile korelasyon göstermiştir ($p = 0.0008$). KVRF'leri olmayan 50 erkekte yalnızca bir tanesinin yüksek IMT'si (> 1 mm) varken, KVRF'leri olan erkeklerin %17,7'si (39/220) vasküler değişikliklerin göstergesi olarak, 1 mm'den yüksek IMT göstermiştir. Dahası, KVRF'leri olan ve yüksek karotis IMT skoru bulunan erkeklerde, KVRF'leri olmayan erkeklere göre daha ciddi erektil disfonksiyon bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarının temelinde, KVRF'si olan erkeklerdeki erektil disfonksiyon ile genel karotis arterlerdeki fark edilmemiş ateroskleroz arasında klinik olarak korelasyon olduğu bulunmuştur.

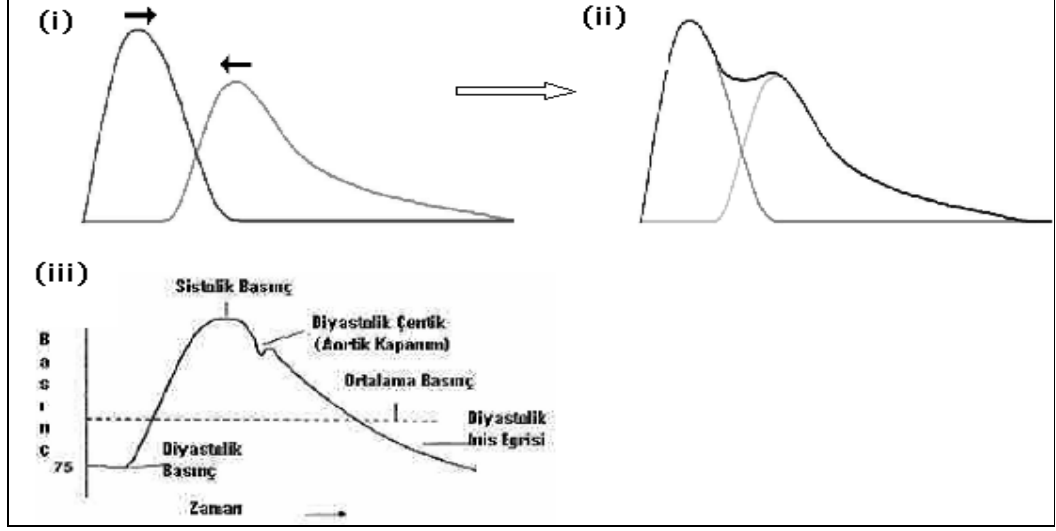
Bu çalışmada kullanılan aplanasyon tonometri ile arteriyel sertlik ölçümü, endotel disfonksiyonunun tespitinde invaziv olmayan, diğer invaziv

ve noninvaziv yöntemlere daha güvenli ve hızlı sonuç veren, brakıyal arter ultrasonuna göre operasyon deneyimine daha az bağımlı olan ve bazal endotel fonksiyonlarını yansıtabilen bir yöntemdir. Arteriyel sertlik (stiffness), endotel disfonksiyonunun erken dönemde belirlenmesinde kullanılabilecek güvenilir bir yöntemdir (55).

Arteriyel Sertlik (Stiffness) ve Nabız Dalga Hızı (pulse wave velocity)

Arteriyel vuru kalp kontraksiyonları ile atılan kanın periferik arterler boyunca yarattığı dalgalanmadır. Sol ventriküldeki kan aort kapağı aracılığı ile periferik boşalırken, arteriyel ağacın çap, basınç ve akım özellikleri ile etkileşir. Sol ventrikül miyokardiyumunun kontraksiyonları ile kanın çıkan aortaya ejeksiyonu tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası arterlerin yapısına ve kalbe olan uzaklıklarına bağılı olarak vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, amplitüd ve formlarda ulaşır. Bu basınç dalgası invaziv kateterler veya eksternal basınç transdüserleri ile kaydedilebilir. Noninvaziv basınç transdüserlerinin en önemli avantajları arteriyel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmeleridir (56, 57).

Periferik basınç dalgası (Şekil-2) gerçekte üç ayrı dalganın süperpozisyonuyla oluşmaktadır: (i) sistolde kalpten periferik gelen ilk dalga, (ii) diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alan periferden kalbe yansıyan dalga ve (iii) kalpte aort kapak bölgesinde oluşan diyastolik yansımalar. Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. İlk dalganın karakteri (sistolik bileşen) sol ventrikül ejeksiyonuna ve arteriyel sertliğe, ikinci dalganın karakteri (diyastolik bileşen) ise dalga yansımasının gerçekleştiği yere ve arteriyel sertliğe bağılıdır (57).

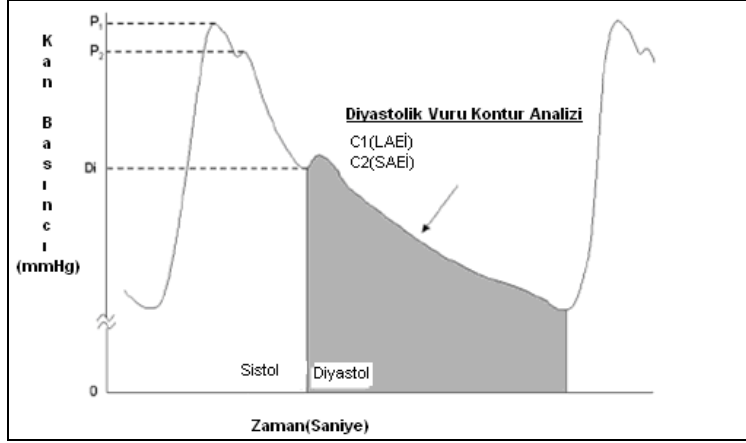


Şekil-2: Periferik (radiyal) arterden yapılan basınç dalgası kaydı ve bileşenleri i, ii ve iii metinde anlatılmıştır (56) .

Sol ventrikül miyokardının kontraksiyonu ve kanın çıkan aortaya ejeksiyonu aortu dilate eder ve arteryel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı arteryel sertliğin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır (NDH) (PWV: pulse wave velocity). Hız ne kadar yüksekse arteryel sertlik (stiffness) o kadar fazla ve arteryel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) o kadar zayıftır. Distensibilite belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim, kompliyans ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanabilir. Elastisite distensibilitenin kantitatif ölçümüdür. Sertlik (stiffness) ise kompliyans ve distensibilite kavramlarına anlamca zıt nonspesifik bir kavramdır (58).

Nabız basıncı (NB) (pulse pressure) sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşup, arter duvarının elastik ve geometrik özelliklerine ve kanın yoğunluğuna bağlı bir hız ile arteryel sisteme dağılır. Nabzın belli uzunluktaki arteryel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanan NDH (PWV), nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir. NDH'nın (PWV) majör belirleyicileri arter duvarının ve arter lümeninin özellikleridir (58). Kapasitif kompliyans (büyük arter elastisite indeksi) (BAEI) (C1) ve salınımsal kompliyans (küçük arter elastisite indeksi)

(KAEİ) (C2): Kullanılan bu parametreler basınç zaman eğrisinin diyastolik parçasının kontür analizlerinden elde edilmektedir ve arteriyel basınç dalgasının diyastolik özelliklerini yansıtır (Şekil-3).



Şekil-3: Radyal arter nabız basınç eğrisinde kontür analizi ile büyük arter elastisite indeksi (BAEİ) ve Küçük arter elastisite indeksi (KAEİ)'nin hesaplanması (59).

Büyük dolaşım arterlerin kapasitif fonksiyonlarını gösteren bu kompliyans parametreleri şu şekilde açıklanabilir:

(a) BAEİ (C1): Dolaşımın total bir göstergesi olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha büyük ve proksimal arteriyel sistemdeki basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

(b) KAEİ (C2): Dolaşımın bölgesel bir belirteci olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha küçük ve distal arteriyollerdeki salınımsal basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir (60).

Büyük arter elastisite indeksindeki azalmanın (BAEİ) veya başka bir deyişle büyük arterlerdeki sertliğin artmasının çeşitli popülasyonlardaki artmış kardiyovasküler riski göstermede bağımsız bir belirteç olduğu, yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (61–65). Ayrıca büyük arterlerde gelişen sertliğin (stiffness), arteriyel duvarda meydana gelen mekanik stres değişiklikleri ile ateroskleroza zemin oluşturduğu gösterilmiştir (66).

Küçük arter elastisite indeksindeki azalma (KAEİ) ile ateroskleroz arasındaki pozitif ilişki yapılan değişik çalışmalarla gösterilmiştir (66–70).

Daha önce yapılan çalışmalar sağlıklı gönüllülerde küçük arter elastisite indeksinin, nitrik oksit sentataz inhibisyonu sonrasında selektif olarak azaldığını göstermiştir (71).

Framingham çalışması ve birçok temel epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre sistolik kan basıncı ve nabız basıncı kardiyovasküler olaylar, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile doğrudan ilişki göstermektedir. Arteriyel sertliğin klasik bir ölçütü olan nabız basıncındaki (NB) (pulse pressure) artış aterosklerozun ve endotel disfonksiyonunun daha geç dönemlerinde belirginleştiği için elastisite ölçümlerinden daha az sensitiftir. Elastisitenin en önemli göstergelerinden biri de arteriyel sertlik ölçümüdür. Arteriyel sertlikteki artış nabız basıncında ve kalbin iş yükündeki artışa ve miyokardiyal perfüzyonda azalmaya eşlik eder. Arteriyel sertlik ve elastisite ölçümleri farklı periferik arterlere uygulanan noninvaziv yarı-otomatik aplanasyon tonometri yöntemleri ile daha duyarlı olarak yapılabilmektedir. Noninvaziv metotlar ile elde edilen parametreler prematür koroner arter hastalığının varlığının ve yaygınlığının bağımsız göstergeleri olarak kullanılabilir (72).

Aort Elastik Özellikleri

Aterosklerozun erken teşhisinde aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesinin büyük katkısı vardır. Aortun elastikiyetinin ekokardiyografik ölçümleri aorttaki mekanik özelliklerin değişimlerini hassasiyetle değerlendirebilmektedir (73) .

Yaş kendi başına arteriyel duvar değişiklikleri oluşturarak eşlik eden aterosklerozla beraber arteriyel mekanik özellikleri değiştirir (74,75). Yapılan hayvan çalışmaları kolesterolden zengin beslenmede arteriyel elastisitede bozulma ve kolesterolden zengin beslenme kesildiğinde ise iyileşme olduğunu göstermiştir (76). Aortun elastik özelliği sol ventrikül fonksiyonunu ve koroner kan akımı için önemli bir göstergedir. Bağımlı sigara içicilerinde, sigara içmek aortun elastik özelliğini akut olarak azaltır (18,77).

Hipertansif hastalarda aortun elastik özelliği azalır. Aortun elastikiyetinin bozulması aterosklerotik lezyonların mekanik etkilerine ve anormal aort duvar beslenmesine bağlanmıştır. Yapısal ve makroskopik değişiklikler aort duvarının elastik performansının bozulmasından sorumlu tutulmuştur (18).

Aort sertliği kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür (78). Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında büyük yararı vardır (73). Aort sertliği aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (79).

Artmış aortik sertlik yüksek sistolik basınca artmış ventriküler afterload ile birlikte artmış nabız basıncına, düşük subendokardial kan akımına ve periferik arterlerde artmış pulsatif strese sebep olur (80, 81). Aortanın elastik özellikleri hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıkların seyrinden etkilenmektedir (82).

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır:

- I. Fizyolojik özellikler: Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı
- II. Çevresel faktörler: Beslenme, sigara, egzersiz kapasitesi
- III. Hastalıklar: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik (17, 83).

Aort Elastik Parametreleri

Aortik gerilme (strain) ve esneyebilirlik (distensibilite) aortik elastik parametresi olarak kullanılır.

1- Aortik gerilme (Strain)

Aortik gerilme (strain) (%) = (sistolik aortik çap –diyastolik aortik çap)x100 /diyastolik aortik çap

2- Aortik esneyebilirlik (Distensibilite)

Esneyebilirlik (distensibilite) ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$) = (2 x Aort gerilimi) / Nabız basıncı

Stefanadis ve ark.'nın (84) yaptığı çalışmada invaziv ve noninvaziv yöntemlerle basınç-çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirilmiş ve

koroner arter hastalığı olan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda aortik elastisite kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı fatal ve nonfatal kardiyak olaylarda önemli risk oluştururlar (85). Büyük arterlerin elastisite değişiklikleri nabız basıncında da değişiklikler oluşturabilir. Yapılan çalışmalar yüksek nabız basıncının kardiyovasküler mortalitede özellikle koroner mortalitede bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (86). Nabız basıncı ölçümü bireysel risk değerlendirmesi yapılmasında ve buna uygun terapötik kararın alınmasında yardımcı olabilir. Diğer bilinen risk faktörleri ile karşılaştırıldığında miyokard infarktüsünde nabız basıncı prediktör bir faktör olarak ayırd edilir (85, 86). Buna rağmen nabız basıncı ölçümü tek başına aortik elastisite özelliklerini yansıtmaz. Aortik basınç - çap ölçümlerinin birlikte kantitatif değerlendirilmesi aort elastisite özelliklerini ortaya koymada önemli parametrelerdir. Çoğu araştırmada aortik fonksiyon ve aortun durumu nabız dalgası hızı ile veya ultrasonografik olarak pulsatif aortik boyut değişiklikleri ile noninvaziv olarak değerlendirilir (87, 88).

Eren ve ark.'nın (89) hipertansiyon ve/veya diyabet hastalarında yaptığı çalışmada aort damar sertliği ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu arasındaki yakın bağlantıyı göstermesine rağmen, nedensel bir ilişkinin olup olmadığı kesin değildir. Bu ilişkinin iki olası mekanizması bulunmaktadır. Birincisi hipertansiyon ve diyabetes mellitus nedeniyle kardiyak ve aort duvarında paralel değişimler meydana gelebilir. Yani diyabetin ve hipertansiyonun karakteristiği olan miyokard ve aort hasarına sekonder olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve aort damar sertliği oluşmuş olabilir. Diyabetli hastalarda glikozidlerin miyokarddaki birikimine rağmen aynı değişikliklerin bu hastalığın erken evresinde kardiyak ve aort duvarında oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. İkinci olası mekanizma ise; sol ventrikülün miyokardiyal yapısal değişikliklerine ve dolayısıyla sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açacak şekilde artan aort damar sertliği aynı şekilde kalpten çıkan yükü de arttırabilir. Kardiyak hipertrofinin artışına yol açan en önemli faktör artmış sistol sonu duvar basıncıdır. Bu sistol sonu

basıncı yenmek üzere miyokardiyumda sistolik ve diyastolik miyokardiyal sertliği arttıran yapısal değişiklikler meydana gelir.

Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Sol ventrikülün doku perfüzyonu için yeterli atım hacmini ve debiyi sağlama gücü ventrikül performansını belirler. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu, miyokardın önyük, ardyük ve kontraktilite özelliklerine bağlıdır. Önyük, kalbe dönen kan miktarı ve doluş basıncı tarafından belirlenen diyastol sonu ventriküler duvar gerilimini yapan yüktür. SV için önyük, direk olarak diyastol sonu volümü ve SV diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. Sağ kalbe dönen kan miktarı ile sol kalbin debisi birbirine eşittir bu nedenle önyükün yeterli olması ventrikül performansı için gereklidir. Ardyük, sol ventrikülün sistol sırasında kanı aortaya atması için aşması gereken basınç yüküdür. Ventrikül içinde oluşan bu basıncın miyokardın birim yüzeyine yaptığı basınç yükü duvar stresi olarak adlandırılmaktadır. Ardyük ventrikül ejeksiyonuna karşı koyan sistolik kan basıncı olarak tarif edilsede aynı zamanda SV boşluk boyutları ile de ilişkilidir. Aynı sistolik basınç altında büyük bir ventrikülün karşılaştığı duvar gerilimi küçük ventriküle göre daha fazladır. Sistolik fonksiyonlar yalnızca kontraktilite ile eş anlamlı olmayıp, ardyük, önyük ve kontraktilitenin birlikte etkileşimi ile belirlenir. Sistolik fonksiyonun değerlendirme indeksi olarak klinikte en sık ejeksiyon fraksiyonu (EF) kullanılır. EF, sol ventrikülün diyastol sonu ile sistol sonu volüm farkının, SV diyastol sonu volümüne bölünmesi ile elde edilir. Miyokard kontraksiyonunun azalması ve ardyük artışı, SV ejeksiyon fraksiyonunu azaltırken, önyük artışı ise SV ejeksiyon fraksiyonunu artırır.

Sol ventrikülün normal diyastolik fonksiyonu egzersiz ve istirahat sırasında diyastolik basınçlarda anormal artış olmadan ventrikül dolumunun sağlanması olarak tanımlanabilir. Diyastolik doluş basınçlarının ölçümünde en doğru sonuçların alındığı standart yöntem kalp kateterizasyonudur. Yöntemin girişimsel, zor ve pahalı olması nedeniyle pratik hayatta kullanımı kısıtlıdır.

Ekokardiyografi; kolay uygulanabilir, tekrarı mümkün, zararsız bir tanı yöntemidir. Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde daha çok M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi kullanılırken pulsed-wave Doppler (PWD) ekokardiyografi ve Doku Doppler ekokardiyografi klinik pratikte diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir.

Normal Kalp Döngüsü

İzovolümetrik (izometrik) kontraksiyon fazı: Diyastol sonunda başlayan ve ventrikül içi basıncın hızla artıp ventriküllerin aktif olarak basınç oluşturduğu dönemdir. Ventrikül kontraksiyonunun başlamasının hemen ardından ventrikül içi basınç hızlı bir şekilde artarak atriyal basınçları geçerek atriyoventriküler kapakların kapanmasına neden olur. Ventrikül içi basınç 0.02–0.03 saniye sonra aort ve pulmoner arter basıncını aşacak seviyeye gelir ve semilunar kapaklar açılır. Ventrikülde kontraksiyon sonucu basıncın arttığı ancak hacmin sabit kaldığı bu döneme izovolümetrik kontraksiyon fazı denilmektedir. Bu faz elektrokardiyografideki R dalgasının tepe noktasına denk gelir ve birinci kalp sesinin başlaması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder.

Ejeksiyon fazı: Ventrikül basıncının aort ve pulmoner arter basıncını aşması ile semilunar kapaklar açılır ve kan sistemik dolaşıma atılır. Ejeksiyon periyodunun ilk üçte birlik kısmında ventriküldeki kanın yaklaşık %70'i atılırken, üçte ikilik kısmında kalan %30'luk miktar dolaşıma atılır. Ejeksiyon fazının ilk üçte birlik kısmına "hızlı ejeksiyon periyodu", diğer üçte ikilik kısmına "yavaş ejeksiyon periyodu" denilmektedir. Ejeksiyon fazı semilunar kapakların kapanması ile son bulur.

İzovolümetrik (izometrik) gevşeme fazı: Sistol sonunda ventrikül içinde basınç hızlı bir şekilde düşer. Ventrikül içi basınç kan ile dolmuş büyük arterlerdeki basıncın altına indiğinde semilunar kapaklar kapanır. Takip eden 0.03–0.06 saniye boyunca ventrikül kası gevşemeye devam eder. Ventrikül hacminin sabit kaldığı ancak ventrikül kasının gevşemeye devam ettiği bu döneme izovolümetrik gevşeme fazı denilmektedir. Ventrikül içi basıncın atriyum basıncının altına düşmesiyle atriyoventriküler kapaklar açılarak ventriküller dolmaya başlar.

Hızlı doluş fazı: Hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basıncın sol atriyum basıncına eşitlenmesiyle ya da geçmesiyle son bulur. Hızlı doluş fazı diyastol süresinin ilk üçte birlik kısmını oluşturur. Bu dolum atriyovertriküler basınç farkı nedeniyle pasif olarak gerçekleşir. Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesiyle azalır. Ventrikül gevşemesinin devam etmesi nedeniyle hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Atriyovertriküler basınç farkının azalmasıyla sol ventriküle doluş giderek azalır. SV doluşunun yaklaşık %80'i bu safhada olmaktadır.

Diyastazis: Atriyovertriküler basınç farkının ortadan kalktığı bu dönemde pulmoner venlerden sol atriyuma gelen az miktarda kan sol ventriküle akarak ilave SV doluşu sağlar. Diyastolün ikinci üçte birlik kısmını oluşturan bu faz egzersiz gibi yüksek kalp hızlarında ortadan kalkabilir.

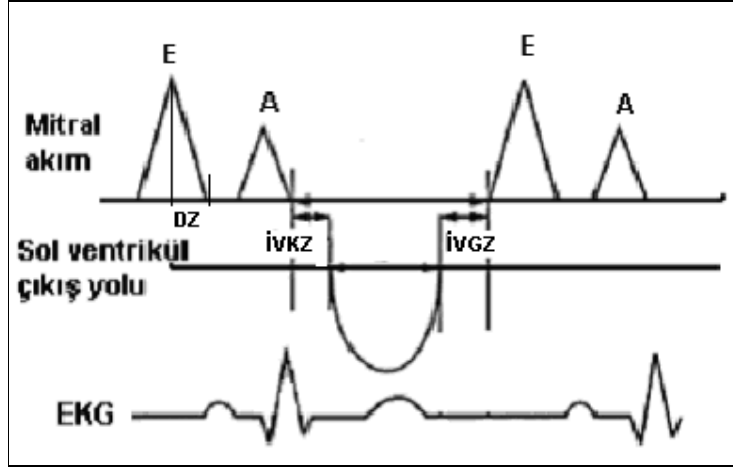
Geç dolum fazı: Sinüs ritminde olan bir kalpte sol atriyumun elektriksel olarak uyarılması sonrasında sol atriyal kasılma oluşur. Atriyumların kasılması ile tekrar transmitral basınç farkı oluşur ve diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral kapakçıkları açarak kanın atriyumdan ventriküle geçişini sağlar. Diyastolün son üçte birlik kısmını oluşturan bu dönemde ventrikül doluşunun %20'si gerçekleştirilir. Atriyum kasılmasının olmadığı AF varlığında bu katkı ortadan kalkar.

Transmitral Akımın Pulsed Wave Doppler Analizi

SV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde PWD ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım hızlarının kaydı ilk defa Kitabatake ve ark. (90) tarafından uygulanmıştır. PWD hız değişiklikleri ve intravertriküler gradiyentler arasındaki ilişki invaziv olarak SV basınç ölçümleri ile aynı anda alınan Doppler ölçümleri ile gösterilmiştir (91). Mitral akım PWD kaydı için en uygun pozisyon akıma paralel olması nedeniyle apikal 2 veya 4 boşluktur. İdeal kayıt örneklem (sample) volümün mitral anüler çizginin üstündeki mitral yaprakçıkların uçları arasına yerleştirilmesi ile elde edilir.

İzovolümik gevşeme zamanı (İVGZ) SV volümü sabit kalmak kaydı ile aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen

süredir (Şekil-4). İVGZ ölçümü PWD ile apikal 5 boşluk planda örneklem volümü mitral ve aort kapak arasında 1 cm yukarıya yerleştirilerek aort ve mitral akımın aynı anda kayıt edildiği yerden yapılabilir. PWD yöntemi ile bu süre aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral erken diyastolik akımın (E) başladığı nokta arasındaki süre ölçülerek saptanır. İVGZ, aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir (92). Elli yaş altı kişilerde 65–90, elli yaş üstü kişilerde 70–110 msn arası değerler İVGZ için normal olarak kabul edilir (93). İVGZ, genellikle erken transmitral akımın deselerasyon zamanı (DZ) ile paralellik gösterir (94). SV basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve İVGZ biter. SV ve sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti erken diyastolik doluşa (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolde E dalga velositesinin azalma hızı ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. DZ, E dalgasının tepe noktasından bitimine kadar geçen süredir. Normal bireylerde DZ 220 msn'nin altındadır (93). Hızlı doluşu takiben sol atriyum ve SV basınçları eşitlenir. Akımın en az seviyeye indiği bu yavaş doluş fazı PWD değerlendirmesinde E dalgasının bitiminden atriyum kasılmasının oluşturduğu A dalgası arasındaki bölümü oluşturur. Sol atriyum içinde kalan kanı kasılarak sol ventriküle aktarır ve bu esnada PWD incelemesinde A dalgası kaydedilir. A dalgasının pik hızı ve süresi SV kompliansı, sol atriyum volümü ve kontraktilesine bağlıdır.



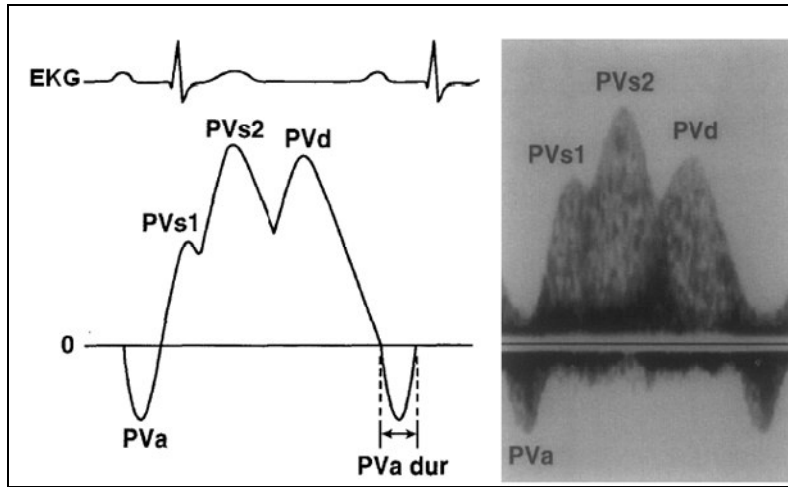
Şekil-4: Mitral içe akım ve sol ventrikül çıkış yolu akımının pulsed wave Doppler ekokardiyografi görüntüsü. **E:** Mitral erken diyastolik doluş akım zirve hızı, **A:** Mitral geç diyastolik doluş akım zirve hızı, **DZ:** E dalgası deselerasyon zamanı, **İVGZ:** İzovolümik gevşeme zamanı, **İVKZ:** İzovolümik kontraksiyon zamanı, **EKG:** Elektrokardiyografi.

Normal kişilerde mitral akım hızları kalp hızı, yaş ve SV yükünden etkilenir. Sağlıklı bireylerde mitral akım E dalga hızı, A dalga hızından büyüktür. Dolayısıyla mitral içe akım E/A oranı birden büyüktür. Sağlıklı adolesan ve genç kişilerde ventriküler doluma orantısız bir ventriküler relaksasyon olabilir. Bu durum mitral içe akım E dalga hızında belirgin artış ile sonuçlanabilir ve bu kişilerde E/A oranı ikinin üstüne çıkabilir. Yaşlanmayla beraber SV relaksasyonu gecikir ve E dalga hızında azalma oluşurken A dalga hızında artma olur. Altmış yaş civarında E ve A dalga hızı eşitlenir ve yaş arttıkça E/A oranı tersine döner. Diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde relaksasyon süresinin orta ya da geç diyastolde uzamış olması SV basıncında daha yavaş bir azalma olmasına neden olur. Bununla birlikte SV ve sol atriyum kompliansının normal olması nedeniyle atriyal ve ventriküler basınçlar normal seviyede kalır. İleri evrelerdeki hastalarda miyokardiyal sertlik artışı diyastolik doluş sırasında boşluk kompliansında azalmaya neden olur. Böylece sol atriyum basıncının artışı bozulmuş olan SV relaksasyonunu aşar ve altta yatan SV relaksasyon anormalliğini gizleyerek psödonormal mitral içe akıma neden olur. Ventrikül kompliansının ciddi anormalliklerinde E dalga velositesinde belirgin artış gözlenir. Nonkompliyant

ventrikülde SV ve sol atriyum basınçlarının erken diyastolik doluşu takiben hızla eşitlenmesi nedeniyle DZ oldukça kısalır. Sol atriyum fonksiyonunun kötü olması ve SV diyastolik basıncının yükselmesi sonucunda geç diyastolik sol atriyum–sol ventrikül gradiyenti sınırlı olur ve A dalgası amplitüdü küçülür. Erken dönemde restriktif mitral akım paterni önyük azalmasına cevap olarak düzelebilir. Ancak zamanla önyük azaltılması ile düzelmeyen geri dönüşümsüz restriktif patern oluşur.

Pulmoner Ven Pulsed Wave Doppler İncelemesi

Pulmoner ven akımı PWD eğrisi diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belirleyicisi olup normal paternin yalancı normal paternden ayrılmasına yardımcı olmak için kullanılmaktadır (94). Kanın pulmoner venlerden sol atriya doluş paternini saptamak amacıyla kullanılır. Pulmoner ven Doppler kayıtları renkli akım rehberliğinde, apikal 4 boşluk görüntüde örnek volümün 0.5–1 cm pulmoner ven içinde akıma paralel olacak şekilde yerleştirilmesi ile elde edilir. Sol atriyum doluşu ventriküler doluştan farklı olarak hem sistolde hem de diyastolde olur. Pulmoner ven PWD analizinde sistolik anterograd S dalgası (PVs), diyastolik anterograd D dalgası (PVD) ve atriyum kasılması ile oluşan retrograd A dalgası (PVrA) kaydedilir (Şekil–5).



Şekil–5: Normal pulmoner ven akımının pulsed– wave Doppler incelemesi. **PVs:** Pulmoner ven sistolik dalga hızı, **PVd:** Pulmoner ven diyastolik dalga hızı, **PVa:** Pulmoner ven retrograd (reverse) dalga hızı, **PVa dur:** Pulmoner ven reverse dalga akım süresi.

Anterograd sistolik dalga erken ve geç olmak üzere 2 fazlıdır. Transtorasik ekokardiyografi ile sadece %30 kişide bifazik olarak gösterilebilmiştir (95). Erken sistolik dalga (PVS1) atriyum relaksasyon fazı ile ilgilidir. Atriyum kontraksiyonu takip eden yeterli relaksasyon sol atriyum doluşunu sağlar. Geç sistolik dalga (PVS2) ventrikül sistoli sırasında mitral anülüsün apikale doğru çekilmesi, sol atriyum hacminde artış ve emme gücünde artış sonucu pulmoner venden sol atriya doğru olan doluş sonucu oluşur. Geç sistolik dalga mitral yetersizliği varlığından, sol atriyum kompliansından, ortalama sol atriyum basıncından etkilenir (96). Diyastolik atriyal doluş pulmoner ven ile sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti nedeniyle oluşur. Bu basınç gradiyenti mitral kapağın açılmasını takiben sol atriyum içinde biriken kanın sol ventriküle boşalması ile sol atriyum basıncının azalması sonucu oluşur. PWD incelemesinde PVS ve PVD dalgalarını takiben atriyum kontraksiyonunu yansıtan küçük ters bir dalga (A dalgası) görüntülenir. Bu akım pulmoner ven ile sol atriyum arasında kapakçık olmamasından kaynaklanır ve normalde önemsizdir. Ortalama sol atriyum basıncı ile PVS dalga akım hızı arasında ters ilişki mevcuttur. Sol atriyum basıncı arttıkça anterograd sistolik akım azalır ve diyastolik dalga daha belirgin hale gelir ve normalde 1'den büyük olan PVS/PVD oranı tersine döner. Anormal SV relaksasyonu ve kompliansı pulmoner A dalgasının daha belirgin olmasına ve uzamasına yol açar.

Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Sınıflandırılması

Uzamış Relaksasyon Paterni (Evre 1): E/A oranının tersine döndüğü ($E < A$), E akım hızında azalma, A akım hızında artma, DZ ve İVGZ'de uzama ile karakterizedir. Relaksasyon hızındaki yavaşlama nedeni ile sol atriyum ve SV arasındaki basınç farkı azalır ve bunun sonucunda E dalga hızı azalır. Kompansatuar olarak atriyum kontraksiyonunun artması A dalga hızında artma ile sonuçlanır ve böylece E/A oranı 1'in altına inmiş olarak saptanır. İleri yaş hariç E/A oranının 1'den küçük olması daima bozulmuş ve uzamış SV relaksasyonunu gösterir. Uzamış relaksasyon paterninde pulmoner ven diyastolik dalgası mitral E dalga hızı ile paralel

olarak azalır, PVS/PVD oranı artar. PVrA dalga hızı ve süresi genellikle normaldir.

Yalancı Normal Patern (Evre 2): Ventrikül relaksasyonundaki bozulmaya esneyebilirlikteki azalmanın da ilave olması ile doluş basıncının üst sınırı aşmaya başladığı safhadır. Bozulmuş SV relaksasyonunu kompanse etmek için sol atriyum basıncı artar. Artan sol atriyum basıncı bozulmuş relaksasyonu aşar ve relaksasyon anormalliğini gizleyerek yalancı normal mitral içe akıma neden olur. E/A oranı 1 ile 1.5 arasındadır, DZ normaldir. Normal patern ile yalancı normal paternin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Bu ayırıda pulmoner ven akımı PWD ile pulsed wave doku Doppler (PWDD) incelemeleri en önemli yardımcılarıdır. Sol atriyum doluş basıncının arttığı bu hastalarda PVS dalga hızı azalır, PVS/PVD oranı tersine döner. PVrA dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Ek olarak ayırıda önyükü azaltan veya artıran çeşitli testler geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin yalancı normal örnekte altta yatan gevşeme bozukluğunu ortaya çıkararak E dalga hızında düşmeye neden olur. A dalga hızında düşme olmaz veya artma görülür. Böylece E/A oranı tekrar 1'in altına iner.

Geri Dönüşümlü Restriktif Patern (Evre 3): SV gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu, miyokardiyal duvar sertliğinin (stiffness) ön planda olduğu evredir. Sol atriyum basıncının artması mitral kapağın daha erken kapanmasına yol açar. İVGZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E dalga hızı oluşur. SV ve sol atriyum basınçlarının diyastolün erken doluşunu takiben eşitlenmesi nedeniyle DZ oldukça kısalır. Özetlenecek olursa restriktif patern E hızı artışı, A hızı azalması ($A < E$), DZ kısalması (< 140 msn) ve İVGZ kısalması (< 70 msn) ile karakterizedir. Bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif patern olarak adlandırılır.

Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern (Evre 4): Altta yatan kalp hastalığının ilerlemesi ile SV kompliansı daha da azalır ve sol atriyum basıncı artar bunun sonucunda saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif patern olarak adlandırılan bu dönem evre 4

diyastolik disfonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu evrede SV diyastol sonu basıncı yükselir ve SV basıncının sol atriyum basıncını aşması sonucu transmitral A dalga akım hızı yok denecek kadar azalır. Aynı zamanda ardyük artışı nedeniyle PVrA akımı kaybolabilir. Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir.

Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku Doppler ekokardiyografi son dönemde kullanıma giren yeni ve popüler bir ekokardiyografik yöntemdir. Ventriküllerin global veya bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılacak bir yöntemdir. Bu yöntem konvansiyonel PWD tekniğinin modifiye şeklidir. Kalp fonksiyonlarının miyokardiyal hızların analizi ile araştırılmasına olanak sağlar. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde ise, bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (97). Temelde aynı prensip uygulanarak elde edilseler de doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı katogoride incelenir.

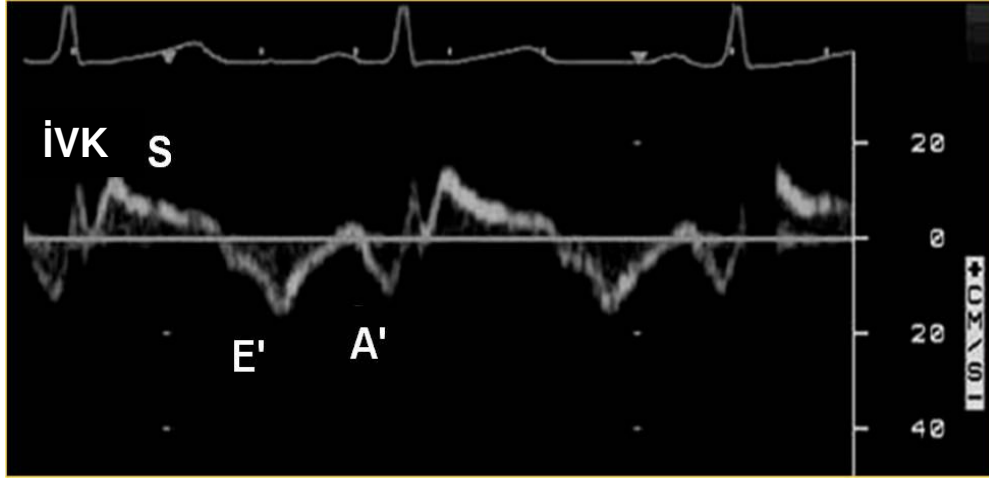
1. Renkli Doku Doppler: İki boyutlu renkli doku Doppler ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Renkli doku Doppler tekniğinde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerde kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanırlar. Elde edilen görüntü kayıt edildikten sonra doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir. Renkli doku Doppler tekniği özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur.

2. Pulsed Wave Doku Doppler: Örneklem volümü miyokardda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt elde edilir. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için örneklem

volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlamaktadır. Elde edilen veriler sadece örneklem volümünün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (97).

PWDD yöntemi açığı bağımlıdır bu nedenden dolayı kalbin tüm planlardaki hareketlerini aynı anda değerlendirmek mümkün değildir. Parasternal pencereden yapılan PWDD incelemesinde sadece anteriyör septum ve posteriyör duvarın kısa eksen hareketleri Doppler dalgalarına paralel olduğundan sadece bu duvarların kısa eksen hareketi incelenebilir. Apikal pencere ise kalbin uzun eksen hareketlerinin PWDD dalgalarına paralel olduğu ve bu nedenle kalbin uzun eksen hareketlerinin değerlendirilebildiği penceredir. Değerlendirmeler apeks nispeten hareketsiz olduğundan mid ve bazal seviyeden yapılır. Bazal segmentlerden yapılan miyokardiyal hız ölçümleri ile global SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilir. PWDD incelemesinde izovolumetrik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında olmak üzere sistolde ardışık iki dalga elde edilir. İzovolumetrik ejeksiyon fazında kalbin rotasyonel hareketi ile açıklanan düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Apikal incelemede ejeksiyon fazında semilunar kapakların açılması ile başlayan ve semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanan pozitif bir dalga (S) kaydedilir (Şekil-6). PWDD incelemede diyastolde 3 dalga kaydedilir. İzovolumik gevşeme sırasında yine kalbin rotasyonel hareketi ile açıklanan düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga kaydedilir. Apikal incelemede erken diyastolik doluş ile birlikte negatif bir dalga (E') izlenir. E' dalgası erken diyastolde kalbin hızla genişlemesi sonucu oluşmaktadır. E' dalgası direk olarak miyokard relaksasyonuna bağlıdır ve önyükten kısmen bağımsızdır. Sağlıklı bireylerde miyokardiyal relaksasyon ile oluşan E' dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından önce başlamaktadır.

Diyastaz fazında miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilmez. Geç diyastolde, apikal incelemede negatif olan ve elektrokardiyografide p dalgasından sonraya denk gelen bir dalga (A') kaydedilir. A' dalgası, atriyumun kasılması ile atılan kanın ventrikülde oluşturduğu genişleme sonucu oluşan dalgadır.



Şekil-6: Normal miyokardiyal pulsed wave doku Doppler görüntüleme. **İVK:** İzovolümik kontraksiyon dalga hızı, **S:** Miyokardiyal sistolik kontraksiyon dalga zirve hızı, **E':** Miyokardiyal erken diyastolik doluş dalga hızı, **A':** Miyokardiyal geç diyastolik doluş dalga hızı.

Yaşlanma ile birlikte transmitral akım hızları gibi PWDD ile elde edilen miyokardiyal hareket hızları da değişmektedir. Yaşlanma ile birlikte miyokardiyal relaksasyon bozukluğu ve SV miyokardiyal katılığındaki artışa bağlı olarak SV diyastolik fonksiyonlarında bozulma olmaktadır. Yaşlanma ile birlikte E' ve E'/A'nün küçüldüğü gösterilmiştir (98).

Transmitral akım değerlendirmesinde kullanılan E dalga hızı ve E/A oranının belirleyicisi sadece SV relaksasyonu değil aynı zamanda önyük, sistol sonu volümü ve diyastol sonu basıncıdır. Bu nedenle bu parametrelerdeki değişiklikler sadece SV diyastolik fonksiyonlardaki değişikliklere bağlı değildir. Relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile E dalga hızı ve E/A oranı giderek küçülür ancak relaksasyon bozukluğunun ileri evrelerinde sol atriyum basıncının yükselmesi doluş paterninin yalancı olarak normal saptanması ile sonuçlanır. Transmitral akım incelemesinde E dalga

hızı ve E/A oranı yalancı normal ve restriktif paternde sol atriyum basınç artışına ikincil tekrar yüksek saptanır. Bu durum diyastolik fonksiyonların transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli bir kısıtlama oluşturmaktadır. PWDD ekokardiyografide bu kısıtlama yoktur ve başlıca kullanım alanı yalancı normal ve restriktif doluş paterninin normal paternden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda E' normalden küçüktür. E' hızı, yalancı normal ve restriktif paternde, transmitral akımdan farklı olarak, tekrar yükselmeyerek diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek küçülür. Yalancı normal paternde transmitral akımdan farklı olarak E'/A' oranı 1'den küçüktür ve diyastolik fonksiyonlardaki bozulma ile giderek küçülür.

İskemik kalp hastalıklarında SV diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulmaktadır. García-Fernández ve ark. (99) tarafından yapılan bir çalışmada koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir. Stres ekokardiyografi değerlendirmesinde de PWDD tekniğinden yararlanılmıştır. Dobutamin infüzyonu ile miyokardiyal zirve sistolik kontraksiyon dalga hızı, miyokardiyal erken diyastolik doluş dalga hızı ve miyokardiyal geç diyastolik doluş dalga hızında elde edilen artışın iskemik segmentlerde iskemik olmayanlara göre daha az olduğu saptanmıştır (100). Orta dereceli koroner arter hastalığı olan hastalarda dobutamin infüzyonu ile mitral anülüsten PWDD ile ölçülen miyokardiyal zirve sistolik kontraksiyon dalga hızı ve miyokardiyal erken diyastolik doluş dalga hızında kontrol grubuna göre daha az artış olduğu saptanmıştır (101).

PWDD tekniği transmitral akım incelemesi ile birlikte kullanıldığında SV diyastol sonu basıncı hesaplanabilmektedir. Mitral akım erken diyastolik dalga hızının, mitral anülüsten PWDD ile elde edilen erken diyastolik dalga hızına oranı (E/E') invaziv olarak ölçülen SV diyastol sonu basıncı ile korele bulunmuştur. E/E' oranı 10'dan fazla ise SV diyastol sonu basıncının 15 mmHg'dan fazla saptanması duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %77 olarak saptanmıştır (102). PWDD yöntemi, triküspit anülüsten alınan ölçümler ile

sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Güllülü ve ark. (103) tarafından sklerodermalı hastalar ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada sklerodermalı kişilerde E/E' oranı anlamlı olacak şekilde artmış olarak saptanmıştır. Sklerodermalı hastalarda E/E' değerinde saptanan anlamlı artış, sağ ventrikül diyastol sonu basınç artışının erken göstergesi olabileceği belirtilmiştir.

Son dönemde PWDD tekniği ile elde edilen yeni bir parametre kullanıma girmiştir. İzovolümik akselerasyon (İVA) adı verilen bu parametre izovolümik kontraksiyon döneminde ölçülen hızın pik değerinin bazalden pik oluşmasına geçen süreye (İVA_t) bölünmesi ile elde edilmektedir. Bu parametre ile özellikle hemodinamik değişikliklerden etkilenmeden hem SV hem de sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek mümkündür. Vogel ve ark. (104, 105) tarafından izovolümik kontraksiyon döneminde ölçülen parametrelerin ejeksiyon fazında ölçülen parametrelere kıyasla daha az önyük ve ardyük bağımlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada ölçümler SV bazal kısımdan yapılmış olması nedeniyle sonuçlar global SV sistolik fonksiyonlarını temsil etmektedir. Lyseggen ve ark. (106) tarafından yapılan bir çalışmada İVA ile bölgesel kontraktilite arasında ilişki saptanmamıştır. Tayyareci ve ark. (107) tarafından yapılan bir çalışmada İVA ile mitral kapak alanı, maksimum ve ortalama transmitral diyastolik basınç gradiyentleri, pulmoner arter basıncı ve sol atriyum çapı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada İVA hafif-orta ve ciddi mitral darlığı olan hastaları birbirinden ayıran tek parametre olmuştur. Sonuç olarak PWDD tekniği bazı kısıtlamaları olmasına karşın birçok klinik durumda SV sistolik ve diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan pratik bir yöntemdir.

Bu çalışmada ED'nin subklinik sistemik vasküler hastalığın erken belirtisi olduğunu göstermek amaçlandı. Bu düşünceyle bilinen kardiyovasküler hastalık ve risk faktörleri olmayan ED hastalarının aplanasyon tonometri yöntemi ile arteriyel sertlik (stiffness) ve transtorasik ekokardiyografi ile de aort sertliği ve sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını incelendi. Ayrıca ED tedavisinde oldukça etkili olduğu

gösterilmiş PDE-5 inhibitörü tadalafilin bu ölçümler üzerine olan akut etkileri değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Üroloji Anabilim Dalı polikliniklerine Haziran 2009–Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran ve vasküler ED saptanan 30 hasta alındı. Kontrol grubunu oluşturan 20 kişi genel sağlık kontrolünden geçmek isteyen sağlıklı kişilerden seçildi. Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.06.2009 tarihinde onaylandı (Karar no: 2009-12/69). Her hastaya çalışmanın kapsamı hakkında detaylı bilgi verildikten sonra onamı alındı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtildiği gibidir:

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Vasküler erektil disfonksiyonu olan 20–75 yaş arasındaki erkek hastalar
- 2- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1- Koroner Arter Hastalığı olanlar
- 2- Diyabetes Mellitusu olanlar
- 3- Hipertansiyonu olanlar
- 4- Sigara içenler
- 5- Efor testi iskemik açıdan pozitif saptanan hastalar
- 6- Vaskülojenik olmayan erektil disfonksiyonu olan hastalar (psikojenik, hormonal, ilaçlara bağlı)
- 7- Sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar
- 8- Kalp yetersizliği olan hastalar olarak belirlendi.

Vasküler ED teşhisini almış olan hastaların ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayene sırasında boy ve kilo ölçümü de

yapıldı. Tüm hastalar 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen 12 kanallı elektrokardiyografi ile değerlendirildi. Kan biyokimyasal tetkikleri on iki saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alınarak yapıldı. Kan basıncı ölçümleri 10 dakika istirahat sonrasında oturur pozisyonda sağ ve sol koldan civalı sfigmomanometre ile yapıldı, kan basıncı değeri olarak yüksek ölçülen değer kabul edildi. Hipertansiyon öyküsü olmayan ve kan basıncı sistolik 140 mmHg ve diyastolik 90 mmHg altında ölçülen hastalar normotansif olarak kabul edildi. Düzenli veya düzensiz son üç ay içinde sigara içmiş kişiler sigara içicisi olarak kabul edildi. Antihiperlipidemik ilaç kullananlar veya LDL düzeyi 160 mg/dl'den veya trigliserid düzeyi 200 mg/dl'den fazla olan kişiler hiperlipidemik olarak kabul edildi. Vücut kitle indeksi (kilogram cinsinden olan ağırlığın metrekare cinsinden boya bölümü) ve DuBois formülü ile hastaların boy (cm) ve kilosu (kg) kullanılarak vücut yüzey alanı (VYA) hesaplandı [$VYA(m^2) = (Boy^{0.425} \times Kilo^{0.725}) \times 0,007184$]. Antidiyabetik ilaç kullananlar veya açlık kan şekeri 126 mg/dl üzerinde olan hastalar diyabetes mellitus olarak kabul edildi. Tüm hastalara ve sağlıklı gruba koroner arter hastalığı şüphesi ile Bruce protokolü ile efor testi yapılmıştır ve normal saptananlar çalışmaya dahil edilmiştir. Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi'nin ilk beş sorusu (IIEF-5) hastalar ve sağlıklı grup tarafından cevaplandı ve toplam skor kaydedildi (Ek-2). Bu bilgiler ışığında işleme-dışlama kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alındı.

Hasta ve sağlıklı grubunun aplanasyon tonometri ile BAEİ ve KAEİ; M-mod ekokardiyografi ile aortik gerilim ve esneyebilirliği; konvasiyonel ve doku Doppler ile de sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiştir.

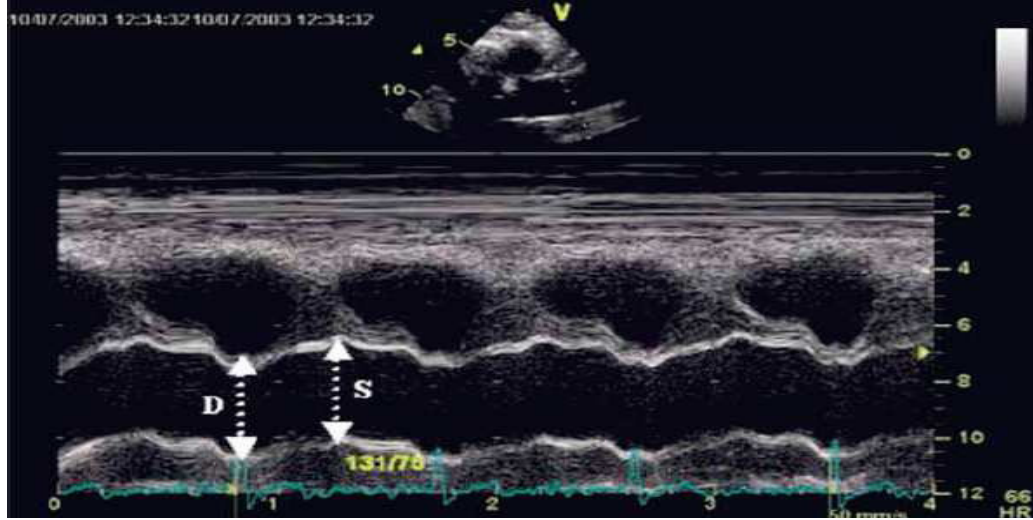
Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalara standart M-mode, 2 boyutlu (2D), renkli ve pulsed Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme 3.5 MHz prob kullanılarak GE Vingmed Vivid 3 (İsrael) ekokardiyografi cihazı ile eş zamanlı EKG kaydı alınarak

yapıldı. Ekokardiyografik inceleme tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. On dakikalık istirahat sonrası sol lateral dekübitus pozisyonunda, ekspiryum sonunda, gerektiğinde kısa süreli apne dönemlerinde, 100 mm/sn hızında kayıt yapılarak cihazın hafızasına kaydedildi. Değerlendirmelerde ardışık 3 ölçümün ortalaması alındı ve hasta kayıt formlarına kaydedildi. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonları için EF, FS, MPI ve İVA parametrelerine bakılırken diyastolik fonksiyonlar için E, A, E/A, tA, DZ, İVGZ, PVS, PVD, PVrA, tPVrA, MPI, E', A', E/E' parametrelerine bakıldı. Bütün ölçümler hasta grubu için fosfodesteraz tip 5 inhibitörü tadalafil 20 mg oral alındıktan 1–1,5 saat sonra tekrarlandı.

Aortun Elastik Özelliklerinin Ekokardiyografik İnceleme ile Belirlenmesi

Hastalar hafif sırtüstü yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M Mod ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M-mod asendan aorta kayıtları aort kapağının 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı (Şekil-7). Aortun sistolik çapı (AoS), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AoD) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya 5 atımda ölçüm yapıldı ve ortalama alındı.



Şekil-7: Aortun sistol ve diyastol sırasında çaplarının ölçümü.

Aort elastik parametreleri aort fonksiyonunun göstergeleri olarak kabul edildi. Aort sistolik (AoS) ve diyastolik (AoD) çapları ölçüldü. Bu çaplar kullanılarak aortun elastik özellikleri olarak aşağıdaki parametreler hesaplandı:

Nabız basıncı (mmHg) = sistolik kan basıncı -diyastolik kan basıncı

Aortik strain (%) = $100 \cdot (AoS - AoD) / AoD$

Distensibilite ($cm^2 \cdot dyn^{-1} \cdot 10^{-3}$) = $2 \cdot (AoS - AoD) / \text{nabız basıncı} \cdot AoD$

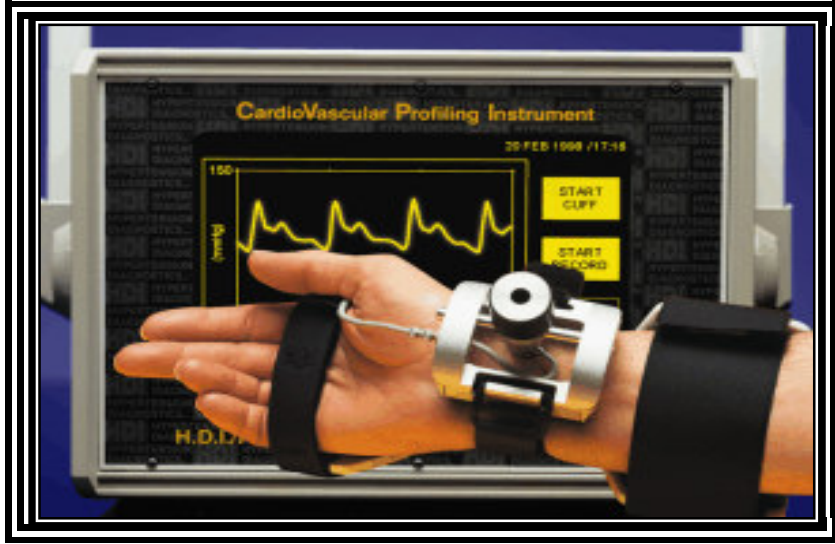
Bu ölçümler hasta grubu için fosfodesteraz tip5 inhibitörü tadalafil 20 mg oral alındıktan 1–1,5 saat sonra tekrarlandı.

Arteriyel Sertlik (Stiffness) Ölçümleri

Çalışma kriterlerini karşılayan hastalara; "HDI Pulsewave Profiling Instrument", CR000344 seri numaralı cihaz ile supin pozisyonda sağ radyal arter üzerinden aplanasyon tonometri yöntemi ile ardışık olarak ikişer kez arteriyel sertlik (stiffness) ölçümleri yapıldı. Büyük arter elastisite indeksi ve küçük arter elastisite indeksi parametrelerine bakıldı. Bu ölçümler hasta grubu için fosfodesteraz tip5 inhibitörü olan tadalafil 20 mg oral alındıktan 1–1,5 saat sonra tekrarlandı.



Şekil-8: “HDI Pulsewave Profiling Instrument”



Şekil-9: Cihazın sağ radyal arter üzerine yerleştirilmesi.

İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Çalışma ve kontrol grubundan elde edilen verilerin karşılaştırılmasında verilerin dağılım yapısına göre Mann–Whitney U testi

veya bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi kullanıldı. İlaç öncesi ve sonrası değerler Wilcoxon W testi ile karşılaştırıldı. Çalışmada anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Vasküler ED'li 30 hasta çalışma grubu olarak ve 20 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan toplam 50 hastanın demografik, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri Tablo-1'de gösterilmektedir.

Tablo-1: Vasküler ED'li hastaların ve kontrol grubunun demografik, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri.

	Hasta grubu n:30	Kontrol grubu n:20	P Değerleri
Yaş (yıl)	48,7±11,7	48,3±8,7	AD
Boy (cm)	1,73±0,8	1,74±0,6	AD
Kilo (kg)	81,07±12	80,7±9	AD
VKI (kg/m ²)	27,04±3,56	26,6±2,9	AD
VYA (m ²)	1,93±0,1	1,95±0,1	AD
AKŞ (mg/dl)	92,8 ±8,3	92,8 ± 7	AD
Üre (mg/dl)	29,2±6,1	28,9±6,1	AD
Kreatinin(mg/dl)	0,93±0,8	0,89±0,9	AD
HDL-K (mg/dl)	41,4±7	38,8 ± 7,5	AD
LDL-K (mg/dl)	122,9±26,9	121,5 ± 25,8	AD
Trigliserid (mg/dl)	127,7±28,8	123,2 ± 31	AD
Hb (g/dl)	14,4±0,9	14,8±0,7	AD
Kalp hızı (vuru/dk)	76,8±7,85	72,9±9,85	p=0,128
İİEF-5 Skoru	11,8±3,6	24,3±0,9	p<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli kolesterol, İİEF-5: Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi'nin ilk 5 sorusu. İstatistiksel olarak anlamlı, p<0.05, AD: Anlamlı değil.

Vasküler ED'li hastaların ortalama yaşı 48,7±11,7, kontrol grubunun ortalama yaşı 48,3±8,7 olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, VKİ, VYA, hemoglobin, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, kan kolesterol değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Kalp hızı vasküler ED grubunda

daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vasküler ED grubunda İİEF–5 skoru kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde düşük saptandı (Vasküler ED İİEF–5 skoru: 11,8±3,6 ve kontrol grubu İİEF–5 skoru: 24,3±0,9; p<0,001).

Vasküler ED'li hastaların tadalafil öncesi ve sonrası ve kontrol grubunun sol ventrikül konvansiyonel 2 boyutlu ekokardiyografi bulguları Tablo–2'de gösterilmektedir.

Tablo–2: Vasküler ED'li hastaların tadalafil öncesi ve sonrası ve kontrol grubunun sol ventrikül konvansiyonel 2 boyutlu ekokardiyografi bulguları.

	Hasta grubu Tadalafil öncesi n:30	Kontrol grubu n:20	Hasta grubu Tadalafil sonrası n:30	*p ¹ Değerleri	**p ² Değerleri
SVDSV (cm ³)	74,3±14,1	77,5±12,3	74±15,3	AD	AD
SVSSV(cm ³)	21,3±5,8	24,2±7,3	21,1±6,9	AD	AD
SVDSÇ (mm)	47,3±3,58	48,9±2,75	47,6±3,7	AD	AD
SVSSÇ(mm)	29,1±2,94	30,5±2,39	29,1±3,29	AD	AD
İVSd(mm)	10,2±1,02	9,7±0,99	10,2±1,01	AD	AD
PWd (mm)	9,12±0,99	8,9±1,01	9,19±1,09	AD	AD
EF%	68,8±4,2	67,5±4	69,3±4,25	AD	AD
FS%	38,6±3,5	37,8±3,27	39±3,48	AD	AD
SV kitle indeksi (gr/m ²)	84,3±14,8	82,5±12,8		AD	

SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm, SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volüm, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, İVSd: interventriküler septum diyastolik çapı, PWd: posteriyör duvar diyastolik çapı, EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, FS: fraksiyonel kısalma, SV: Sol ventrikül, *: İstatistiksel olarak anlamlı, p<0.05, AD: Anlamlı değil. *: **p¹ değerleri:** Kontrol grubu ile vasküler ED grubuna aittir. **: **p² değerleri:** Vasküler ED grubunun tadalafil öncesi ve sonrası değerleri içindir)

Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu ve SV kitle indeksi sırası ile vasküler ED grubunda 47,3±3,58 mm, 29,1±2,94

mm %68,8±4,2, 84,3±14,8 gr/m²; kontrol grubunda 48,9±2,75 mm, 30,5±2,39 mm, %67,5±4, 82,5±12,8 gr/m² olarak saptandı. Bu parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tablo-2’de gösterildiği gibi hasta grubunda tadalafil alımı sonrası da bu parametrelerde anlamlı farklılık izlenmedi.

Vasküler ED’li hastaların tadalafil öncesi-sonrası ve kontrol grubunun sol ventrikül konvansiyonel pulsed wave Doppler bulguları Tablo-3’te gösterilmiştir.

Tablo-3: Vasküler ED’li hastaların tadalafil öncesi ve tadalafil sonrası ile kontrol grubunun sol ventrikül konvansiyonel pulsed wave Doppler bulguları.

	Hasta grubu Tadalafil öncesi n:30	Kontrol grubu n:20	Hasta grubu Tadalafil sonrası n:30	* p ¹ Değerleri	** p ² Değerleri
E (cm/sn)	70,3±15,9	68,8±13	69,6±16,6	AD	AD
A(cm/sn)	68,9±15	60,7±6,7	67,5±17,7	p<0,05	AD
E/A	1,05±0,27	1,14±0,23	1,06±0,27	AD	AD
tA (msn)	112,2±18,7	106,5±12,5	113,9±14,3	AD	AD
DZ(msn)	181,9±35,6	167,2±24,8	179,2±42,6	P=0,18	AD
İVGZ(msn)	108,1±15,9	98,2±12,2	101±13	p<0,05	p=0,014
İVKZ(msn)	47,3±7,6	46,6±6,8	45,5±6,1	AD	AD
Ejeksiyon süresi(msn)	301±27,4	292±18,8	301,3±20,4	AD	AD
PVS(cm/sn)	55,7±10,9	56,1±11,2	63,1±13,2	AD	p=0,001
PVD(cm/sn)	46,4±8,6	50,7±9,3	48,2±12,3	AD	AD
PVrA(cm/sn)	30,9±6,7	32,1±7,5	33,9±6,3	AD	AD
PVS/PVD	1,21±0,19	1,11±0,18	1,28±0,21	AD	AD
tPVrA (msn)	106,8±21,7	99±17,4	102,9±15,1	P=0,19	AD
MPI	0,51±0,05	0,49±0,03	0,48±0,05	P=0,035	P<0,001

E: Transmitral erken diyastolik dalga hızı, A: Transmitral geç diyastolik dalga hızı, tA: Transmitral geç diyastolik dalga hızı süresi, DZ: E dalgasının deselerasyon zamanı, İVGZ: izovolümik gevşeme zamanı, İVKZ: İzovolümik kontraksiyon zamanı, PVS: pulmoner ven anterograd sistolik dalga hızı, PVD: pulmoner ven anterograd diyastolik dalga hızı, PVrA: pulmoner ven retrograd-”reverse” dalga hızı, tPVrA: pulmoner ven retrograd-”reverse” dalga hızısüresi, MPI: Miyokard performans indeksi, *: İstatiksel olarak anlamlı, p<0.05.

* : **p¹ değerleri:** Kontrol grubu ile vasküler ED grubuna aittir. ** : **p² değerleri:** Vasküler ED grubunun tadalafil öncesi ve sonrası değerleri içindir.

Tablo-3'te izlendiği gibi mitral akım parametreleri olan erken diyastolik akım zirve hızı açısından farklılık izlenmezken geç diyastolik akım zirve hızı kontrol grubunda daha düşük saptandı ($p<0,05$). Mitral E/A oranı, geç diyastolik zirve akım süresi açısından farklılık izlenmedi. Mitral E dalga deselerasyon zamanı değeri sırasıyla çalışma grubunda $181,9\pm35,6$ cm/sn, kontrol grubunda $167,2\pm24,8$ cm/sn olarak saptandı. İstatiksel açıda anlamlı farklılık olmasa da ($p=0,18$) hasta grubunda deselerasyon zamanı daha uzun bulundu. Mitral akım parametreleri açısından tadalafil öncesi ve sonrası değerlerde farklılık izlenmedi. Ejeksiyon süresi çalışma grubunda $301\pm27,4$ msn, kontrol grubunda $292\pm18,8$ msn saptandı. Bu farklılık istatiksel açıdan anlamlı değildi. İzovolümik gevşeme zamanı çalışma grubunda $108,1\pm15,9$ msn ve kontrol grubunda $98,2\pm12,2$ msn saptandı. İstatiksel açıdan anlamlı bir IVGZ uzaması mevcuttu ($p<0,05$). Kontraksiyon zamanı açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda tadalafil öncesi ve sonrası ejeksiyon süresi ve kontraksiyon zamanı açısından arasında anlamlı fark izlenmezken IVGZ de anlamlı kısalma saptandı ($p=0,014$).

Pulmoner ven akım parametreleri olan pulmoner ven sistolik dalga hızı, diyastolik dalga hızı, sistolik ve diyastolik dalga hızlar oranı, pulmoner ven ters A dalga hızı ve süresi parametreleri açısından farklılık izlenmedi. Ancak pulmoner ven ters A dalga süresi vasküler ED' li hasta grubunda daha yüksek bulundu (çalışma grubunda $106,8\pm21,7$ msn, kontrol grubunda $99\pm17,4$ msn; $p=0,19$). Tadalafil sonrası tekrarlanan ölçümlerde pulmoner ven sistolik dalga hızı daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Diğer pulmoner ven akım parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmedi.

Global sol ventrikül performansının bir göstergesi olan MPI vasküler ED grubunda $0,51\pm0,05$, kontrol grubunda $0,49\pm0,03$ olarak saptandı. MPI vasküler ED'li hasta grubunda istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p=0,035$). MPI tadalafil sonrası vasküler ED'li hasta grubunda istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmış saptandı. ($p<0,001$) (Tablo-3)

Vasküler ED'li hastaların ve kontrol grubunun sol ventrikül mitral anülüs pulsed wave doku Doppler bulguları Tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: Vasküler ED'li hastaların tadalafil öncesi ve tadalafil sonrası ile kontrol grubunun sol ventrikül mitral anülüs pulsed wave doku Doppler bulguları

	Hasta grubu Tadalafil öncesi n:30	Kontrol grubu n:20	Hasta grubu Tadalafil sonrası n:30	*p ¹ Değerleri	**p ² Değerleri
SEPTAL ANULUS					
S (cm/sn)	7,73±1,65	7,65±0,98	8,36±1,71	AD	AD
E'(cm/sn)	9±2,42	9,3±2,17	8,6±1,92	AD	AD
A'(cm/sn)	9,2±1,95	8,35±1,63	9,4±2,4	AD	AD
tA'(msn)	99±14,8	94,6±11,2	99,7±15	AD	AD
E'/A'	1,02±0,37	1,16±0,41	0,98±0,42	AD	AD
E/E'	8,27±2,49	7,61±1,58	8,44±2,37	AD	AD
İVA(m/sn ²)	2,31±0,64	2,4±0,6	2,59±0,91	AD	P=0,082
LATERAL ANULUS					
S (cm/sn)	9,6±2,3	9,8±2,8	10,7±3,22	AD	p=0,025
E'(cm/sn)	11,2±3,2	13,2±3,3	11,9±3,35	p<0,05	AD
A'(cm/sn)	10,3±2,9	9,6±2,9	9,9±3,55	AD	AD
tA'(msn)	94,7±21,4	88,5±9,9	93,3±16,5	AD	AD
E'/A'	1,25±0,59	1,49±0,62	1,39±0,69	AD	AD
E/E'	6,7±2,21	5,4±1,16	6,13±1,79	p<0,05	AD
İVA(m/sn ²)	2,7±0,76	2,9±0,95	2,95±0,95	AD	p=0,026

S:Miyokardiyal sistolik kontraksiyon dalga zirve hızı, E': Miyokardiyal diyastolik erken dalga hızı, A': Miyokardiyal diyastolik geç dalga hızı, tA': Miyokardiyal diyastolik geç dalga hızı süresi, E: Transmitral erken diyastolik doluş dalga hızı, İVA: İzovolümik akselerasyon, AD: Anlamli değil, p<0.05 istatiksels olarak anlamli kabul edildi.

*p¹ değerleri: Kontrol grubu ile vasküler ED grubuna aittir. **p² değerleri: Vasküler ED grubunun tadalafil öncesi ve sonrası değerleri içindir.

Mitral septal anülüsten ölçülen S, E', A', tA', E'/A', E/E', İVA değerleri sırasıyla vasküler ED grubunda 7,73±1,65 cm/sn, 9±2,42 cm/sn, 9,2±1,95 cm/sn, 99±14,8 msn, 1,02±0,37, 8,27±2,49, 2,31±0,64 m/sn²; kontrol grubunda 7,65±0,98 cm/sn, 9,3±2,17 cm/sn, 8,35±1,63 cm/sn, 94,6±11,2 msn, 1,16±0,41, 7,61±1,58, 2,4±0,6 m/sn² olarak bulundu. Bu parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-4). Tadalafil sonrası mitral septal anülüsten ölçülen S, E', A', tA', E'/A', E/E' değerleri açısından farklılık izlenmedi. İVA değeri tadalafil sonrası artış göstermesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,082).

Mitral lateral anülüsten ölçülen S, E', A', tA', E'/A', E/E', İVA değerleri sırasıyla vasküler ED grubunda 9,6±2,3 cm/sn, 11,2±3,2 cm/sn, 10,3±2,9 cm/sn, 94,7±21,4 msn, 1,25±0,59, 6,7±2,21, 2,7±0,76 m/sn²; kontrol grubunda 9,8±2,8 cm/sn, 13,2±3,3 cm/sn, 9,6±2,9 cm/sn, 88,5±9,9 msn, 1,49±0,62, 5,4±1,16, 2,9±0,95 m/sn² olarak bulundu. Bu parametreler açısından E' kontrol grubunda daha yüksek saptanırken E/E' ED grubunda daha yüksek saptandı (E' için p<0,05 ve E/E' için p<0,05) (tablo-4). Tadalafil sonrası mitral lateral anülüsten ölçülen E', A', tA', E'/A', E/E' değerleri açısından farklılık izlenmedi. Miyokardiyal sistolik kontraksiyon dalga zirve hızı (S) ve İzovolumik akselerasyon (İVA) değerlerinde tadalafil sonrası anlamlı oranda artış izlendi.(S için p=0,025 ve İVA için P=0,026; tablo-4)

Vasküler ED'li hastaların tadalafil öncesi-sonrası ve kontrol grubunun aortik çap ve basınç ortalamaları Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo–5: Vasküler ED'li hastaların tadalafil öncesi ve tadalafil sonrası ile kontrol grubunun aortik çap ve basınç ortalamaları.

	Hasta grubu Tadalafil öncesi N:30	Kontrol grubu n:20	Hasta grubu Tadalafil sonrası n:30	*p ¹ Değerleri	**p ² Değerleri
Nabız basıncı (mmHg)	58,2±10	50,7±8,2	55±8,1	p<0,05	p=0,017
Aort sistolik çap (cm)	3,33±0,31	3,41±0,22	3,36±0,32	AD	AD
Aort diyastolik çap (cm)	3,16±0,32	3,06±0,24	3,15±0,33	AD	AD
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	133,5±14	127,2±10	127,5±11,3	P=0,82	p=0,001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	75,3±7,8	76,2±8,9	72,4±8,15	AD	p=0,054
Aort gerilimi (strain) (%)	5,5±2,8	11,3±3,5	6,8±2,6	p<0,001	p=0,003
Aort esneyebilirliği (cm².dyn⁻¹.10⁻³)	1,51±0,84	3,59±1,23	1,93±0,82	p<0,001	p=0,001

*: **p¹ değerleri:** Kontrol grubu ile vasküler ED grubuna aittir. **: **p² değerleri:** Vasküler ED grubunun tadalafil öncesi ve sonrası değerleri içindir.

Vasküler ED grubunda nabız basıncı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti (p<0,05) ve yine sistolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. (p=0,82). Gruplar arasında aort sistolik çap ve diyastol çap açısından anlamlı farklılık yoktu. Aort gerilimi (Vasküler ED grubunda: 5,5±2,8, kontrol grubunda: 11,3±3,5, p<0,001) ve aort esneyebilirliği (distensibilite) (vasküler ED grubunda: 1,51±0,84 kontrol grubunda: 3,59±1,23, p<0,001) değerlerine bakıldığında vasküler ED grubunda kontrol grubuna kıyasla aort esneyebilirliği ve aort gerilimi anlamlı derecede daha düşük saptandı (Tablo–5). Vasküler ED grubunda tadalafil sonrası nabız basıncında (p=0,0179), sistolik kan basıncında (p=0,001) ve diyastolik kan basıncında (p=0,054) anlamlı azalma

izlenirken aort esneyebilirliği ($p=0,001$) ve aort gerilimi değerlerinde ($p=0,003$) anlamlı derecede artış saptandı (Tablo–5).

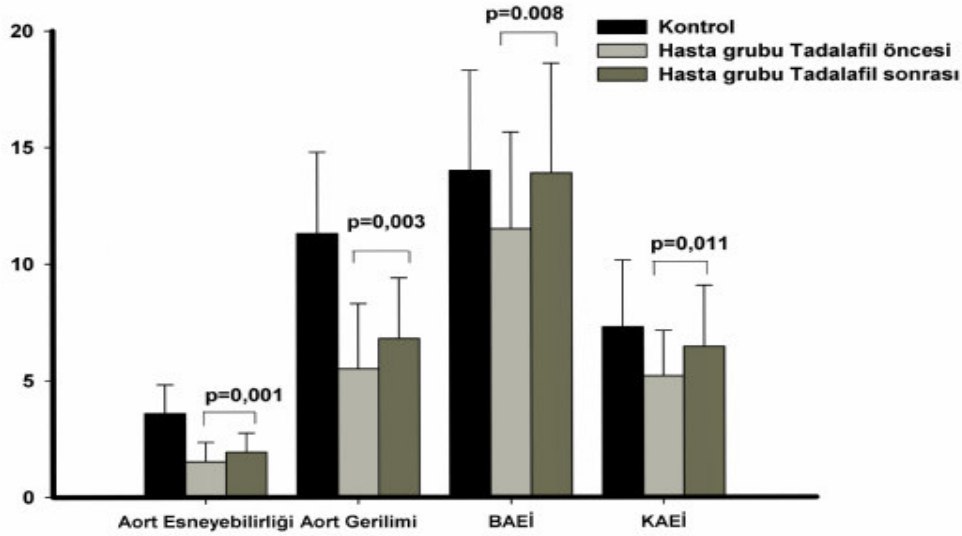
Vasküler ED hastalarının tadalafil öncesi-sonrası ve kontrol grubunun büyük arter elastisite indeksi ve küçük arter elastisite indeksi değerleri tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo–6: Vasküler ED hastalarının tadalafil öncesi ve tadalafil sonrası ile kontrol grubunun büyük arter elastisite indeksi ve küçük arter elastisite indeksi değerleri.

	Hasta grubu Tadalafil öncesi n:30	Kontrol grubu n:20	Hasta grubu Tadalafil sonrası n:30	*p ¹ Değerleri	**p ² Değerleri
BAEİ	11,5±4,15	14±4,30	13,9±4,7	p=0,02	p=0,008
KAEİ	5,19±1,95	7,29±2,86	6,45±2,62	p=0,003	p=0,011

BAEİ: Büyük arter elastisite indeksi, KAEİ: Küçük arter elastisite indeksi değerleri
* **p¹ değerleri:** Kontrol grubu ile vasküler ED grubuna aittir. ****p² değerleri:** Vasküler ED grubunun tadalafil öncesi ve sonrası değerleri içindir.

Vasküler ED grubunda büyük arter elastisite indeksi (C1) (BAEİ) değeri ($p=0,02$) ve küçük arter elastisite indeksi (C2) (KAEİ) değeri ($p=0,003$) istatikselsel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (Tablo–6) . Vasküler ED grubunda tadalafil sonrası büyük arter elastisite indeksi (C1) (BAEİ) değeri ($p=0,008$) ve küçük arter elastisite indeksi (C2) (KAEİ) değeri ($p=0,011$) istatikselsel olarak anlamlı şekilde tadalafil öncesi değere göre daha yüksek izlendi (Tablo–7).



Şekil-10: Vasküler ED'li hastaların tadalafil öncesi ve tadalafil sonrası ile kontrol grubunun aortik çap ve basınç ortalamaları, büyük arter elastisite indeksi ve küçük arter elastisite indeksi değerlerinin karşılaştırılması. (**BAEİ:** Büyük arter elastisite indeksi, **KAEİ:** Küçük arter elastisite indeksi değerleri)

Sonuç olarak bulguları özetleyecek olursak aplanasyon tonometri ile bakılan BAEİ ve KAEİ değerleri ED grubunda kontrol grubuna göre azalmış olarak saptandı ve hasta grubunda tadalafil alımından sonra yapılan ölçümlerde her iki parametrede olumlu yönde artış izlendi. Ayrıca aort esneyebilirliğin ekokardiyografik değerlendirmesinde de ED grubunda aort esneyebilirliği belirgin azalmış olup tadalafil alımı sonrası aort esneyebilirliğinde artış gözlemlendi. Normotansif popülasyon çalışmaya alınmasına rağmen ED grubunda nabız basıncı kontrol grubuna göre artmış saptandı.

Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının konvansiyonel ve doku Doppler değerlendirilmesinde sistolik fonksiyonları gösteren parametrelerde konvansiyonel yöntemlerde farklılık olmamasına rağmen ED grubunda MPI daha yüksek saptandı. Diyastolik parametrelere bakıldığında ise ED grubunda mitral A hızı artmış, İVGZ ve tPvA uzamış, sol ventrikül lateral anulus E/E' oranı ise artmış saptandı. Tadalafil alımı sonrası tüm bu parametrelerde olumlu yönde değişiklikler izlendi. Ayrıca sol ventrikül lateral anulus İVA değerinde ED grubunda tadalafil alımı sonrası artış saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gerek batılı toplumlar gerekse ülkemiz için erektil disfonksiyon ciddi bir sağlık problemidir. 2025 yılında, 322 milyondan fazla erkeğin erektil disfonksiyondan etkileneceği tahmin edilmektedir (108). Literatürde, erektil disfonksiyonu olan hastalarda %5–56 oranında kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansı olduğu görülür (109–111). Montorsi ve ark. (112) anjiyografik olarak dökümanite edilmiş KVH'lı 300 ardışık hastanın erektil disfonksiyon prevalansını %49 olarak bulmuşlardır. Eretil disfonksiyon ve KVH'nın birlikte olduğu bu hastaların %67'sinde, erektil disfonksiyon semptomlarının, KVH semptomlarının öncüsü olduğu, ilave olarak, erektil disfonksiyon ve KVH'nın başlaması arasında ortalama 38,8 aylık zaman aralığı bulunduğu bildirilmiştir.

Son literatürler penil vasküler yataktaki hasarın sistemik vasküler hastalığın klinik bulgu vermesinden önce ortaya çıktığını belirtmektedirler. Kaiser ve ark. (113) vasküler erektil disfonksiyonu olan ve başka bir klinik kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda penisten başka vasküler yatağın yapısal ve fonksiyonel anormalliklerinin olup olmadığını araştırmışlardır. Doppler ultrasonografi ile erektil disfonksiyonları olduğu gösterilmiş ve KVH hastalık bulgusu olmayan, yaş ortalamaları 46 olan 30 erkekte, yaşları eşleştirilmiş 27 sağlıklı kontrol olguları ile karşılaştırıldığında, brakial arter AAV'da ve nitrogliserinle vazodilatasyonda anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca, erektil disfonksiyonu olan grupta, kontrol grubundan farklı olarak, AAV ile nitrogliserinle vazodilatasyon yanıtı arasında, ek pozitif korelasyon bulunmuştur. Araştırmacı, erektil disfonksiyonları olan ve klinik KVH hastalık bulgusu olmayan hastaların, diğer belirgin fonksiyonel ve yapısal sistemik vasküler hastalıkların gelişmesinden önce oluşan, nitrik oksid yolağındaki periferik vasküler anormallikle ilişkili olabilecek endotelium bağımlı ve bağımsız vazodilatasyonda periferik vasküler defekt olabileceği sonucuna varmıştır. Uslu ve ark.'nın (114) aterosklerotik risk faktörü olmayan ED hastalarında Ultrasonografi ile endotel disfonksiyonunu brakial arterde

AAV ile değerlendirdiği başka bir çalışmada da ED hastalarında endotel disfonksiyonu olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada kullanılan BAEİ ve KAEİ arteriyel sertliğin göstergesi olarak kullanılan ve endotel disfonksiyonun indirekt bir hemodinamik göstergesi olan parametrelerdir. Bu parametrelerin endotel disfonksiyonunu göstermedeki değeri daha önce yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Andrew ve ark. (115) AAV ile KAEİ arasındaki doğru orantılı ilişkiyi gösterdiler. Duprez ve ark. (116) da endotel disfonksiyonunun indirekt bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı ile KAEİ arasındaki ters orantılı ilişkiyi gösterdiler. McEInery ve Wilkinson (117) ise endotel disfonksiyonunun göstergesi olan biyokimyasal bir marker olan CRP dzeyeleri ile BAEİ arasındaki negatif korelasyonu ortaya koydular. Duprez ve ark. (59) koroner arter hastalığı risk belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan Framingham risk skorlamasındaki risk artışına paralel olarak BAEİ ve KAEİ de azalma tespit ettiler. Grey ve ark.'nın (118) yaptığı bir çalışmada 7 yıllık takiplerde kardiyovasküler olay gelişim riski ile KAEİ arasında negatif korelasyonun varlığı gösterilmiştir. McVeigh ve ark. (119) yaş ve diyabetin varlığı ile ve Glasser ve ark. (120) sigara kullanımı ile BAEİ ve özellikle KAEİ arasında anlamlı ters orantılı ilişki bulunduğunu gösterdiler. Resnick ve ark.'nın (121) yaptığı diğer bir çalışmada ise antihipertansif tedavi sonucu elde edilen kan basıncı düşüşü ile orantılı olarak arteriyel kompliyansda belirgin düzelme sağlanırken, kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin ek katkı sağladıklarını gösterdiler. Bu sonuç bu grup ilaçların endotel disfonksiyonu üzerindeki kan basıncı düşüşünden bağımsız diğer olumlu etkileri ile ilişkilendirilmiştir (121). Bu çalışmada da vasküler ED grubunda BAEİ ve KAEİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük izlenmiş olup oral tadalafil alımı sonrası olumlu yönde bir artış saptandı. Bu durum ED'nin sistemik vasküler hastalığın erken bir belirtisi olduğunu desteklemektedir.

Arteriyel sertliğin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız belirteci olduğu gösterilmiştir (122, 123). Arteriyel sertlik artışı miyokardın oksijen ihtiyacını ve ardyk arttırarak, diyastolde koroner arterlerin

dolumunu azaltır (122–125). Arteriyel sertliğin artışı sonucu sistolik kan basıncında artma, diyastolik kan basıncında düşme görülür (126). Arteriyel sertlik ve esneklik değişimi invazif yöntemlerle veya basınç çap ilişkisine dayanan formüllerle değerlendirilebilmektedir (127–129). Ekokardiyografi yardımıyla hesaplanan aortik distensibilite ve aortik strain arteriyel elastisitenin belirlenmesinde kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Bu çalışmada aort elastisitesi ekokardiyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da vasküler ED hastalarında hem aort esneyebilirliği hem de aort gerilimi azalmış olup oral tadalafil alımını takiben bu parametrelerde artış izlendi. Bu sonuç aterosklerotik risk faktörleri bulunmayan ve bilinen kardiyak hastalık öyküsü olmayan ED hastalarında aslında sistemik endotelial disfonksiyonun olduğunu göstermektedir. Endotelial disfonksiyonun farklı vasküler yatakları tutan sistemik bir hastalık olarak kabul edilebileceği hipotezini desteklemektedir.

Katsumi ve ark.'nın (130) sildenafil ile yaptıkları çalışmada ED hastalarının sildenafil alımı sonrası nabız dalga hızı (NDH) ve kan basıncı üzerine etkileri incelenmiş, sonuçta NDH üzerine olumlu etkileri ve hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında anlamlı azalma izlenmiştir. Çalışmamızda da tadalafil alımını takiben sistolik ve diyastolik kan basıncında azalma, nabız basıncında da azalma saptandı. Stuckey ve ark.'nın (131) 40–70 yaşları arasındaki ED hastalarında yaptıkları çalışmada ED hastalarında bu çalışmaya paralel yönde nabız basıncında artma saptanmıştır. 40–69 yaş arası normotansif ve hipertansiflerden oluşan 20,000 hastayı içeren 20 yıllık bir izlem çalışmasında, nabız basıncının, tüm yaş ve ortalama kan basıncı grupları ele alındığında, tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (132). Tedavi edilmemiş 5,730 hastayı içeren diğer bir çalışmada 5 yıllık izlemde nabız basıncının belirgin ve bağımsız şekilde miyokard enfarktüsü gelişim riskini belirlediği bulunmuştur (133). Hipertansiflerde ambulatuvar kan basıncı ölçümünün kullanılması aynı zamanda nabız basıncının prognostik önemini önemli ölçüde desteklemektedir. Bu etki yaşlı hastalarda çok daha iyi gözlemlenebilir (134). 50 yaş üzeri hastaların değerlendirildiği Framingham

verilerine göre sistolik, diyastolik ve nabız basıncı ile koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki değerlendirildiğinde nabız basıncının en önemli belirleyici olduğu bulunmuştur (135). Bu çalışmada da ED hastaları normotansif olsalar bile nabız basıncının kontrol grubuna göre artmış olduğu saptandı. Bu sonuç kardiyovasküler risk faktörleri olmasa da ED hastalarında kardiyovasküler olay geçirme olasılığının yüksek olduğunun dolaylı bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Tadalafilin kardiyovasküler açıdan olumlu etkilerinin izlendiği bir kaç çalışma vardır. Bellotto ve ark. (136) tarafından yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı olan ED hastalarının oral tadalafil alımı sonrası koroner akım rezervinde artış olduğu saptanmış. Rosano ve ark.'nın (137) ED'li koroner arter hastalarında kronik oral tadalafil kullanımının FMV, nitrit, nitrat ve endotelin-1 üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada kardiyovasküler riski yüksek erkeklerde kronik tadalafil tedavisinin endotelial disfonksiyonu iyileştirdiğini ve bu etkinin tedavi sonrasında da sürdüğünü göstermişlerdir. Kronik tadalafil uygulamasında gözlenen endotelial fonksiyonun iyileşmesi, aynı zamanda nitrit ve nitrat seviyelerindeki artış, endotelin-1 seviyelerindeki azalma ile beraber gözlenmiştir. Sonuç olarak tadalafil tedavisi yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda endotelial fonksiyonun iyileştirmekte ve ED'yi iyileştirici etkilerinin yanında diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemili hastalarda endotelial disfonksiyonu zamanla azalttığı gösterilen statin, antihipertansif ve antidiyabetik tedavi ile birlikte ateroskleroz gelişiminin önlenmesi veya yavaşlatılmasında kullanımı gelecekte gündeme gelebileceği vurgulanmıştır. Çalışmamızda da tadalafilin akut etkilerine bakılmış olup hem arteriyel sertlik parametrelerine hem de sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonunu gösteren parametrelere olumlu etkileri izlenmiştir. Çalışmamızda endotel fonksiyonlarını gösteren biyokimyasal parametrelere bakılmamıştır.

Nitrik oksit endotel fonksiyonlarında önemli bir mediyatördür ve koroner mikrosirkülasyondan salınan nitrik oksitin miyokardiyal fonksiyonları etkilediği bilinmektedir. Sistolik fonksiyon üzerine çok az ya da hiç etki etmez iken diyastolik kompliyansı artırdığı gösterilmiştir (12). ED hastalarında

diyastolik disfonksiyon ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalardan net bir sonuç ortaya çıkmamıştır. Örneğin Uslu ve ark.'nın (114) vasküler ED hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonların değerlendirildiği çalışmada ED hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu göstermişlerdir. Çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre mitral akım parametresi olan erken diyastolik akım zirve hızı (E), mitral E/A oranında anlamlı azalma ve E/E' parametresinde anlamlı artış izlenmiştir. Ancak Ulusoy ve ark (138) tarafından ED hastalarında miyokardiyal diyastolik fonksiyonların incelendiği yaş ortalaması elli iki olan 27 erkek hasta ve 31 sağlıklı grubun alındığı ve aterosklerotik risk faktörlerinin dışlanmadığı çalışmada gruplar arasında diyastolik fonksiyonları gösteren parametreler arasında farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda ED grubunda diyastolik fonksiyonlarda bozulma saptandı. Mitral akım parametrelerinden geç diyastolik akım zirve hızı vasküler ED grubunda artmış saptandı ($p < 0,05$). ED grubunda IVGZ ($p < 0,05$) ve deselerasyon zamanı daha uzundu ($p = 0,18$). Ayrıca pulmoner ven retrograd–“reverse” dalga hızı süresi (tPvArA) daha uzun bulundu ($p = 0,19$). Bu çalışmada ateroskleroz risk faktörlerinin dışlanmış olması da diğer çalışmalardan farklı olarak diyastolik fonksiyonları etkileyecek diğer unsurlardan bağımsız olarak diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesini mümkün kılmıştır.

Bu çalışmada vasküler ED'li hastalar ile kontrol grubu “pulsed wave” doku Doppler parametreleri açısından da karşılaştırıldı. Her iki grup arasında mitral anülüsün lateral kısmından alınan ölçümlerde doku Doppler parametresi olan miyokardiyal diyastolik erken dalga hızı (E'), E/E' oranı açısından anlamlı farklılık izlenirken diğer doku Doppler parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. E' değeri kontrol grubunda daha yüksek iken E/E' oranı ED grubunda daha yüksek saptandı. Bu sonuç vasküler ED hastalarında sol ventrikül diyastol sonu basıncının daha erken yükseldiğini düşündürmektedir. İVA, Son dönemde gündeme gelen ve PWDD yöntemi ile elde edilen yeni bir parametredir. Bu parametre ile özellikle hemodinamik değişikliklerden etkilenmeden hem sol ventrikül (SV) hem de sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek mümkündür. Bu

çalışmada ölçümler SV bazal kısımdan yapılmış olması nedeniyle sonuçlar global SV sistolik fonksiyonlarını temsil etmektedir. Önyük ve ardyüke daha az bağımlı olan global SV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan İVA açısından vasküler ED hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında mitral anülüsün hem septal hem de lateral kısmından alınan ölçümler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak hasta grubunda tadalafil sonrası mitral anülüsün hem septal hem de lateral duvarından yapılan ölçümlerde İVA değerinde bazal değerlere göre artış olması tadalafilin miyokardın sistolik fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir. MPI sistolik disfonksiyonda izovolümik kontraksiyon zamanında uzama, ejeksiyon süresinde kısalma olması sonucu; diyastolik disfonksiyonda ise İVGZ'de uzama olması sonucu artmaktadır. MPI yaş, önyük ve ardyükten etkilenebilen bir parametredir. Pulsed wave Doppler tekniği ile ölçülen ve global SV fonksiyonunun bir göstergesi olan MPI ED grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,035$). ED grubunda MPI'nin daha yüksek saptanması her ne kadar diğer ölçümlerde aşikar sistolik disfonksiyon olmazsa da global sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir. Diğer çalışmalarda SV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde MPI ve İVA'ya bakılmamıştır. İVA parametresindeki olumlu etkilerine benzer şekilde tadalafil alımı sonrası yapılan ölçümlerde MPI değerinde azalma izlenmesi tadalafilin sistolik fonksiyonlar üzerine de diyastolik fonksiyonlar üzerine olduğu gibi olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada ateroskleroz risk faktörleri ve bilinen kardiyak hastalığı bulunmayan ED'li hastalarda subklinik sistemik vasküler hastalığın olduğu gösterildi. Ayrıca bu hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarda da bozulma olduğu belirlendi. Tadalafilin akut kullanımının hem arteriyel sertlik üzerine hem de sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri izlendi. ED ve KAH etyopatogenezinde esas sorunun endotel disfonksiyonu olduğunun anlaşılmasıyla sadece ED hastalarında değil kardiyovasküler hastalığı olanlarda da endotel

fonksiyonlarını iyileştirmek için rutin fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin kullanımı gelecekte düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-8.
2. Laumann EO, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane J, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994;151: 54-61.
4. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A population-based study. *Eur Urol* 2002;41: 298-304.
5. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802-13.
6. Bortolotti A, Parazzini F, Colli E, Landoni M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl* 1997;20: 323-34.
7. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360-65.
8. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:230-1.
9. Azadzoï KM, Goldstein I. Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of a animal model. *J Urol* 1992;147:1675-81.
10. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999; 43:658-65.
11. 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; 7:213–25.
12. Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation* 1995;92:2119–26.
13. Sommer F, Schulze W. Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with PDE 5 inhibitors *World J urol* 2005;23:385-92.
14. Bocchio M, Pelliccione F, Passaquale G, et al. Atherosclerosis 2008; 196:313-9
15. Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *The Rotterdam Study Stroke* 2001; 32:454–60.
16. Mulvany MJ. A reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension? *Hypertension* 1992; 20:7-9.
17. Breithaupt Grögler K, Bel G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie*. 1999; 47:604-13.

18. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. 1999 Mechanical properties of the aorta determined by the pressure- diameter relation. *Pathologie Biologie* 47:696-704.
19. Wilkinson IB, et al: Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002;105:213-17.
20. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13:1040-5.
21. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology* 1993;42:468-81.
22. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism in: *Campbell' Urology* eight edition, Philadelphia, Saunders, 2005;45:1591-1618
23. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108:2054-59.
24. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-26.
25. Burnett AL, Calvin DC, Silver RI, et al. Immunohistochemical description of nitric oxide synthase isoforms in human clitoris. *J Urol* 1997; 158:75-78.
26. Kloner RA. Erectile dysfunction in the cardiac patient. *Curr Urol Rep* 2003; 4:466-71.
27. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546-49.
28. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990;86:228-34.
29. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;332:22-7.
30. Yavuzgil O, Altay B, Zoghi M, et al. Endothelial function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Cardiol* 2005;103:19-26.
31. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, et al. Postischemic vasodilatation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1996;270:H1435-17.
32. Stief CG, Noack T Anderson KE: Signal transduction in cavernous smooth muscle. *World J Urol* 1997;15:27-31.
33. Azadzi KM, Kim N, Brown ML, et al. Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol* 1992;147:220-5.
34. Jones RW, Rees RW, Minhas S, et al. Oxygen free radicals and the penis. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:889-97.
35. Anafarta K, Penil ereksiyon ve empotans. Özdiler E, Aydos K (editörler). Ankara: Klinik Androloji Ankara Üniversitesi Basımevi; 2000. 337-77.
36. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 Phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction.

- Circulation 2004;110;3149-55.
37. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. JAMA 1983;249:1736-40.
 38. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men ages 40-69: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 2000;163:460-63.
 39. Della Chiesa A, Pfifner D, Meier B, et al. Sexual activity in hypertensive men. J Hum Hypertens 2003;17:515-21.
 40. Jensen J, Lendorf A, Stimpel H, et al. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. Am J Hypertens 1999;12:271-75.
 41. Aşçı R. İntrakavernozal farmakoterapi. Kadioğlu A, Başar MM, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (editörler). Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul: Türk Androloji Derneği Yayını; 2004. 278–89.
 42. Semerci B. Penil protezler. Kadioğlu A, Başar MM, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (editörler). Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul: Türk Androloji Derneği yayını; 2004. 321-28.
 43. Falk E, Fernandez-Ortiz A. Role of the thrombosis in atherosclerosis and its complications. Am J Cardiol 1995; 75: 5-11.
 44. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. New Engl J Med 1986; 315:1046-51.
 45. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Circulation 1991; 83: 391-401.
 46. Lerman A, Holmes DR, Bell MR, Garratt KN. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. Circulation 1995; 92: 2426–31.
 47. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W. Relation between myocardial blood flow and severity of coronary artery stenoses. New Engl J Med 1994; 330: 1782–8.
 48. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340:1111-15.
 49. Sorenson KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non- invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. Br Heart J 1995; 74: 247-53.
 50. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986; 74: 1399–1406.
 51. Wikstrand J, Wendelhag I. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. J Intern Med 1994; 236: 555-59.
 52. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P, et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. J Urol 2004; 171:1601-04.

53. Caretta N, Palego P, Ferlin A, et al. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. *Eur Urol* 2005; 48:326-32.
54. Bocchio M, Scarpelli P, Necozone S, et al. Intima-media thickening of common carotid arteries is a risk factor for severe erectile dysfunction in men with vascular risk factors but no clinical evidence of atherosclerosis. *J Urol* 2005; 173:526-29.
55. Olivier JJ, Webb DJ. Noninvasive assesment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:554-6.
56. Syeda B, Wolf MG, Denk S, Pichler P. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH* 2003;16: 356-62.
57. Asmar R. Arterial pulse wave. In: Asmar R (ed). *Arterial stiffness and pulse wave velocity, clinical applications*. Paris: Elsevier; 1999. 17-9.
58. Asmar R. Pulse wave velocity. Principles and measurment. In: Asmar R (ed). *Arterial stiffness and pulse wave velocity, clinical applications*. Paris: Elsevier; 1999. 25-53.
59. Duprez DA, Kaiser DR, Whitwam W, Finkelstein S. Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals. *AJH* 2004; 17: 647-52
60. O'Rourke MF, Staessen JA, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial Stiffness; definitions and reference values. *AJH* 2002; 15: 426-44.
61. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-9.
62. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
63. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046-50.
64. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106: 2085-90.
65. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-8.
66. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997;10:1175-89.
67. McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, et al. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:245-51.
68. McVeigh G, Brennan G, Hayes R, et al. Vascular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus identified by arterial waveform analysis. *Am J Med* 1993;95: 424-30.

69. McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM, Lemay LA, Cohn JN. Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. *Am J Med* 1997;102:227–31.
70. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999;33:1392-8.
71. McVeigh GE, Allen PB, Morgan DR, Hanratty CG, Silke B. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:387-93.
72. London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *AJH* 2002;15:754-8.
73. Lacombe F, Dart A, Dewar E, et al. Arterial properties in man: a comparison of Echo-Doppler indices of aortic stiffness. *European Heart Journal* 1992 ;13:1040–5.
74. Roy CS. Elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1880;3:125-9.
75. Rach MR, Burton AC. The effect of age on the elasticity of human iliac arteries. *Can J Biochem Physiol* 1959;37:557–70.
76. Farrar DJ, Bond MG, Sawyer JK, Gren HD. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aortas of cynomolgus monkeys. *Cardiovas Res* 1984;18:107–18.
77. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, et al. Endothelial dysfunction associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006;48: 602–8.
78. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994;140:669–82.
79. Nicole M, Van Popole MD, Diederick E. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *The Rotterdam Study Stroke* 2001;32: 454-60.
80. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15:339–47.
81. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 73–83.
82. Mulvany M.J A reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension? *Hypertension* 1992; 20: 7–9.
83. Cernes R, Zimlichman R, Shargorodsky M. Arterial elasticity in cardiovascular disease: focus on hypertension, metabolic syndrome and diabetes. *Adv Cardiol* 2008;45:65-81.
84. Stefanadis C, Wooley CF, Dush CA, et al. Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation: *J Cardiol* 1988;18: 78–82.
85. Lichtenstein MJ, Shipley MJ, Rose G. Systolic and diastolic blood pressure as predictors of coronary heart disease mortality in the Whitehall study. *Br Med J* 1985;291: 243–245.
86. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23: 395–400.
87. Lang RM, Cholley BP, Korcarz C, Marcus RH, Shroff SG. Measurement of regional elastic properties of the human aorta. A new

- appliance of transesophageal echocardiography with automated border detection and calibrated subclavian pulse tracings. *Circulation* 1994;90:1875–82.
88. Cholley BP, Shroff SG, Sandelski J, et al. Differential effects of chronic oral antihypertensive therapies on systemic arterial circulation and ventricular energetics in African–American patient. *Circulation* 1995; 91: 1052–62.
 89. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, et al. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004; 90: 37–43.
 90. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease--a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J* 1982; 46:92-102.
 91. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:426-40.
 92. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation* 1995; 92:1933-9.
 93. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865-75.
 94. Masuyama T, Lee JM, Tamai M, et al. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic pulsed Doppler echocardiography in subjects without cardiac disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1396-404.
 95. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1687-96.
 96. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annular velocity by Doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Coll Card* 1997; 30:760-8.
 97. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1143-52.
 98. Yamada H, Oki T, Mishiro Y, et al. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed tissue Doppler imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:574-81.
 99. García-Fernández MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20:496-505.
 100. Yamada E, Garcia M, Thomas JD, Marwick TH. Myocardial Doppler velocity imaging--a quantitative technique for interpretation of dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82:806-9.

101. Saltan Y. Orta dereceli koroner arter lezyonlarında dobutaminli doku Doppler ekokardiyografi ile miyokard iskemisinin gösterilmesi (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2004.
102. Oğuzhan A, Abacı A, Eryol NK ve ark. Doku Doppler görüntülemesi: sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmininde noninvazif bir teknik. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28: 82–7.
103. Güllülü S, Kaderli AA, Ekbul A, et al. Tissue doppler echocardiography and myocardial performance index in patients with scleroderma. JIMR 2005; 33:417–24.
104. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. Circulation 2002; 105:1693-9.
105. Vogel M, Cheung MM, Li J, et al. Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue Doppler-derived isovolumic acceleration: validation in an animal model. Circulation 2003; 107:1647-52.
106. Lyseggen E, Rabben SI, Skulstad H, et al. Myocardial acceleration during isovolumic contraction: relationship to contractility. Circulation 2005; 111:1362-9.
107. Tayyareci Y, Tayyareci G, Nişancı Y, Umman B, Buğra Z. Evaluation of the severity of mitral stenosis with a new index: isovolumic myocardial acceleration. Turk Kardiyol Dern Arş 2008; 36:388-94.
108. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. Int J Impot Res 2000; 12:6-11.
109. Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, et al. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. Int J Impot Res 2001; 13:100-3.
110. Kim SW, Paick JS, Park DW, et al. Potential predictors of asymptomatic ischemic heart disease in patients with vasculogenic erectile dysfunction. Urology 2001; 58:441-45.
111. Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, et al. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. J Urol 2002; 168:615-20.
112. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol 2003; 44:360-65.
113. Kaiser DR, Billups K, Mason C, et al. Impaired brachial artery endotheliumdependent and independent vasodilatation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2004;43:179-84
114. Uslu N, Eren M, Görgülü S, et al. Left ventricular diastolic function and endothelial function in patients with erectile dysfunction. Am J Cardiol 2006 ;97:1785-88

115. Andrew MW, O'neal D, Neison CL, Prior DL, Best JD, Jenkins AJ. Comparison of arterial assessments in low and high vascular disease risk groups. *AJH* 2004; 17: 285-91.
116. Duprez DA, De Buyzere ML, De Backer TL, Clement DL, Cohn JN. Relationship between arterial elasticity indices and carotid arterial elasticity intima – media thickness. *AJH* 2000; 13: 1226-32.
117. McEniery CM, Wilkinson IB. Large artery stiffness and inflammation. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 507–509
118. Grey E, Brattel C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, Cohn JN. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *AJH* 2003;16:265-9.
119. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D. Effects of longterm cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996; 78: 668-72.
120. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996;131:379-84.
121. Resnick LM, Lester MH. Differential effects of antihypertensive drug therapy on arterial compliance. *AJH* 2002;15:1096-100.
122. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994; 140:669-82.
123. Toutouzas K, Stefanadis C, et al. Aortic pressure diameter relation in patients with noninsulindependent Diabetes mellitus: new insights. *Diabetologia* 2000; 43:1070-75.
124. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, et al. Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relation. *Clin Cardiol* 2008;31:304-9.
125. Jamrozik K. Risk factors and lifestyle interventions. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulos WJ (eds). *Cardiology*. 1st edition. USA: Elsevier Science Limited; 2001. 1.3.1-5.
126. Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: Nichols WW O'Rourke MF (eds). *McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles*. 4th edition. London: Edward Arnold; 1998. 54 –97, 243–283, 347–395.
127. Lacombe F, Dart A, Dewar E, et al. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992; 13:1040-5.
128. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of ascending aorta: comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11:990-6.
129. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-4.
130. Shigemura K, Arakawa S, Kamidono S. Effect of sildenafil on arterial stiffness, as assessed by pulse wave velocity, in patients with erectile dysfunction. *Int J Urol* 2006;13:956-9.

131. Stuckey BG, Walsh JP, Ching HL, et al. Erectile dysfunction predicts generalised cardiovascular disease: evidence from a case-control study. *Atherosclerosis* 2007;194: 458–64.
132. Benetos A, Rudnichi A, Safar M. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32:560–4.
133. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 3:413–19.
134. Khattar RS, Swales JD, Dore C. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100:1071–6.
135. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100:354–60.
136. Bellotto F, Ruscazio M, Bonanni G, et al. Immediate- and late-hemodynamic coronary effects of tadalafil in men with erectile dysfunction and coronary artery disease. *Int J Impot Res* 2008; 20:168-72.
137. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005;47:214-20.
138. Ulusoy RE, Adayener C, Yokuşoğlu M, et al. Endothelial function and ventricular diastolic function in males with erectile dysfunction. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21:165-70.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

- AAV: Akım aracılı vazodilatasyon
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
ASKH: Aterosklerotik koroner kalp hastalığı
ATP: Adenozin trifosfat
cm: Santimetre
DKB: Diyastolik kan basıncı
DM: Diyabetes Mellitus
DZ: Deselerasyon zamanı
ED: Eretil disfonksiyon
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
FS: Fraksiyonel kısalma
HDL-K: Yüksek Dansiteli Kolesterol
HT: Hipertansiyon
ICAM :Hücre içi adezyon molekül
IIEF: Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi
IMT: İntima-media kalınlığı
İVA: İzovolümik akselerasyon
İVGZ: İzovolümik gevşeme zamanı
İVS: İnterventriküler septum
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KVRF: Kardiyovasküler risk faktörleri
LAEI (C1) (BAEI): Büyük Arter Elastisite İndeksi
LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol
mg: Miligram
mm: Milimetre
MPI: Miyokard performans indeksi
NB: Nabız basıncı

NDH: Nabız dalga hızı (PWV: pulse wave velocity)
NO: Nitrik Oksit
NOS: Nitrik oksit sentaz
OKB: Ortalama Kan Basıncı
PDE—5: Fosfodiesteraz tip 5
PVD: Pulmoner ven anterograd diyastolik dalga
PVrA: Pulmoner ven retrograd dalga
PVS: Pulmoner ven anterograd sistolik dalga
PW: Posteriyor duvar
PWD: Pulsed wave Doppler
PWDD: Pulsed wave doku Doppler
PWV (NDH): Nabız Dalga Hızı
SAEI (C2) (KAEI): Küçük Arter Elastisite İndeksi
SKB: Sistolik kan basıncı
SV: Sol ventrikül
SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü
SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı
SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volümü
TG: Trigliserid
tPVra: Pulmoner ven retrograd dalga hızı süresi
VKİ: Vücut kitle indeksi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K: Çok Düşük Dansiteli Kolesterol
VYA: Vücut yüzey alanı

**EK-2: Uluslararası Erektel Fonksiyon İndeksi 'nin İlk Beş Sorusu
(IIEF-5)**

• **Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize ne kadar güveniyorsunuz?**

1-Çok az

2-Az

3-Orta

4-Yüksek

5-Çok yüksek

• **Cinsel uyarı sonucunda oluşan sertleşmeniz hangi sıklıkta cinsel birleşmeyi sağlayacak düzeydeydi ?**

0-Cinsel ilişkim olmadı

1-Neredeyse hiç

2-Birkaç kez (yarısından az)

3-Bazen (yarısı kadar)

4-Çoğu kez (yarısından fazla)

5-Neredeyse her zaman

• **Cinsel birleşme sırasında hangi sıklıkta sertleşmenizi sürdürebilmektesiniz ?**

0-Cinsel ilişkim olmadı

1-Neredeyse hiç

2-Birkaç kez (yarısından az)

3-Bazen (yarısı kadar)

4-Çoğu kez (yarısından fazla)

5-Neredeyse her zaman

• **Cinsel birleşme esnasında sertleşmenizi sürdürmekte ne kadar zorlanıyorsunuz ?**

0-Cinsel ilişkim olmadı

1-Çok zorlanıyorum

2-Sıklıkla zorlanıyorum

3-Orta düzeyde zorlanıyorum

4-Nadiren zorlanıyorum

5-Hiç zorlanmıyorum

• **Cinsel birleşme girişimleriniz sizce hangi sıklıkta tatmin ediciydi ?**

0-Cinsel ilişkim olmadı

1-Neredeyse hiç

2-Birkaç kez (yarısından az)

3-Bazen (yarısı kadar)

4-Çoğu kez (yarısından fazla)

5-Neredeyse her zaman

TOPLAM SKOR :

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıőmasının hazırlanmasında destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof.Dr. Sümeyye Güllülü'ye ve Sayın Prof.Dr. Hakan Kılıçarslan'a, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeklerini esirgemeyen değerli hocalarım; başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ali Aydınlar olmak üzere Sayın Prof.Dr. Ethem Kumbay, Sayın Prof.Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Sayın Prof.Dr. Osman Akın Serdar, Sayın Prof.Dr. Dilek Yeşilbursa, Sayın Doç.Dr. İbrahim Baran ve Sayın Doç.Dr. Bülent Özdemir'e; değerli őeflerim Yrd. Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli ve Yrd. Doç. Dr.Tunay őentürk ile asistan arkadaşlarıma; tez çalıőmasının yürütülmesinde desteklerinden dolayı Üroloji Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma; eğitimim süresince birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı hemőire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

15 Ocak 1982 tarihinde Batman'da doğdum. İlkokul öğrenimimi ve ortaokul öğrenimimi İstanbul Neslişah İlköğretim Okulu'nda tamamladım. 1999 yılında İstanbul Şehremini Süper Lisesi'nden mezun oldum. 1999 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. Tıp Fakültesinden 2005 yılında mezun oldum. Eylül 2005 Tıpta Uzmanlık Sınavında Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Bölümünü kazandım. Ekim 2005'de uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.