

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

EREKTİL DİSFONKSİYON HASTALARINDA
ENDOTELYAL FONKSİYONLARIN
FOTOPLETİSMOGRAFİ TEKNİĞİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat BÜYÜKAKSU

DOKTORA TEZİ

2021-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

EREKTİL DİSFONKSİYON HASTALARINDA
ENDOTELYAL FONKSİYONLARIN
FOTOPLETİSMOGRAFİ TEKNİĞİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat BÜYÜKAKSU

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat CANPOLAT

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2021-ANTALYA

TEŞEKKÜR

Akademik kariyer şüphesiz birçok zorluk içeren, yorucu bir yolculuktur. Benim bu zorlu yolculukta yol göstericim, sadece akademi değil hayatımdaki diğer zorluklara da göğüs germemdeki en büyük destekçim sayın hocam Prof. Dr. Murat CANPOLAT olmuştur. Bana biyofiziği sevdirdiği ve bana olan güvenini her an hissettirdiği için sayın hocama çok teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Murat UÇAR'a teşekkür ederim.

Lisansüstü öğrencilik hayatım sırasında bıkmadan bana yol gösteren Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına teşekkür ederim.

Bana biyofiziği, matematiği, analitik düşünceyi sevdiren arkadaşlarım Cenk, Gençay ve Tanju'ya,

Alanya'daki sevgili çalışma arkadaşlarım Rumeysa ve Dilara'ya,

Zorlu akademi sürecinde benden yardımlarını ve tecrübesini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ertan KÜÇÜKSAYAN hocama,

Bu sürecin her anında yanımda olan, bana güvenen ve rehberlik yapan Dr. Öğr. Üyesi Aslınur SIRCAN-KÜÇÜKSAYAN hocama,

Uzun süren eğitim hayatımın her aşamasında varlığını ve desteğini hissettiğim amcam Emin BÜYÜKAKSU'ya,

Yalnızca tez çalışmam sırasında değil, tüm zorlu zamanlarda yanımda olan, hayatıma anlam katan sevgili eşim Didem'e ve kızım Güneş'e,

Anneme ve kardeşlerim Ülkühan ve Müzeyyen Sena'ya,

Son olarak da ilk öğretmenim ve yol göstericim, bana hayatı öğreten kişiye, babam Adnan BÜYÜKAKSU'ya sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Erektile disfonksiyon (ED) dünya genelinde çok sayıda erkeği ilgilendiren büyük bir sağlık sorunudur. Erektile disfonksiyon etiyolojisinde birçok faktör bulunmakla birlikte çoğu hastada sebep vasküler yetmezliktir. Bu tez çalışmasının amacı erektile disfonksiyon hastalarında ve sağlıklı bir kontrol grubunda endotelial fonksiyonların fotopletismografi akış aracılı dilatasyon (PPG-FMD) yöntemi ile ölçülmesi ve sonuçların karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmada hasta grubuna yeni erektile disfonksiyon tanısı almış gönüllüler ve kontrol grubuna demografik olarak benzer ED tanısı olmayan gönüllüler dahil edildi. ED tanısı ile çalışmaya dahil/hariç olma kriterlerinin sorgulanması uzman bir üroloji hekimi tarafından yapıldı. Tüm katılımcılara PPG-FMD yöntemi ile endotelial fonksiyon ölçümü yapıldı. Veriler elektronik ortamda kaydedildi ve istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Hasta grubuna yeni ED tanısı almış 24 erkek (yaş ortalaması $61,3 \pm 8,4$), kontrol grubuna da ED tanısı olmayan benzer demografik özelliklere sahip 24 erkek gönüllü (yaş ortalaması $57,7 \pm 14,0$) dahil edildi. Gruplar arasında demografik ölçümler, antropometrik ölçümler, vital bulgular ve kategorik ölçümler bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Endotelial fonksiyon ölçüm sonuçları hasta grubunda $\%62,2 \pm 36,0$, kontrol grubunda ise $\%95,6 \pm 26,4$ şeklinde hesaplandı ($p=0.001$).

Sonuç: Yapılan çalışmada ED hastalarında endotelial fonksiyon değerlerinin kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. ED hastalarında endotelial fonksiyon ölçümünde PPG-FMD yöntemi ilk defa bu çalışmada kullanıldı. Daha ileri çalışmalar sonucunda, PPG-FMD ile endotelial fonksiyon ölçümünün klinikte tanı ve tedavi takibi için önemli bir yöntem olarak kullanılma potansiyeli bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: erektile disfonksiyon, endotelial fonksiyon, fotopletismografi, akış aracılı dilatasyon, ppg sinyal analizi

ABSTRACT

Objective: Erectile dysfunction is a major health problem that affects many men and their partners around the world. Although the etiology of erectile dysfunction can be found in a very different range, in most patients the cause is vascular insufficiency. The aim of this thesis study is to measure endothelial functions with photoplethysmography flow mediated dilatation (PPG-FMD) method in patients with erectile dysfunction and a healthy control group and to compare the results.

Method: In the study, volunteers newly diagnosed with erectile dysfunction were included in the patient group, and demographically similar volunteers were to the control group (without a diagnosis of ED). Questioning the inclusion/exclusion criteria with the diagnosis of ED was made by a urology physician. Then, endothelial function measurement with the PPG-FMD method was applied to all participants. Results were recorded electronically for statistical analysis.

Results: The patient group included 24 men newly diagnosed with ED (mean age 61.3 ± 8.4), and the control group included 24 male participants with similar demographic characteristics (mean age 57.7 ± 14.0) without ED diagnosis. There was no significant difference between the groups in terms of demographic measurements, anthropometric measurements, vital signs, and categorical measurements. Endothelial function measurement results were calculated as $62.2 \pm 36.0\%$ in the patient group and $95.6 \pm 26.4\%$ in the control group ($p = 0.001$).

Conclusion: In the study conducted, it was observed that the endothelial function values in ED patients were significantly lower than the control group. The PPG-FMD method was used to measure endothelial function in ED patients for the first time in the literature. It is thought that it will provide useful information to clinicians after the PPG-FMD protocol is standardized with larger and more comprehensive studies.

Key words: erectile dysfunction, endothelial function, photoplethysmography, flow mediated dilatation, ppg signal analysis

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erkek Genital Organları	3
2.1.1. Penis ve Skrotum	3
2.1.2. Penis Anatomisi	4
2.1.3. Penis Fizyolojisi	7
2.2. Ereksiyon	7
2.3. Erektıl Disfonksiyon	10
2.3.1. Erektıl Disfonksiyon Etiyolojisi	12
2.3.2. Erektıl Disfonksiyon Tanısı	14
2.4. Endotelyal Fonksiyon	17
2.5. Endotelyal Disfonksiyon	19
2.6. Endotelyal Fonksiyon Ölçüm Yöntemleri	19
2.6.1. Lazer Doppler Akışmetre	20
2.6.2. Ultrason Akış Aracılı Dilatasyon	21
2.6.3. Periferel Arteriyel Tonometri	22
2.6.4. Fotopletismografi ile Endotelyal Fonksiyon Ölçümü	22
2.7. Erektıl Disfonksiyon Hastalarında Endotelyal Fonksiyon Ölçümü	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Grubu	32
3.1.1. Hasta ve Kontrol Grupları	32
3.2. Demografik Veriler	33

3.3. Antropometrik Ölçümler	34
3.4. Vital Bulgular	34
3.5. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	34
3.6. Endotelyal Fonksiyon Ölçümleri	34
3.6.1. Ölçüm Yeri ve Zamanı	34
3.6.2. Ölçümde Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	34
3.6.3. Ölçüm Protokolü	37
3.7. Endotelyal Fonksiyonların Hesaplanması	38
3.7.1. Ham Verilerin Matlab’da Görüntülenmesi	38
3.7.2. Protokol Zaman Noktalarının Belirlenmesi	40
3.7.3. Aktif Kanal Referans Sinyal Analizi	42
3.7.4. Aktif Kanal Referans Sinyal Amplitüdlerinin Hesaplanması	45
3.7.5. Minimum Değişkenliğe Sahip Referans Parçasının Bulunması	48
3.7.6. Kontrol Kanalı Referans Sinyal Analizi	50
3.7.7. Aktif Kanal Oklüzyon Sonrası Sinyal Analizi	54
3.7.8. Kontrol Kanalı Oklüzyon Sonrası Sinyal Analizi	57
3.7.9. Düzeltme Matrisinin Oluşturulması	60
3.7.10. Aktif Kanal Oklüzyon Sonrası Amplitüdlerin Düzeltilmesi	61
3.7.11. PPG-FMD Sonuçlarının Hesaplanması ve Görüntülenmesi	62
3.8. İstatistiksel Analiz	66
3.8.1. Grupların Demografik ve Antropometrik Ölçütlerinin Karşılaştırılması	66
3.8.2. Gruplara ait Endotelyal Fonksiyon Değerlerinin Karşılaştırılması	67
3.8.3. PPG-FMD Sonuçlarına ait Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması	67
4. BULGULAR	68
4.1. Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Analiz Sonuçları	68
4.2. PPG-FMD Ölçüm Sonuçları	69
4.2.1. Referans Sinyali Değişkenlik Analizi Sonuçları	69
4.2.2. PPG-Dİ Sonuçları	72
4.2.3. Diğer PPG-FMD Sonuç Parametreleri	73

5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ	91



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Çalışma grupları demografik ve antropometrik ölçüm sonuçları	68
Tablo 4.2.	Çalışma grubu biyokimyasal analiz ölçüm sonuçları	69



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Penis ve bileşenlerinin farklı haftalardaki embriyolojik gelişim aşamaları	4
Şekil 2.2.	Penis arteriyal dolaşımının şematik gösterimi	5
Şekil 2.3.	Penis koronal kesiti ve anatomik yapıların şematik gösterimi	6
Şekil 2.4.	Ereksiyon süreci fizyolojik moleküler mekanizmasının şematik gösterimi	8
Şekil 2.5.	Flask ve erektile durumdaki penis anatomik yapıları şematik gösterimi	9
Şekil 2.6.	Kırk yaş üstü erkek popülasyonda yaşla birlikte orta dereceli ve ciddi erektile disfonksiyon prevalansı değişim grafiği	11
Şekil 2.7.	Erektile disfonksiyon etiyolojisi ve risk faktörleri şematik gösterimi	13
Şekil 2.8.	Endotel hücre tabakası anatomik yerleşimi şematik gösterimi	18
Şekil 2.9.	İki farklı fotopletismografi geometrisi şematik gösterimi	23
Şekil 2.10.	PPG sinyalinin AC ve DC bileşenleri şematik gösterimi	24
Şekil 2.11.	Eş zamanlı ilerleyen EKG ve PPG sinyali örneği	25
Şekil 2.12.	Sağlıklı bir kişiye ait USG-FMD ve PPG-FMD sonuç grafiği literatür örneği	28
Şekil 2.13.	Kan damarları içindeki laminar akımın şematik gösterimi	29
Şekil 3.1.	Çalışma grupları katılımcı sayısını belirlemek için yapılan güç analizi ara yüzü ekran görüntüsü	33

Şekil 3.2.	Biopac MP36 veri toplama modülü ön panel görünümü	35
Şekil 3.3.	Çalışmada kullanılan Biopack SS4LA PPG sensörü	35
Şekil 3.4.	PPG-FMD ölçüm düzeneği şematik gösterimi	36
Şekil 3.5.	PPG-FMD ölçüm protokolü şematik anlatımı	38
Şekil 3.6.	Hasta grubundan bir katılımcıya ait ham PPG sinyallerinin Matlab ortamında görüntülenmiş hali	39
Şekil 3.7.	Sağ ve sol elden alınan PPG kayıtlarının yakından görünümü	40
Şekil 3.8.	Ham sinyali protokol bölümlerine ayırmak için kullanılan zaman noktaları seçim ekranları	41
Şekil 3.9.	Aktif kanala ait zaman noktaları kullanılarak kesilmiş ham sinyal ve DC filtre uygulanmış sinyal	42
Şekil 3.10.	İki kanala ait kesilmiş ve DC filtre uygulanmış PPG sinyalleri	43
Şekil 3.11.	Kanal 1 referans sinyali FFT sonuç grafiği	44
Şekil 3.12.	Kanal 1 referans sinyali ile pozitif ve negatif pik noktalarının beraber gösterimi	46
Şekil 3.13.	Referans sinyalinde tespit edilen pik sayılarının karşılaştırma sonuç ekranları	46
Şekil 3.14.	Nabız dalgası ve amplitüd değeri örnek gösterimi	47
Şekil 3.15.	Kanal 1 referans sinyaline ait amplitüd saçılım grafiği	48
Şekil 3.16.	Referans değişkenlik analiz penceresinin çalışma prensibinin görsel tasviri	49
Şekil 3.17.	Birinci kanal referans sinyal değişkenlik analizi sonuç grafiği	50

Şekil 3.18.	Kanal 2 referans sinyali ile pozitif ve negatif pik noktalarının beraber gösterimi.	51
Şekil 3.19.	Kanal 2'ye ait referans sinyali amplitüd saçılım grafiği	52
Şekil 3.20.	Kanal 1 ve 2'ye ait senkron seçilmiş referans amplitüd değerleri saçılım grafikleri.	53
Şekil 3.21.	Kanal 1 oklüzyon sonrası PPG sinyali	54
Şekil 3.22.	Kanal 1 oklüzyon sonrası sinyale ait FFT sonuç grafiği	55
Şekil 3.23.	Kanal 1 oklüzyon sonrası sinyal ve pik noktalarının beraber gösterimi	56
Şekil 3.24.	Kanal 1 oklüzyon sonrası nabız dalgası amplitüd değerleri saçılım grafiği	57
Şekil 3.25.	Kanal 2 oklüzyon sonrası PPG sinyali ve pik noktalarının beraber gösterimi	58
Şekil 3.26.	Kanal 2 oklüzyon sonrası nabız dalgası amplitüd değerleri saçılım grafiği	59
Şekil 3.27.	Kanal 1 ve 2'ye ait oklüzyon sonrası nabız dalgası amplitüd değerleri saçılım grafiklerinin beraber gösterimi	59
Şekil 3.28.	Düzeltilme matrisinin ham ve hareketli ortalama ile filtrelenmiş hali	61
Şekil 3.29.	Kanal 1 oklüzyon sonrası döneme ait ham ve düzeltilmiş nabız dalgası amplitüd değerleri saçılım grafiği	62
Şekil 3.30.	Ham PPG-FMD sonuç grafiği	63
Şekil 3.31.	Referans sinyale göre yüzde değere çevrilmiş PPG-FMD sonuç grafiği	64

Şekil 3.32.	Yüzde PPG-FMD sonuç grafiği ve oklüzyon sonrası sonuçların ‘smooth’ fonksiyonu ile bir eğriye uydurulmuş halinin gösterimi	65
Şekil 3.33.	PPG-FMD Sonuç Grafiğinde Hesaplanan Difer Parametrelerin Görsel Anlatımı	66
Şekil 4.1.	Hasta grubundan 5 nolu katılımcıya ait referans sinyali değişkenlik analizi sonuç grafiği	70
Şekil 4.2.	Hasta grubundan 5 nolu katılımcıya ait FMD sonuç grafikleri ve oklüzyon sonrası sinyalin gösterimi	70
Şekil 4.3.	Dört farklı katılımcıya ait PPG-FMD sonuç grafiklerinin gösterimi	71
Şekil 4.4.	Hasta grupları ve kontrol grubuna ait PPG-Dİ sonuç grafikleri	72
Şekil 4.5.	Hasta grupları ve kontrol grubuna ait Tmax sonuç grafikleri	73
Şekil 4.6.	Hasta grupları ve kontrol grubuna ait EAA sonuç grafikleri	74
Şekil 4.7.	Hasta grupları ve kontrol grubuna ait PPG-Dİ eğim sonuç grafikleri	75

SİMGELER ve KISALTMALAR

AC	: Alternatif Akım
ADC	: Analog-Dijital Dönüştürücü
BPM	: Atım/Dakika
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DC	: Doğru Akım
DK	: Düzeltme Katsayısı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EAA	: Eğri Altındaki Alan
ED	: Eretil disfonksiyon
EDV	: End Diyastolik Hız
EKG	: Elektrokardiyografi
EKHF	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
EKRF	: Endotel Kaynaklı Relaksasyon Faktörleri
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FFT	: Fast Fourier Transform
FMD	: Akış Aracılı Dilatasyon
F_s	: Örneklem Frekansı
GTP	: Guanozin Trifosfat
HbA1C	: Hemogloblin A1C

HDL	: High-Density Lipoprotein
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
Hz	: Hertz
I₂	: Prostoglandin
IIEF	: Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kHz	: Kilohertz
LDL	: Low-Density Lipoprotein
MRG-FMD	: Manyetik Rezonans Görüntüleme Akış Aracılı Dilatasyon
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
NPV	: Negatif Pik Voltajı
PAT	: Periferel Arteriyel Tonometri
PDE5	: Fosfodiesteraz Tip 5
PMM	: Pikler Arası Minimum Mesafe
PMS	: Pikler Arası Minimum Süre
PPG	: Fotopletismografi
PPG-Dİ	: Fotopletismografi Dilatasyon İndeksi
PPG-FMD	: Fotopletismografi Akış Aracılı Dilatasyon
PPV	: Pozitif Pik Voltajı

PSV	: Pik Sistolik Hız
RHİ	: Reaktif Hiperemi İndeksi
RI	: Rezistans İndeksi
SD	: Standart Sapma
sEng	: Çözünebilir Endoglin
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SpO2	: Pulse (Arteriyel) Oksijen Saturasyonu
Tmax	: Maksimum Dilatasyon Süresi
USG	: Ultrasonografi
USG-FMD	: Ultrason Akış Aracılı Dilatasyon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Efesli filozof Herakleitos'un "panta rhei" yani "her şey akar" sözünü, Alman hekim Thomas F. Lüscher "akış: hayatın sinyali" şeklinde yorumlamaktadır (Luscher ve Corti, 2004). Bu şüphesiz kan akışına, yani en temel vital bulgumuz olan nabza yapılan bir göndermedir. Nabız yalnızca insanda değil, tüm hayvanlarda canlılığın en temel göstergesidir.

Nabzın insanlar tarafından ne zaman tanımlandığını, kişinin sağlığı hakkında bilgi edinmek amaçlı kullanıldığını bilmiyoruz ama 'nabız' kavramından ilk kez bahseden kişinin Hipokrat olduğunu biliyoruz (Pikoulis ve ark., 1998). Hipokrat bir kitabında nabız ve dolaşım hakkında "kan damarları birbiri ile iletişim kurmaktadır ve kan birinden diğerine doğru akmaktadır. ... kan damarlar aracılığı ile tüm vücuda yayılmaktadır, insana sıcaklığını ve hayatı veren de budur." ifadelerini kullanmaktadır (T. O. Cheng, 2001). Hipokrat ayrıca kan damarlarını çok sayıda kanaldan geçtikten sonra kaynağına dökülen nehirlerle benzetmekte ve insan doğasının kaynağı olarak göstermektedir. Yaklaşık 2500 yıl önce söylenmiş bu sözler hala doğruluğunu korumaktadır.

Kan akışı doğumdan ölüme kadar sürekliliğini koruyarak bize canlılık vermektedir. Endotel tabakası ise bu akışın etrafını saran, sürekli olarak bu akışı dinleyen ve onu şekillendiren, böylece tüm vücudu dengede tutan hayati bir organdır.

Çeşitli patolojik mekanizmalar ile endotel hücrelerinin fonksiyonları bozulabilmektedir. Bu süreçler yaşlanmak gibi doğal süreçler olduğu gibi, genetik ve hayat tarzı faktörleri gibi başka bileşenleri de içermektedir.

Kan akımının fonksiyonlarının biri de insanın en temel ihtiyaçlarından üremeye ve insan türü için üremenin çok daha ötesine geçmiş cinsellik olgusuna hizmet eden ereksiyondur. Çeşitli patolojiler ile ereksiyonun oluşmaması ya da sağlıklı bir cinsel ilişki için gerekli olduğu kadar sürdürülememesi durumuna erektil disfonksiyon adı verilir.

Farklı etiyolojilere sahip olsa da hastaların çoğunda altta yatan patoloji vasküler (endotelyal) yetmezliktir. Bu yüzden erektil disfonksiyon hastalarında endotelyal fonksiyon ölçümü klinisyenlere faydalı bilgiler sağlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı erektil disfonksiyon tanısı almış hastalarda endotelyal fonksiyon değerlerini fotopletismografi akış aracılı dilatasyon (PPG-FMD) yöntemi ile ölçmek ve elde edilen sonuçları demografik olarak benzer sağlıklı bir grup ile karşılaştırmaktır. Böylece erektil disfonksiyon hastalarında PPG-FMD yöntemi ile endotelyal fonksiyon ölçümünün klinik açıdan ayırıcı tanıda kullanılma potansiyeli değerlendirilecektir.

Ayrıca literatürde endotelyal fonksiyon ölçümünde PPG-FMD yöntemi ile elde edilen sinyalin analiz protokolünde ifade edilmeyen noktalar ayrıntılı bir şekilde açıklanarak bu konuda yapılacak çalışmalara katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Genital Organları

Embriyolojik olarak erkek ve dişi bireyler için ortak başlayan genital organların oluşması süreci, bir noktadan sonra Y kromozomunun ve ilgili genlerin varlığı ya da yokluğu ile birbirinden ayrılır (Hughes, 2001). Bu süreç sırasıyla gonadların oluşumu, internal genital organların oluşumu ve son olarak eksternal genital organların oluşumu şeklinde ilerler.

Gestasyonun erken aşamalarında primer ektoderm içinde beliren primordiyal germ hücreleri, buradan yolc sac duvarına, oradan da dorsal mezenter üzerinden gonadal çıkıntıya göç ederler. Gonadal çıkıntıda yer alan mezoderm hücreleri bu primordiyal germ hücrelerine doğru çıkıntılar oluşturur ve böylece primer seks kordları meydana gelir. Gonadal çıkıntı SRY geni varlığında testisleri oluşturacak şekilde farklılaşır ve primordiyal germ hücreleri de sperm hücrelerinin öncülüğünü yaparlar (Phillips ve ark., 2010). Oluştuktan sonra uzun süre inguinal kanal yakınlarında bekleyen testisler, fetal hayatın sonlarına doğru inguinal kanaldan ilerleyerek skrotuma yerleşirler.

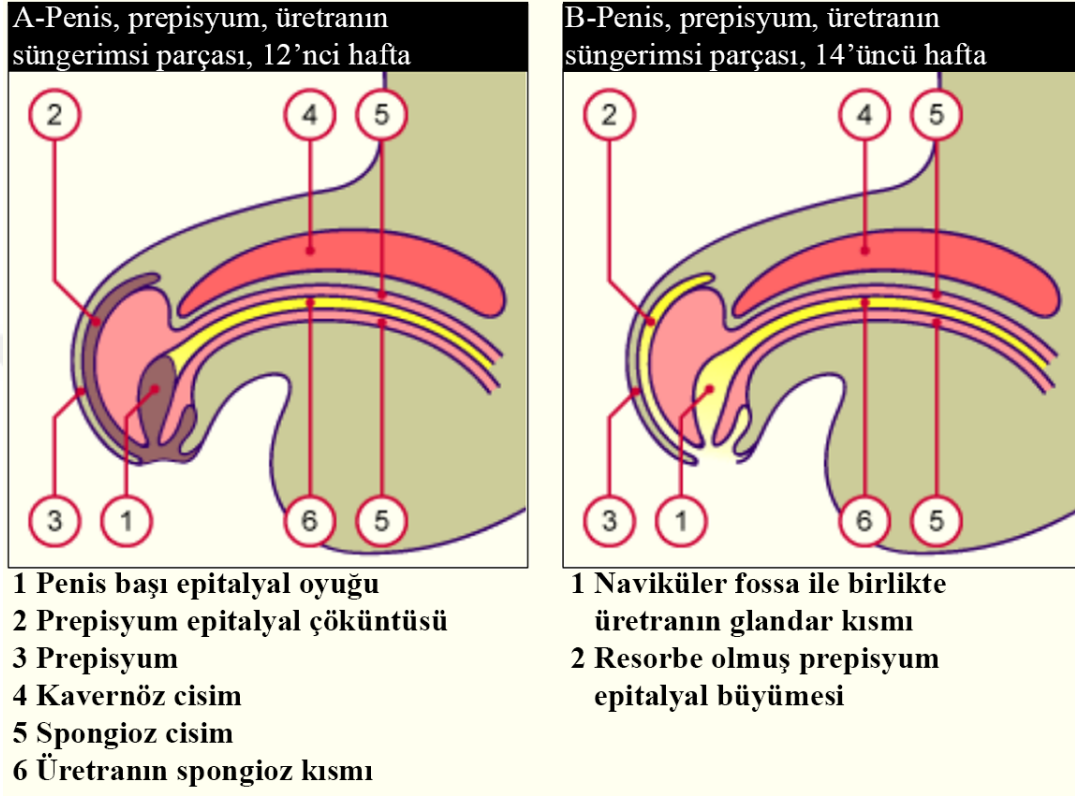
Gonadların testis yönünde farklılaşması sonucu salgılanan hormonlar aracılığı ile erkek yönünde fenotip oluşmaya başlar. Testisten salgılanan Anti-Müllerian hormon, Müller kanalının regresyonuna, testosteron ise Wolffian kanalı stabilizasyonuna sebep olur (dos Santos ve ark., 2015). Stabilize olan Wolffian kanalı vaz deferens, epididim ve seminal vezikülü oluşturmak üzere farklılaşır (dos Santos ve ark., 2015).

2.1.1. Penis ve Skrotum

İntrauterin dönemde gestasyonun 4 ile 7'nci haftaları arasında mezodermal mezenkim hücreleri kloakal membrana göç ederek, kraniyal tarafta genital tüberkülü oluştururlar. Kaudalde ise üretral ve anal tüberküllere doğru farklılaşır (Ammini ve ark., 1997).

Erkek cinsiyette dış genital farklılaşma gestasyonun 7'nci haftasında başlar ve 16-17'nci haftalarda tamamlanır (L. S. Baskin, 2000). Bu süreçte genital tüberkül büyüyerek penisi oluşturur (Şekil 2.1.). Üretral katlantılar birleşerek üretranın spongioz parçasını oluştururlar. Arka kısımda ise genital katlantılar orta hatta birleşerek skrotumları

oluştururlar. Gebelik haftası ilerledikçe penis başı, gövdesi, kavernöz ve spongioz cisimler, üretra ve skrotumlar olgunlaşır (Yiee ve Baskin, 2010; L. Baskin ve ark., 2018).



(Kaynak, <http://www.embryology.ch>, Erişim tarihi: 20 Ocak 2021)

Şekil 2.1. Penis ve bileşenlerinin farklı iki haftadaki embriyolojik gelişim aşamaları. A) On ikinci haftadaki oluşumlar; B) On dördüncü haftadaki oluşumlar.

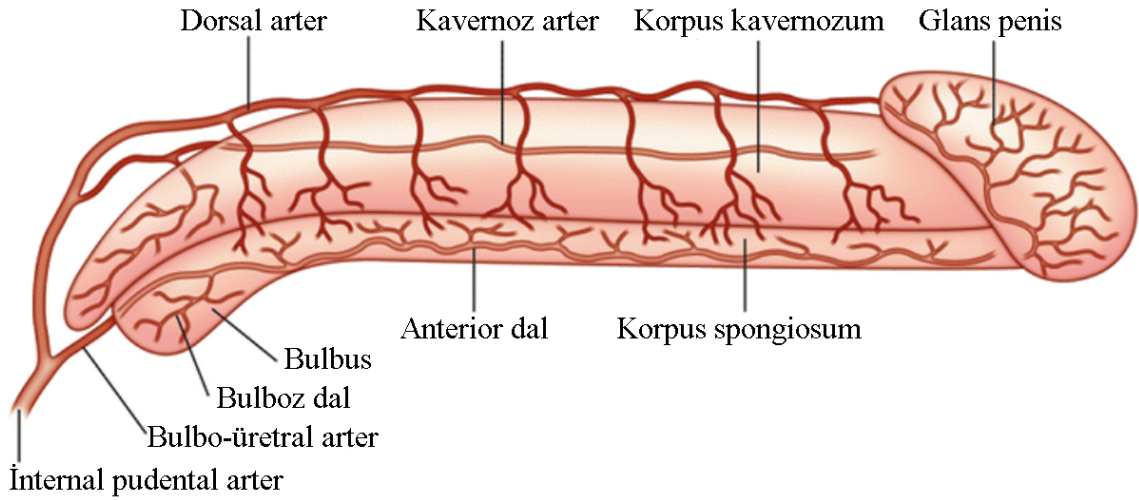
2.1.2. Penis anatomisi

Erkeklerde dış genital organlar penis ve skrotum olmak üzere iki kısımdan oluşur. Penis birçok omurgalı ve omurgasız hayvanın erkek bireylerinde yer alan üreme organıdır. Penis insanlarda erkek bireylerde yer alan dış genital organların en büyük parçasıdır. Penis anatomik olarak kök, gövde ve baş olmak üzere üç bölüme ayrılır.

- Penis kökü ortada bulbus, kenarlarda ise iki adet krusun (korpus kavernozumun proksimal parçası) yer aldığı üçgenimsi bir yapıdır. Penis kökü etrafındaki fasya ve kaslara yapışık haldedir. Penis kökü ayrıca fundiform ve suspansör ligamentler ile simfizis pubise bağlanır.

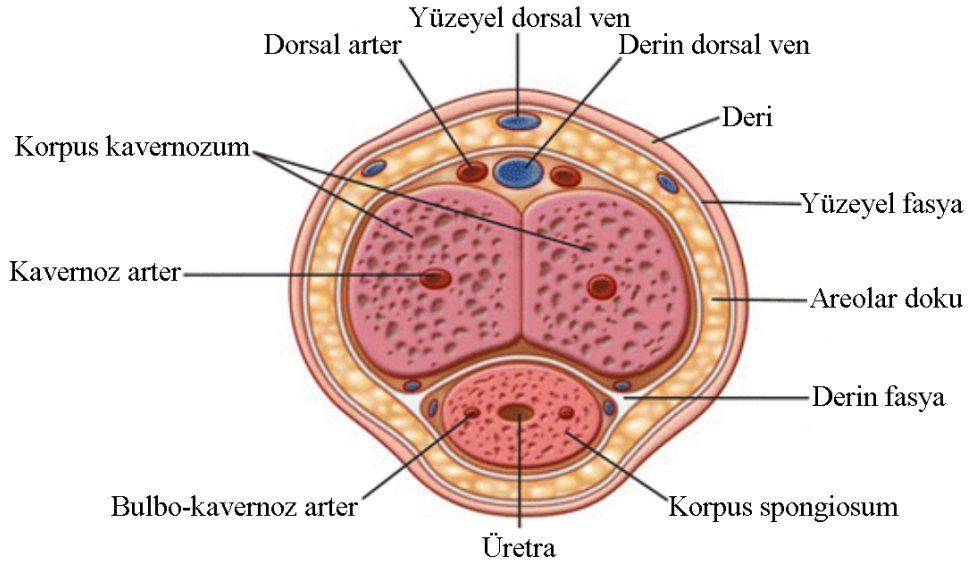
- Penis gövdesi penisin en büyük parçasıdır ve üç adet erektile dokudan oluşmaktadır. Bu dokular ikisi korpus kavernozum, diğeri ise korpus spongiosumdur.
- Penisin üçüncü parçası, korpus spongiosumun distal ucunun genişlemesiyle oluşan glans penistir (penis başı).

Penisin arteriyal beslenmesi internal iliak arterin terminal dallarından biri olan internal pudental arter ile sağlanır (Şekil 2.2.). İnternal pudental arter penis kökünde dorsal, bulbo-üretal ve kavernoza arterleri oluşturacak şekilde üçe ayrılır. Dorsal arter Buck fasyasının hemen altında korpus kavernozumların dorsalinde glansa kadar ilerler. Bulbo-üretal arter penis kökünde korpus spongiosuma girer ve glansa doğru ilerler. Seyri sırasında korpus spongiosum, üretra ve penis başını besler. Kavernoza arter penis proksimalinde dorsal taraftan korpus kavernoza girer ve orta kısımdan distale ilerler. Seyri sırasında çok sayıda küçük dallar vererek tüm erektile dokuyu besler.



(Kaynak: <https://radiologykey.com/penile-ultrasound/>, Erişim Tarihi: 25 Ocak 2021)

Şekil 2.2. Penis arteriyal dolaşımının şematik gösterimi.



(Kaynak: <https://radiologykey.com/penile-ultrasound/>, Erişim Tarihi: 15 Şubat 2021)

Şekil 2.3. Penis koronal kesiti ve anatomik yapıların şematik gösterimi.

Penisin venöz drenajında yüzeysel, orta ve derin yerleşimli üç sistem yer alır (Şekil 2.3.) (Heitz ve ark., 1998; G. L. Hsu ve ark., 2013). Yüzeysel sistemi oluşturan venler, superfisyal venler ve superfisyal dorsal ven'dir. Bu venler Dartos (superfisyal) fasyasının hemen altında yer alırlar. Bu venler penis shaft derisi ve sünnet derisinden topladıkları kanı eksternal pudendal ven üzerinden safen vene aktarırlar. Orta yerleşimli venöz sistemde subtunikal venöz pleksus, derin dorsal ven ve bu vene açılan emisser venler yer alır. Bu venöz yapılar penis başı ve shaft bölümünün distal üçte ikilik kısmını topladıktan sonra pre-prostatik pleksusa dökülürler. Penisin derin venöz sistemini krural venler ve kavernoza venler oluşturur. Bu sistem penis kökü yakınlarında yer alır. Penis shaftının proksimal üçte birlik kısmını topladıktan sonra internal pudendal vene dökülür.

Penis sinirsel olarak hem otonom hem de duyuşal lifler ile innerve edilir. Penis başı ve gövdesinden başlayan duyuşal lifler nervus dorsalis penis ile toplanır ve ardından nervus pudendus içinde medulla spinalise ulaşırlar. Otonom uyarılmada ise parasempatik lifler medulla spinaliste S2-4 seviyelerinden, sempatik lifler L1-2 seviyelerinden çıkarak pelvik splanknik sinirler aracılığı ile penise ulaşırlar. Otonom sinirler erektile doku üzerinde sonlanarak miksiyon, ereksiyon ve ejakulasyon süreçlerini yönetirler (Gökmen, 2017).

2.1.3. Penis Fizyolojisi

Penis, inseminasyon sürecinde erkek üreme hücresi olan spermin, dişi rahmine ulaştırılmasında görev alır. Penisin fonksiyonlarını tam olarak yerine getirebilmesi için anatomik olarak doğru gelişmiş olması, erektil dokularının fonksiyon ve yapısal olarak düzgün olması, arteriyal ve venöz dolaşımın ve son olarak innervasyonunun sağlam olması gerekmektedir. İnsan hayatının önemli bir yapıtaşı olan üreme sürecinin temel bileşenlerinden biri penisin ereksiyonudur.

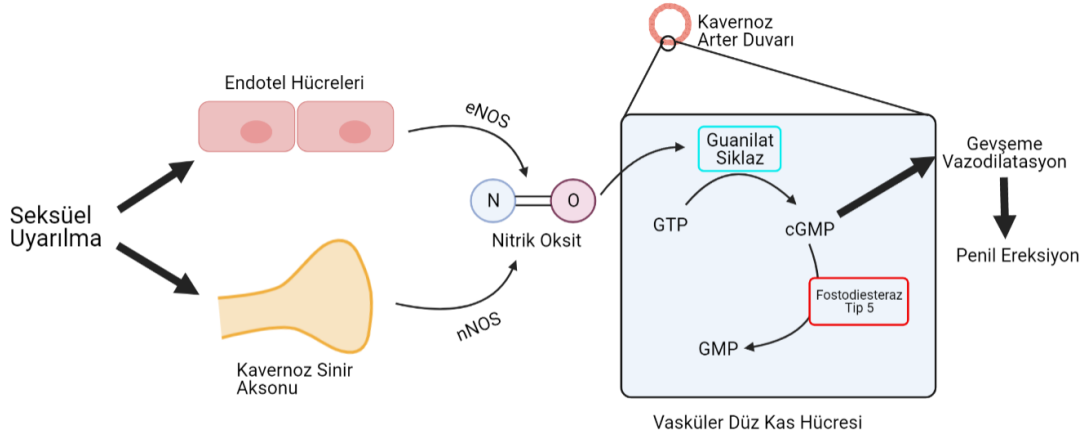
2.2. Ereksiyon

Ereksiyon bir vücut parçasının çeşitli uyarılar sonucu kanla dolarak sertleşmesi ve büyümesi anlamına gelmektedir. Penis ereksiyonu kanla dolan penisin büyümesi, sertleşmesi ve dikleşmesi anlamına gelir.

Penis ereksiyonunun gerçekleşebilmesi için çeşitli sistemik ve lokal faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ereksiyon için ön fizyolojik şartlar, santral ve periferik sinir sistemi, endokrin sistem, dolaşım sistemi ile genital anatominin sağlıklı olmasıdır. Bu sistemlerden herhangi birindeki hasar, ereksiyon sürecini bozabilir.

Normal durumda erektil doku içindeki düz kas hücreleri kontrakte haldedir ve durumda penis flask, yani gevşek durumdadır. Normalde yumuşak durumda olan penis, görsel, işitsel, zihinsel ve taktıl uyarılar ile erekte hale gelebilir. Uyarılmanın başlaması ile medulla spinaliste S2-4 seviyelerinden gelen ve erektil dokuda sonlanan parasempatik lifler aktiflenir. Bu lifler pelvik splanknik sinir içinde ilerleyerek korpus kavernozum ve korpus spongiosumdaki kan damarları üzerinde sonlanırlar. Parasempatik uyarılma ile sinir sonlanmalarından asetilkolin serbestlenir. Sinaptik aralıktaki asetilkolin erektil dokudaki arterler üzerinde yer alan asetilkolin reseptörlerine bağlanır. Bu bağlantı sonrası endotel hücreleri içinde yer alan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi aktifleşir ve arjinin aminoasidi üzerinden sitrillin ve nitrik oksit (NO) sentezlenir (Burnett, 1995). Bir yandan da sinir aksonunda yer alan nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) enzimi ile NO sentezlenir (Ferrini ve ark., 2017). Endotel hücresinde ve nöron aksonunda salınan NO, yüksek çözünürlüğü sayesinde lokal difüzyon ile damarı çevreleyen düz kas hücresine girer. NO düz kas hücresinde yer alan guanilat siklaz enzimini aktifleştirir. Aktifleşen guanilat siklaz enzimi hücre içindeki guanozin trifosfat (GTP) moleküllerini siklik

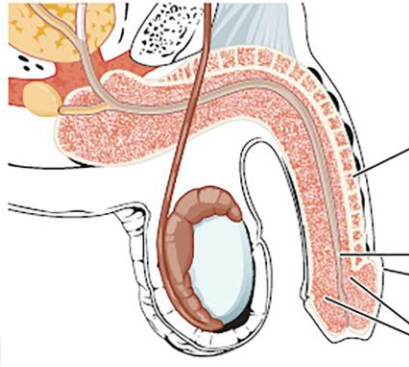
guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür (Burnett, 2019). cGMP molekülü protein kinazı aktive ederek, hücre içinde farklı proteinlerin fosforilasyonuna yol açar (Şekil 2.4.). Bunların sonunda hücre içi kalsiyum iyonu (Ca^{++}) konsantrasyonu azalır (Gratzke ve ark., 2010). Azalan hücre içi kalsiyum sonucunda is damar düz kasında gevşeme, böylece vazodilatasyon meydana gelir (Lue, 2000). Dilate olan arterler üzerinden penise gelen kan miktarı artar, erektil dokular kanla dolarak genişler. Artan kan hacmi bir süre sonra penisi drene eden venlerde lokal bası etkisi oluşturarak, venöz drenajı engeller. Venöz drenaj bloklanmış iken arterlerden kan gelmeye devam eder ve penis büyüyerek sertleşir, bu duruma da ereksiyon denir.



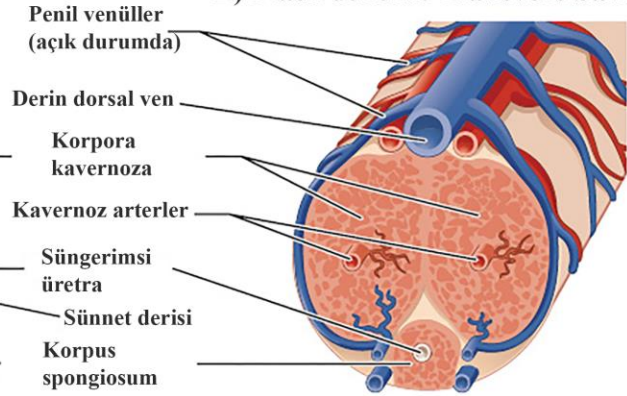
Şekil 2.4. Ereksiyon sürecinin fizyolojik moleküler mekanizmasının şematik gösterimi. Seksüel uyarılma ile başlayan ve penil ereksiyon ile sonuçlanan moleküler süreçler anlatılmıştır (biorender.com ile hazırlanmıştır).

Ereksiyon sonlandırılacağında ise düz kas hücresinde bulunan fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimi cGMP molekülünü inaktif formu olan 5'-GMP'ye dönüştürür. Hücre için cGMP konsantrasyonunun azalması sonucunda hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu artar ve damar duvarında vazokonstriksiyon meydana gelir (Lue, 2000). Penis arterlerindeki vazokonstriksiyon, penise gelen kan miktarında azalmaya, erektil dokulardaki basıncın azalmasına sebep olur. Azalan basınç ile oklüde haldeki penis venöz yapıları tekrar açılır ve ereksiyonda kullanılan kan dışarı drene edilir. Böylece penis normal flask haline geri döner (Şekil 2.5.) (Yafi ve ark., 2018).

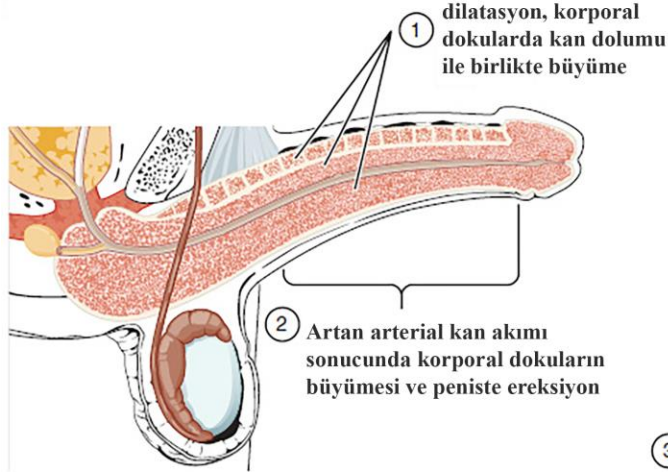
A) Flask durum: Lateral bakış



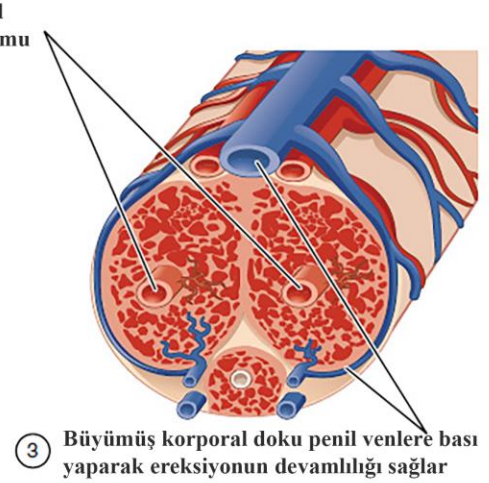
B) Flask durum: Transvers bakış



C) Ereksiyon: Lateral bakış



D) Ereksiyon: Transvers bakış



(Kaynak, <https://courses.lumenlearning.com>, Erişim tarihi: 25 Ocak 2021)

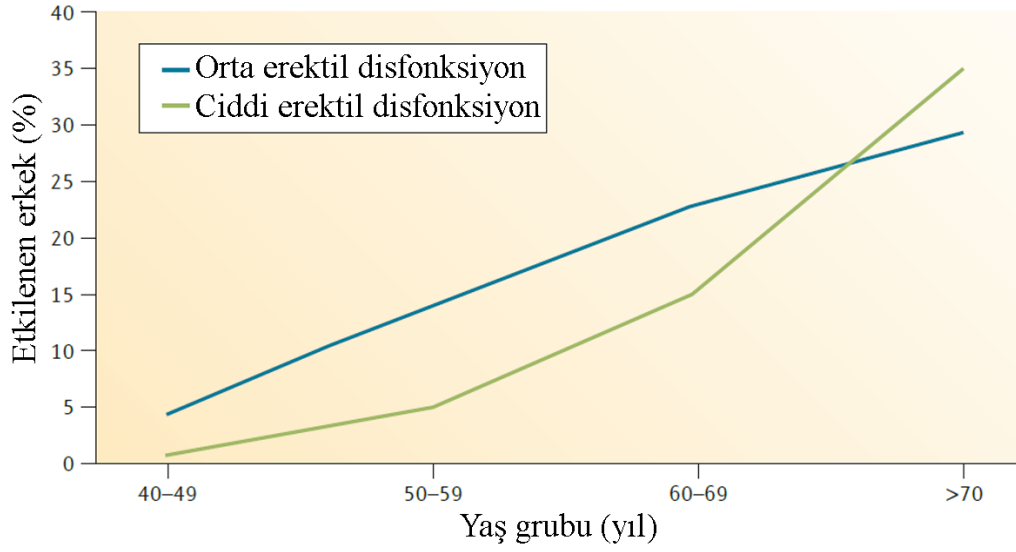
Şekil 2.5. Flask ve erekte haldeki penisin anatomik yapılarının karşılaştırılması. A) Flask durum lateral bakış, B) Flask durum transvers bakış, C) Eretil durum lateral bakış, D) Eretil durum transvers bakış.

2.3. Erektile Disfonksiyon

Erektile disfonksiyon (ED) tatmin edici bir seksüel performansa sahip olmak ya da sürdürmek için yeterli ereksiyona sahip olamamaktır (Yafi ve ark., 2016). Erektile disfonksiyon, seksüel disfonksiyonun önemli ve sık görülen bileşenlerinden biridir (Raanan Tal, 2017).

Erektile disfonksiyon prevalansının yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir (M. S. Allen ve Walter, 2019). Genel olarak ED prevalansı 30 yaşından önce %20, 30-39 yaş aralığında %25, 40-49 yaş için %40, 50-59 yaş için %60, 60-69 yaş için %80 ve 70 sonrası yaş için yaklaşık %90 şeklindedir (J. Y. W. Cheng ve ark., 2007). Bu oranlar global çapta düşünüldüğünde ve kişilerin cinsel partnerleri de dikkate alındığında, erektile disfonksiyonun toplum için ne kadar büyük bir sağlık problemi oluşturduğu görülebilir.

Türkiye’de 2013 yılında, toplam 1809 erkek katılımcı ile yapılan bir çalışmada, genel ED prevalansı %79,2 şeklinde ölçülmüştür (Akpınar ve ark., 2013). Genel prevalans ve ciddi ED oranının yaş ile birlikte arttığı görülmüştür (Akpınar ve ark., 2013). Şekil 2.6.’da 40 yaş üstü erkek popülasyonda yaş ile birlikte orta dereceli ve ciddi erektile disfonksiyon prevalansının seyri görülmektedir (Yafi ve ark., 2016). Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF skoru) 1-7 arası olan hastalar ciddi erektile disfonksiyon, IIEF skoru 8-11 arasında olan hastalar ise orta erektile disfonksiyon hastası kabul edilmiştir. Yaş ile birlikte iki patolojinin de prevalansında artış görülmekle birlikte, bu artışın ciddi erektile disfonksiyon vakalarında daha belirgin olduğu görülmektedir.



Şekil 2.6. Kırk yaş üstü erkek popülasyonda yaş ile birlikte orta dereceli ve ciddi erektil disfonksiyon prevalansı (Yafi ve ark., 2016).

Eretil disfonksiyon durumu çok farklı risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar hayat tarzı faktörleri, genetik faktörler ve medikal durumlar şeklinde kategorize edilebilir. Hayat tarzı faktörlerinden sigara içmek, yoğun alkol kullanımı ve sedanter yaşam ED için risk teşkil etmektedir (M. S. Allen ve Walter, 2019). Öte yandan sağlıklı diyet ve orta-yüksek dereceli fiziksel aktivite ED açısından koruyucu etkiye sahiptir (Esposito ve ark., 2010; Loprinzi ve Edwards, 2015).

Medikal durumlar ile ilgili meta-analizlerde birçok farklı hastalık ED riski açısından incelenmiştir. Analizlerden diabetes mellitus, kronik prostatit, HIV enfeksiyonu, kronik periodontitis, trombosit sayısı anormallikleri, depresyon, ankilozan spondilit ve diğer farklı kardiyovasküler hastalık belirteçlerinin ED için birer risk faktörü olduğu sonucu çıkmıştır (Chen ve ark., 2015; Corona ve ark., 2015; Q. T. Wang ve ark., 2016; Luo ve ark., 2017; Liu ve ark., 2018). Ülkemizde yapılan bir meta-analizde metabolik sendroma sahip erkeklerde ED riskinin 2,6 kat arttığı, açlık kan glukozu seviyesinin de ED riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (Besiroglu ve ark., 2015).

Genetik faktörler ile ilgili yapılan çalışmalarda iki farklı endotelyal nitrik oksit sentaz gen polimorfizminin erektil disfonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2013; Yao ve ark., 2018).

2.3.1. Erektıl Disfonksiyon Etiyolojisi

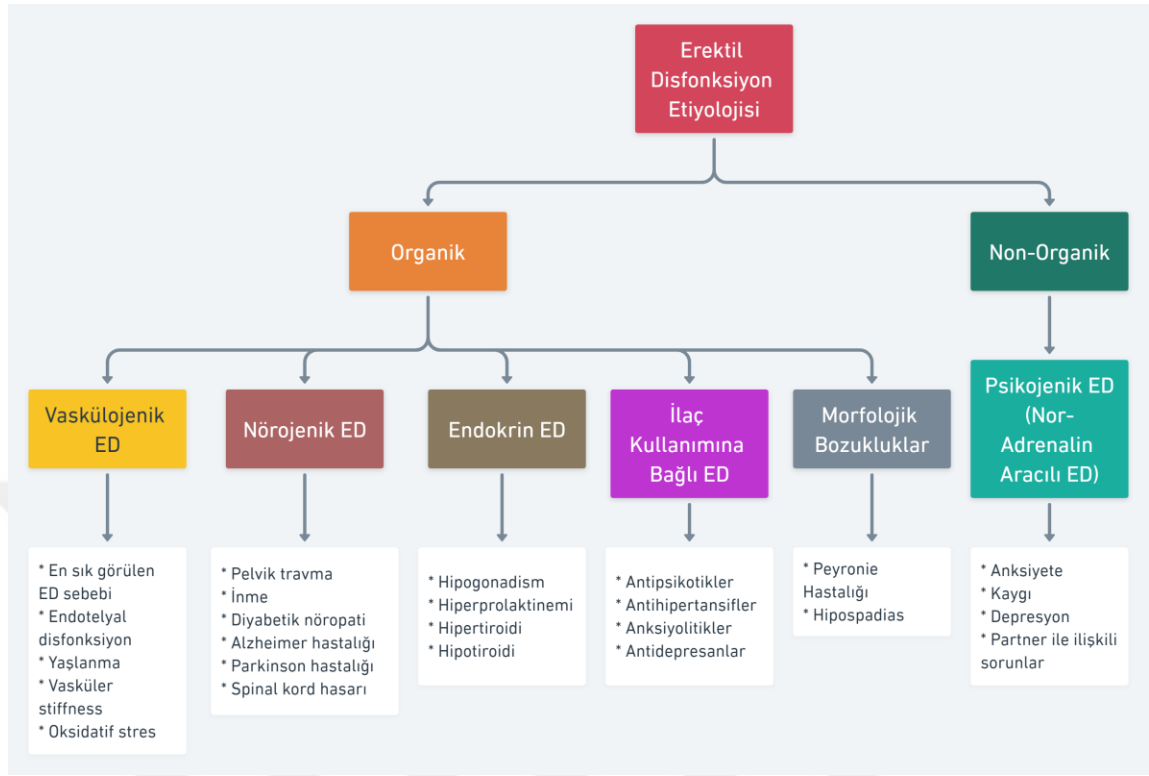
Erektıl disfonksiyonun geçmiřte psikojenik bir hastalık olduėu dūřınılmekteydi. Gūnūmūzde ise ED olgularının %80'inden fazlasında altta yatan organik bir sebep olduėu bilinmektedir (Yafi ve ark., 2016).

Ereksiyon fizyolojisi vaskūler, nōrojenik, endokrin ve psikojenik faktōrler içerdiėinden, bu bileřenlerden herhangi birindeki problem erektıl disfonksiyona yol açabilmektedir. Erektıl disfonksiyon etiyołojisini organik ve non-organik sebepler olarak iki ana bařlıėa ayrılabilir (řekil 2.7.).

Non-organik erektıl disfonksiyon psikojenik ED olarak da adlandırılır. Seksūel istek ve uyarılmada psikolojik faktōrler önemli olduğundan, bazı psikojenik durumlarda kişide organik bir sebep olmaksızın ED gōrūlebilmektedir (Irwin, 2019). Kapsamlı bir şekilde alışılmasa da anksiyete ve depresyonun ED ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Cavallini, 2017).

Organik sebepler ise vaskūlojenik, nōrojenik, endokrin, ilaç iliřkili ve iyatrojenik řeklinde bařlıklandırılmaktadır.

Vaskūlojenik ED arteriyal dolařımın bozulmasıyla meydana gelir. İleri yař, obezite, diabetes mellitus gibi kardiyovaskūler risk faktōrleri varlıėında tūm vūcutta olduėu gibi penis arterlerinde de daralma ve yetmezlik meydana gelmektedir (Echeverri Tirado ve ark., 2016). Bu durum ereksiyonun oluřumunu ve sūrdūrūlmesini sekteye uėratmaktadır. Vaskūlojenik ED, organik ED sebeplerinden en sık gōrūlenidir (Selvin ve ark., 2007).



Şekil 2.7. Eretil disfonksiyon etiyojisi ve risk faktörleri şematik gösterimi.

Nörojenik ED, penisin nöronal innervasyonunun bozulması sonucunda meydana gelen ED durumudur. İnme, pelvik travma, diyabetik nöropati, Alzheimer ve Parkinson hastalığı, ensefalit ve spinal kord hasarı durumlarında görülebilir (Yafi ve ark., 2016; Raanan Tal, 2017).

Endokrin ED sebepleri arasında hipogonadizm, hiperprolaktinemi ve hiper/hipotiroidi sayılabilir (Soran ve Wu, 2005; Sansone ve ark., 2014). ED sürecindeki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, tanı ve tedavileri konusunda çalışmalar yapılmaktadır.

Birçok farklı ilacın eretil disfonksiyona sebep olabileceği bilinmektedir. Bunların başında antipsikotikler, antihipertansifler (diüretikler, b-blokerler ve spironolakton), anksiyolitikler ve antidepresanlar (selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar) gelmektedir (Angulo, 2004; Ferrer ve ark., 2016; Irwin, 2019; Sarma ve ark., 2019).

İyatrojenik ED çoğunlukla pelvik cerrahiler sonrasında görülmektedir (Lewis ve ark., 2000). İyatrojenik ED genelde kavernoza sinir hasarı sonucu nörojenik şekilde oluşur (Melman, 1988). Öte yandan pudendal arter yaralanması sonrasında arterial yetmezliğe bağlı olarak da iyatrojenik ED gelişebilir (R. Tal ve ark., 2009).

2.3.2. Erektile Disfonksiyon Tanısı

Erektile disfonksiyon tanısında öncelikli olarak hastanın medikal geçmişi, hayat tarzı ve alışkanlıkları, sahip olduğu ED risk faktörlerinin tespiti, mevcut kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Sedarant yaşam, sigara ve alkol bağımlılığı, yüksek yağ/protein içelikli ve kalorili diyetin erektile disfonksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Greenfield ve Donatucci, 2007; C. L. Wu ve ark., 2011; X. M. Wang ve ark., 2018). Hastanın travma ve cerrahi geçmişi ayrıntılı şekilde incelenmeli, muhtemel etiyolojik faktörler saptanmalıdır.

Kardiyovasküler risk faktörlerinin ya da hastalıkların varlığı, erektile disfonksiyon için güçlü birer risk faktörüdür (Svatikova ve Kopecky, 2020). Kardiyovasküler hastalık ve vaskülojenik erektile disfonksiyonun altında ortak bir vasküler patofizyolojinin yattığı artık bilinmektedir (Basu ve Sharma, 2016; Dursun ve ark., 2016). Bu yüzden erektile disfonksiyondan şüphelenilen ya da ED tanısı almış hastalarda kardiyovasküler değerlendirme büyük önem taşımaktadır.

Hastanın medikal geçmişi ve risk faktörlerinin varlığının değerlendirilmesinden sonra organik ve non-organik etiyolojiyi ayırmak açısından psikojenik faktörlerin incelenmesi uygun olacaktır. Psikojenik faktörler ED sürecinde etiyolojide yer almasa bile sonuç olarak mutlaka sürece dahil olmaktadır (S. H. Wu ve ark., 2016). Psikojenik değerlendirme yaparken sadece kişiyle ilgili faktörler değil, kişinin partnerini ve ilişki durumunu da içerecek şekilde kapsamlı bir inceleme yapılmalıdır.

Ardından dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayene sırasında sekonder seksüel özellikler, testiküler volüm, penisin anatomik özellikleri ve anosmi varlığı incelenmelidir. Nabız ve kan basıncı değerleri ölçülerek not edilmelidir. Fizik muayenede saptanan herhangi bir anormal durum etiyoloji hakkında önemli ip uçları verebilir, tanı ve tedavi sürecini hızlandırabilir. Biyokimyasal parametreler çalışılarak endokrin sebepler ve

eşlik eden metabolik hastalık durumları hakkında bilgi sahibi olunabilir. Biyokimyasal parametrelerden rutinde sadece glukoz, hemogloblin A1c ve serum lipid profili çalışılması önerilmektedir (Burnett ve ark., 2018). ED şüpheli hastanın fizik muayenesinde rektal tuşe rutin olarak önerilmezken, sık bir komorbid durum olan benign prostat hiperplazisini değerlendirmek amaçlı uygulanabilmektedir (Burnett ve ark., 2018).

Eretil disfonksiyondan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde valide edilmiş, güvenilir sorgulama formu kullanımı son derece önemlidir (Burnett ve ark., 2018). Bu formlardan elde edilen bilgiler hem tanısal anlamda hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yol göstericidir (Ponholzer ve ark., 2005). Bu sorgulama formlarından en bilineni ve geçerliliği gösterileni uluslararası erektile fonksiyon indeksidir (IIEF) (Rosen ve ark., 1997; Rosen ve ark., 1999). Bu indeks Türkçe dahil birçok farklı dile çevrilmiştir ve uzun yıllardır ED tanı ve takibinde kullanılmaktadır (Bayraktar, 2017). Bu indeks hesaplanırken hastaya son dört haftadaki cinsel hayatı ile ilgili sorular sorulur ve çoktan seçmeli seçenekler sunulur. Hastanın cevaplarına göre bir erektile fonksiyon skoru hesaplanır. Hastanın aldığı skora göre ED derecelendirmesi yapılır. Formdaki altı soru erektile fonksiyon ile ilgilidir. Hasta bu bölümden 1 ile 30 arasında bir skora sahip olabilir. 1-10 arası skor ciddi ED, 11-16 arası orta ED, 17-21 arası hafif-orta ED, 22-25 arası hafif ED ve 26-30 arası skor ise ED olmadığı şeklinde yorumlanır (Bayraktar, 2017). Bu indeks erektile fonksiyon skorunun yanında orgazmik işlev, cinsel istek, cinsel memnuniyet ve genel memnuniyet hakkında bilgiler sunar (Bayraktar, 2017).

Hikaye, fizik muayene ve biyokimyasal incelemenin ardından herhangi bir etiyolojik faktör açıkça tespit edilememişse hekim vaskülojenik ED varlığına yönelecektir (Sandoval-Salinas ve ark., 2020). Vaskülojenik ED en sık görülen etiyolojidir ve patolojik altyapısı, tedavi ve takibi konularında oldukça geniş literatür bilgisi mevcuttur (Rokkas ve ark., 2015; Burnett ve ark., 2018).

Nadiren etiyoloji konusunda tereddüt yaşandığında, ek laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Penil vasküler fonksiyonun değerlendirilmesi konusunda çeşitli yöntemler mevcuttur.

Penil Vasküler Fonksiyon Değerlendirme Yöntemleri

Selektif Penil Anjiyografi

Penil dolaşımın ve arteriojenik ED'nin değerlendirilmesinde altın standart selektif penil anjiyografidir (Bookstein, 1988). Çok uzun yıllardır kullanımda olan bu yöntem, arteriyal tıkanıklığı, yetmezliği ve travmatik hasarı gösterme konusunda hala altın standarttır (Montague ve ark., 2005; Ma ve ark., 2020). Öte yandan invaziv, pahalı ve tecrübe gerektiren, komplikasyon riski yüksek bir yöntem olduğundan kullanımı çok yaygın değildir. Ancak seçilmiş vakalarda bu yöneme başvurulmaktadır.

İntrakavernöz Enjeksiyon ile Birlikte Penil Doppler Ultrason

Bu yöntem, yaklaşık 40 yıl öncesine dayanan kombine bir değerlendirme yöntemidir (Virag, 1982; Teloken ve ark., 2011). Bu yöntem günümüzde vasküler ED alt tiplerinin ve seviyesinin belirlenmesinde ilk basamak tercih olarak kullanılmaktadır (Aversa ve Sarteschi, 2007). Değerlendirme sürecinde ilk olarak kavernoze cisimlere perkütan yoldan papaverin gibi vazodilatör ilaç enjekte edilir. Enjeksiyon sonrasında arteriyal dilatasyon, kavernoze cisimlerde basınç artışı ve dolayısı ile ereksiyon oluşturulur. Sonrasında ultrason görüntüleme ile penis anatomik yapıları, Doppler yardımı ile de kan akış dinamikleri ölçülür. Yöntem sayesinde ölçülebilen kantitatif parametreler şunlardır; pik sistolik akım hızı (peak systolic velocity – PSV), diyastol sonu hız (end diastolic velocity – EDV) ve rezistans indeksi (resistance index - RI). Bu dinamik akım parametreleri kullanılarak erektil disfonksiyon hastasında vasküler etiyoloji olup olmadığı, varsa arteriyal mı yoksa venöz yetmezlik mi olduğunun ayırımı yapılabilmektedir (Ma ve ark., 2020). Penil ultrason doppler ölçüm parametrelerinin arteriyal yetmezlik kaynaklı ED tanısında yüksek özgünlük ve duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (Quam ve ark., 1989).

Minimal invaziv doğası, yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip olması, son olarak da kantitatif sonuçlar vermesi sebebiyle penil doppler ultrason görüntüleme vasküler ED tanı ve takibinde seçilmiş vakalarda günümüzde hala kullanılmaktadır. Öte yandan vakit alan, zahmetli, pahalı ve operatör bağımlı bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca venöz yetmezlik kaynaklı vakaların tespiti konusundaki başarısı da tartışmalı bir konudur (Montague ve Lakin, 1992; Teloken ve ark., 2011). Tekrarlayan intrakavernöz enjeksiyonlar ile bu konudaki hatalı sonuçların giderilebildiği söylene de bu konu hala tam olarak

çözülemediğiştir (Ravikanth, 2020). Son olarak bazı hastalar enjeksiyon sırasında ve sonrasında ağrı hissetmekte, dahası bazı vakalarda priapizm gelişebilmektedir (Kilic ve ark., 2010). Bu yüzden rutin olarak her ED hastasında kullanılmamakta, seçilmiş vakalarda tercih edilmektedir.

Diğer Yöntemler

Penil doppler ultrason görüntülemenin dezavantajları, bu konuda farklı yöntemlerin geliştirilmesine sebep olmuştur. Penil dolaşımın değerlendirilmesinde Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) tekniği de kullanılmaktadır (Kawanishi ve ark., 2011; Xu ve ark., 2017; Jan ve ark., 2019). Sonuçlar umut vaat etse de Bilgisayarlı Tomografinin iyonize radyasyon içermesi, pahalı ve kolay ulaşılamaz oluşu sebebiyle ED konusunda klinik rutine girmemiştir.

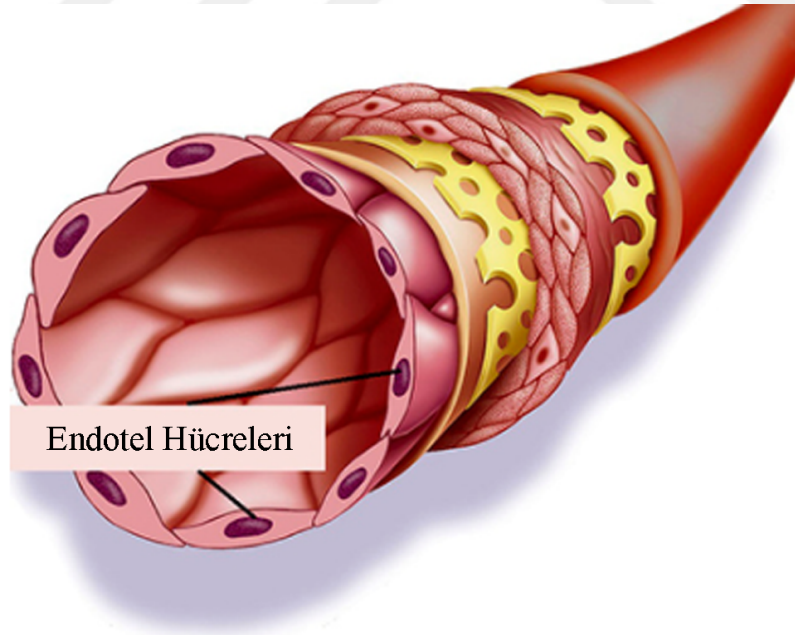
Bir diğer yöntem de Manyetik Rezonans Anjiyografidir. Bu yöntem uzun yıllardır pelvik dolaşımın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Pelvik travma vakalarında arteriyal yaralanmalar konusunda çok başarılı sonuçlar veren tekniğin penil arterler konusundaki başarısı ise sınırlı olarak görülmüştür (John ve ark., 1999; Gaspar ve ark., 2017; Horiguchi ve ark., 2018). Bu yöntemin dezavantajları oldukça pahalı oluşu ve kolay ulaşılabilir olmamasıdır.

2.4. Endotelial Fonksiyon

Endotel kan ve lenf damarlarının lümenini kaplayan tek katlı skuamöz hücre tabakasıdır (Galley ve Webster, 2004). Bu tabakayı oluşturan hücrelere de endotel hücresi adı verilir (Şekil 2.8.). Endotel hücre tabakası on dokuzuncu yüzyılın ortalarında tanımlanmasına rağmen, fonksiyonlarının tam olarak anlaşılması için yüz yıldan fazla bir süre geçmesi gerekmiştir (His, 1865). İlk zamanlarda yalnızca damar içindeki sıvının dışarı çıkmasını ve kanın damar içinde pıhtılaşmasını önleyen fiziksel bir bariyer olduğu sanılırken, zamanla endotel tabakasının bundan çok daha dinamik fonksiyonlara sahip olduğu anlaşıldı. Yirminci yüzyılın sonlarında endotelin vazoregülasyonda aktif bir rol oynadığı, bunu da nitrik oksit, endotelin ve prostaglandinler sentezleyerek yaptığı anlaşıldı (Galley ve Webster, 2004).

Günümüzde endotelden basit bir hücre tabakası yerine, yaklaşık 350 metrekare alana sahip, tüm vücuda yayılmış bir organ sistemi şeklinde bahsedilmektedir (Aird, 2004; Pries ve Kuebler, 2006). Bu sistemin yapıtaşı olan endotel hücreleri, bulunduğu anatomik pozisyonun gerektirdiği fizyolojik özelliklere göre farklı morfolojik yapıda bulunabilmektedir. Endotel hücreleri morfolojik olarak sürekli, süreksiz ya da pencereci halde olabilirler (Pries ve Kuebler, 2006). Farklı pozisyonlarda farklı morfolojide olmalarının yanı sıra, fonksiyonları da bulundukları yere göre değişebilmektedir.

Endotelin en önemli fonksiyonu vasküler tonus regülasyonudur. Çeşitli uyarılar sonucunda endotel hücreleri vazodilatörler sentezleyerek ve salgılayarak, vasküler çap regülasyonu yaparlar (Godo ve Shimokawa, 2017). Endotel bunu gerçekleştirirken “açık / kapalı” konumları olan bir düğme gibi değil, çok hassas ayarlama yapılabilen bir su vanası gibi davranır. Endotel bunun yanında koagülasyon, vaskülogenez, anjiyogenez ve madde alışverişi süreçlerinde aktif şekilde rol alır (Godo ve Shimokawa, 2017).



(Kaynak, <https://www.lifelinecelltech.com>, Erişim tarihi: 29 Mart 2021)

Şekil 2.8. Endotel hücre tabakası anatomik yerleşimi şematik gösterimi. Endotel hücre tabakası tüm kan ve lenf damarlarının iç yüzünü döşer ve vazoregülasyonda önemli rollere sahiptir. Ayrıca sağlıklı bir endotel anti-agregan etkiye sahiptir ve kanın damar içinde pıhtılaşmadan akmasına olanak sağlar.

Endotel vasküler dilatasyon için vazodilatör prostaglandinler (temel olarak prostaglandin I₂), NO ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) sentezler ve bu faktörlerin tümüne endotel kaynaklı relaksasyon faktörleri (EKRF) adı verilir (Luscher, 1989; Shimokawa, 2014). Vazokonstrüksiyon için ise bilinen en güçlü ajan olan endotelin peptidini sentezler (Yanagisawa ve ark., 1988; Inoue ve ark., 2005).

Oldukça dinamik bir denge hali olan homeostaz için vasküler tonus regülasyonu hayati bir öneme sahiptir. Endotel hücreleri de sürekli olarak lokal ve sistemik anlamlı vücudun ihtiyaçlarını dinleyerek, vazodilatör/vazokonstriktör dengesi üzerinden bu regülasyonu sağlarlar (Schrey, 1992; Kanaide, 1996). Endotelyal hücreler renin-anjiotensin sistemi ile de yakından ilişkilidir (Luscher, 1993). Sadece vasküler tonus değil, koagülasyon ve fibrinolizis süreçlerinin regülasyonunda da etkin şekilde görev alırlar (Kopieczna-Grzebieniak ve Grabowska-Bochenek, 1994).

2.5. Endotelyal Disfonksiyon

Endotel hücrelerin NO üzerinden vazodilatör etki gösterdiği bilinmektedir. Bu yetenekleri endotel hücreleri bir nevi damar duvarının muhafızı yapar. İlgili vücut bölgesinde kan ve bileşenlerine olan ihtiyaç arttığı anda endotel hücreleri NO salgılayarak vazodilatasyon oluştururlar ve böylece gerekli olan kan ve besinler hızlı bir şekilde dokuya yönlendirilir. İlerleyen yaş, kötü diyet, obezite, sigara içimi ile diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların ortak etkileri ile endotel hücrelerin NO sentezleme ve salgılama yetenekleri azalabilir (Vanhoutte ve ark., 2017) ve vazodilatasyon/konstrüksiyon dengesi vazokonstrüksiyon tarafına kayar (Galley ve Webster, 2004). Bu durumda vasküler tonus regülasyonunu bozulur ve başka patolojik durumlar ortaya çıkar. Bu patolojik duruma endotelyal disfonksiyon adı verilir.

2.6. Endotelyal Fonksiyon Ölçüm Yöntemleri

Endotelyal fonksiyon ölçümü çok uzun yıllardır yapılan, kişinin kardiyovasküler sağlığı hakkında önemli bilgiler sunan fakat buna rağmen hala klinik rutine girmemiş bir değerlendirmedir.

Endotelyal fonksiyon ölçümü biyokimyasal parametreler ya da endotel bağımlı dilatasyon kapasitesi üzerinden ölçülebilmektedir. Endotelyal fonksiyon ölçümünde sıklıkla

kullanılan biyokimyasal parametreler şunlardır: endotelial progenitör hücreler, endotelial mikropartüküller (Bruyndonckx ve ark., 2014), çözünebilir endoglin (sEng) (Blann ve ark., 1996) ve endocan (Musialowska ve ark., 2018) molekülü. Bu moleküller uzun yıllardır farklı patolojilerde çalışılmıştır. Endotelial fonksiyon hakkında değerli bilgiler verdiklerini gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, standart bir biyokimyasal parametre ve ölçüm yöntemi konusunda konsensus sağlanamamıştır (Leite ve ark., 2020).

Endotelial fonksiyon invaziv bir şekilde proksimalden (koroner arter) ya da distalden (brakial arter) ölçülebilir. Aynı zamanda en eski yöntem olan koroner arter endotel bağımlı dilatasyon ölçümü, bir kateter yardımı ile koroner arter içine vazodilatör ajanların (asetilkolin, nitrik oksit, vb.) infüzyonu sonrasında, arter çapında meydana gelen dilatasyon oranının anjiyografi yardımı ile ölçülmesi ilkesine dayanır (Ludmer ve ark., 1986). Yöntem oldukça invaziv bir girişim olan koroner anjiyografi gerektirdiğinden, daha distalde yer alan brakial arterin de bu amaçla kullanılabileceği gösterilmiştir (Anderson ve ark., 1995). Bu yöntemler kişinin vasküler sağlığı hakkında oldukça faydalı bilgiler sağlarlar da, invaziv doğaları, ciddi komplikasyon riskleri sebebiyle günümüzde tercih edilmemektedir (Tousoulis ve ark., 2005; Thijssen ve ark., 2019).

2.6.1. Lazer Doppler Akışmetre

Lazer doppler Akışmetre (LDA) yönteminde uzun yıllardır mikrovasküler dolaşımın değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir (Shepherd ve ark., 1987). Yöntemde ilgili dokuya frekansı bilinen bir lazer ışını gönderilir ve ardından hareketli kan içeriği ile etkileşime girerek geri yansıyan lazer ışınları toplanır. Gönderilen ve toplanan lazer ışınları arasındaki frekans farkı (doppler kayması) kullanılarak kanın akış dinamikleri hesaplanabilir (Shepherd ve ark., 1987). Yöntem farklı patolojilerde ve vücut bölgelerinde mikrovasküler dolaşımın değerlendirmesinde güzel sonuçlar vermektedir (Heller ve ark., 2001; Meng ve ark., 2019). Asetilkolin iyontoferez ya da reaktif hiperemi yöntemi ile birlikte uygulandığında endotelial fonksiyon hakkında bilgi sağlamaktadır (Agarwal ve ark., 2012). Öte yandan bu konuda kabul görmüş sabit bir prosedür ve ölçüm parametresi yoktur (Stiefel ve ark., 2012).

2.6.2. Ultrason Akış Aracılı Dilatasyon

Bu yöntemlerden en eski, en iyi bilinen ve endotel fonksiyon ölçümünde hala altın standart olan yöntem Ultrason Görüntüleme ile yapılan Akış Aracılı Dilatasyon (USG-FMD) yöntemidir. Yöntem ilk kez Celermajer ve ekibi tarafından 1992 yılında tanımlanmış ve ateroskleroz riski olan çocuklar ve yetişkinler üzerinde kullanılmıştır (Celermajer ve ark., 1992). Daha sonra çok sayıda çalışmada kullanılan yöntemin, invaziv yöntemler ile korele sonuçlar verdiği görülmüş ve USG-FMD kardiyovasküler risk için bağımsız bir faktör olan endotelial disfonksiyonun tespitinde altın standart yöntem haline gelmiştir (Thijssen ve ark., 2019).

Yöntemde hasta sırt üstü yatarken USG yardımı ile brakial arter çapı ölçülür. Ardından ölçüm tarafındaki üst ekstremiteye (tercihen USG probunun distaline) yerleştirilen tansiyon manşonu kişinin sistolik kan basıncından 50 mmHg daha yüksek basınca kadar şişirilir ve böylece brakial arter oklüde edilir. Beş dakikalık oklüzyonun ardından tansiyon manşonu hızlıca söndürülür ve yaklaşık 3-4 dakika boyunca USG yardımı ile brakial arter çapı ölçülerek kaydedilir. Oklüzyon sonrası dönemde görülen maksimum arter çapı, referans durumdaki çapa oranlanarak, yüzde cinsinden bir USG-FMD indeksi hesaplanır. Teorik olarak sağlıklı bir kişinin USG-FMD indeksi, endotelial disfonksiyona sahip bir kişinin değerinden daha yüksek olacaktır.

USG-FMD yöntemi altın standart olmasa da bazı dezavantajlara sahiptir. Bunlardan en belirgin olanları yüksek çözünürlüklü Doppler USG cihazı ve tecrübeli bir radyoloji uzmanının gereksinimidir. Bu iki temel dezavantaj ölçümün ulaşılabilir oluşunu etkilemektedir. Ayrıca ölçüm süreci boyunca Doppler probunun aynı pozisyonda kalması için kompleks donanımlara ihtiyaç duyulabilmektedir.

USG-FMD yöntemindeki mevcut dezavantajlar dolayısıyla, endotelial fonksiyon ölçümü konusunda farklı görüntüleme yöntemleri araştırılmıştır. Bunlardan bir de Manyetik Rezonans Görüntüleme Akış Aracılı Dilatasyon (MRG-FMD) yöntemidir. MRG-FMD yönteminde oklüzyon/reperfüzyon protokolü USG-FMD ile aynı iken, brakial arter çap ölçümü için USG yerine MRG kullanılmaktadır (Silber ve ark., 2001). Ancak MRG-FMD ölçümü MRG'nin kendi dezavantajlarına sahiptir. Oldukça pahalı bir ölçümdür ve protokol manyetik alanda gerçekleşeceği için özel ekipmanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6.3. Periferal Arteriyel Tonometri

Periferal arteriyel tonometri (PAT) yöntemi endotelyal fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan bir başka yöntemdir. Yöntemde üst ekstremitede oluşturulan oklüzyon öncesinde ve sonrasındaki reaktif hiperemi sırasında, parmaktaki nabız dalgası izlenerek, bir reaktif hiperemi indeksi (RHI) hesaplanır. RHI indeksi USG-FMD yöntemindeki dilatasyon indeksine benzer bir trend izleyerek, patoloji durumunda azalır (Hedetoft ve Olsen, 2014). RHI indeksinin diagnostik önemi farklı klinik durumlarda denenmiş ve güzel sonuçlar görülmüştür (Patvardhan ve ark., 2010; Bruno ve ark., 2014; Kirolos ve ark., 2019). PAT ölçümü EndoPAT (Itamar Medikal, İsrail) cihazı ile yapılmaktadır. PAT yöntemi problemlerin tek kullanımlık, cihaz ve prob fiyatlarının yüksek olması sebebiyle kolay erişilebilir bir yöntem haline gelememiştir (Kandhai-Ragunath ve ark., 2013).

2.6.4. Fotopletismografi İle Endotelyal Fonksiyon Ölçümü

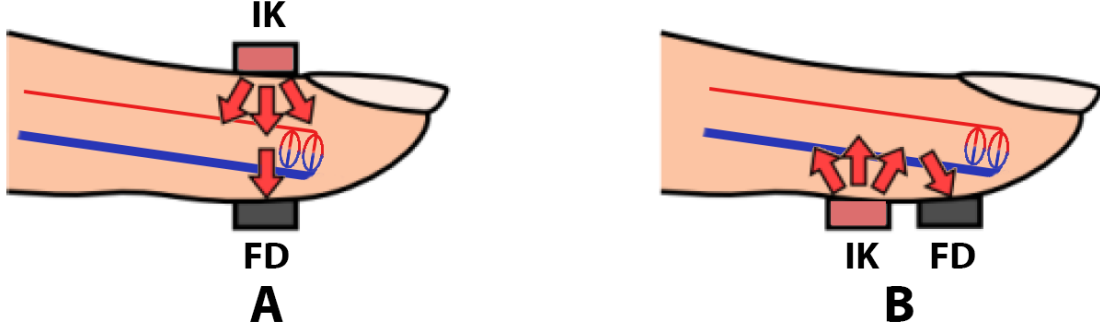
Fotopletismografi Sinyali

Pletismografi kelime anlamı olarak vücudun belirli bir bölgesindeki hacim değişikliği ölçümüdür ve farklı sensörler kullanılarak yapılabilmektedir. Işık kaynağı ve Fotodedektör kullanılarak ölçüm yapılmasına fotopletismografi (PPG) adı verilir. PPG metodu neredeyse yüz yıllık bir tarihe sahiptir. İlk defa 1937 yılında Alrick Hertzman tarafından tanımlanmıştır (Hertzman, 1937) ve o günden beri klinik bilimlerin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Neredeyse tüm sağlık kurumlarında bulunan pulse oksimetreler ve hasta monitörleri, akıllı saatler ve bazı akıllı telefonlarda PPG sensörleri bulunmaktadır.

PPG sinyalinin oluşumu ışık doku etkileşimine dayanır. Bir ışık kaynağı (LED, halojen lamba ya da lazer) tarafından üretilen ışınlar ölçüm alınmak istenilen dokuya gönderilir. Parmak üzerinden ölçüm yapıldığı düşünüldüğünde fotonlar deri ve deri altındaki dokular ile etkileşimi girerler. Bu etkileşim sonucunda fotonlar doku içindeki moleküller tarafından saçılma uğrayarak yön değiştirebilir ya da absorblanarak enerjilerini ilgili moleküllere aktarabilirler. Bir miktar foton ise bir dizi saçılma maruz kaldıktan sonra doku üzerine yerleştirilen fotodedektöre ulaşır. Fotodedektöre ulaşan fotonlar yoğunlukları oranında bir potansiyel fark oluştururlar bu da analog dijital dönüştürücüler yardımı ile digital olarak ölçülebilir ve kayıt altına alınabilir.

Fotonların doku içindeki seyirleri sırasındaki etkileşimleri ışığın dalga boyu ve doku içindeki moleküllerin optik özellikleri tarafından belirlenir. Parmak özelinde düşünüldüğünde parmak derisinin pigmentasyon (melanin) yoğunluğu, deri ve deri altı yağ dokusunun kalınlığı, deri altındaki vasküler ağ içinde bulunan kan miktarı ve oksijen saturasyonu, dokudaki su içeriği ışık-doku etkileşimindeki önemli faktörlerdir. Her biri farklı dalga boylarındaki ışığa daha duyarlıdır yani absorpsiyon spektrumları farklıdır.

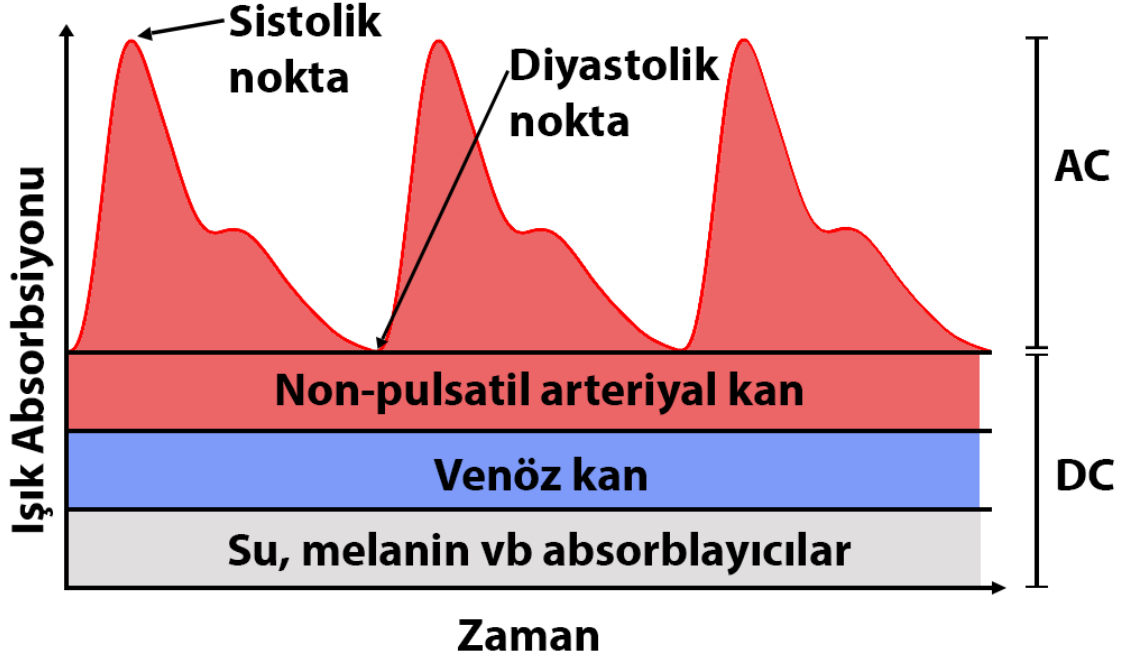
Klinik kullanımda PPG sensörleri iki farklı geometriye sahip olabilirler. Bunlar kaynak/dedektör yerleşimi ile birbirinden ayrılır. Birincisi transmisyon (geçirgenlik) geometrisidir. Bu geometride ışık kaynağı ve fotodedektör parmağın farklı yüzlerinde karşılıklı olarak yer alır. Işık kaynağından çıkıp, tüm parmak boyunca ilerleyip karşı tarafa ulaşan fotonlar dedektör tarafından toplanır (Şekil 2.9.-A). İkinci geometri geri yansıma geometrisidir. Geri yansıma geometrisinde kaynak ve dedektör dokunun aynı yüzünde yer alırlar (Şekil 2.9.-B). Kullanılan dalga boyu ve istenilen penetrasyon derinliğine bağlı olarak kaynak dedektör arası mesafe optimize edilir.



Şekil 2.9. Fotopletismografi yönteminde iki farklı geometrinin şematik gösterimi (Sırcan-Küçüksayan ve ark., 2020), A) Transmisyon geometrisi, B) Geri yansıma geometrisi. IK: ışık kaynağı, FD: fotodedektör.

PPG sinyali AC (alternatif) ve DC (sabit) olmak üzere iki bileşenden oluşur (Şekil 2.10.). Bu iki bileşen dokunun farklı özellikleri temelinde oluşur ve farklı amaçlar için kullanılabilirler. Klinik amaçlı kullanımda çoğu zaman DC bileşen filtrelenir ve AC bileşen ile çalışılır. AC sinyal toplam sinyalin %1'i kadar olup genliği arter kanın miktarına bağlı olarak değişir. DC bileşeni ise dokuda arter kan ile etkilenmeden geçen kısım oluşturur. DC bileşen sabit kabul edilse de solunum ve sensör tarafından dokuya uygulanan basıncın değişmesi gibi sebepler ile çok düşük frekanslı salınımlar gösterebilir.

AC bileşen ise sistol ve diyastol süreçleri sırasında dokudaki arteriyal kan hacminde meydana gelen değişiklik tarafından oluşturur.

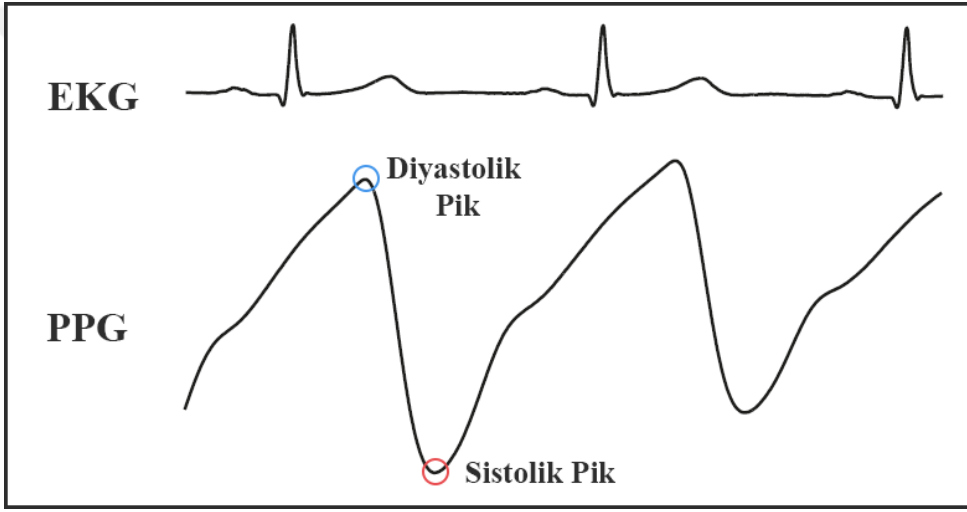


Şekil 2.10. PPG sinyalinin AC ve DC bileşeni ve bu bileşenleri oluşturan doku componentleri. AC bileşen kardiyak sistol ve diyastol sırasında arterlerde meydana gelen kan hacmi değişikliği ile sürekli olarak dalgalanırken, DC bileşen solunum gibi fizyolojik mekanizmalar sebebiyle çok küçük frekanslı salınımlar gösterir (Sırcan-Küçüksayan ve ark., 2020).

Fotodedektörden voltaj şeklinde ölçülen potansiyel farkın zaman ekseninde çizilmesi ile PPG sinyali elde edilir. Bu voltaj değeri analog ya da yazılımsal filtreler ile filtrelenerek sinyal DC bileşenden arındırılır ve geriye AC bileşen kalır. AC bileşenin temel frekansı kalp atım hızı tarafından belirlendiğinden, 30-300 Hz gibi bir bant-geçiren filtre ile filtrelenerek fizyolojik değeri olmayan veriden arındırılabilir.

Şekil 2.11.'de örnek bir PPG ve elektrokardiyografi (EKG) kaydı gösterilmiştir. Kalpte elektriksel olarak QRS kompleksi ile başlayan sistol süreci, sol ventrikül kasılması ile kanın aorta üzerinden tüm vücuda yayılması şeklinde devam eder. Kan bu süreçte sol ventrikül ile sağ atrium arasındaki basınç gradiyenti ile aynı doğrultuda ilerler. Sistol sırasında bu basınç gradiyentindeki artış, bir basınç dalgası şeklinde arterler içinde ilerler. Parmaktan PPG ölçümü yapıldığı düşünüldüğünde, PPG dalgasının AC bileşeni ölçüm hacmi içindeki bağıl kan miktarını temsil etmektedir. Sistol sırasında parmağa ulaşan

basınç dalgası arterleri bir miktar genişletir ve ortamdaki kan miktarını artırmış olur. Kan hacmi artışı sonucunda ise daha fazla foton arteriyel kan tarafından absorblanır ve böylece fotodedektöre ulaşan foton sayısı azalır. Fotodedektör tarafından toplanan foton sayısının azalması ise dedektör tarafından daha küçük bir voltaj üretilmesi ile sonuçlanır. Şekil 2.11.'de gösterilen PPG dalgasındaki pozitif pikler diyastolün sonu, yani ilgili ölçüm alanında arterlerdeki kan hacminin en düşük olduğu andır. Voltaj değerinin en düşük olduğu negatif pik noktaları ise sistolik piklerdir ve arterlerde kan hacminin maksimum seviyede olduğu ana denk gelir.



Şekil 2.11. Eş zamanlı ilerleyen kısa bir PPG ve elektrokardiyografi (EKG) kayıt örneği. PPG sinyalinde sistolik pik ve diyastolik pik noktalar işaretlenmiştir. Kalpte elektriksel olarak QRS dalgası ile başlayan sistol süreci ile oluşturulan basınç gradiyenti, arterler içinde nabız dalgasını şeklinde tüm vücuda iletilmektedir. EKG kaydındaki QRS dalgası ile PPG dalgasındaki sistolik pik noktası arasındaki zamansal fark, bu sinyalin kalpte oluşturulup, PPG ölçüm noktasına gelene kadar geçen süredir.

PPG sinyali fizyolojik olarak daha anlamlı yorumlanabilmesi açısından genel bir kabul olarak ters çevrilmiş halde, yani Şekil 2.10.'daki gibi gösterilir. Ters çevrilmiş halinde sinyal genliği ölçüm alanındaki kan miktarı şeklinde yorumlanabilir (J. Allen, 2007).

Fotopletismografi Nabız Dalga Analizi

Fotopletismografi ile endotelial fonksiyon değerlendirmesi ilk olarak 2000'li yılların başlarında yapıldı. İlk çalışmalarda endotelial fonksiyon, akış aracılı dilatasyon üzerinden değil, vazoaaktif ilaçlar üzerinden oluşturulan dalga formundaki değişikliklerin incelenmesiyle, yani nabız dalga analizi ile yapılmaktaydı (Wilkinson ve ark., 2002).

2004 yılında Scholze ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda asetilsistein uygulamasının, hastaların endotelial fonksiyonları üzerindeki etkisi PPG sinyal analizi kullanılarak değerlendirilmiştir (Scholze ve ark., 2004). Fakat bu çalışmada günümüzde yapılanın aksine PPG sinyalinin amplitüdü değil, nabız dalgasının direnç damarlarına çarpıp geri gelmesiyle oluşan dikrotik çentik kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda son dönem böbrek yetmezliği hastalarında endotelial disfonksiyon varlığından ve bunun klinik öneminden bahsedilmektedir. PPG sinyali ile nabız dalga analizi üzerinden endotelial fonksiyon ölçümü buna benzer birkaç çalışmada daha kullanılmış ve değerli sonuçlar elde edilmiştir (Sourij ve ark., 2006).

Fotopletismografi Akış Aracılı Dilatasyon

Fotopletismografi akış aracılı dilatasyon (PPG-FMD) yöntemi bir başka non-invaziv endotelial fonksiyon ölçüm yöntemidir. PPG sinyalinin tarihçesi çok eskilere dayansa da endotelial fonksiyon ölçümünde kullanımı göreceli olarak yenidir.

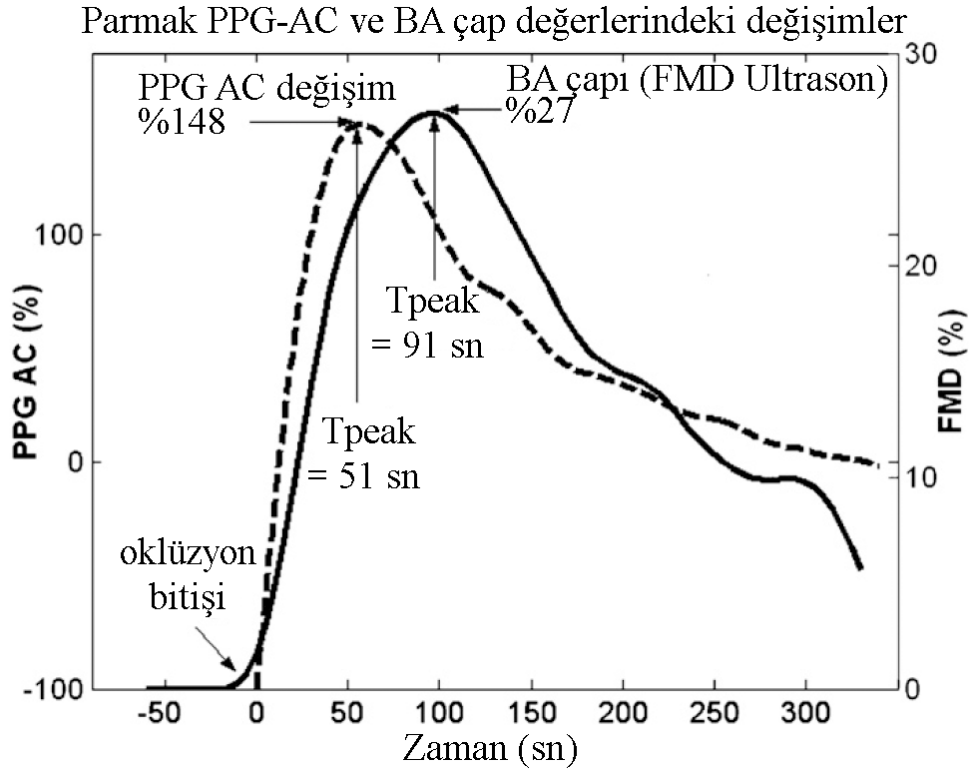
Bu yöntemde endotelial fonksiyon, USG-FMD ve PAT yöntemleri ile benzer mekanizma ile, yani reaktif hiperemi fazındaki dilatasyon miktarının kantitatif olarak ölçülmesine dayanmaktadır. Ölçüm protokolü USG-FMD ile benzerdir, yalnızca ölçüm brakial arter yerine parmaktaki arterioller ve kapillerler üzerinden yapılır.

Bu yöntem birkaç ekip tarafından farklı hasta gruplarında kullanılmıştır. Konu ile ilgili ilk çalışma 2007 yılında Jaafar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Jaafar ve ark., 2007). Bu pilot çalışmada sağlıklı katılımcılara FMD protokolü uygulanmış ve eş zamanlı olarak USG-FMD ve PPG-FMD ölçümleri yapılmıştır. PPG sinyal amplitüdündeki değişimin, USG ile ölçülen brakial arter çapındaki değişim ile paralel şekilde değiştiği gösterilmiştir fakat sonuçlar arasındaki korelasyon incelenmemiştir.

Aynı ekibin bir yıl sonraki çalışmasında ise USG-FMD ile PPG-FMD arasındaki ilişki daha ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir (Zahedi ve ark., 2008). Bu çalışmaya 31 sağlıklı gönüllünün yanında 52 kardiyovasküler risk sahibi katılımcı dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar için eş zamanlı USG-FMD ve PPG-FMD yöntemleri ile endotelial fonksiyon ölçümü yapılmıştır. Her iki yöntemle ait sonuçlarda, sağlıklı grubun endotelial fonksiyon değerlerinin, riskli gruptakilerden anlamlı oranda daha yüksek olduğunu görülmüştür.

Ayrıca iki yönteme ait sonuçlar arasındaki yüksek korelasyon da gösterilmiştir ( ekil 2.12.) Her iki yönteme ait sonuç grafiği birbirine benzemekle beraber, PPG sinyalindeki pik değerin, USG ölçümündeki pik değerden daha önce geldiği görülmektedir.

Kuznetsova ve ekibi tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada 311 kişide PPG-FMD ile endotelyal fonksiyon ölçümü yapılmış ve sonuçların demografik özelliklerle olan ilişkisi incelenmiştir (Kuznetsova ve ark., 2014). Çalışmanın sonuçlarında endotelyal fonksiyon değerlerinin kadınlarda erkeklerden, sigara içmeyenlerde içenlerden, normal kilolularda fazla kilolu ve obezlerden daha yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 2.12. Sağlıklı bir katılımcıya ait USG-FMD ile PPG-FMD sonuçlarının e  zamanlı gösterimi (Zahedi ve ark., 2008). Y eksenini sol tarafta referans duruma göre PPG amplitüdündeki yüzde cinsinden değişimi, sağ tarafta ise brakial arter çapındaki yüzde cinsinden değişimi göstermektedir. X ekseninde ise oklüzyonun sonlandırılma anı 0'da bulunacak şekilde saniye cinsinden zaman gösterilmiştir.

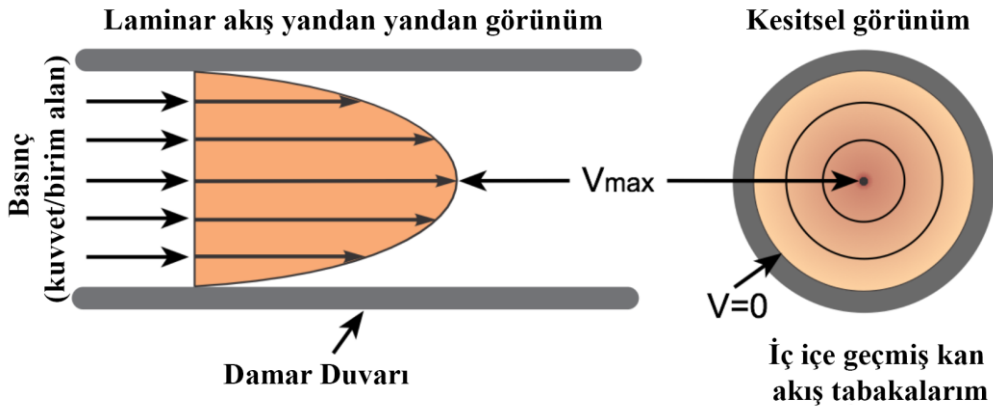
Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada göğüs ağrısı bulunan ve koroner anjiyografi planlanan 93 hastaya işlem öncesinde e  zamanlı USG-FMD ve PPG-FMD  l  mleri yapılmıştır (Si ve ark., 2018). İki sonuca ait endotelyal fonksiyon sonuçlarının korele

olduğu ve kardiyovasküler risk sayısı arttıkça sonuç değerlerinin benzer bir trend göstererek azaldıkları gösterilmiştir. Anjiyografi sonuçlarına göre çalışma grubu koroner arter hastalığı (KAH) tanısı alan ve almayan şeklinde iki gruba ayrıldığında, her iki ölçüm yönteminde de endotel fonksiyonların KAH hastalarında anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmada PPG-FMD yönteminin KAH açısından yüksek riskli kişilerin tespitinde kullanılabileceği savunulmaktadır.

2020 yılında yapılan ve koroner anjiyografi planlanan 317 hastayı içeren bir diğer çalışmada da PPG-FMD ile endotelial fonksiyon ölçümünün, Framingham risk skorunun koroner arter hastalığı açısından prediktif değerini artırıp artırmadığı araştırılmıştır (Du ve ark., 2020). Çalışmanın sonucunda PPG-FMD ile değerlendirilen digital (parmak) endotelial fonksiyonun KAH açısından bağımsız bir prediktör olduğu görülmüştür.

2.7. Eretil Disfonksiyon Hastalarında Endotelial Fonksiyon Ölçümü

Kalp ventriküler sistol sırasında oluşturulan basınç dalgası, kanın arterler üzerinden tüm vücuda gönderilmesini sağlar. Kan arter içinde, kalp ile hedef organ arterleri içindeki basınç gradiyenti sayesinde sürekli olarak doğru yönde ilerler ve sağlıklı bir kişide laminar bir akış sergiler. Yani kan içinde bulunan sıvılar, çözünmüş haldeki maddeler ve şekilli elemanlar, arterlerin içinde iç içe geçmiş halkalar şeklinde akma eğilimindedirler.



(Kaynak, <https://www.cvphysiology.com>, Erişim tarihi: 1 Mart 2021)

Şekil 2.13. Kan damarları içindeki laminar akımın şematik gösterimi. Solda enine bir kesit sunulurken, sağ tarafta boyuna bir damar kesiti gösterilmektedir.

Sağlıklı bir kişideki düzgün laminar kan akımı, damar duvarında, lümene paralel fakat kan akımına ters yönde bir gerime sebep olur ve buna kayma gerilimi (shear stress) adı verilir. Aynı zamanda kan damarının kollabe olmaması için gerekli olan kan basıncı, damar duvarına dik bir kuvvet uygulayarak yine bir gerime sebep olur, buna da çekme gerilimi denir.

Laminar akım tarafından oluşturulan kayma geriliminin, endotel hücrelerinin anti-inflamatuar ve anti-trombotik etkilerinde önemli olduğu gösterilmiştir (Yoshizumi ve ark., 2003). Laminar akımdaki kayma gerilimi aynı zamanda endotel hücrelerinden NO salınımına ve vazodilatasyona sebep olarak, damar koruyucu etkiye sebep olur (Vessieres ve ark., 2012). Öte yandan yaşlanma, damar duvarının elastikiyetini kaybetmesi ya da plak oluşumu sonucu damar lümeninin daralması, akım dinamiklerini bozmakta ve türbülant akıma sebep olmaktadır. Türbülant akım ise patolojik bir gerim kuvveti oluşturarak, endotel hücrelerin fonksiyonlarını, dolayısı ile hemodinamik homeostaz bozulmasına yol açmaktadır (Gambillara ve ark., 2006; P. L. Hsu ve ark., 2019).

Ateroskleroz süreci ve endotel fonksiyon kanın damar içindeki akış dinamikleri ile yakından ilgili olduklarından, bu iki patoloji birbirine bağlı süreçlerdir. Aralarında karşılıklı sebep-sonuç ilişkisi mevcuttur (Gimbrone ve Garcia-Cardena, 2016).

Endotel disfonksiyon, ateroskleroz ile ilişkili iken, ateroskleroz sürecinin en erken belirtisi olarak kabul edilen erektil disfonksiyon ile ilişkili olmaması mümkün değildir. Erektil disfonksiyonun en sık sebebi olan arteriyal yetmezlik durumunun altında endotel disfonksiyon patolojisi yatmaktadır. Bu iki patoloji azalmış NO sentaz ekspresyonu ve aktivasyonu ile, bozulmuş NO etkinliği ile birbirlerine bağlıdır (Aversa ve ark., 2010; Blick ve ark., 2016; Konstantinovskiy ve ark., 2019).

Erektil disfonksiyon hastalarında endotel fonksiyonun bozulduğu birçok farklı klinik çalışmada gösterilmiştir (Tamler ve Bar-Chama, 2008; Murata ve ark., 2010). Erektil disfonksiyon hastasında endotel fonksiyon ölçümü, klinisyenlere etiyolojinin belirlenmesinde, ayırıcı tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (Tamler ve Bar-Chama, 2008).

Eretil disfonksiyon ile endotelyal disfonksiyon arasındaki ilişki Türkiye’den bir ekip tarafından da gösterilmiştir (Kaya ve ark., 2006). Yapılan bu çalışmada yaş, antropometrik ölçümler, plazma lipid seviyeleri, sigara içenlerin oranı ve kan basıncı faktörleri arasında fark bulunmayan erkek katılımcılar ED varlığına göre hasta ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Her iki grubun endotelyal fonksiyon değerleri USG-FMD ile ölçülmüştür ve ED grubunun endotelyal fonksiyon sonuçlarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (Kaya ve ark., 2006).

Vaskülojenik kökenli eretil disfonksiyon hastalarında endotelyal fonksiyonun bozulduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu ilişki birçok farklı çalışma ile de kantitatif şekilde gösterilmiş ve ED hastalarında endotelyal fonksiyon ölçümünün değeri vurgulanmıştır (Tomada ve ark., 2013; Kovac ve ark., 2014; Blick ve ark., 2016). 2015 yılındaki bir çalışmada organik ve psikojenik kökenli ED hastalarında periferel arteriyel tonometri yöntemi ile endotelyal fonksiyon ölçümü yapılmıştır. Çalışmanın sonunda organik kökenli ED hastalarında, endotelyal fonksiyonların psikojenik kökenli ED hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (Bahouth ve ark., 2015).

Sonuç olarak eretil disfonksiyon hastalarında endotelyal fonksiyonun bozulduğu ve bu durumun ateroskleroz süreci ile bağlantılı bir mekanizma olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bundan ötürü ED hastalarında endotelyal fonksiyonun ölçülmesi hem etiyoloji belirlenmesinde hem de kardiyovasküler risk değerlendirmesi açısından değerlidir. Literatürde ED hastalarının endotelyal fonksiyonları USG-FMD ve PAT gibi yöntemler ile ölçülmüş, faydalı sonuçlar elde edilmiştir. Öte yandan göreceli olarak daha yeni olan PPG-FMD yöntemi ED hastalarında endotelyal fonksiyon ölçümünde hiç kullanılmamıştır. Bu tez çalışmasındaki amacımız ED tanısı almış hasta grubu ve demografik olarak benzer kontrol grubunda PPG-FMD yöntemi ile endotelyal fonksiyon ölçümleri yapmak ve sonuçları karşılaştırmaktır. Böylece PPG-FMD yönteminin ED hastalarının tanısında ve tedavi takibindeki potansiyel kullanımını araştırmaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

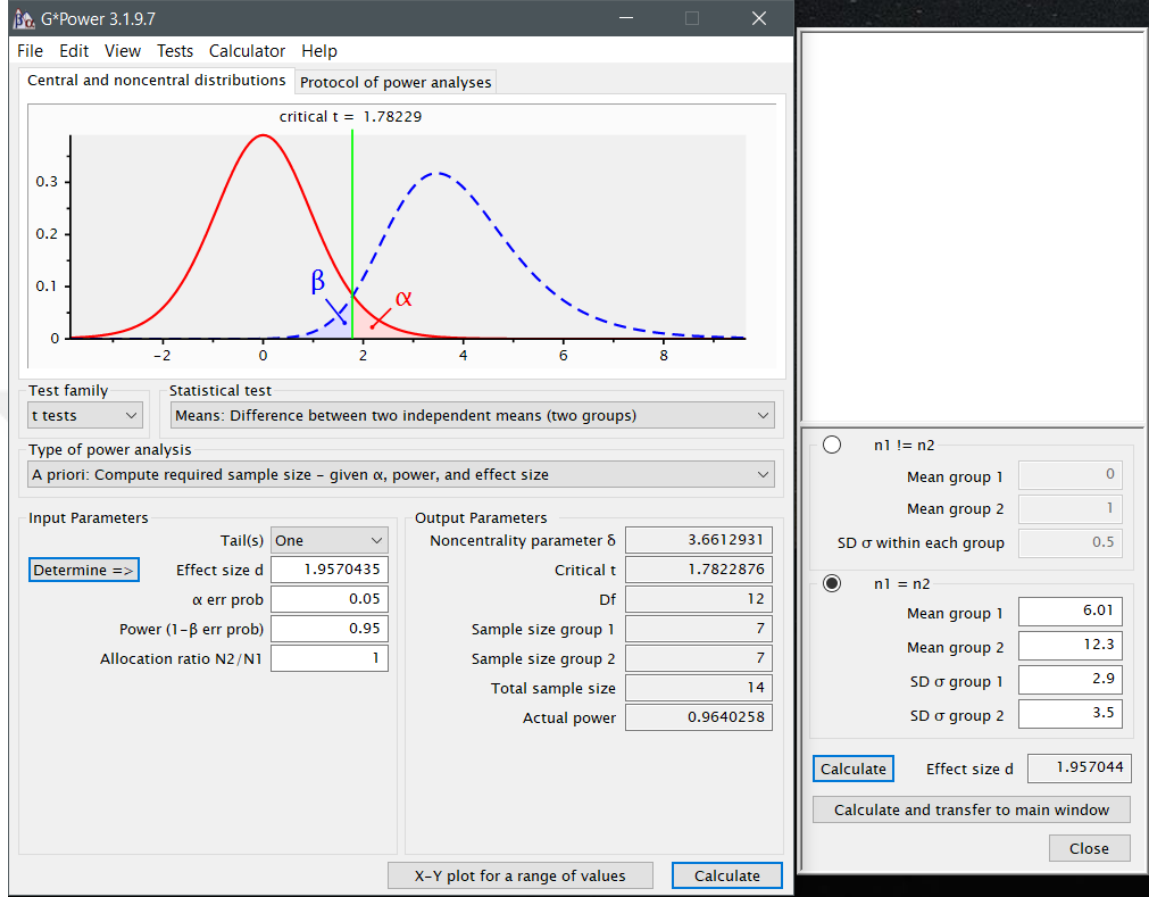
3.1. Çalışma Grubu

Çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Polikliniğinde yürütüldü. Hasta ve kontrol olmak üzere iki çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grupları ilgili polikliniğe Mart 2020 – Mart 2021 tarihleri arasında başvuran erkek bireylerden oluşturuldu. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm katılımcılardan çalışmanın amacı, içeriği ve çıktıların değeri ayrıntılı bir biçimde anlatıldıktan sonra Aydınlatılmış Gönüllü Onam Formu alındı.

3.1.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Üroloji polikliniğine daha önce ED tanısı olmayıp ereksiyon problemiyle başvuran ve ED tanısı konulan erkek hastalar hasta grubuna dahil edildi. Daha önce ED tanısı almış, tedavi başlanmış ya da başlanmamış fakat takipte olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. ED tanısı Uzman bir Üroloji Hekimi tarafından güncel algoritmaların önerdiği şekilde konuldu. Anamnez, kapsamlı bir fizik muayene ve IIEF skorlaması ve gerektiğinde ek tetkikler (biyokimyasal analizler) ile hastalara ED tanısı kondu ve etiyoloji belirlendi. Yine üroloji polikliniğine başvuran, benign prostat hiperplazisi, üriner sistem taşı, üriner inkontinans, varikosel ya da hidrosel tanısı almış ve ED rahatsızlığı bulanmayan kişiler kontrol grubuna dahil edildi. Endotelyal fonksiyon ölçümü için 8 saatlik açlık gerektiğinden hastalar sabah saatlerinde çalışmaya dahil edildi. 8 saatlik açlığa sahip olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya başlamadan önce gruplardaki minimum katılımcı sayısını belirlemek için güç analizi yapıldı. Güç analizi için G*Power yazılımı versiyon 3.1 kullanıldı (Faul ve ark., 2007). Güç analizi için ED hastalarına ve kontrol grubuna ait endotelyal fonksiyon ölçüm sonuçları iki farklı çalışma referans alınarak belirlendi (Kaya ve ark., 2006; Kovac ve ark., 2014). İki gruba ait tahmini ortalama ve standart sapma (SD) değerleri girildikten sonra etki büyüklüğü 1.96, alfa hata oranı 0.05, güç değeri (1-beta hata oranı) de 0.95 girilerek analiz gerçekleştirildi (Şekil 3.1.). Yapılan analizlerden hasta ve kontrol gruplarında en az yedişer katılımcının bulunması gerektiği sonucu çıktı.



Şekil 3.1. Güç analizinde kullanılan G*Power yazılımının kullanıcı ara yüzü ekran görüntüsü (Faul ve ark., 2007). Sağ panelde ilgili literatürden elde edilen ortalama ve standart sapma değerlerinin girildiği ve böylece etki büyüklüğünün hesaplandığı ekran görülmektedir. Solda ise hesaplanan etki büyüklüğü ve istenen hata oranları soldaki panele girilerek, bu değerleri elde etmek için gerekli katılımcı sayısının hesaplandığı kısım görülmektedir.

3.2. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan hasta ve kontrol grubu katılımcıları üroloji polikliniğindeki ayrı bir odaya alındılar. Çalışma hakkında bilgilendirildiler ve gönüllü olanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların demografik verileri önceden hazırlanmış bir bilgi formu yardımı ile kaydedildi ve daha sonra istatistiksel analizlerde kullanılmak üzere bilgisayar ortamına aktarıldı. Katılımcıların isim ve soy isimlerinin baş harfleri, yaşları, sigara kullanım geçmişleri, varsa kronik hastalıkları (hastalık adı ve süresi), düzenli kullandıkları ilaçlar ile egzersiz alışkanlıkları kaydedildi.

3.3. Antropometrik Ölçümler

Tüm katılımcıların demografik özellikleri kaydedildikten sonra hastane tipi bir cihaz ile boy (santimetre) ve ağırlıkları (kilogram) ölçülerek bilgi formundaki ilgili yerlere kaydedildi. Hastaların boy ve kilolarını kullanarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı ve kayıt altına alındı.

3.4. Vital Bulgular

Katılımcılar daha sonra bir sedye üzerine uzanarak supin pozisyonunda istirahat etmeye alındılar. Ortam şartlarına uyum sağlamaları için 15 dakika istirahat etmelerine izin verildi. Ardından Philips IntelliVue MX500 hasta başı monitör yardımı ile katılımcıların nabız değerleri (atım/dk), arteriyel oksijen saturasyonu değerleri (SpO₂-%) ile sistolik ve diyastolik kan basıncı (mmHg) değerleri ölçülerek kaydedildi.

3.5. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Hasta grubuna dahil edilen ve üroloji hekimi tarafından rutinde istenilen biyokimyasal analiz parametreleri (açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid) kayıt altına alındı. Hasta bilgi sisteminden üroloji hekimi tarafından yapılan IIEF skorlaması sonucu da alındı ve istatistiksel analiz için kişi etiketi ile birlikte kaydedildi.

3.6. Endotelyal Fonksiyon Ölçümleri

3.6.1. Ölçüm Yeri ve Zamanı

Tüm katılımcıların vital bulgularının ölçümü ve kaydedilmesinin ardından endotelyal fonksiyon ölçümüne geçildi. Ölçüme başlanmadan önce ölçüm protokolü ve sonuçlarının ne anlama geldiği kişiye anlatıldı. Ölçümler boş sakın, ortam ısısı sabitlenmiş, hasta mahremiyetine göre ayarlanmış bir odada yapıldı.

3.6.2. Ölçümde Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

Endotelyal fonksiyon ölçümleri fotopletismografi akış aracılı dilatasyon (PPG-FMD) tekniği ile yapıldı. Oklüzyon için manuel tansiyon manşonu (PlusMed, İstanbul, TÜRKİYE) kullanıldı. PPG sinyal kaydı için ise bir adet Biopack MP36 veri toplama modülü (Biopac, Kaliforniya, USA) (Şekil 3.2.) ve iki adet Biopack SS4LA

fotopletismografi sensörü (Biopac, Kaliforniya, USA) (Şekil 3.3.) ile dizüstü bilgisayar kullanıldı. Veriler Biopac yazılımı üzerinden bilgisayara aktarıldı. Ölçüm sonuçları ilgili yazılım üzerinden kişi etiketi ve tarih bilgisi ile birlikte '.acq' uzantısı ile bilgisayar ortamında kayıt altına alındı.



(Kaynak: <https://www.biopac.com>, Erişim tarihi: 1 Mart 2021)

Şekil 3.2. Biopac MP36 veri toplama modülü ön panel görünümü. CH 1 ve CH 2 kodlu kanallara sırası ile sol el ve sağ ele takılan PPG sensörleri bağlanmıştır.

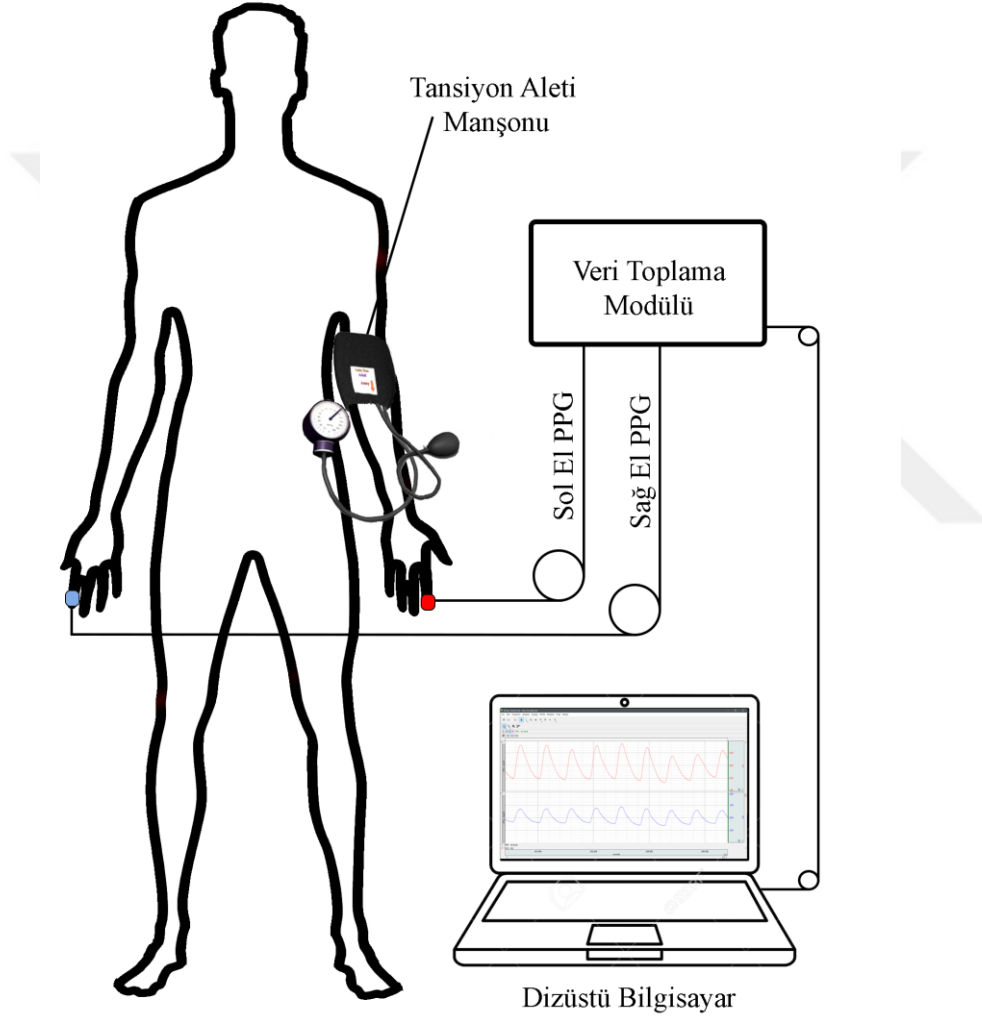
Biopac MP36 veri toplama modülü farklı sensör ve elektrotların entegre şekilde çalıştırılabildiği bir ekipmandır. Aynı anda dört farklı kanaldan analog veri girişine izin verir. 24 bit çözünürlüğünde bir analog-dijital dönüştürücüye (ADC) sahiptir. Kazanç (gain) katsayısı x5-x50.000 arasında seçilebilmektedir. Her bir kanaldan saniyede 100.000'e (100 kHz) kadar ölçüm yapılmasına izin vermektedir.



(Kaynak: <https://www.biopac.com>, Erişim tarihi: 1 Mart 2021)

Şekil 3.3. Biopac SS4LA PPG sensörü. Bir tarafta veri toplama cihazına bağlantı ucu yer alırken, diğer tarafta kişinin parmağından ölçüm almaya yarayan sensör başlığı yer almaktadır.

Biopack SS4LA fotopletismografi sensörleri geri yansıma geometrisinde yerleştirilmiş 860 ± 60 nm'lik dalga boyuna sahip bir kızılötesi LED ışık kaynağı ve bir fotodedektör içermektedir (Şekil 3.3.). Fotodedektörün üzeri 800 nm'lik bir yüksek geçiren filtre ile kapatılmıştır, böylece ortamdaki daha düşük dalga boylu ışık kaynaklarının gürültüsü engellenmektedir. Kaynak ve dedektör merkezleri arasındaki mesafe 3,81 mm'dir.



Şekil 3.4. Endotelial fonksiyon ölçümünde kullanılan PPG-FMD ekipmanlarının şematik gösterimi. Kişi supin pozisyonunda yatarken sağ ve sol el ikinci parmaklarına PPG sensörleri bağlanır. Sol kola tansiyon manşonu geçirilir. PPG sensörleri Biopack veri toplama modülüne bağlanır. Biopack veri toplama modülü dizüstü bilgisayara bağlanır. PPG verileri dizüstü bilgisayarda gerçek zamanlı şekilde görülür ve ileri analiz için ölçüm sonunda dijital olarak kaydedilir.

3.6.3. Ölçüm Protokolü

PPG-FMD ölçümü için sol üst ekstremité kullanıldı. Tansiyon manşonu sol kola, distal ucu kubital bölgede bitecek şekilde takıldı ve sönmüş halde (basınç uygulamayacak şekilde) tutuldu. Kişi supin pozisyonunda uzanırken ve elleri anatomik pozisyonda iken PPG sensörlerinden biri sol el ikinci parmak distal uç iç yüze bağlandı. Bu PPG kanalı FMD protokolü uygulanacağı için ‘aktif kanal’ olarak isimlendirildi (Şekil 3.4.). Diğer PPG sensörü sağ elde aynı noktaya bağlandı ve ‘kontrol kanalı’ olarak isimlendirildi. PPG sensörlerinin gerginliği kendi üzerlerindeki cırt bantlar yardımı ile ayarlandı. Sensörlerin gerginliği dolaşımı engellemeyecek kadar gevşek fakat serbest şekilde hareket edemeyecek kadar sıkı olacak şekilde ayarlandı. Gerginlik ayarlanması sırasında gerçek zamanlı PPG sinyali bilgisayar ekranından izlenerek, görsel olarak da düzgün bir sinyal alındığından emin olundu. Katılımcıya rahat olup olmadığı soruldu ve ölçüm boyunca konuşmaması, kırıdamaması, rahat ve sakin şekilde nefes alıp vermesi söylendi.

Biopack yazılımı üzerinden ölçümlerde kullanılacak ‘grafik şablonu’ oluşturuldu ve kaydedildi. Ölçüm öncesinde bu şablon açıldı. Şablonda 1 ve 2’nci kanallara PPG sensörleri atandı. Her bir kanal için örneklem frekansı 500 Hz şeklinde ayarlandı. Arayüz üzerinden PPG sinyallerine DC filtre uygulandı.

Biopack yazılımındaki ilgili ekrandan ‘Kayıt’ tuşuna basılarak ölçüm başlatıldı ve aynı zamanda bir kronometre başlatıldı. Üç dakikalık referans (baseline) ölçümü alındı. Üçüncü dakika bittiği anda tansiyon manşonu hızlı bir şekilde kişinin sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine kadar şişirildi. Eş zamanlı olarak aktif kanala ait PPG sinyalindeki değişim izlendi ve tam oklüzyon sağlandığından yani PPG sinyalinin kaybolduğundan emin olundu. Katılımcıya daha önceden anlatılan beş dakikalık oklüzyon süreci ve bir dakika sonunda kaç dakika kaldığı sözel olarak hatırlatıldı. Beş dakikalık oklüzyon boyunca PPG kayıtları alınmaya devam edildi. Oklüzyon sırasında aktif kanalda PPG sinyalinin görülmediğinden ve tansiyon manşonu basıncının sabit kaldığından emin olundu. Beş dakikanın ardından tansiyon manşonu hızlıca söndürüldü ve 4 dakika daha sinyal alındı. Bu sırada aktif kanaldaki PPG sinyalinin yeniden görünür olduğuna dikkat edildi. Toplamda 12 dakikalık ölçümün ardından kayıt durduruldu. Sinyal görsel olarak incelendi ve ileri analiz için bilgisayar ortamında ‘.aqc’ kaydedildi (Şekil 3.5.).

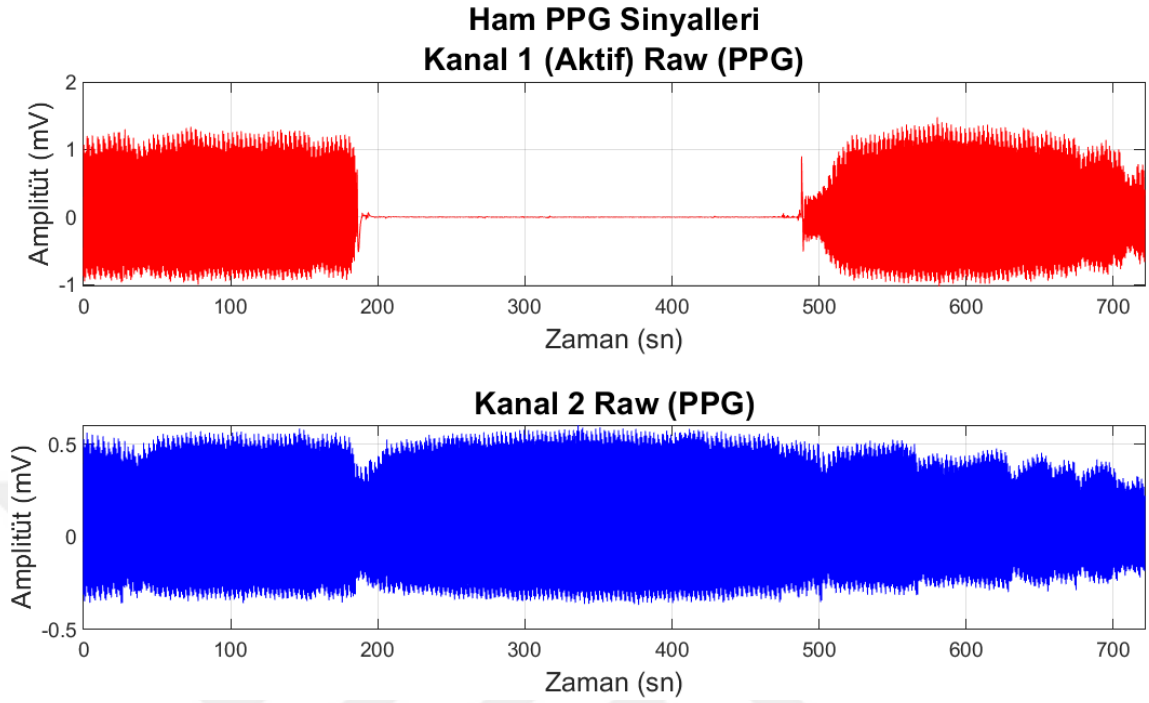


Şekil 3.5. PPG-FMD ölçüm protokolü şematik anlatımı. Ölçüm basamakları sol üstten başlanarak kronolojik şekilde anlatılmıştır.

3.7. Endotelial Fonksiyon Hesaplanması

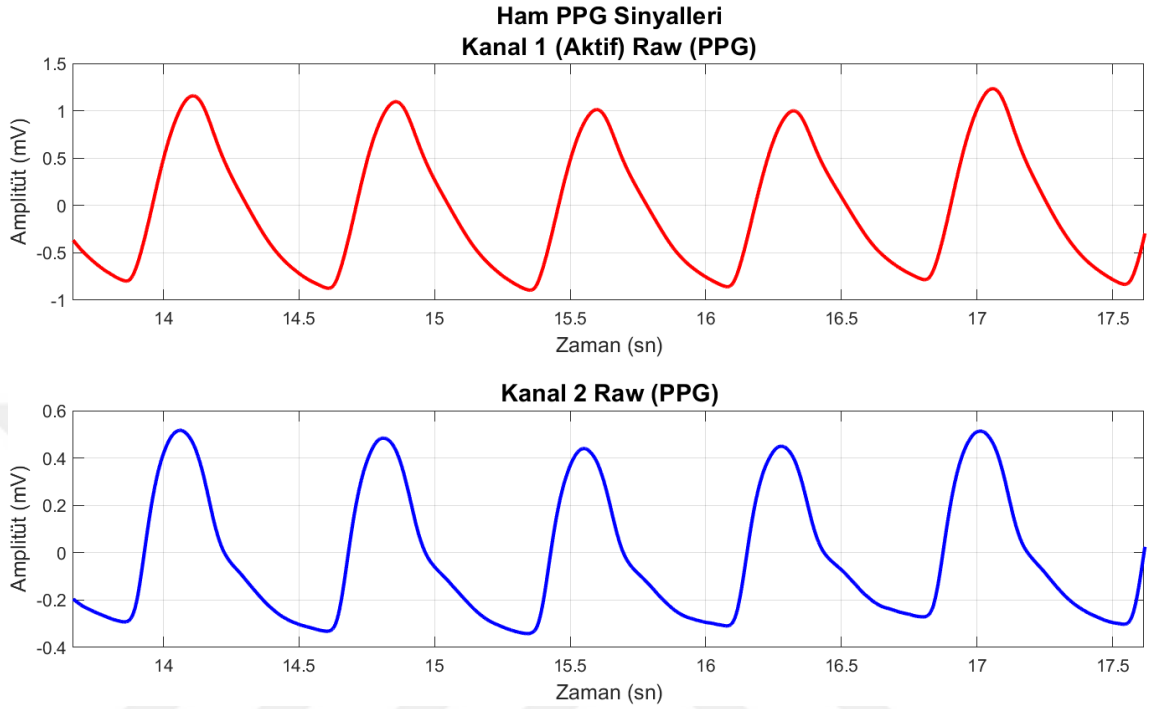
3.7.1. Ham Verilerin Matlab’da Görüntülenmesi

Endotelial fonksiyon hesaplanmasında ilk adım ‘.acq’ uzantılı ham verilerin Biopack yazılımından alınarak ‘.txt’ uzantısı ile düz metin şekline dönüştürülerek kaydedilmesi idi. ‘.txt’ uzantısı ile kaydedilen ham veriler analiz için Matlab (Massachusetts, USA) ortamına aktarıldı. Bu sırada Matlab yerel ‘readmatrix’ fonksiyonu kullanıldı. Ham veriler eş zamanlı olacak şekilde bir grafikte görselleştirildi (Şekil 3.6.). PPG sinyalleri morfolojik olarak incelendi. Oklüzyon periyoduna denk gelen beş dakikalık süreçte PPG sinyalinin olmadığı görsel olarak doğrulandı.



Şekil 3.6. Hasta grubundan bir katılımcıya ait ham sinyallerin Matlab programdaki gösterimi.

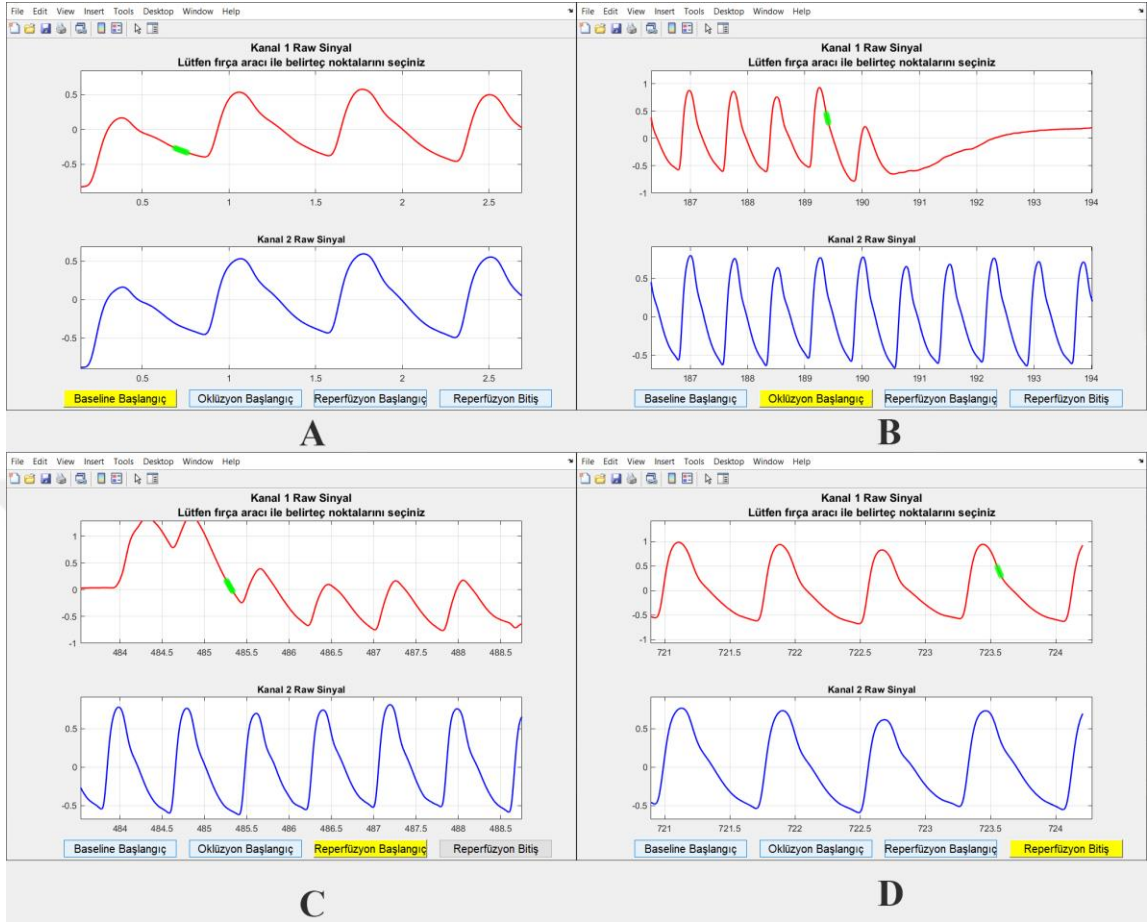
Şekil 3.6.'da üstte yer alan kırmızı sinyal sol koldan yani aktif taraftan alınan, altta yer alan mavi sinyal sağ kol yani kontrol taraftan alınan sinyaldir. Üstteki sinyalde 5 dakikalık oklüzyon sürecine denk gelen aralıktaki PPG dalga formunun yok olduğu görülmektedir. Grafiklerde X eksenini saniye cinsinden zamanı temsil ederken, Y eksenini PPG sensöründen alınan milivolt cinsinden potansiyel farkı temsil etmektedir. Şekil 3.7.'de PPG dalga formları ve eş zamanlı ilerlemeleri belirgin şekilde görülmektedir.



Şekil 3.7. Şekil 3.6.'daki ham sinyallerin dört saniyelik bir kısmının yakından görünüşü.

3.7.2. Protokol Zaman Noktalarının Belirlenmesi

Ham sinyaller üzerinde ölçüm protokolüne ait referans başlangıç, oklüzyon başlangıç, reperfüzyon başlangıç ve reperfüzyon bitiş zaman noktaları belirlendi. PPG sinyalleri bu zaman noktaları kullanılarak referans, oklüzyon ve oklüzyon sonrası şeklinde üç kısma ayrıldı. Bu kısımların başlangıç noktaları bir nabız dalgasının başlangıcından (negatif pik noktasından) hemen önce, bitiş noktaları ise bir nabız dalgasının pozitif pikinden hemen sonra olacak şekilde seçildi.



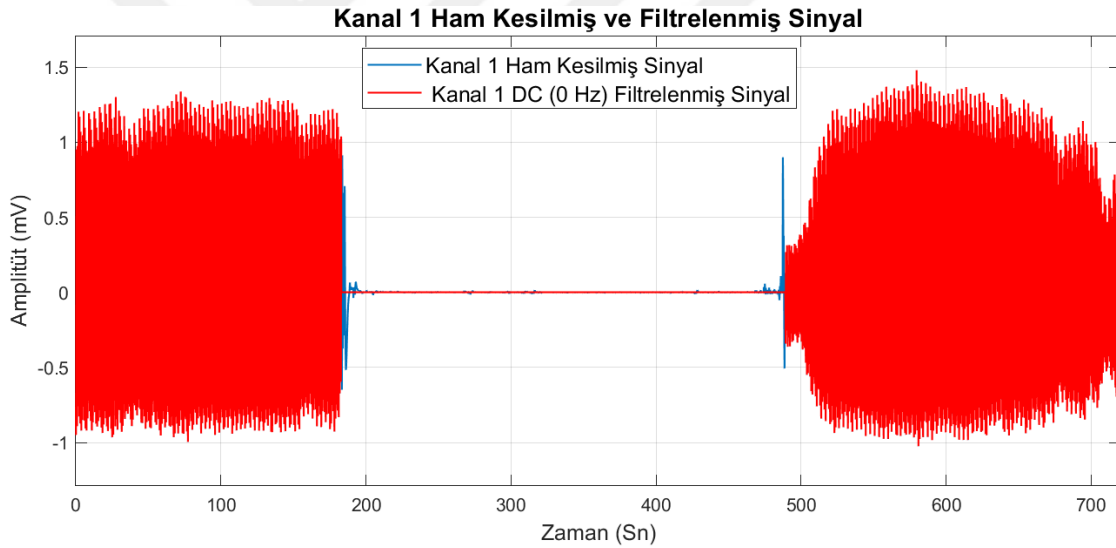
Şekil 3.8. Ham sinyali protokoldeki bölümlere ayırmak için zaman noktalarının (yeşil noktalar) belirlendiği grafikler. A) Referans sinyal başlangıç noktasının belirlenmesi. B) Referans sinyalin bitip, oklüzyon periyodunun başladığı nokta. C) Oklüzyonun bitiş noktası. D) Oklüzyon sonrası periyodun bitiş noktası.

Şekil 3.9.'da ham sinyali referans, oklüzyon ve oklüzyon sonrası bölümlerine ayırmak için seçilen noktalar görülmektedir. İlk tam nabız dalgasının başlangıcından hemen önceki nokta referans sinyali başlangıç noktası olarak kullanılmıştır (şekil 3.8.-A). Tansiyon manşonunun basınç etkisi başlamadan önceki son nabız dalgasının pozitif pikinin hemen sonrası oklüzyon periyodunun başladığı nokta olarak seçilmiştir (şekil 3.8.-B). Tansiyon manşonunun söndürülmesi ile görülen ilk düzgün nabız dalgasının hemen öncesi oklüzyonun bitiş noktası olarak seçilmiştir (şekil 3.8.-C). Ölçümde yer alan son tam nabız dalgasının pozitif pikinin hemen sonrası oklüzyon sonrası reperfüzyon sürecinin ve dolayısı ile ölçümün bitiş noktası olarak kullanıldı (şekil 3.8.-D).

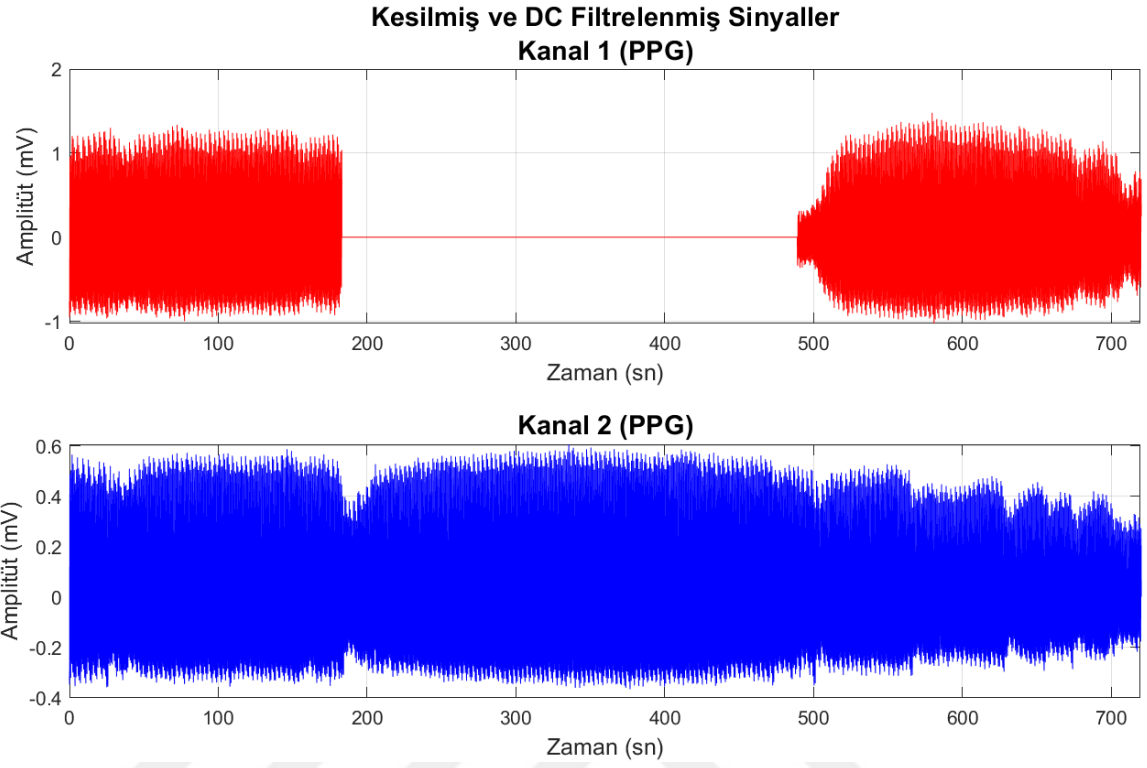
3.7.3. Aktif Kanal Referans Sinyal Analizi

Referans Sinyalinin Görüntülenmesi

Bir önceki basamakta bulunan zaman noktaları ile ham sinyalin sınırları belirlendi. Referans başlangıç noktasından önceki ve oklüzyon sonrası sinyalin bitiş noktasından sonraki kısımlar çıkarılmıştır. Daha sonra kesilen bu sinyale yazılımsal olarak bir DC filtre uygulanmıştır. PPG kayıtları alınırken cihaz tarafından da DC filtreleme yapıldığından, bu adım çoğu sinyalde büyük bir fark yaratmamaktadır. Oklüzyon sürecinde aktif kanaldan anlamlı bir sinyal toplanmadığı için sinyalin bu kısmı tüm sinyalin ortalama amplitüdüne (düzgün bir DC filtreleme yapıldıysa sıfıra yakın bir değer) eşitlenmiştir (Şekil 3.9).

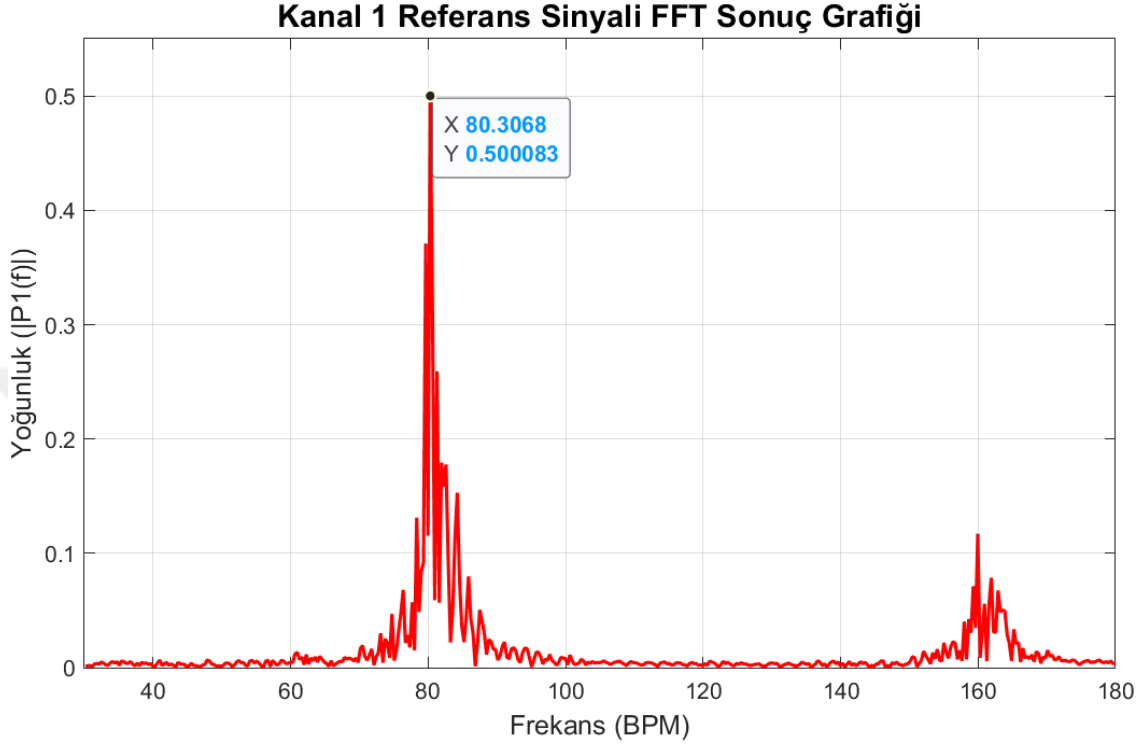


Şekil 3.9. Aktif kanala ait zaman noktaları kullanılarak kesilmiş ham sinyal ve DC filtre uygulanmış sinyal. Ayrıca kırmızı ile gösterilen sinyalde oklüzyon sürecindeki amplitüd değeri siyalin ortalamasına (düzgün bir sinyalde sıfıra eşit) eşitlenmiştir.



Şekil 3.10. İki kanala ait kesilmiş ve DC filtrenmiş PPG sinyalleri. Üst tarafta kanal 1 (aktif kanal) alt tarafta ise kanal 2'ye (kontrol kanalı) ait PPG sinyalleri görülmektedir.

Referans Sinyali FFT Analizi, Ortalama Nabız Değeri ve Pikler Arası Minimum Mesafenin Hesaplanması



Şekil 3.11. Kanal 1 referans sinyali FFT sonuç grafiği. X'eksenı atım/dk cinsinden frekansı, Y eksenı ise o frekansın toplam sinyal içindeki katkısını göstermektedir. Bu örnek için sinyale en büyük katkı yapan frekans 80,3 BPM olmuştur yani bu sinyalin genelindeki ortalama kalp ritmi 80,3 atım/dk diyebiliriz.

Analizin ilerleyen basamaklarında kullanılmak üzere referans sinyaline hızlı Fourier dönüşümü (Fast Fourier Transform-FFT) uygulandı (Şekil 3.11.). FFT grafiğindeki X eksenı fizyolojik açıdan anlamlı olması adına Hz'den (sn^{-1}) atım/dakika'ya (BPM) dönüştürülmüştür. Y eksenı ise o frekans bandının toplam sinyale olan katkısını göstermektedir. FFT sonuç eğrisindeki maksimum noktanın X eksenindeki izdüşümü ilgili sinyaldeki ortalama nabız (atım/dakika) değerini vermektedir.

FFT sinyalinden alınan ortalama nabız değeri kullanılarak, pikler arası minimum süre (sn) hesaplandı. Pikler arası minimum süre hesaplanırken şu formül kullanıldı;

$$PMS = T_{ort} * k \quad (3.1.)$$

Burada MPS, pikler arası minimum süre (sn); T_{ort} ortalama periyot değeri (sn); k ise ilgili sinyaldeki nabız değişkenliğine bağlı olarak 0,6 ile 1 arasında değişen bir katsayıdır.

Analiz sırasında k değişkeni 0,6 olarak kullanılmış, eşit sayıda negatif ve pozitif pik tespit edilememesi durumunda her bir iterasyonda 0,1 artırılarak işlemler tekrarlanmıştır. T_{ort} ise şu şekilde hesaplanmıştır;

$$T_{ort} = \frac{1}{N_{ort}/60} \quad (3.2.)$$

Burada N_{ort} FFT basamağında hesaplanan sinyaldeki ortalama kalp ritmi değeridir (dk^{-1}). Son olarak saniye cinsinden MPS, aşağıdaki formül ile veri noktası birimine çevrildi;

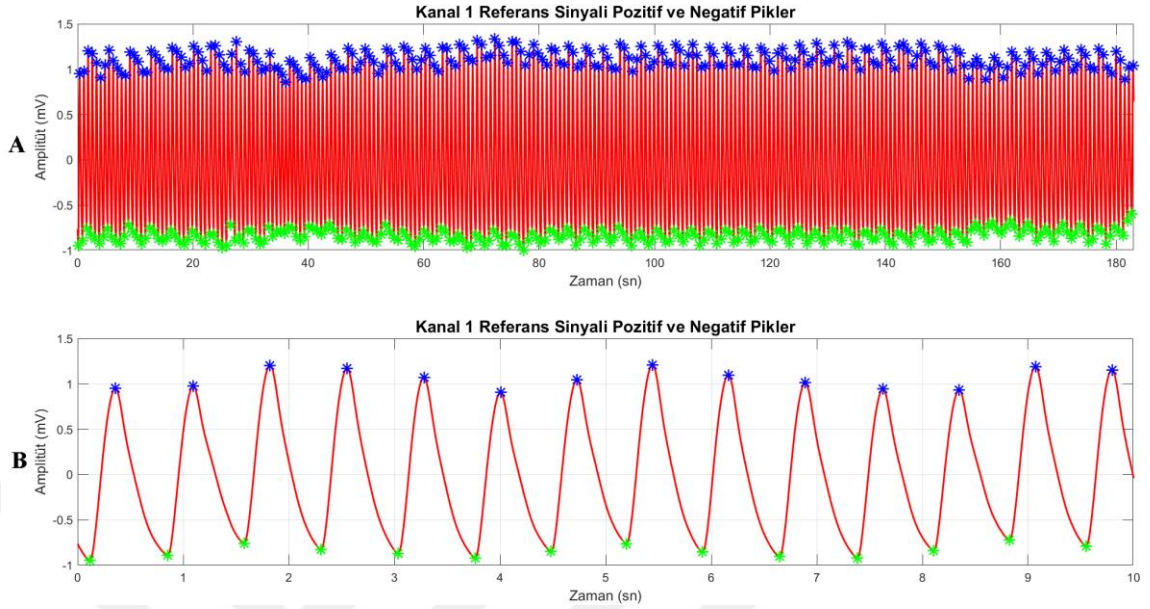
$$PMM = PMS * Fs \quad (3.3.)$$

Burada PMM, pikler arası minimum mesafe (veri noktası cinsinden); F_s ise örneklem frekansıdır (sn^{-1}).

3.7.4. Aktif Kanal Referans Sinyal Amplitüdlerinin Hesaplanması

Negatif ve Pozitif Piklerin Bulunması

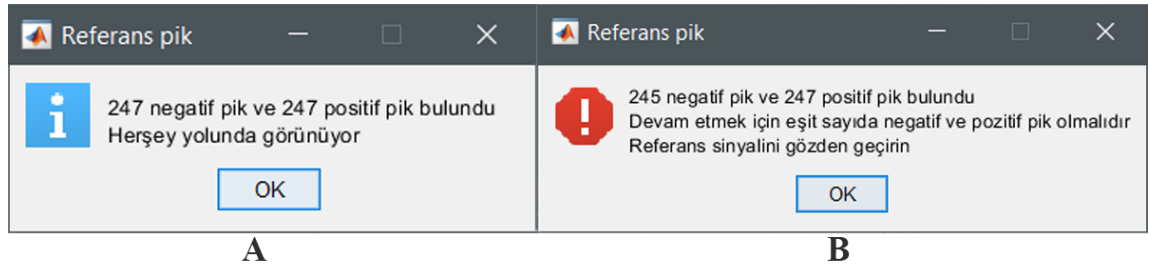
Sonraki adımda aktif kanala ait referans sinyalindeki pozitif pikler bulundu. Bu işlem için Matlab yerel fonksiyonlarından ‘findpeaks’ fonksiyonu kullanıldı. Fonksiyona girdi olarak ilgili sinyal ve bir önceki basamakta hesaplanan PMM (pikler arası minimum mesafe) değeri girildi. Çıktı olarak ise pozitif piklerin ilgili sinyal üzerindeki koordinatları alındı ve yeni bir sayı dizisine kaydedildi. Ardından referans sinyal -1 ile çarpılarak işlem tekrarlandı. Çıktı olarak toplanan koordinat değerleri -1 ile çarpılarak negatif pikler bulunmuş oldu. Aktif kanala ait referans sinyali ve tespit edilen pozitif ve negatif pik noktalar Şekil 3.12.’de gösterilmektedir. Görsel olarak inceleme yapılarak piklerin eksiksiz bir şekilde ve doğru noktalarda tespit edildiğinden emin olunmaktadır. Eğer eksik ya da yanlış bir nokta saptanmışsa bir önceki basamağa gidilerek ‘k’ sabiti değiştirilerek işlem tekrarlanmaktadır.



Şekil 3.12. Kanal 1 referans sinyali ile pozitif ve negatif pik noktalarının gösterimi. A) Kanal 1'e referans sinyalin tamamı. B) Kanal 1 referans sinyalin ilk 10 saniyelik kısmı. Görsel olarak inceleme yapılarak piklerin eksiksiz bir şekilde ve doğru noktalarda tespit edildiğinden emin olunmaktadır. Eğer eksik ya da yanlış bir nokta saptanmışsa bir önceki basamağa gidilerek 'k' sabiti değiştirilerek işlem tekrarlanmaktadır.

Amplitüdlerin Hesaplanması ve Saçılım Grafiğinde Görüntülenmesi

Tespit edilen pik noktaları kullanarak amplitüdlerin hesaplanmasına geçmeden önce tespit edilen negatif pik sayısı ile pozitif pik sayılarının aynı olup olmadığı test edildi. Eşit sayıda negatif ve pozitif pik tespit edilmişse amplitüdlerin hesaplanması adımına devam edildi. Pik sayıları eşit değil ise 1 numaralı formülü içeren basamağa gidilerek 'k' sabiti değiştirildi ve işlemler tekrarlandı.

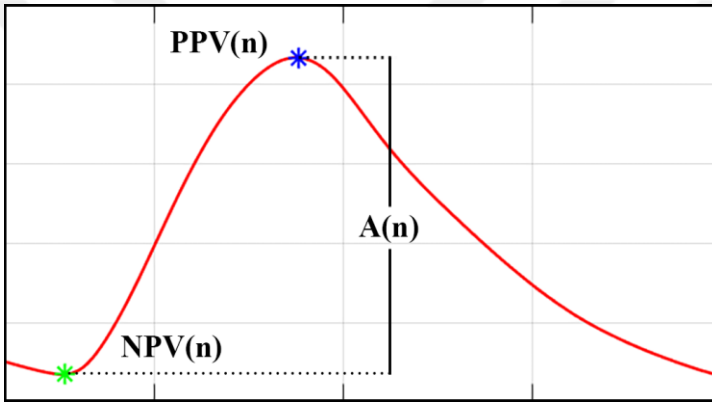


Şekil 3.13. Referans sinyalde tespit edilen pik sayılarının karşılaştırma sonucu. A) Eşit sayıda pik tespit edilmişse nabız dalgası amplitüd hesabına geçilir. B) Pik nokta sayıları eşit değilse referans sinyali gözden geçirilerek 'k' sabiti ve başlangıç noktaları değiştirilerek işlem tekrarlanır.

Ardından her bir nabız dalgası için pozitif pike ait voltaj değeri, negatif pike ait voltaj değerinden çıkartılarak amplitüd hesaplandı. Böylece referans sinyali için nabız dalgası sayısı kadar amplitüd değeri elde edildi. İşlem şu şekilde formülize edildi;

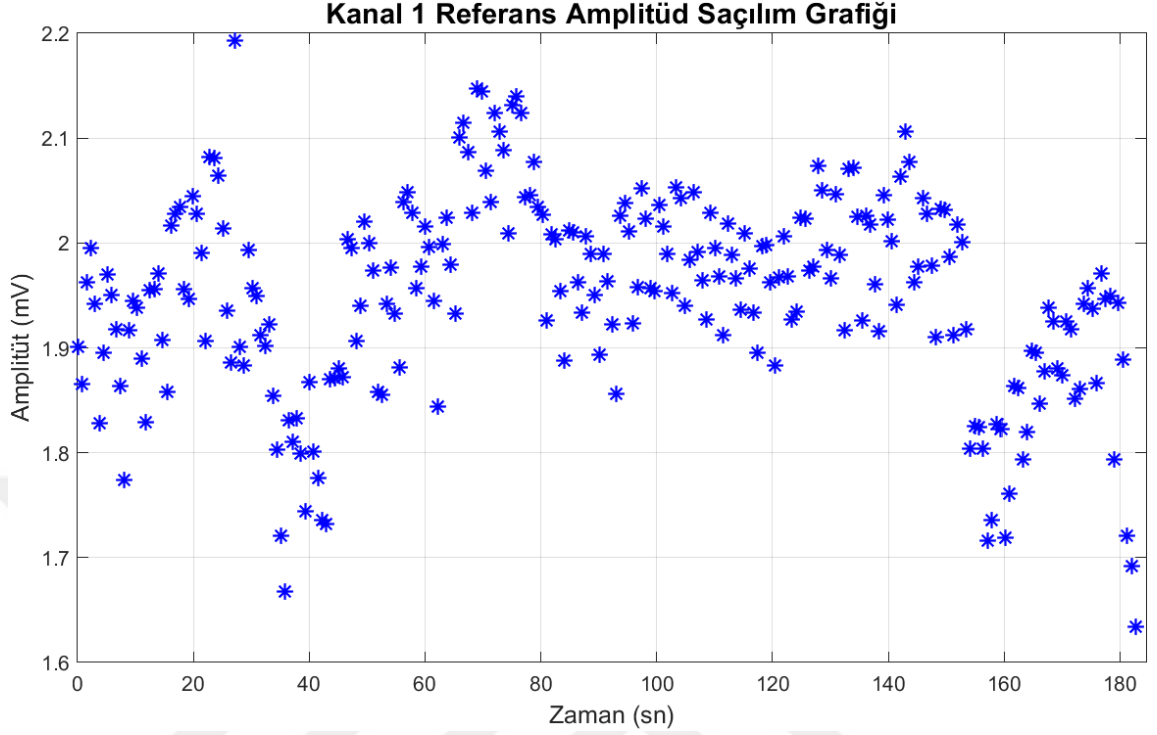
$$A(n) = PPV(n) - NPV(n) \quad (3.4.)$$

Burada $A(n)$ n'inci nabız dalgasının amplitüd değeri (milivolt); $PPV(n)$, n'inci nabız dalgasının pozitif pik voltajı (milivolt); $NPV(n)$ ise n'inci nabız dalgasının negatif pik voltaj değeridir (milivolt).



Şekil 3.14. Formül 3.4.'te sunulan nabız dalgası amplitüd hesabının gösterimi.

Şekil 3.14'te görüldüğü gibi, nabız dalgasının pozitif pik noktasında amplitüd (mV) değerinden, negatif pik noktasındaki amplitüd değerinin (mV) çıkarılması ile, ilgili nabız dalgasının amplitüdü hesaplandı. Aktif kanalın referans sinyaline ait zamana karşı hesaplanan millivolt biriminde amplitüd değerlerinin saçılım grafiği şekil 3.15'te görülmektedir.



Şekil 3.15. Kanal 1 referans sinyaline ait amplitüd saçılım grafiği. X eksenı saniye cinsinden zamanı gösterirken, Y eksenı her bir nabız dalgası için milivolt cinsinden amplitüd değerini göstermektedir.

3.7.5. Minimum Değişkenliğe Sahip Referans Parçasının Bulunması

Alınan ölçümlerde referans sinyaline ait amplitüd değerlerinin zaman içinde sabit olmadığı, kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte sürekli olarak dalgalandığı görülmüştür. FMD analizinde kullanılmak üzere en az dalgalanma gösteren 60 ardışık nabız dalgası içeren sinyal parçası tespit edilmiştir. Bunun için öncelikle tüm referans sinyaline bir değişkenlik analizi uygulanmış ve sonuçlar görselleştirilmiştir.

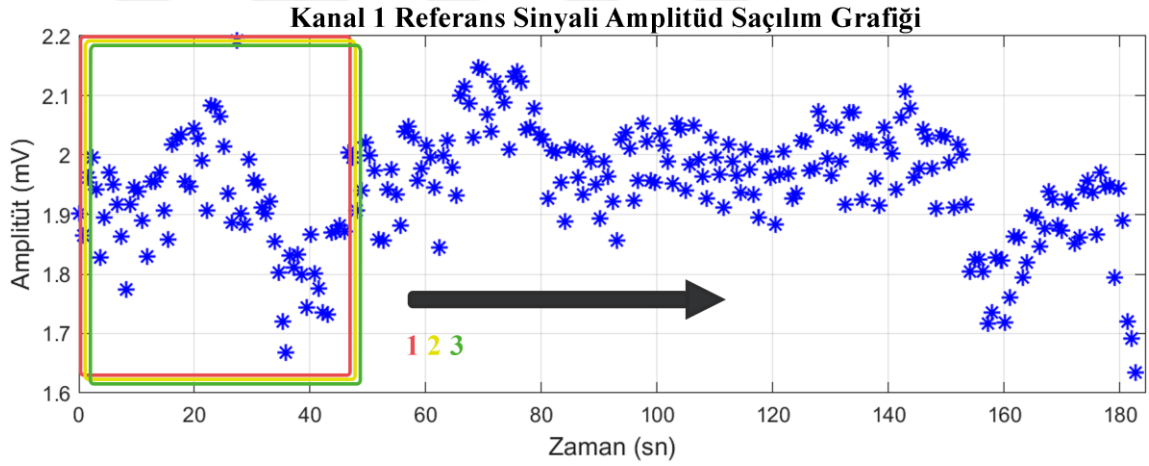
Değişkenlik Analizi

Değişkenlik analizinde ilk olarak 60 nabız dalgası genişliğinde bir analiz penceresi oluşturuldu. İlk analiz penceresi 1,2,3...-60'ıncı nabız dalgalarını içermektedir. İkinci nabız dalgası ise 2-61 arası nabız dalgalarını içermektedir. Bu şekilde 'n' tane nabız dalgası içeren bir referans sinyali için 'n-59' adet analiz penceresi oluşturuldu. Birden başlayarak 'n-59'uncuya kadar her bir analiz penceresi için değişkenlik değeri hesaplandı. Değişkenlik değeri hesaplamasında şu formül kullanıldı;

$$D(i) = S(i)/A_o(i) \quad (3.5.)$$

Burada i 1'den $n-59$ 'a kadar ilgili analiz penceresinin numarası; D , ilgili analiz penceresinin değişkenlik değeri; S , ilgili analiz penceresindeki amplitüd değerlerinin standart sapması; A_0 ise ilgili analiz penceresindeki nabız dalgalarının ortalama amplitüd değeridir. Formülde S ve A_0 terimlerinin birimi milivolt olduğundan, değişkenlik değeri D birimsizdir.

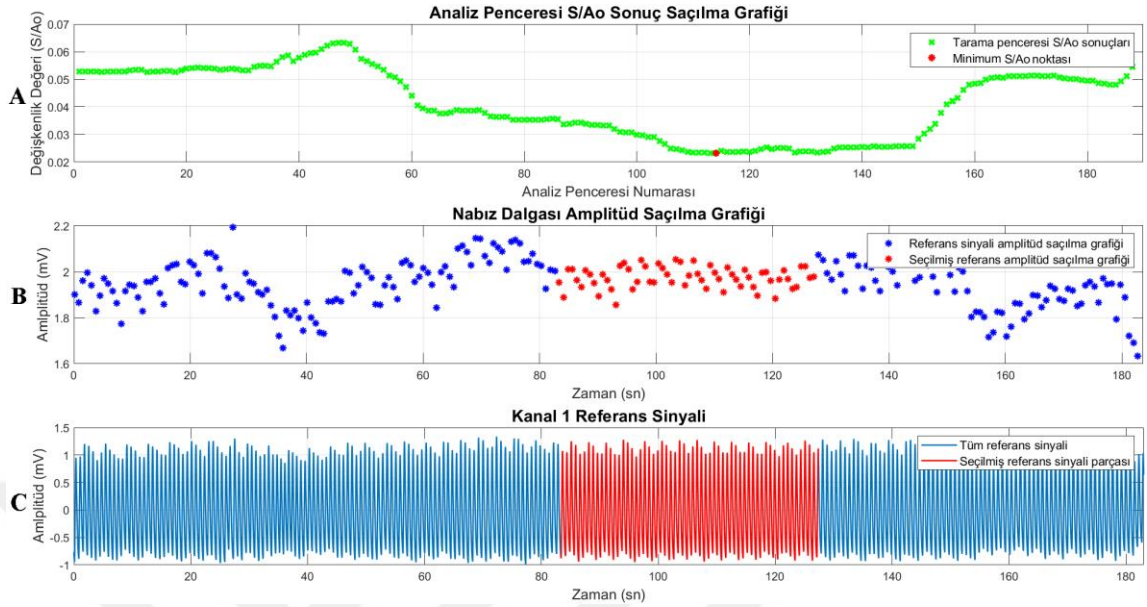
Şekil 3.16.'da değişkenlik analiz penceresinin çalışma prensibi görülmektedir. Kırmızı işaretli ve 1 numaralı analiz penceresi 1-60 arasındaki nabız dalgaları için yukarıdaki formülü kullanarak bir değişkenlik değeri hesaplar ve ardından pencere bir sonraki adıma geçer. Böylece baştan sona tüm sinyal 60 nabız dalgası içeren kısımlar şeklinde analiz edildi.



Şekil 3.16. Değişkenlik analiz penceresinin çalışma prensibinin gösterimi.

Minimum Değişkenliğe Sahip Kısımın Bulunması

Değişkenlik analizi sonuçları Şekil 3.17'de sunulmuştur. Sonuçlarda tüm ardışık 60 nabız dalgası içeren referans sinyali parçalarının değişkenlik değerleri görülmektedir. Bu grafikten en düşük değişkenlik değerine sahip referans sinyali parçası Matlab fonksiyonları yardımı ile otomatik olarak tespit edilmiş ve analizin ilerleyen basamaklarında kullanılmak üzere kaydedilmiştir.



Şekil 3.17. Kanal 1 referans sinyal analizi sonuç grafiği. A) Tarama pencerelerinin sonuçları. B) Kanal 1'e ait referans sinyali nabız dalga amplitüdleri. C) Kanal 1 referans sinyali.

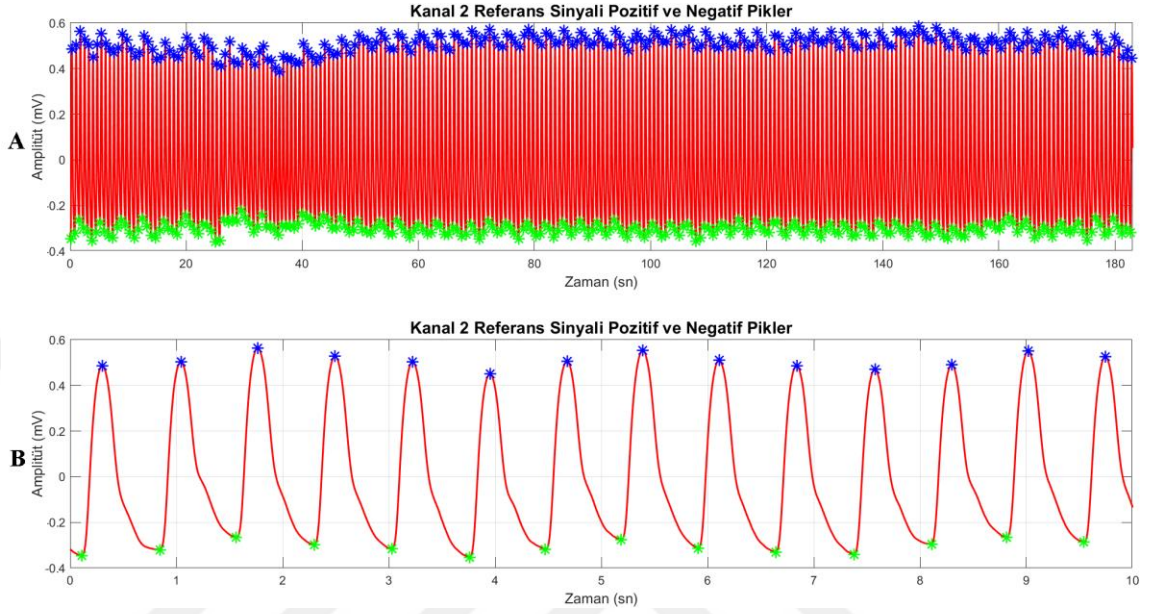
Şekil 3.17.-A'da, X eksenini ilgili tarama penceresinin numarası iken, Y eksenini o tarama penceresinde hesaplanan değişkenlik (S/Ao) değeridir. Kırmızı ile gösterilen 114 numaralı analiz penceresinin yaklaşık 0,023 ile en düşük değişkenlik değerine sahip olduğu görülmektedir. Şekil 3.17.-B'de, kanal 1'e ait referans sinyali nabız dalga amplitüdleri gösterilmektedir. Bir önceki grafikte tespit edilen minimum değişkenliğe sahip tarama penceresini içeren nabız dalgalarına ait amplitüd değerleri kırmızı renk ile gösterilmiştir. Şekil 3.18.-C'de ise kanal 1 referans sinyali gösterilmektedir. En düşük değişkenliğe sahip kısım kırmızı renk ile gösterilmiştir. En az değişkenlik değerine sahip bu ardışık 60 nabız dalgası içeren referans sinyali parçası 'seçilmiş referans sinyali' olarak isimlendirilmiştir.

3.7.6. Kontrol Kanalı Referans Analizi

Negatif ve Pozitif Piklerin Bulunması

Kanal 1 referans sinyali ile hesaplanan PMM değeri ve benzer Matlab fonksiyonları kullanılarak ikinci kanala (kontrol kanalı) ait referans sinyalinin pozitif ve negatif pikleri bulundu. İkinci kanala ait PPG sinyali ile tespit edilen pozitif ve negatif pik noktaları Şekil 3.18'de sunulmuştur. Görsel olarak inceleme yapılarak piklerin eksiksiz bir şekilde ve doğru noktalarda tespit edildiğinden emin olunmaktadır. Eğer eksik ya da yanlış bir nokta

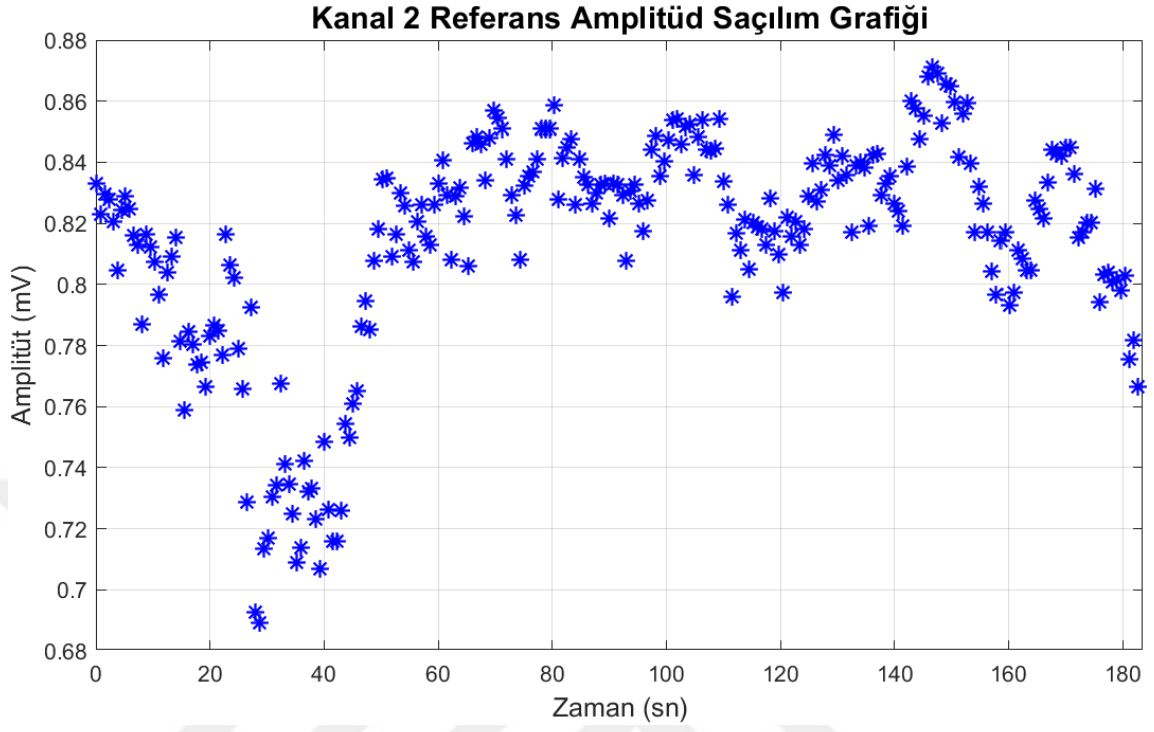
saptanmışsa bir önceki basamağa gidilerek 'k' sabiti değiştirilerek işlem tekrarlanmaktadır.



Şekil 3.18. Kanal 2 referans sinyali ile pozitif ve negatif pik noktalarının gösterimi. A) Tüm referans sinyali. B) Referans sinyalin ilk 10 saniyelik kısmı.

Amplitüdlerin Hesaplanması ve Saçılım Grafiğinde Gösterilmesi

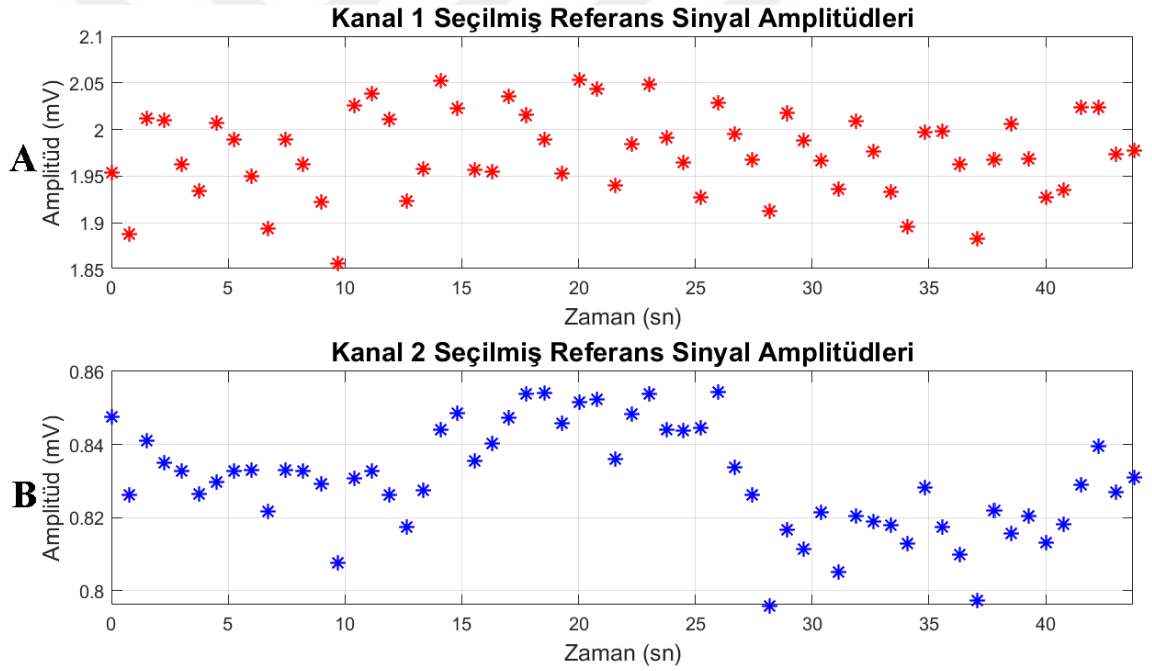
Kanal 2 referans sinyalinde tespit edilen pik noktaları ve Eş. (3.4) kullanılarak nabız dalgaları amplitüdları hesaplandı ve görselleştirildi. İkinci kanala ait referans sinyali nabız dalgası amplitüd değerleri Şekil 3.19’da sunulmuştur.



Şekil 3.19. Kanal 2'ye ait referans sinyali nabız dalgası amplitüd değerlerinin saçılım grafiği. X eksenini saniye cinsinden zamanı gösterirken, Y eksenini milivolt cinsinden nabız dalgası amplitüd değerini göstermektedir.

Aktif Kanal ile Senkron Seçilmiş Referans Sinyali Amplitüd Saçılım Grafiğinin Görüntülenmesi

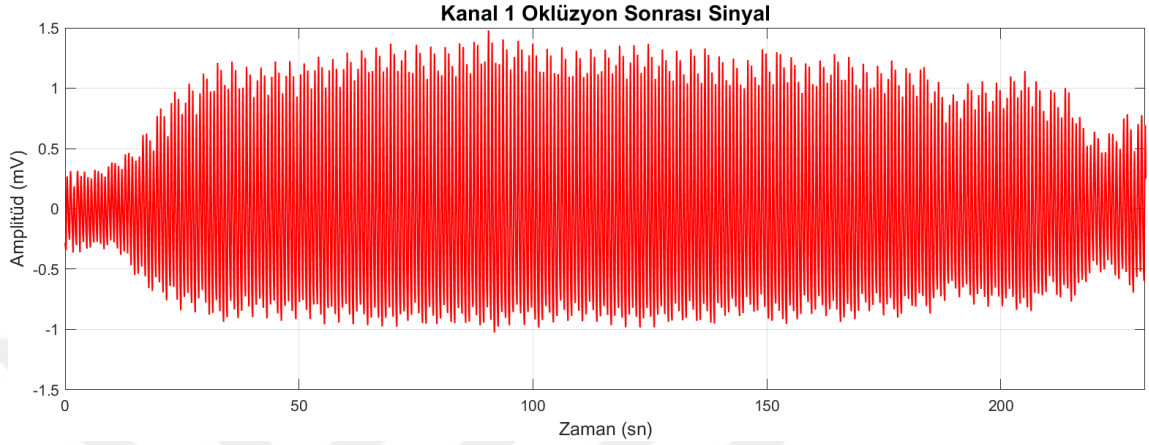
Birinci ve ikinci kanal seçilmiş referans sinyali parçalarına ait nabız dalgası amplitüd değerleri Şekil 3.20’de eş zamanlı olarak gösterilmektedir. Amplitüd değerleri farklı olsa da genel benzer salınımlar gösterdiği görülmektedir. Bu amplitüd değerleri oklüzyon sonrası sinyal amplitüdlerini düzeltme basamağında kullanılmak üzere kaydedildi. Her bir grafik ardışık 60 nabız dalgası amplitüdü içermektedir. X eksenleri saniye cinsinden zamanı gösterirken, Y eksenleri milivolt cinsinden amplitüd değerlerini göstermektedir. Her iki koldan eş zamanlı alınan sinyal amplitüdü birebir aynı olmamakla birlikte, benzer bir trende sahiptir.



Şekil 3.20. Kanal 1 ve 2’ye ait senkron seçilmiş referans sinyali amplitüdüleri. A) kanal 1’e ait amplitüdüler. B) kanal 2’ye ait amplitüdüler.

3.7.7. Aktif Kanal Oklüzyon Sonrası Sinyal Analizi

Sinyalin Görüntülenmesi

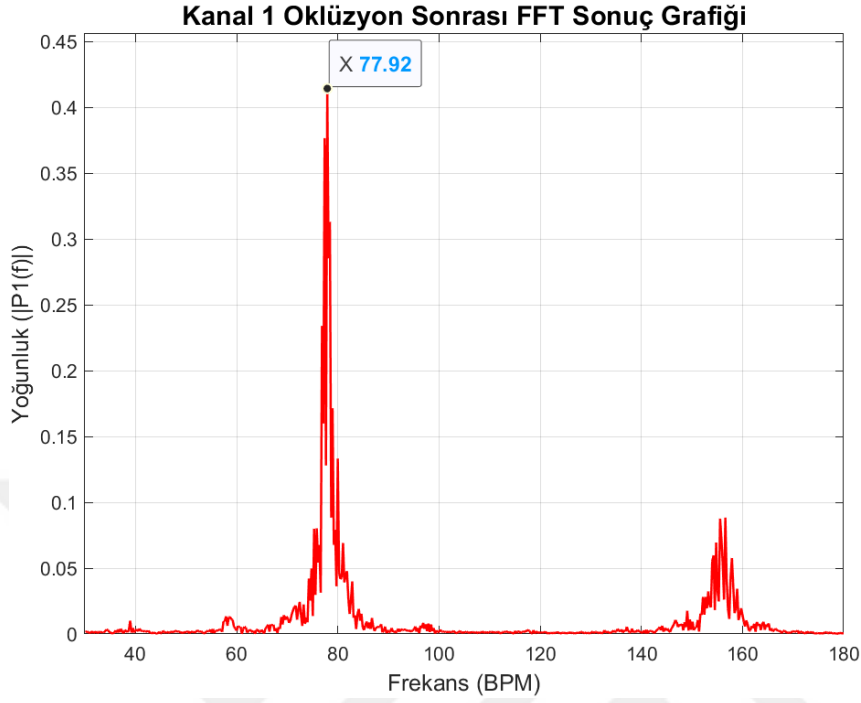


Şekil 3.21. Kanal 1 oklüzyon sonrası PPG sinyali. X eksenini saniye cinsinden zamanı gösterirken, Y eksenini milivolt cinsinden amplitüd değerlerini göstermektedir.

Aktif kanal oklüzyon sonrası sinyal örneği Şekil 3.21.'de sunulmuştur. Grafikte X eksenini oklüzyonun sonlandırıldığı andan başlayarak saniye cinsinden zamanı göstermektedir. Oklüzyon sonrası sinyal görsel olarak değerlendirildiğinde amplitüd değerlerinin ilk 90 saniyeye kadar büyüdüğü ve ardından yavaş bir şekilde küçüldüğü görülmektedir.

FFT Analizi, Ortalama Nabız Değeri ve Pikler Arası Minimum Mesafenin Hesaplanması

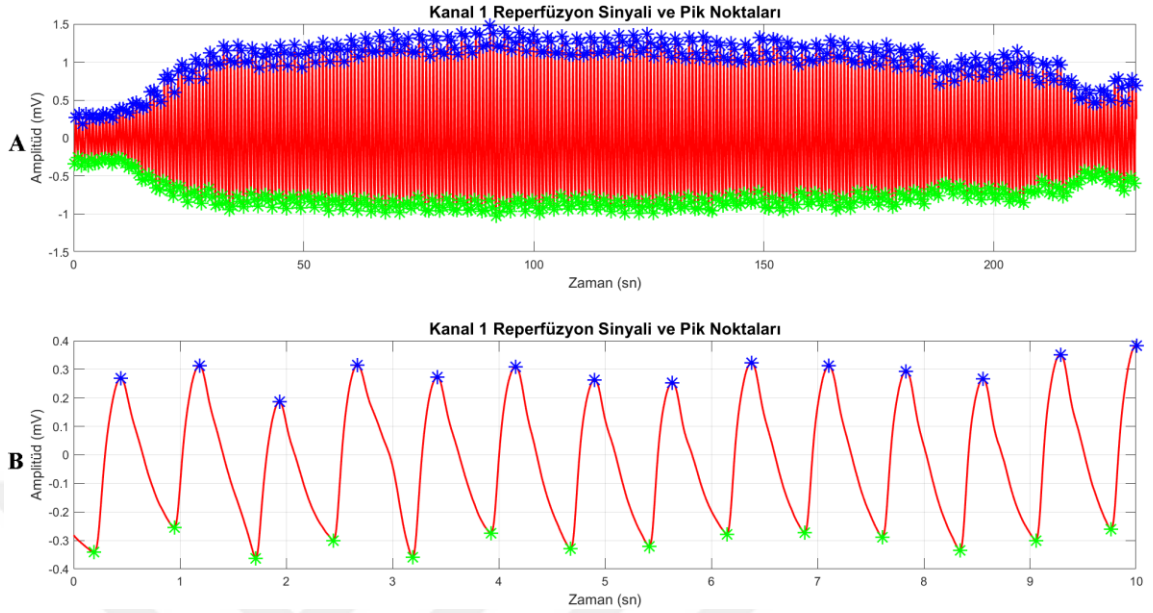
Nabız dalgalarının amplitüdlerini hesaplayabilmek için, referans sinyalinde olduğu gibi ilk olarak sinyale FFT uygulayıp, ana frekans değeri ve PMM değeri hesaplanmıştır. Fizyolojik olarak daha anlamlı olması açısından FFT sonuç grafiğinde X eksenini frekans (Hz) yerine frekans (BPM – dakika başına atım) şeklinde oluşturulmuştur. Kanal 1 oklüzyon sonrası sinyale ait FFT sonuç grafiği Şekil 3.22'de sunulmuştur.



Şekil 3.22. Kanal 1 oklüzyon sonrası sinyale ait FFT analiz sonuç grafiği. X ekseninde nabız değeri (BPM ya da atım/dk) gösterilirken, Y ekseninde ilgili nabız değerinin toplam sinyaldeki yoğunluğu gösterilmektedir.

Pik Noktalarının Bulunması ve Amplitüd Değerlerinin Hesaplanması

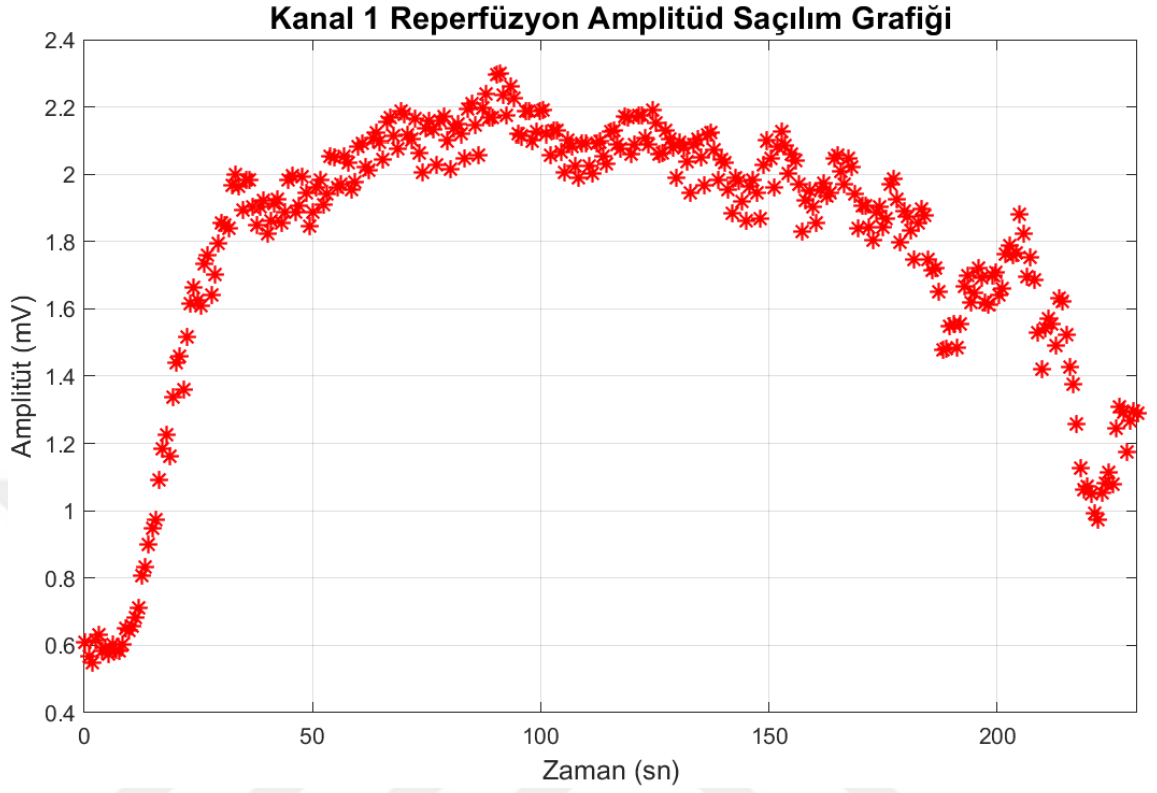
Bir önceki basamakta hesaplanan ana frekans değeri ve 3.1, 3.2 ve 3.3 numaraları formüller ile PMM değeri hesaplandı. Daha sonra yerel Matlab fonksiyonlarından 'findpeaks' fonksiyonu ile sinyaldeki negatif ve pozitif pik noktaları bulundu. Aktif kanala ait oklüzyon sonrası sinyal ile negatif ve pozitif pik noktaları Şekil 3.23'te sunulmuştur.



Şekil 3.23. Kanal 1 oklüzyon sonrası sinyal ve pik noktalarının beraber gösterimi. A) Oklüzyon sonrası sinyalin tamamı. B) Oklüzyon sonrası sinyalin ilk 10 saniyelik kısmı.

Amplitüdlerin Hesaplanması ve Saçılım Grafiğinde Görüntülenmesi

Referans sinyalinde olduğu gibi Eş. (3.4) kullanılarak oklüzyon sonrası sinyal için nabız dalgası amplitüdları hesaplandı. Şekil 3.24.'te kanal 1 oklüzyon sonrası sinyal nabız dalgası amplitüdları gösterilmektedir. Amplitüd değerlerinin oklüzyonun sonlandırılmasının ardından hızlı bir şekilde büyüdüğü ve küçük salınımlar göstererek küçüldüğü görülmektedir. X eksenı sinyal cinsinden ilgili nabız dalgasının oklüzyon sonrasındaki zamanını temsil ederken, Y eksenı ilgili nabız dalgasının milivolt cinsinden amplitüd değerini göstermektedir. Oklüzyonun ardından amplitüd değerlerinin hızlı bir şekilde artış gösterdiği, ardından küçük salınımlar göstererek azalmaya başladığı görülmektedir.

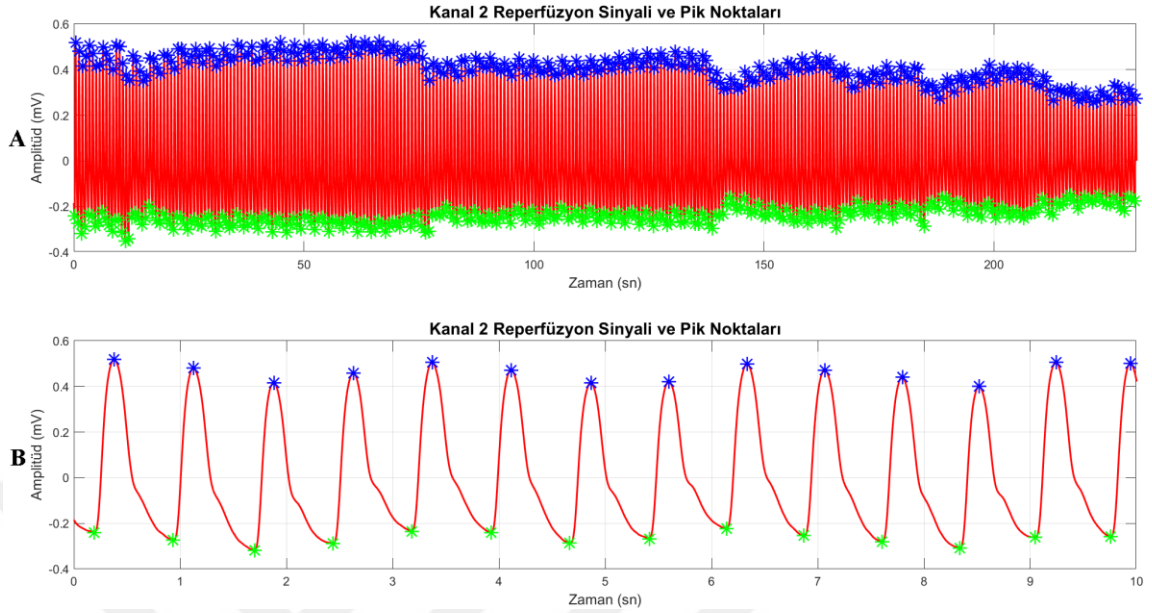


Şekil 3.24. Kanal 1 oklüzyon sonrası nabız dalgası amplitüdüleri saçılım grafiği.

3.7.8. Kontrol Kanalı Oklüzyon Sonrası Sinyal Analizi

Negatif ve Pozitif Piklerin Bulunması

Sağ koldan alınan PPG sinyaline (kontrol), aktif koldan alınan sinyale uygulanan işlemler uygulanarak oklüzyon sonrası sinyal görüntülendi ve ardından pik noktalar tespit edildi. Pik noktaların tespitinde sol kol PPG sinyali oklüzyon sonrası dönem için hesaplanan İPD değeri kullanıldı. Şekil 3.25.'te sağ kol oklüzyon sonrası PPG sinyali ile negatif ve pozitif noktaları gösterilmektedir.



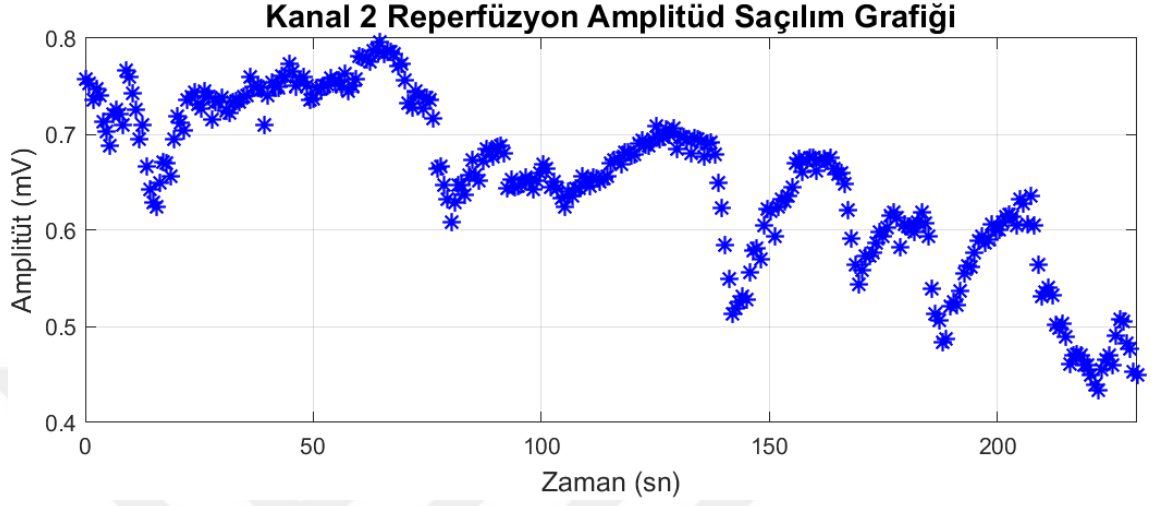
Şekil 3.25. İkinci kanal oklüzyon sonrası PPG sinyali ve pik noktalarının beraber gösterimi. Üst panelde sinyal ve pik noktaların tamamı gösterilirken, alt panelde sinyalin oklüzyonun hemen ardından alınan ilk on saniyelik kısmı gösterilmektedir. X eksenı saniye cinsinden zamanı gösterirken, Y eksenı milivolt cinsinden amplitüdü göstermektedir.

Amplitüdlerin Hesaplanması ve Saçılım Grafiğinde Görüntülenmesi

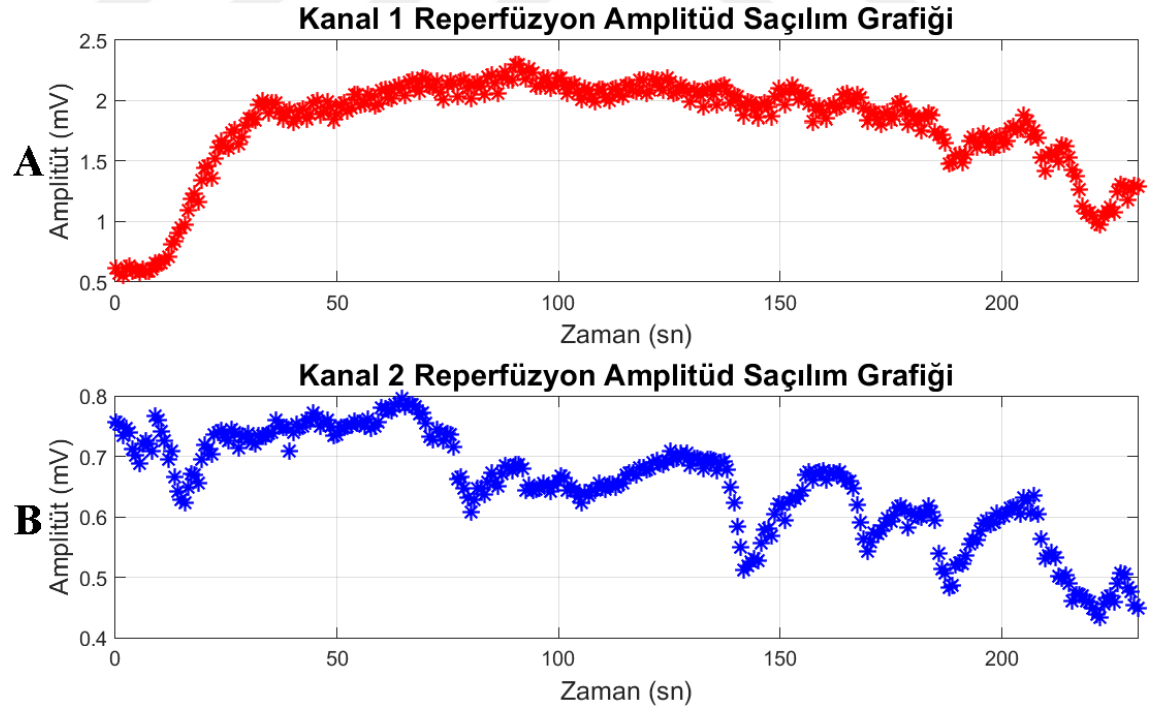
Eş. (3.4) kullanılarak ilgili sinyaldeki nabız dalgası amplitüdüleri hesaplandı. Bu amplitüdlerin saçılım grafiği şeklindeki gösterimi Şekil 3.26.'da sunulmuştur. Grafikte X eksenı saniye cinsinden zamanı temsil ederken, Y eksenı milivolt cinsinden amplitüd değerlerini göstermektedir. Şekilde nabız dalgası amplitüd değerlerinin referans (oklüzyon öncesi) sinyal amplitüdüleri seviyesinde başladığı fakat giderek küçüldüğü görülmektedir. Bu durumun muhtemel sebebi oklüzyonun uygulandığı kolda NO aracılı lokal dilatasyon cevabının bir yandan da sistemik olarak vazokonstriktör ajanların salgılanmasına sebep yol açmasıdır.

Şekil 3.27'de sağ ve sol kola ait oklüzyon sonrası nabız dalgası amplitüd saçılım grafikleri eş zamanlı olacak şekilde gösterilmiştir. Yaklaşık ilk 90 saniye kadar tamamen farklı trendlere sahip olan sinyallerin, daha sonrasında benzer trendlere sahip olduğu görülmektedir. Grafiklerin X eksenlerinde saniye cinsinden zaman senkron bir şekilde ilerlerken, milivolt cinsinden amplitüd değerlerini gösteren Y eksenlerinde alt ve üst sınırlar ile çözünürlük (mV / Div) farklıdır. Y eksenlerine bakıldığında kanal 2'deki amplitüd değerlerinin yaklaşık 0,4 mV'luk bir aralıkta seyrettiği görülürken, kanal 1'deki

amplitüd değerlerinin yaklaşık 2 mV'luk bir aralıkta değişkenlik gösterdiği görülmektedir.



Şekil 3.26. İkinci kanal oklüzyon sonrası dönemdeki nabız dalgası amplitüdüleri saçılım grafiği.



Şekil 3.27. Kanal 1 ve 2'ye ait oklüzyon sonrası nabız dalgası amplitüd saçılım grafiklerinin beraber gösterimi. A) Kanal 1'e ait amplitüd grafiği. B) Kanal 2'ye ait amplitüd grafiği.

3.7.9. Düzeltme Matrisinin Oluşturulması

Kontrol Kanalı Oklüzyon Sonrası ve Referans Sinyali Kullanılarak Düzeltme Matrisinin Hesaplanması

Oklüzyon sonrası dönemde yalnızca reperfüzyon sırasında artan kan akımı üzerinden salgılanan NO aracılı dilatasyonu ölçmek, yani sistemik vazoaaktif ajanların etkilerini bertaraf etmek için sol koldan alınan PPG amplitüdləri düzeltildi. Düzeltme için oklüzyon uygulanmayan, kontrol tarafı olan sağ koldan alınan PPG sinyali referans olarak kullanıldı. Bunun için önceden geliştirilmiş bir düzeltme metodu olan sürekli düzeltme (continuous correction) yöntemi kullanıldı (Buyukaksu ve ark., 2021).

Bu yöntemde ilk olarak sağ el PPG sinyalindeki nabız dalgası amplitüdlerini kullanarak bir düzeltme matrisi oluşturuldu. Düzeltme matrisi oluşturulurken şu formül kullanıldı:

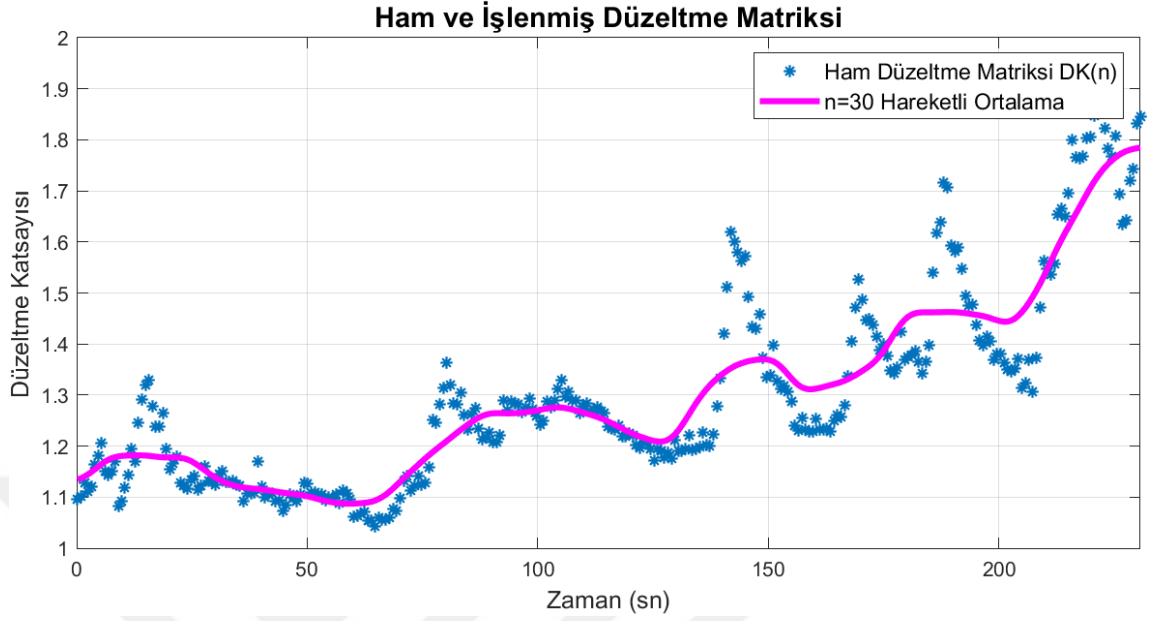
$$DK(n) = 1 - \frac{A(n) - A_0}{A(n)} \quad (3.6)$$

Burada $DK(n)$ ‘n’ adet düzeltme katsayısı içeren düzeltme matrisi, $A(n)$ ikinci kanal oklüzyon sonrası amplitüd serisi ve A_0 ise ikinci kanal referans sinyali ortalama amplitüd değeridir.

Düzeltme Matrisine Hareketli Ortalama Filtresi Uygulanması ve Sonucun Görüntülenmesi

Düzeltme matrisi oluşturulduktan sonra amplitüd değerlerindeki hareket vb. kaynaklı artefaktların bozucu etkilerini önlemek için $DK(n)$ matrisine, 30 alt küme boyutuna sahip bir hareketli ortalama filtresi uygulandı. Şekil 3.28’de $DK(n)$ matrisinin ham ve hareketli ortalama filtresi uygulandıktan sonraki hali gösterilmektedir.

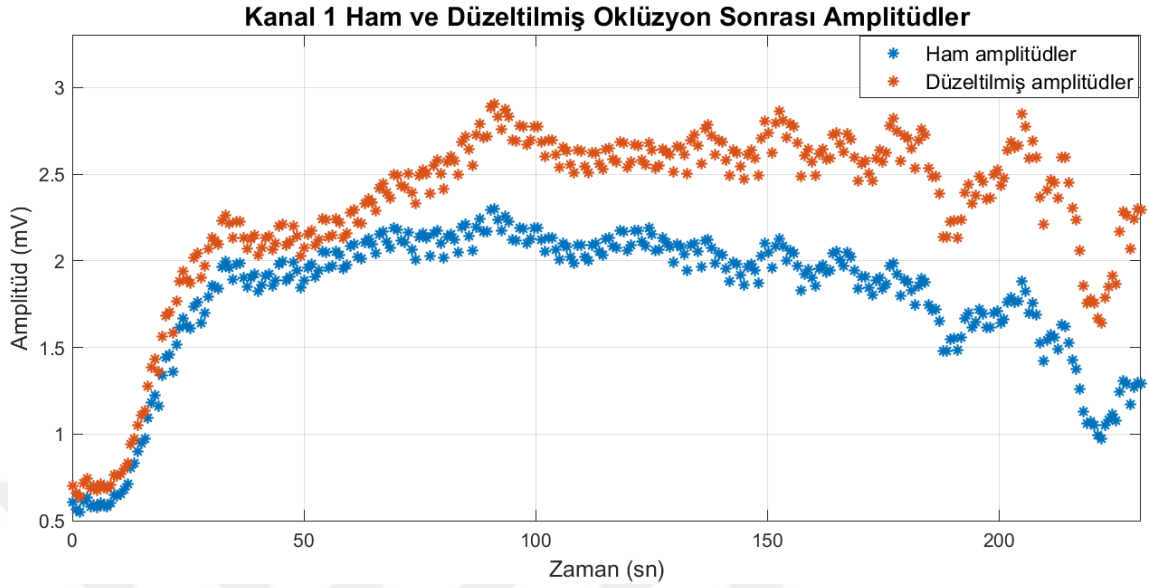
DK içindeki 1’ büyük katsayılar sistemik bir vazokonstriksiyon varlığını, yani sol elden alınan nabız dalgası amplitüdünün gerçek değerinin ölçülenden daha yüksek olduğunu gösterir. Sıfır ile bir arasındaki katsayılar ise referans koşullara göre sistemik bir vazodilatasyon varlığını, yani sol elden alınan nabız dalgası amplitüdünün gerçek değerinin ölçülen değerden daha düşük olduğu anlamına gelir.



Şekil 3.28. Düzeltme matrisinin ham ve hareketli ortalama ile filtrelenmiş hali. X ekseninde oklüzyon sonrası periyodu içeren zaman (sn) gösterilirken, Y ekseninde ilgili zamandaki nabız dalgası için düzeltme katsayısı gösterilmektedir.

3.7.10. Aktif Kanal Oklüzyon Sonrası Amplitüdlerin Düzeltilmesi

Düzeltme matrisi elde edildikten sonra aktif kanal oklüzyon sonrası amplitüd serisi, bu matris ile düzeltildi. Düzeltme işleminde her bir amplitüd değeri, düzeltme matrisindeki ilgili katsayı ile çarpıldı. Böylece sistemik vazoregülasyon etkisi ortadan kaldırılmış oldu. Yukarıda gösterilen ham aktif kanal amplitüd serisi ve düzeltilmiş hali Şekil 3.29’da senkronize şekilde sunulmuştur.



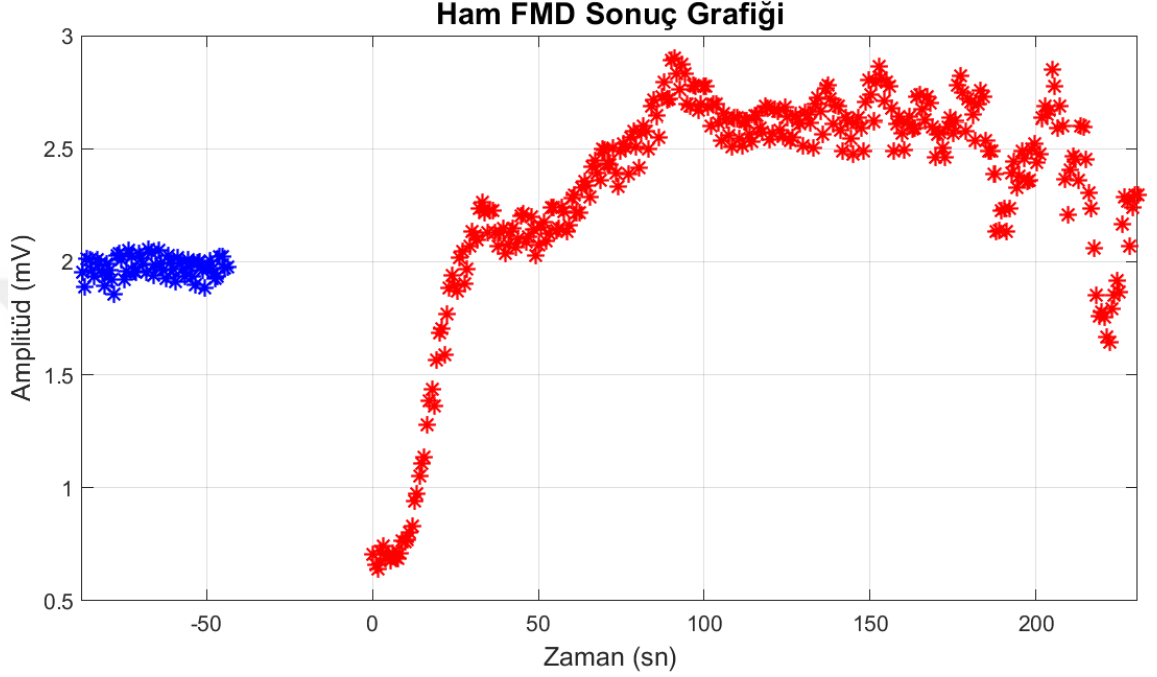
Şekil 3.29. Kanal 1 oklüzyon sonrası döneme ait ham ve düzeltilmiş amplitüd saçılım grafiği. Düzeltme matrisinin tümü 1'den büyük olduğundan, düzeltilmiş amplitüdlerin tümü de ham amplitüdlere büyüktür. Bu durum kişinin oklüzyon sonrası dönemin tümünde referans duruma göre sistemik olarak vazokonstriktif etki altında olduğunu göstermektedir. Ayrıca şekildeki örnekte düzeltme işlemi maksimum amplitüd değerini değiştirirken, maksimum amplitüdün zamanını değiştirmemiştir.

3.7.11. PPG-FMD Sonuçlarının Hesaplanması ve Görüntülenmesi

Ham PPG-FMD Sonuç Grafiğinin Görüntülenmesi

İlgili örneğe ait ham PPG-FMD sonuç grafiği Şekil 3.30'da sunulmuştur. X eksenin birimi saniye olup, oklüzyonun sonlandırıldığı an '0' olarak kabul edilmiştir. Y ekseninde ilgili andaki nabız dalgası amplitüdü milivolt cinsinden verilmiştir. Sol tarafta mavi işaretli noktalar aktif kanal seçilmiş referans sinyali parçasına ait ölçüm noktaları iken, 0'ıncı saniyeden itibaren başlayan kırmızı noktalar ise aktif kanal oklüzyon sonrası döneme ait nabız dalgası amplitüd değerleridir. Referans sinyali sırasında amplitüdün genel olarak çok değişmediği, 2 mV civarında seyrettiği görülmektedir. Öte yandan oklüzyonun sonlandırılması ile birlikte nabız dalgası amplitüdlere referans duruma göre oldukça küçük seviyelerde başlayıp, hızla yükselmeye başlamış ve referans ortalamasını geçmiştir. Yaklaşık 90'ıncı saniyede maksimum seviyeye ulaşan amplitüd değerleri, ölçümün sonlarında, 225'inci saniye civarlarında referans seviyelerine dönmüştür.

Bu grafik şekil olarak nabız dalgası amplitüd değişimi hakkında bilgi sunsa da normalize edilmediği için kişilere ait sonuçların karşılaştırılmasına izin vermez. Bunun için amplitüd değerlerinin referans ortalamasına göre normalize edilmesi gerekmektedir.



Şekil 3.30. Örnekteki ölçüme ait ham PPG-FMD sonuç grafiği.

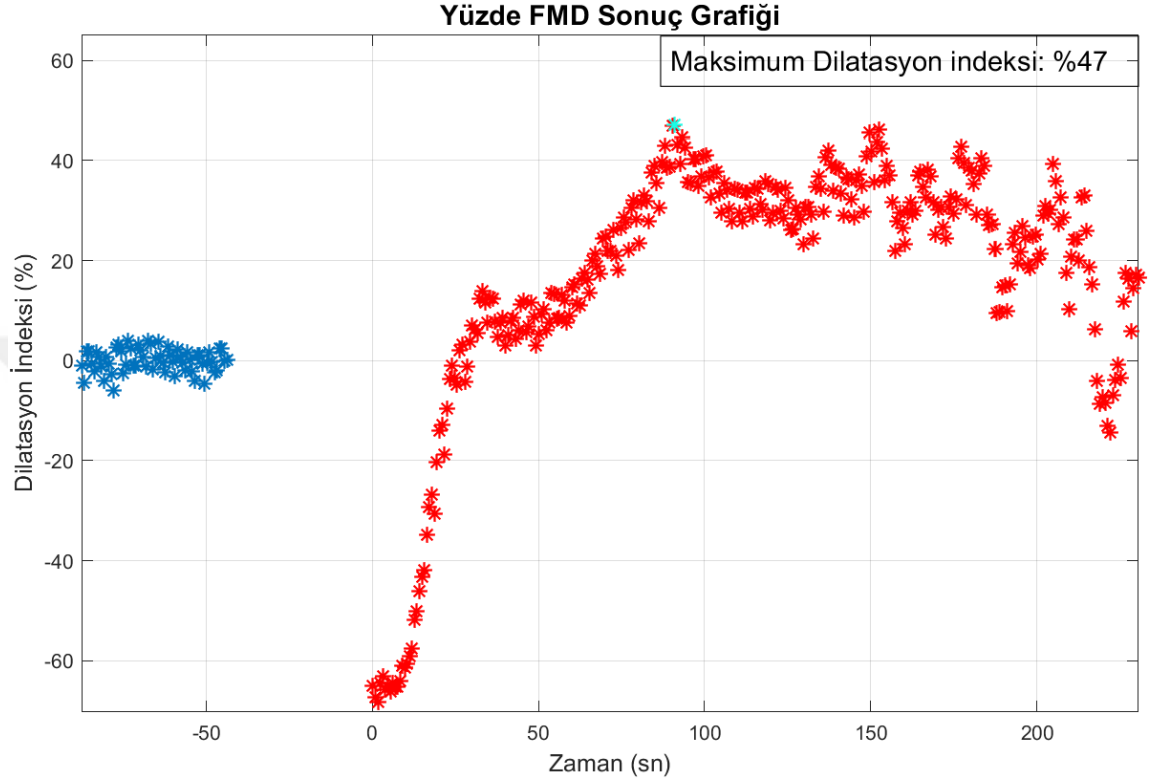
Amplitüd Değerlerinin Referans Ortalama Amplitüd Değerine Göre Yüzde Değere Çevrilmesi

PPG-FMD sonuçlarının üzerinde ölçüm alınan kişinin fizyolojisinden bağımsız şekilde değerlendirilebilmesi için referans sinyalindeki ortalama genlik değerine bağlı olarak amplitüd değerlerindeki yüzde değişim hesaplandı. Bu işlemde amplitüd değerleri referans kısmının ortalama amplitüdü sıfıra eşit olacak şekilde güncellendi. Böylece sonuçlardaki her bir amplitüd değeri, referans duruma göre % cinsinden değişim birimine aşağıdaki formül ile dönüştürüldü.

$$N(n) = \frac{A(n) - A_{ref}}{A_{ref}} \times 100 \quad (3.7)$$

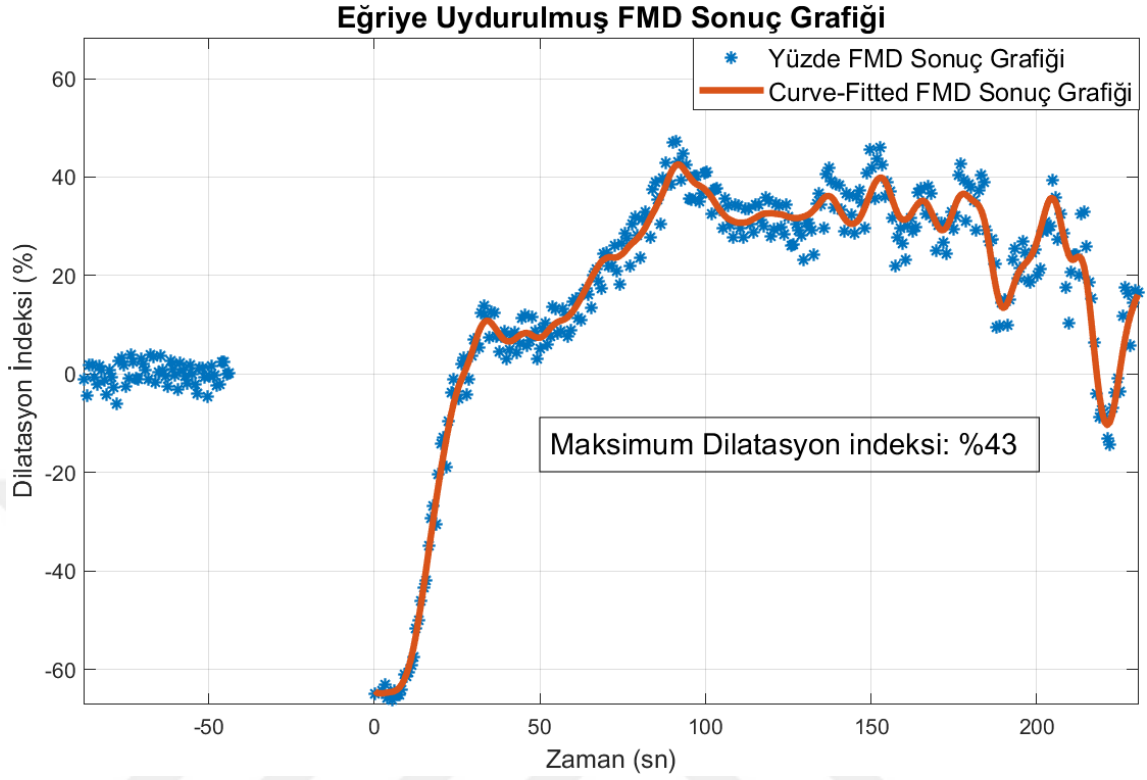
Burada $N(n)$ yüzde cinsinden n adet nabız dalgası içeren amplitüd serisi, $A(n)$ ham amplitüd serisi, A_{ref} ise kanal 1 seçilmiş referans parçasının ortalama nabız dalgası

amplitüd değeridir. Şekil 3.30’da sunulmuş ham PPG-FMD sonuçlarının, Eş. (3.7.) kullanılarak güncellenmiş hali Şekil 3.31’de sunulmuştur.



Şekil 3.31. Yüzde PPG-FMD sonuç grafiği örneği. X eksenini saniye cinsinden zamanı temsil ederken, Y eksenini referansa göre % cinsinden değişim miktarını göstermektedir. Örnekte maksimum dilatasyon cevabının referans ortalamasına göre %47 olduğu görülmektedir.

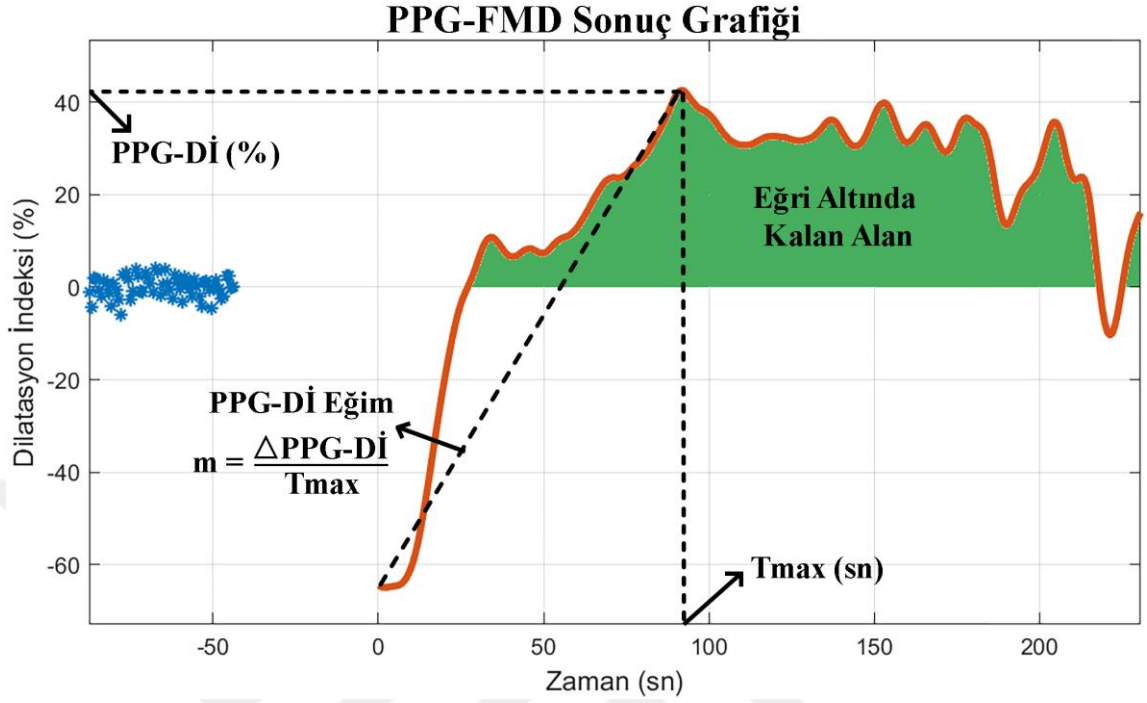
Daha sonra sonuç grafiğinde yalnızca maksimum dilatasyon cevabını kullanmak yerine daha ileri analizler yapabilmek için saçılım grafiği bir eğriye uyduruldu. Bu aşamada Matlab’ın yerel fonksiyonlarından ‘smooth’ fonksiyonu kullanıldı. Şekil 3.32’de normalize PPG-FMD sonuçları ve eğriye uydurulmuş hali beraber gösterilmektedir. Sonuç grafiğini eğriye uydurma işlemi ayrıca amplitüd değerlerindeki hareket kaynaklı tekil anormal değerlerin bozucu etkisi ortadan kaldırılmaktadır.



Şekil 3.32. Yüzde PPG-FMD sonuç grafiği ve oklüzyon sonrası sonuçların ‘smooth’ fonksiyonu ile bir eğriye uydurulmuş hali.

PPG-FMD Sonuç Grafiğinde Hesaplanan Diğer Parametreler

PPG-FMD sonuç grafiği eğriye uydurulduktan sonra ilgili grafik üzerinden maksimum dilatasyon cevabının görüldüğü nokta tespit edildi. Bu noktanın Y eksenindeki izdüşümü PPG-Dİ (%), X eksenindeki izdüşümü ise Tmax (maksimum dilatasyon zamanı (sn)) şeklinde kaydedildi. Ardından sonuç eğrisinin Y ekseninde sıfırın üstünde seyrettiği kısımlarının eğri altında kalan alanı (EAA) hesaplandı ve kaydedildi. Oklüzyon sonrası sinyalin başlangıç noktasından, maksimum dilatasyon cevabının görüldüğü noktaya kadarki ortalama eğim hesaplandı ve ‘PPG-Dİ Eğim’ adı ile kaydedildi. PPG-FMD sonuç grafiğinde hesaplanan ve analize dahil edilen parametreler Şekil 3.33’te görsel olarak sunulmuştur.



Şekil 3.33. PPG-FMD sonuç grafiği ve bu grafikten hesaplanan parametrelerin görsel anlatımı. X eksenini saniye cinsinden zamanı temsil ederken, Y eksenini ‘%’ cinsinden dilatasyon indeksini temsil etmektedir. PPG-Dİ: fotopletismografi dilatasyon indeksi (maksimum dilatasyon cevabı); PPG-Dİ Eğim: fotopletismografi dilatasyon indeksi eğimi (oklüzyon sinyalinin başlangıç noktasından maksimum dilatasyon cevabına çekilen doğrunun eğimi); Tmax: maksimum dilatasyon cevabının oklüzyonun bitişinden itibaren kaçınıcı saniyede görüldüğü; Eğri Altında Kalan Alan: sonuç eğrisinin Y ekseninde sıfırın üzerinde geçirdiği bölümlerin toplam eğri altında kalan alanı.

3.8. İstatistiksel Analiz

3.8.1. Grupların Demografik ve Antropometrik Ölçütlerinin Karşılaştırılması

Verilerin Sunulması

Tüm istatistiksel analizler için GraphPad versiyon 8 yazılımı (GraphPad, USA) kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler, antropometrik ölçümler, vital bulgular, IIEF skorları ile hasta grubuna ait biyokimyasal parametre sonuçları (sürekli veriler) ortalama $\pm$ standart sapma (SS) şeklinde sunuldu. Sigara içme ve kronik hastalık varlığı gibi kategorik veriler ise sayı (sıklık-%) şeklinde sunuldu. Fark analizlerinde 0,05’lik p değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Gruplara ait Kategorik Ölçümlerin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubuna ait kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

Gruplara ait Sürekli Ölçümlerin Karşılaştırılması

Sürekli değişkenlerin normal (Gauss) dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

3.8.2. Gruplara ait Endotelyal Fonksiyon Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubuna ait endotelyal fonksiyon sonuçları ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Gruplara ait endotelyal fonksiyon ölçümü olan PPG-Dİ değerleri Student's t test ile karşılaştırıldı. Ardından vasküler ED alt grubu ve kontrol grubuna ait sonuçlar karşılaştırıldı ve raporlandı.

3.8.3. PPG-FMD Sonuçlarına ait Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu maksimum dilatasyon süreleri (Tmax), sonuç grafiğinde eğri altında kalan alan (EAA) ve PPG-Dİ eğim değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Aynı karşılaştırmalar vasküler ED alt grubu ile kontrol grubu arasında da yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Çalışmaya 24 hasta, 24 kontrol olmak üzere toplam 48 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler, antropometrik ölçümler, vital bulgu ölçümleri, kategorik veriler, IIEF skorları ile iki grup arasındaki karşılaştırma analizlerine ait *p* değerleri Tablo 4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma grubu demografik özellikleri, antropometrik ve hayati bulgular ölçüm sonuçları. Veriler sürekli ölçümler için ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler için kişi sayısı (yüzde değer) şeklinde sunulmuştur.

	Hasta (ED) Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=24)	<i>p</i> değeri
Yaş (yıl)	61,3 $\pm$ 8,4	57,7 $\pm$ 14,0	0,282
Ağırlık (kg)	76,8 $\pm$ 9,5	75,7 $\pm$ 7,6	0,398
VKİ (kg/m ²)	27,2 $\pm$ 3,4	26,1 $\pm$ 3,1	0,220
Bel Çevresi (cm)	100,7 $\pm$ 10,3	95,9 $\pm$ 9,1	0,134
Nabız (atım/dk)	71,8 $\pm$ 11,8	67,6 $\pm$ 16,5	0,325
SpO2 (%)	97,9 $\pm$ 1,1	98,1 $\pm$ 1,1	0,449
SKB (mmHg)	135,8 $\pm$ 17,7	133 $\pm$ 14,3	0,536
DKB (mmHg)	83,4 $\pm$ 8,6	83,2 $\pm$ 8,0	0,917
Sigara içenler (%)	10 (%41,7)	8 (%33,3)	0,551
Hipertansiyon (%)	9 (%37,5)	6 (%25,0)	0,534
Diabetes Mellitus (%)	7 (%29,2)	5 (%20,8)	0,740
IIEF Skoru	11,3 $\pm$ 5,0	27,8 $\pm$ 1,6	< 0,001

ED: Erektile Disfonksiyon, VKİ: vücut kitle endeksi, SpO2: arteriyel oksijen saturasyonu, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı.

Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal parametreler Tablo 4.2.'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Çalışma grubu biyokimyasal ölçüm sonuçları. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunulmuştur.

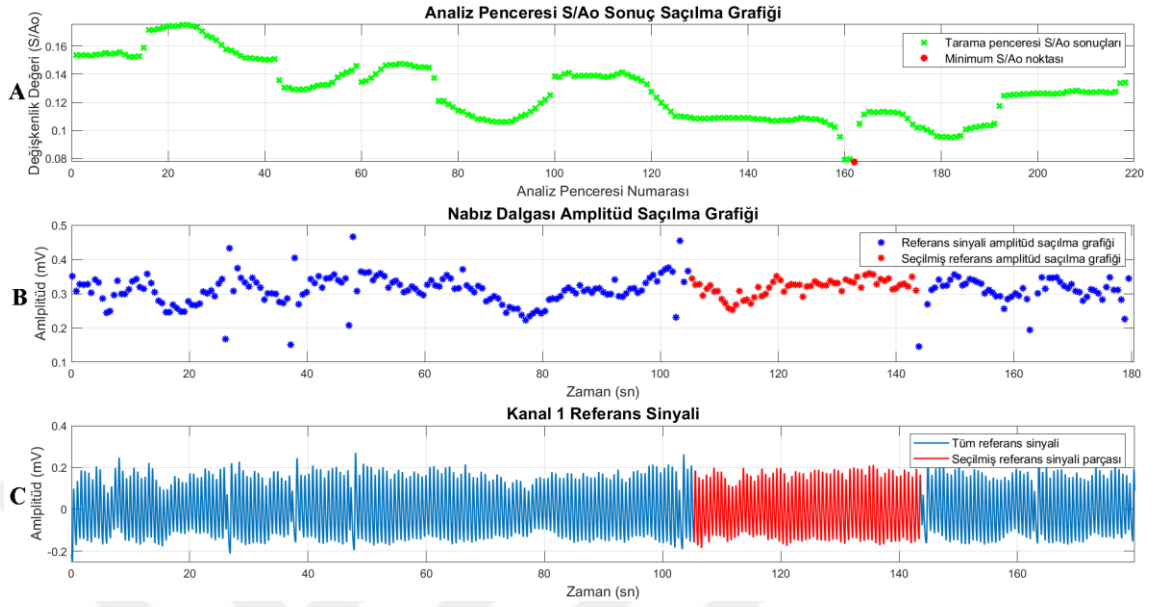
	Hasta (ED) Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=24)	<i>p</i> değeri
Hemoglobin (g/dL)	13,7 $\pm$ 1,3	14,1 $\pm$ 0,9	0,529
Kreatinin (mg/dL)	0,93 $\pm$ 0,18	0,88 $\pm$ 0,14	0,389
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	113,0 $\pm$ 31,4	99,7 $\pm$ 17,8	0,031
HbA1C (%)	5,8 $\pm$ 0,9	5,4 $\pm$ 0,7	0,045
HDL Kolesterol (mg/dL)	48,7 $\pm$ 9,1	50,9 $\pm$ 6,4	0,330
LDL Kolesterol (mg/dL)	117,1 $\pm$ 19,2	108,0 $\pm$ 15,5	0,079
Trigliserid (mg/dL)	133,6 $\pm$ 40,5	127,1 $\pm$ 22,6	0,493
Total Kolesterol (mg/dL)	192,4 $\pm$ 22,0	184,3 $\pm$ 15,3	0,145

ED: erektil disfonksiyon, HbA1C: hemoglobin A1C, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein.

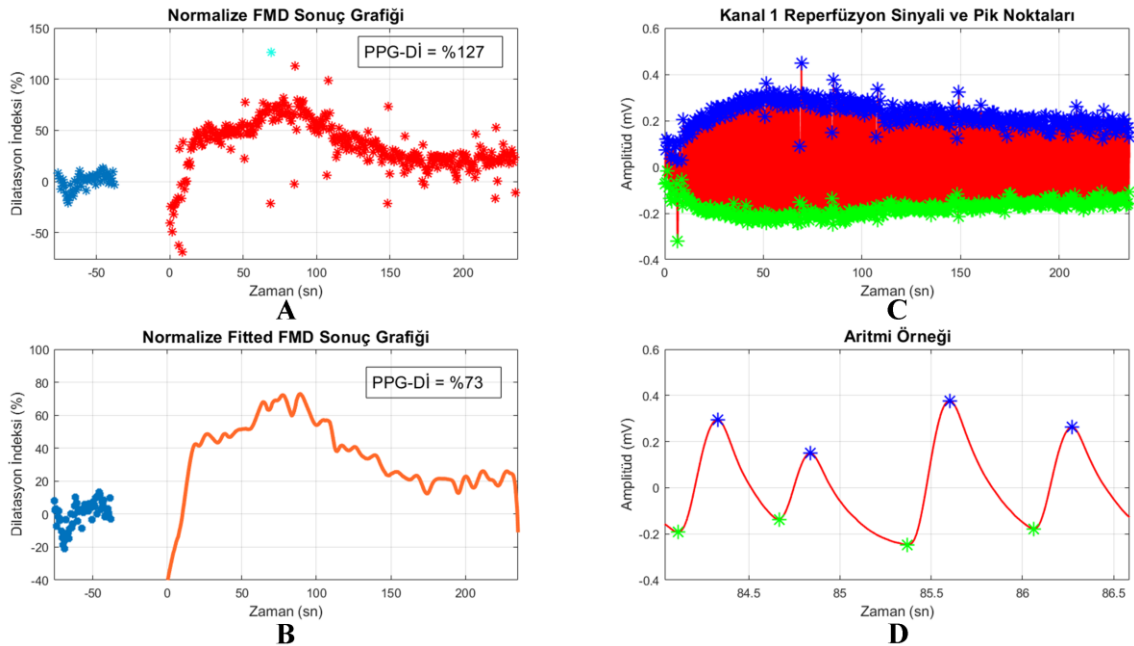
4.2. PPG-FMD Ölçüm Sonuçları

4.2.1. Referans Sinyali Değişkenlik Analizi Sonuçları

Hasta grubundan 5 nolu katılımcıya ait referans sinyali değişkenlik analizi sonuç grafiği Şekil 4.1.'de sunulmuştur. Kardiyak aritmi sebebiyle hastada düzensiz bir şekilde anormal küçük ve hemen ardından anormal büyük amplitüde sahip nabız dalgaları görülmektedir. Değişkenlik analizi sonucunda aritminin ve dolayısı ile anormal büyüklükteki nabız dalgası amplitüdlerinin görülmediği bir sinyal parçası otomatik olarak tespit edilebilmiştir. Referans sinyaldeki ortalama nabız dalgası amplitüd değeri, oklüzyon sonrası sinyalin amplitüdlerinin normalizasyonunda ve dolayısı ile PPG-Dİ değerinin hesaplanmasında kullanılacağından, aritminin görülmediği (bu mümkün değilse en az oranda görüldüğü) referans sinyali parçasının tespit edilmesi önem taşımaktadır.



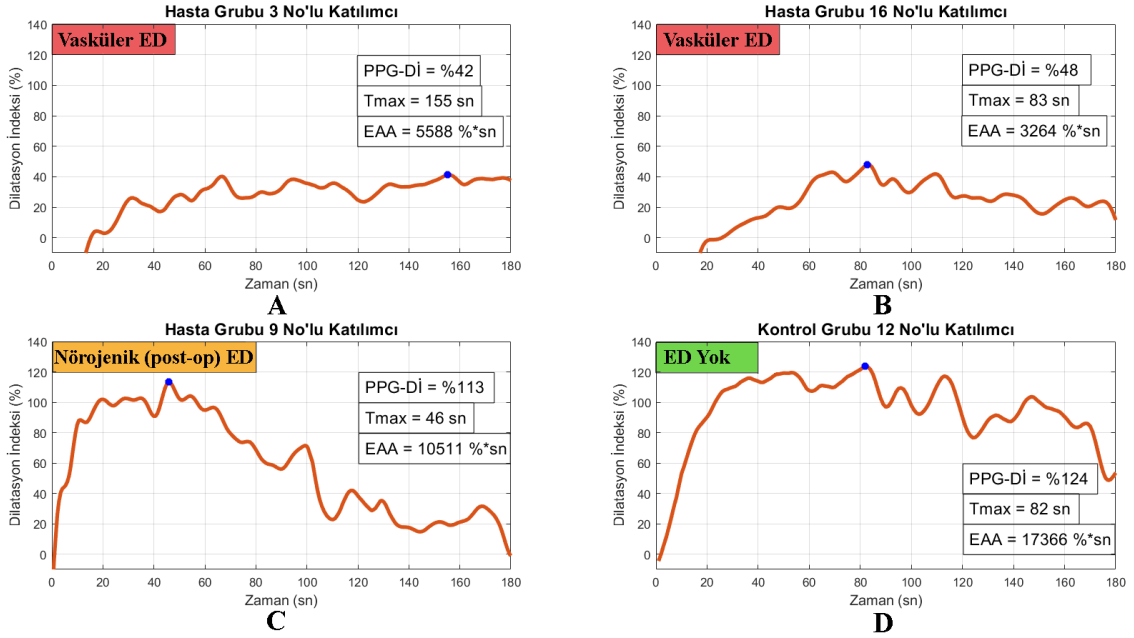
Şekil 4.1. Hasta grubundan 5 nolu katılımcıya ait aktif kanal referans sinyali değişkenlik analizi sonuç grafikleri. A) Analiz penceresi değişkenlik değeri sonuç saçılma grafiği. X eksen analiz penceresi numarasını gösterirken, Y eksen değişkenlik parametresini (standart sapma/ortalama amplitüd) göstermektedir. B) Aktif kanal referans sinyali ve minimum değişkenliğe sahip sinyal parçasının nabız dalgası amplitüd değerleri. C) Aktif kanal referans sinyali ve minimum değişkenliğe sahip sinyal parçası. Her iki grafikte de X eksen saniye cinsinden zamanı gösterirken, Y eksen mV cinsinden amplitüdünü göstermektedir. En düşük değişkenliğe sahip referans sinyal parçası her iki grafikte de kırmızı ile gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hasta grubundan 5 nolu katılımcıya ait FMD sonuç grafikleri ve oklüzyon sonrası sinyal. Tüm grafiklerde X eksen saniye cinsinden zamanı göstermektedir. A) Yüzde PPG-FMD sonuç grafiği. Y eksen ‘%’ cinsinden dilatasyon indeksini göstermektedir. B) Yüzde ve eğriye uydurulmuş PPG-FMD sonuç

grafiği. Y eksenini ‘%’ cinsinden dilatasyon indeksini göstermektedir. C) Kanal 1 oklüzyon sonrası sinyal ile negatif ve pozitif pik noktaları. Y eksenini ‘mV’ cinsinden amplitüdü göstermektedir. D) C’deki sinyalin 2,5 saniyelik bir parçasının yakından görünümü. Y eksenini ‘mV’ cinsinden amplitüdü göstermektedir.

Hasta grubundan 5 nolu katılımcıya ait oklüzyon sonrası PPG sinyali ve PPG-FMD sonuç grafikleri Şekil 4.2.’de sunulmuştur. Şeklin B ve D kısımlarında kardiyak aritmi sebebiyle anormal büyüklükteki nabız dalgaları görülmektedir. Aritmi kaynaklı bu hatalı nabız dalgaları şeklin A kısmında sunulan normalize edilmiş PPG-FMD sonucunun da hatalı çıkmasına sebep olmuştur. Şeklin B kısmında ise sonuç grafiğine uygulanan eğriye uydurma işlemi ile hatanın giderildiği, PPG-Dİ değerinin doğru şekilde hesaplandığı görülmektedir.



Şekil 4.3. Dört farklı katılımcıya ait PPG-FMD sonuç grafikleri. Tüm grafiklerde X eksenini saniye cinsinden zamanı, Y eksenini ‘%’ cinsinden dilatasyon indeksini göstermektedir. A) Hasta grubundan 3 no’lu katılımcıya ait PPG-FMD sonuç grafiği. Hastada vasküler kaynaklı ED tanısı mevcuttur. B) Hasta grubundan 16 no’lu katılımcıya ait PPG-FMD sonuç grafiği. Hastada vasküler kaynaklı ED tanısı mevcuttur. C) Hasta grubundan 9 no’lu katılımcıya ait PPG-FMD sonuç grafiği. Hastada nörojenik (post-op) kaynaklı ED tanısı mevcuttur. D) Kontrol grubundan 12 no’lu katılımcıya ait PPG-FMD sonuç grafiği.

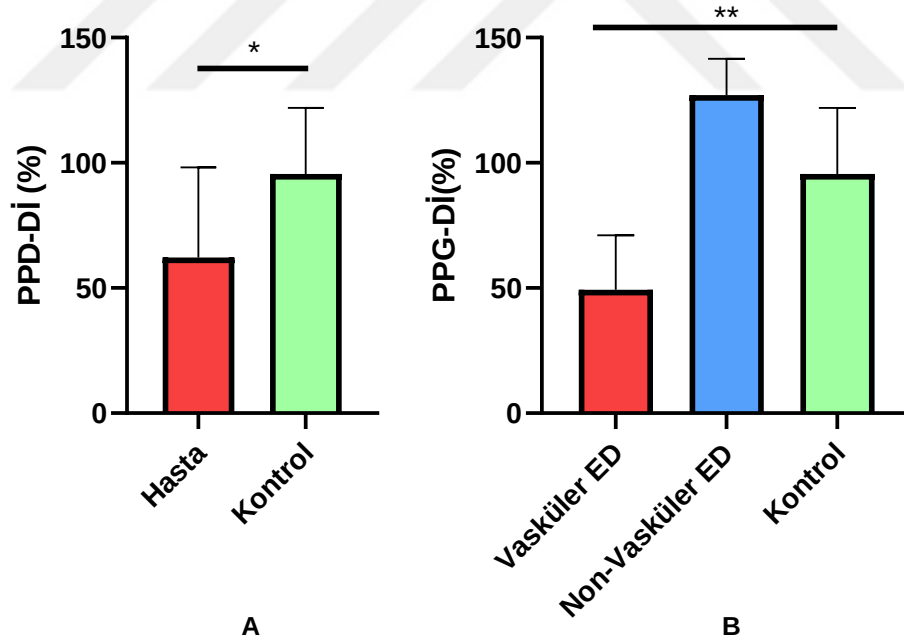
Şekil 4.3’te dört farklı katılımcıya ait PPG-FMD sonuç grafikleri sunulmuştur. Grafikler arasında daha rahat kıyaslama yapılabilmesi adına X ve Y eksenlerinin sınırları eşitlenmiştir. Her grafiğe ait maksimum dilatasyon cevabı (PPG-Dİ), maksimum dilatasyon için geçen süre (Tmax) ve eğri altında kalan alan (EAA) değerleri ilgili grafiğin

içinde sunulmuştur. Ayrıca Katılımcıların erektil disfonksiyon varlığı ve etiyojisi her grafik içinde sol üst köşede belirtilmiştir.

4.2.2. Endotelyal Fonksiyon Sonuçları

Hasta grubuna ait PPG-Dİ sonuçları $62,2 \pm 36,0$, kontrol grubu PPG-Dİ sonuçları ise $95,5 \pm 26,4$ şeklinde hesaplandı. Hasta grubunda minimum ve maksimum PPG-Dİ değerleri sırası ile %21 ve %147 iken, kontrol grubunda sırası ile %37 ve %155 idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.4.-A) ($p < 0,001$).

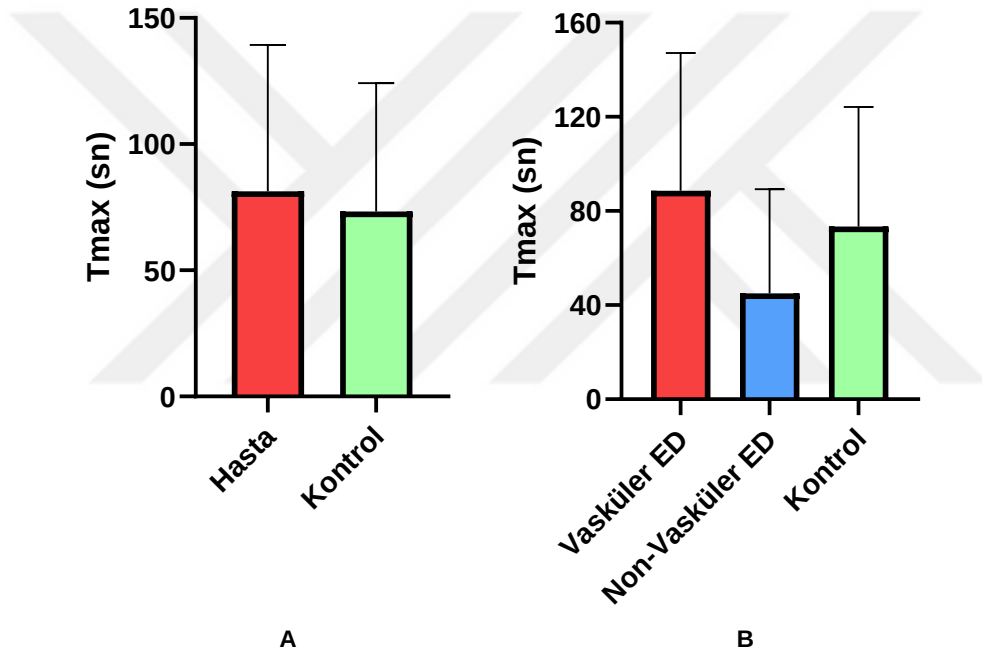
Hasta grubunda vasküler ED etiyojisine sahip 20 hasta mevcuttu. Vasküler ED'a sahip bu alt grubun PPG-Dİ değerleri ise $49,2 \pm 21,8$ idi. Bu alt grupta minimum ve maksimum PPG-Dİ değerleri sırası ile %21 ve %97 idi. Non-vasküler ED'ye sahip dört hastayı içeren alt grubun ortalama PPG-Dİ ise $143,5 \pm 32,2$ şeklinde hesaplandı. Bu alt grubun minimum ve maksimum PPG-Dİ değerleri sırası ile %113 ve %147 idi. Vasküler ED hastaları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.4.-B) ($p < 0,001$).



Şekil 4.4. Endotelyal fonksiyon sonuç grafikleri. A) Hasta (n=24) ve kontrol (n=24) grubu endotelyal fonksiyon (PPG-Dİ) sonuçları karşılaştırması (* $p < 0,001$). B) Vasküler ED (n=20), non-vasküler ED (n=4) ve kontrol grubu (n=24) PPG-Dİ değerleri karşılaştırması (** $p < 0,001$).

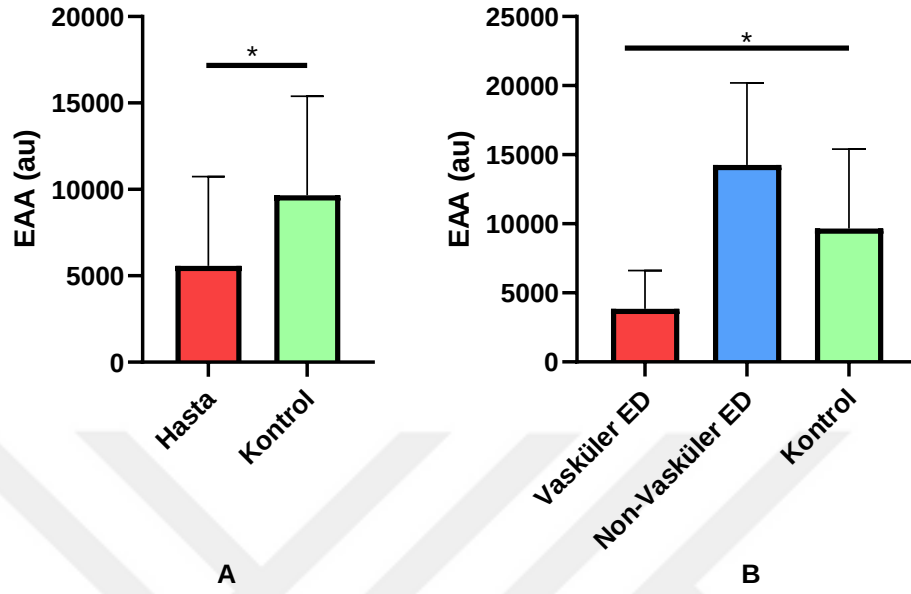
4.2.3. Diğer PPG-FMD Sonuç Parametreleri

Maksimum dilatasyon cevabı için geçen süre (Tmax) değerleri hasta ve kontrol grupları için sırası ile $81,3 \pm 58$ sn ve $73,3 \pm 50,9$ sn şeklindeydi. İki gruba ait Tmax değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.5.-A) ($p = 0,617$). Vasküler ED alt grubunun ortalama Tmax değeri $88,5 \pm 58,6$ sn iken, non-vasküler ED grubunun ortalama Tmax değeri $45,0 \pm 44,2$. Vasküler ED alt grubu ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.5.-B) ($p = 0,362$).



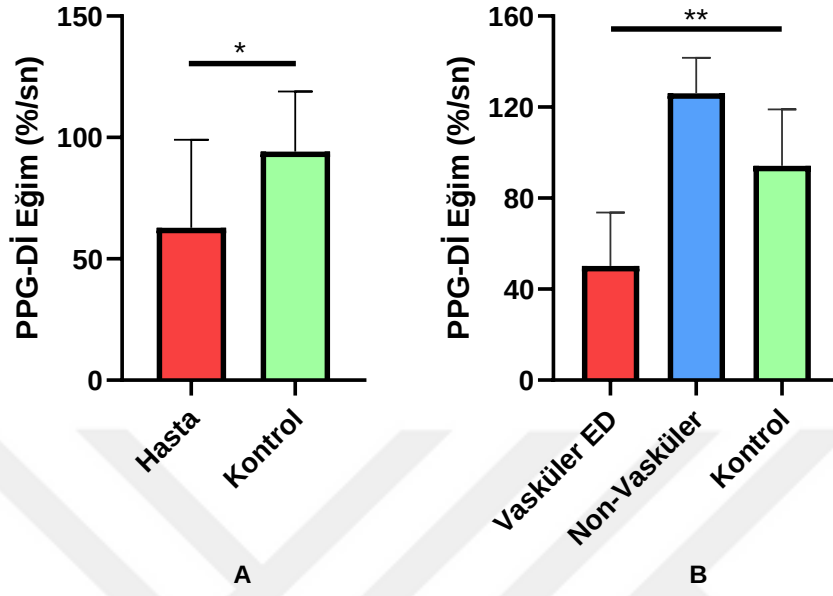
Şekil 4.5. Maksimum dilatasyon süresi (Tmax) karşılaştırma sonuç grafikleri. A) Hasta ve kontrol grupları Tmax değerleri karşılaştırması ($p = 0,617$). B) Vasküler ED, non-vasküler ED ve kontrol grupları karşılaştırması (vasküler ED vs. kontrol için $p = 0,362$).

Eğri altında kalan alan (EAA) ortalama sonuçları hasta grubu için 5579 ± 5169 birim iken, kontrol grubunda 9659 ± 5738 birim şeklindeydi. İki gruba ait EAA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4.6.-A) ($p = 0,008$). Vasküler ED alt grubunun ortalama EAA değeri 3841 ± 2777 birim iken, non-vasküler ED alt grubunun değeri 14268 ± 5929 birim şeklinde hesaplandı. Vasküler ED alt grubu ile kontrol grubu EAA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4.6.-B) ($p < 0,001$).



Şekil 4.6. PPG-FMD grafiklerinde eğri altında kalan alan (EAA) sonuç grafikleri. A) Hasta ve kontrol gruplarına ait EAA değerlerinin karşılaştırması (* $p = 0,008$). B) Vasküler ED, non-vasküler ED ve kontrol grupları EAA karşılaştırması (** $p < 0,001$).

PPG-Dİ eğim ortalama sonuçları hasta ve kontrol grupları için sırası ile $62,8 \pm 36,3$ %*sn ve $94,2 \pm 24,8$ %*sn idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4.7.-A) ($p = 0,001$). Vasküler ED grubunda ortalama PPG-Dİ eğim değeri $50,2 \pm 23,4$ %*sn iken, non-vasküler ED alt grubunun $126,0 \pm 15,6$ %*sn idi. Vasküler ED grubu alt grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4.7.-B) ($p < 0,001$).



Şekil 4.7. PPG-Dİ eğim değerleri sonuç grafikleri. A) Hasta ve kontrol gruplarına ait PPG-Dİ eğim değerleri karşılaştırması (* $p = 0,001$). B) Vasküler ED, non-vasküler ED alt grupları ve kontrol grubu karşılaştırması (** $p < 0,001$).

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında erektil disfonksiyon hastalarında fotopletismografi akış aracılı dilatasyon yöntemi ile non-invaziv bir şekilde endotelyal fonksiyonların ölçümü ve değerlerinin sağlıklı (ED bulunmayan) bir popülasyon ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Eretil disfonksiyon yaş ile birlikte prevalansı artan önemli bir sağlık problemidir. Eretil disfonksiyon tanım olarak yalnızca erkek bireyleri içerse de, sosyal açıdan düşünüldüğünde yalnızca hasta bireyi değil, cinsel partnerini de etkileyen, sosyal etkileri olan bir patolojidir. Farklı etiyolojilere sahip olmakla birlikte çoğu hastada altta yatan sebep vasküler yetmezliktir. Bu da erektil disfonksiyonu endotelyal fonksiyona bağlayan ana mekanizmadır.

ED hastalığının bir başka önemli tarafı da gelecekteki kardiyovasküler hastalıkların habercisi olmasıdır (Yamada ve ark., 2012). Kişideki bozulmuş endotelyal disfonksiyon zaman içinde ilerleyerek penis arterlerinde yetmezliğe, dolayısı ile erektil disfonksiyona sebep olmaktadır. Endotelyal disfonksiyon süreci yaşlanma, ateroskleroz ve artan oksidatif stres gibi faktörler ile ilerledikçe koroner ve serebral arterleri de etkileyebilmekte ve hastalarda farklı vasküler kaynaklı patolojiler görülebilmektedir. Bu açıdan da ED hastalarının erken aşamada tespit edilmesi, vasküler kaynaklı olanların kardiyolojik ve nörolojik açıdan yakın takibe alınması önerilmektedir.

Eretil disfonksiyon ile endotelyal disfonksiyon arasındaki ilişki yıllardır çalışılmaktadır ve vasküler etiyolojiye sahip ED hastalarında endotelyal fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (Maas ve ark., 2002). Bu hastalarda endotelyal fonksiyonların ölçümü hem ayırıcı tanı da hem de tedavi etkinliğinin ve prognoz takibinde klinisyene değerli bilgiler sağlamaktadır.

Bir kişiye erektil disfonksiyon tanısı konulduktan sonra hekim mutlaka kişiye, partnerine ve ilgili klinisyene hastanın kardiyovasküler sağlığı açısından bilgi vermelidir (Burnett ve

ark., 2018). Hekim, kişinin mevcut bir kardiyovasküler problemi olmasa bile gelecekte olaylar açısından mutlaka takibe alınmasını sağlamalıdır.

Türkiye’den bir ekip tarafından 2006 yılında yayımlanan bir çalışmada erektil disfonksiyona sahip hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun endotelial fonksiyonları USG-FMD yöntemi ile karşılaştırılmıştır (Kaya ve ark., 2006). Yapılan bu çalışmada demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler açısından iki grup arasında fark yok iken, ED grubunun endotelial fonksiyon sonucu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük çıkmıştır ($p<0,001$).

Erektil disfonksiyon hastalarında endotelial fonksiyon ölçümü yalnızca tanı amaçlı değil, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılabilir (Shindel ve ark., 2008; Burnett ve ark., 2009).

Endotel tabakasının homeostazdaki öneminin anlaşılması ile, endotelial fonksiyonun klinik olarak ölçümüne başlanmıştır. Klinik olarak endotelial fonksiyon ölçümü, arterlerin vazodilatasyon kapasitelerinin ölçülmesi üzerinden yapılmaktadır. Bu yöntemlerin ortak çalışma prensibi fiziksel bir değişiklik ya da farmakolojik olarak endotel hücrelerinin uyarılması ve ardından endotel hücrelerinden NO salınımı sonucunda meydana gelen arteriyal dilatasyon miktarının ölçülmesidir (Leite ve ark., 2020). Bu yöntemler invaziv ve non-invaziv şeklinde iki ana başlığa ayrılabilir. İlk zamanlarda koroner anjiyografi yardımı ile direkt olarak koroner arter içine vazodilatör farmakolojik ajanların verilmesi ile arterde meydana gelen dilatasyon miktarı ile hastanın endotelial fonksiyonu hakkında bilgi sağlanmaktaydı. Oldukça invaziv ve pahalı oluşu sebebiyle zaman içinde bu yöntemin yerini non-invaziv daha kolay ulaşılabilir yöntemler aldı.

Günümüzde insanlarda endotelial fonksiyon ölçümünün altın standart yöntemi Ultrasonografi Akış Aracılı Dilatasyon’dur (USG-FMD). Çok farklı patolojilerde denenmiş, kabul görmüş ve oldukça standardize edilmiş bir yöntemdir. Öte yandan yüksek çözünürlüklü Doppler USG cihazı ve tecrübeli bir operatör gerektirmesi yöntemin en büyük dezavantajlarıdır. Bu noktada USG-FMD yöntemine alternatif olabilecek yöntemlerden biri PPG-FMD yöntemidir. Ölçüm protokolü aynı olmakla birlikte Doppler USG cihazı yerine PPG sensörü kullanıldığından çok daha ucuz ve ulaşılabilir. PPG-

FMD yöntemi farklı hasta gruplarında endotelial fonksiyon ölçüm aracı olarak kullanılmış ve USG ile korele sonuçlar verdiği görülmüştür (Zahedi ve ark., 2008).

Bu tez çalışmasında öncelikli olarak PPG-FMD analiz protokolü çalışıldı. Literatürde bu konu hakkında ayrıntılı şekilde anlatılan ya da altın standart haline gelmiş bir yöntem/yazılım bulunmadığından, analiz yazılımı Matlab ortamında geliştirildi ve her bir basamak çok sayıda ön deney ile desteklendi. PPG-FMD analizindeki hayati basamaklardan biri referans sinyali kullanarak, oklüzyon sonrası sinyal amplitüdlerinde yüzde değişiminin hesaplanmasıdır. Bu basamakta ‘mV’ cinsinden ölçülen amplitüd değerleri ‘%’ dilatasyona çevrilmektedir ve bu da sonuçların kişiler arasında standardizasyonu sağlamaktadır. Referans sinyalinin kaç dakika boyunca kaydedileceği ve hangi kısmının bu işlemde kullanılacağı konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada PPG-FMD protokolünde 5 dakikalık referans ölçümü alınmış ve 40’nci saniyeden itibaren 40 saniyelik sinyal parçası (40-79 saniyeler arası) analizde kullanılmıştır (Si ve ark., 2018). Bir başka çalışmada referans sinyal ölçümü 2 dakika boyunca yapılmış ve tamamı analizde kullanılmıştır (Mashayekhi ve ark., 2015). Farklı bir ekip tarafından yapılan bir çalışmada ise 5 dakika boyunca referans sinyal kaydı yapıp, son 140 saniyelik parçası analizde kullanılmıştır (Kuznetsova ve ark., 2014).

Görüldüğü üzere farklı ekipler tarafından farklı yaklaşımlar sergilenmektedir. Yaklaşımların hepsi makul olsa da standardizasyon açısından ortak kabul görecektir, analitik bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda yapılan ön deneyler sonucunda analizde kullanılacak referans parçasının belirlenmesi konusunda kantitatif bir yaklaşım geliştirdik. Bu yaklaşımın çalışma mantığı Şekil 3.16.’ya görselleştirilmiştir. Referans sinyali değişkenlik analizi adını verdiğimiz bu yaklaşımda referans sinyalinin en az amplitüd değişkenliğine sahip 60 ardışık nabız dalgası içeren kısmını tespit ettik ve analizde kullandık. Örnek bir referans değişkenlik analizi sonuç grafiği Şekil 3.17’de sunulmuştur. Bu örnekteki referans sinyaline bakıldığında genel olarak nabız dalgası amplitüd değerlerinin çok fazla değişmediği, tüm sinyal boyunca hafif salınımlar gösterdiği görülmektedir. Bu durumda değişkenlik analizinin bir avantaj sağlamadığı düşünülebilir. Öte yandan Şekil 4.1.’de hasta grubundan farklı bir katılımcıya ait değişkenlik analizi

sonuç grafiği sunulmuştur. Bu hastanın referans sinyalinde kardiyak aritmi kaynaklı anormal küçük ve büyük amplitüd değeri dikkat çekmektedir. Bu değeri fizyolojik olarak ölçölmüş gerçek nabız dalgası amplitüd değeri olsalar da PPG-FMD analizi için sonuçları çarpıtıcı etkilere sahip olmaktadırlar. Şekil 4.1.'de orta ve alt grafiklerde değışkenlik analizi ile tespit edilen sinyal parçaları görünmektedir. Bu sinyal parçalarının aritmi sonucunda anormal amplitüdlere sahip nabız dalgalarını içermediği dikkat çekmektedir. Değışkenlik analizi sayesinde bu sinyal parçası otomatik olarak tespit edilmiş ve aritmi yüzünden PPG-FMD sonuç grafiğinin çarpıtılması önlenmiştir.

Kontrol kanalından alınan sinyalin aktif taraftaki oklüzyon sonrası sinyal amplitüdlerini düzeltmekte kullanıldığđı da göz önünde bulundurulsa, referans sinyallerinin PPG-FMD analizinde önemli bir basamak olduğu anlaşılr. Bu konunun standardizasyon açısından daha ayrıntılı bir şekilde çalışılması ve raporlanması gerekmektedir.

PPG-FMD analizinde bir başka önemli basamak kontrol sinyal kullanılarak aktif taraftaki oklüzyon sonrası amplitüd değerilerinin düzeltilmesi işlemidir. Literatürde bu konu hakkında ayrıntılı bir bilgiye yer verilmemiştir ve tüm çalışmalarda “kontrol taraftan alınan sinyal ile aktif taraftaki sinyal amplitüdleri düzelmiştir” şeklinde bahsedilmektedir. Bu basamak ölçüm sırasında vücutta meydana gelen sistemik vazoregölasyon etkisinin ortadan kaldırılmasına ve böylece yalnızca NO tarafından modüle edilen lokal vazodilatasyon etkisinin ölçölmesine olanak sağlamaktadır. Bu konuda tez çalışması kapsamında altı farklı yaklaşım denenmiş ve sonunda ‘sürekli düzeltme yaklaşımı’ (continuous correction approach) geliştirilmiştir. Geliştirelen bu yöntem ayrıca sağlıklı bir popölasyonun endotelial fonksiyon değerilerinin hesaplanmasında kullanılmış ve yayınlanmıştır (Buyukaksu ve ark., 2021). Bu yöntemde kontrol taraftaki PPG sinyalinde oklüzyon sonrası sinyal tek bir ortalama nabız dalgası amplitüd değeri olarak değil, tüm nabız dalgalarının amplitüd değerilerinin kullanıldığđı bir yaklaşım içermektedir. Sistemik vasküler kontrol oldukça dinamik bir süreç olduğundan bu yaklaşım benimsenmiş ve sonuçların maksimum doğrulukta elde edilmesi amaçlanmıştır. Gelecekte yalnızca bu yöntemin sonuçlar üzerindeki etkilerine odaklanan bir çalışmanın yapılması da planlanmaktadır.

Tez çalışması kapsamında endotelyal fonksiyon ölçüm parametresi olarak maksimum dilatasyon değerini gösteren PPG-Dİ'yi kullandık. Bu indeksi hesaplarken PPG-FMD sonuç grafiğinde saçılım grafiğindeki maksimum amplitüde sahip ölçüm noktasını kullanmak yerine, sonuç grafiğini bir eğriye fit edip buradaki maksimum değeri kullandık. Bu yapmaktaki amacımız yine hareket artefaktı ya da kardiyak aritmi kaynaklı tekil anormal amplitüd değerlerinin sonuçlarımızı bozmasına engel olmaktır.

Şekil 4.2.'de hasta grubundan 5 nolu katılımcıya ait normalize ve eğriye uydurulmuş PPG-FMD sonuç grafikleri ile aktif kanala ait oklüzyon sonrası sinyal sunulmuştur. Bu örnekteki hastada kardiyak aritmi olduğundan, sonuç grafiğinin eğriye uydurulması işleminin önemi trajik şekilde görülmektedir. Şeklin A kısmında sunulan normalize PPG-FMD grafiğinde maksimum dilatasyon cevabı aritmi sonrasında görülen anormal büyük bir nabız dalgasına ait olan %127 olarak hesaplanmıştır. Oysa bu hatalı amplitüdlere göz ardı edildiğinde sonuç grafiğinin 50-100 saniyeler arasında %50 ile %100 arasında seyrettiği görülmektedir. Şeklin B kısmında sonuç grafiğinin eğriye uydurulmuş hali sunulmuştur. Burada görülen maksimum dilatasyon cevabı ise öncekinden oldukça farklı olarak %73 şeklinde hesaplanmıştır. Sonuç grafiğinin eğriye uydurulması aritmi kaynaklı anormal amplitüd değerlerinin bozucu etkisini telafi etmiştir. Şeklin C kısmında anormal amplitüd değerleri genel trendin dışında kendilerini göstermektedir. D kısmında 85'nci saniyedeki aritmi sonucu bozulan PPG dalgası daha ayrıntılı şekilde görünmektedir. Normal bir nabız dalgasının ardından önce anormal küçük ve ardından anormal büyük bir nabız dalgası görülmektedir. Bu PPG sinyal trendi ventriküler erken vuru patolojisine aittir ve ilerleyen yaş ile birlikte prevalansı artmaktadır (Solosenko ve ark., 2015; Yousefi ve ark., 2018). Endotel disfonksiyon da yaş ile birlikte arttığından, PPG-FMD analizinde kardiyak aritmilerin tespiti ve bozucu etkilerin düzeltilmesi kritik öneme sahiptir.

Bu tez çalışmasında PPG-FMD kullanılarak ED hastalarının endotelyal fonksiyonları ölçüldü. ED hastalarının endotelyal fonksiyon değerlerinin demografik olarak benzer özelliklere sahip kontrol (ED bulunmayan) grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca non-vasküler etiyoloji sahip dört hastanın endotelyal fonksiyonlarının, vasküler ED hastalarına göre daha yüksek olduğu görüldü. Dört kişilik

bu hasta alt grubu istatistiksel analiz için yeterli olmasa da PPG-FMD'nin ED hastalarında vasküler/non-vasküler ayrımı konusunda yardımcı olabileceğine işaret etmektedir.

Şekil 4.3.'te çalışma grubundan 4 farklı katılımcıya ait PPG-FMD sonuç grafikleri eşit ölçekler ile sunulmuştur. Şeklin A ve B kısmındaki veriler vasküler ED'ye sahip iki farklı hastaya, C kısmı barsak operasyonu sonrasında sinir hasarı kaynaklı (nörojenik) ED'ye sahip bir hastaya, D kısmındaki sonuç ise kontrol grubundan ED tanısı olmayan bir katılımcıya aittir. Vasküler ED'ye sahip iki hastanın grafiklerinin birbirine benzediği ve alttaki iki grafikten şekil olarak farklı olduğu dikkat çekmektedir. Bu hastaların sonuç grafikleri oklüzyonun ardından yavaş bir şekilde yükselmektedir ve maksimum dilatasyon cevapları da düşüktür. Öte yandan alttaki iki grafikteki sonuç eğrileri oklüzyonun ardından daha keskin bir artış trendi göstermekte, hızlı bir şekilde maksimum dilatasyona ulaşp yavaş bir şekilde referans seviyelerine geri dönmektedir. Nörojenik ED tanılı hastaya ait olan grafiğin vasküler ED tanılı hastaların grafiklerinden farklı olması, bu kişide endotelial fonksiyonun korunduğunu göstermektedir.

Şekil 4.3.'te sunulan dört farklı ölçüme ait eğri altında kalan alan değerleri de etiyolojiye göre büyük ölçüde farklılık göstermektedir. A ve B'deki hastalara ait alan değerleri, C ve D'deki değerlere göre oldukça düşüktür. Öte yandan en düşük PPG-Dİ değeri A'daki hastaya ait iken, en düşük eğri altı alan değeri B'deki hastada görülmüştür. Bu da eğri altında kalan alan değerlerinin PPG-Dİ'den farklı mekanizmalar tarafından yönetiliyor olabileceğine işaret etmektedir. PPG-Dİ'nin yanı sıra, eğri altında kalan alan, maksimum dilatasyon cevabına kadarki ortalama eğim, maksimum dilatasyon için geçen süre ve bunlar gibi farklı sinyal parametreleri vasküler regülasyonun farklı mekanizmalarını içeriyor olabilir. Bu parametreler kişinin vasküler sağlığı hakkında değerleri bilgiler içermektedir. Literatürde PPG-FMD sonuç grafiğinde PPG-Dİ'nin dışındaki parametlerin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve henüz standart bir yaklaşım yoktur. Konu ile ilgili moleküler mekanizmaların incelenmesini içerecek şekilde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Şekil 3.32, Şekil 4.2.-B, Şekil 4.3.-C ve D kısımlarında sunulan PPG-FMD sonuç grafiklerinde dikkat çeken bir başka nokta da sonuç eğrisinin maksimum cevaba kadar geçen sürede önce hızlı bir şekilde yükseldiği ve ardından yükselme hızının düştüğüdür.

Bu iki farklı eğime sahip sinyal parçalarının muhtemel sebebi oklüzyon sonrası dönemde farklı vasküler regülasyon mekanizmalarının varlığıdır. Daha büyük ve ayrıntılı çalışmalar ile PPG-FMD sonuç grafiğı ve bu grafiğı yöneten moleküler mekanizmalar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak mümkün olacaktır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Eretil disfonksiyonun kişiyi ve partnerini etkileyen büyük bir sağlık problemi olduğu bilinmektedir. Ayrıca yalnızca hastanın cinsel hayatını etkilemekle kalmadığı, kardiyovasküler açıdan da gelecekteki olumsuz olayların habercisi olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda erektile disfonksiyon hastalarında ayırıcı tanının yapılması, vasküler kaynaklı ED hastalarının kardiyolojik açıdan takibe alınması tavsiye edilmektedir.

Bu tez çalışmasında erektile disfonksiyon hastalarında endotelyal fonksiyon ölçümleri ilk kez PPG-FMD yöntemi ile yapılmıştır. Sonuçlarımız vasküler ED hastalarında endotelyal fonksiyonun bozulduğunu bilgisini doğrulamaktadır. Sonuçlar PPG-FMD yönteminin erektile disfonksiyon hastalarının tanı ve tedavi takibi süreçlerinde faydalı bir klinik test olabileceğini desteklemektedir.

Bunun yanında tez kapsamında hazır ticari bir ürün olarak satılmayan PPG-FMD analiz yazılımı geliştirilmiştir. Bu konuda da hem ülkemizdeki hem de yurt dışındaki konuyla ilgili araştırmacılara öncülük yapılacaktır. Ayrıca tez çalışması kapsamında PPG-FMD analizinde önemli bir basamak olan kontralateral PPG kaydı ile amplitüdlerin düzeltilmesi konusunda yenilikçi bir metot tanımlanmış ve literatüre kazandırılmıştır.

Endotelyal fonksiyon henüz klinik rutine girmemiş bir ölçüm olsa da ileride tüm klinik branşların faydalanacağı rutin bir test haline geleceğine inanıyoruz. Bu bağlamda oldukça yeni fakat umut vadeden PPG-FMD yönteminin kullanımının artacağına inanıyoruz. Farklı patolojilere sahip çok merkezli büyük çalışma popülasyonları içeren çalışmalar ile PPG-FMD yönteminin standardize edilmesi gerektiğinin farkındayız. Tüm bunlardan sonra PPG-FMD kolay ulaşılabilir doğası ile klinik değerlendirmenin önemli bir parçası haline geleceğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- Agarwal, S. C., Allen, J., Murray, A., & Purcell, I. F. Laser doppler assessment of dermal circulatory changes in people with coronary artery disease. *Microvasc Res.* 2012; 84 (1): 55-59.
- Aird, W. C. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med.* 2004; 32 (5): S271-S279.
- Akpınar, E., Uysal, Y., Bozdemir, N., Saatci, E., & Bashan, I. Prevalence of erectile dysfunction among turkish heterosexual men. *Sci J Med Sci.* 2013; 2 (11): 225-231.
- Allen, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas.* 2007; 28 (3): R1-39.
- Allen, M. S., & Walter, E. E. Erectile dysfunction: An umbrella review of meta-analyses of risk-factors, treatment, and prevalence outcomes. *J Sex Med.* 2019; 16 (4): 531-541.
- Ammini, A. C., Sabherwal, U., Mukhopadhyay, C., Vijayaraghavan, M., & Pandey, J. Morphogenesis of the human external male genitalia. *Pediatr Surg Int.* 1997; 12 (5-6): 401-406.
- Anderson, T. J., Uehata, A., Gerhard, M. D., Meredith, I. T., Knab, S., Delagrang, D., Selwyn, A. P. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26 (5): 1235-1241.
- Angulo, J. Mecanisms for drug induced erectile dysfunction. *Fund Clin Pharmacol.* 2004; 18: 11-11.
- Aversa, A., Bruzziches, R., Francomano, D., Natali, M., Gareri, P., & Spera, G. Endothelial dysfunction and erectile dysfunction in the aging man. *Int J Urol.* 2010; 17 (1): 38-47.
- Aversa, A., & Sarteschi, L. M. The role of penile color-duplex ultrasound for the evaluation of erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine.* 2007; 4 (5): 1437-1447.
- Baskin, L., Shen, J., Sinclair, A., Cao, M., Liu, X., Liu, G., . . . Cunha, G. R. Development of the human penis and clitoris. *Differentiation.* 2018; 103: 74-85.
- Baskin, L. S. Hypospadias and urethral development. *J Urol.* 2000; 163 (3): 951-956.
- Basu, J., & Sharma, S. Erectile dysfunction heralds onset of cardiovascular disease. *Practitioner.* 2016; 260 (1794): 21-23, 23.
- Bayraktar, Z. Uluslararası erektil fonksiyon indeksi (iief) türkçe versiyonunun güvenilirliği: Literatür incelemesi. 2017.
- Besiroglu, H., Otunctemur, A., & Ozbek, E. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: A systematic review and a meta-analysis of observational studies. *The Journal of Sexual Medicine.* 2015; 12 (6): 1309-1318.
- Blann, A. D., Wang, J. M., Wilson, P. B., & Kumar, S. Serum levels of the tgf-beta receptor are increased in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1996; 120 (1-2): 221-226.
- Blick, C., Ritchie, R. W., & Sullivan, M. E. Is erectile dysfunction an example of abnormal endothelial function? *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; 14 (2): 163-167.
- Bookstein, J. J. Penile angiography: The last angiographic frontier. *American Journal of Roentgenology.* 1988; 150 (1): 47-54.
- Bruno, R. M., Gori, T., & Ghiadoni, L. Endothelial function testing and cardiovascular disease: Focus on peripheral arterial tonometry. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10: 577-584.
- Bruyndonckx, L., Hoymans, V. Y., Frederix, G., De Guchtenaere, A., Franckx, H., Vissers, D. K., Conraads, V. M. Endothelial progenitor cells and endothelial microparticles are independent predictors of endothelial function. *J Pediatr-Ur.* 2014; 165 (2): 300-305.
- Burnett, A. L. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod.* 1995; 52 (3): 485-489.
- Burnett, A. L. The science and practice of erection physiology: Story of a revolutionary gaseous molecule. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2019; 130: 51-59.

- Burnett, A. L., Nehra, A., Breau, R. H., Culkin, D. J., Faraday, M. M., Hakim, L. S., Shindel, A. W. Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol*. 2018; 200 (3): 633-641.
- Burnett, A. L., Strong, T. D., Trock, B. I., Jin, L., Bivalacqua, T. J., & Musicki, B. Serum biomarker measurements of endothelial function and oxidative stress after daily dosing of sildenafil in type 2 diabetic men with erectile dysfunction. *J Urology*. 2009; 181 (1): 245-251.
- Buyukaksu, M., Sircan-Kucuksayan, A., & Canpolat, M. Measurement of endothelial function using photoplethysmography with continuous correction approach: A pilot study. 2021. 2021; 8 (3): 7.
- Cavallini, G. Resolution of erectile dysfunction after an andrological visit in a selected population of patients affected by psychogenic erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2017; 19 (2): 219-222.
- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., Deanfield, J. E. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340 (8828): 1111-1115.
- Chen, X., Zhou, Z. R., Qiu, X. C., Wang, B., & Dai, J. C. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (cp/cpps) on erectile function: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2015; 10 (10).
- Cheng, J. Y. W., Ng, E. M. L., Chen, R. Y. L., & Ko, J. S. N. Prevalence of erectile dysfunction in asian populations: A meta-analysis. *Int J Impot Res*. 2007; 19 (3): 229-244.
- Cheng, T. O. Hippocrates and cardiology. *Am Heart J*. 2001; 141 (2): 173-183.
- Corona, G., Rastrelli, G., Limoncin, E., Sforza, A., Jannini, E. A., & Maggi, M. Interplay between premature ejaculation and erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sexual Medicine*. 2015; 12 (12): 2291-2300.
- dos Santos, A. C., Viana, D. C., de Oliveira, G. B., Lobo, L. M., & Assis-Neto, A. C. Intrauterine sexual differentiation: Biosynthesis and action of sexual steroid hormones. *Braz Arch Biol Techn*. 2015; 58 (3): 395-405.
- Du, B. B., Si, D. Y., Zhao, D., Zhao, Y. A., Wagatsuma, K., He, Y. Q., & Yang, P. A new peripheral endothelial function measurement improves prediction of symptomatic coronary artery disease. *J Int Med Res*. 2020; 48 (6).
- Dursun, M., Besiroglu, H., Otunctemur, A., & Ozbek, E. Association between cardiometabolic index and erectile dysfunction: A new index for predicting cardiovascular disease. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016; 32 (12): 620-623.
- Echeverri Tirado, L. C., Ferrer, J. E., & Herrera, A. M. Aging and erectile dysfunction. *Sex Med Rev*. 2016; 4 (1): 63-73.
- Esposito, K., Giugliano, F., Maiorino, M. I., & Giugliano, D. Dietary factors, mediterranean diet and erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010; 7 (7): 2338-2345.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. G*power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007; 39 (2): 175-191.
- Ferrer, Y. B., Fernandez, L. J., Tandron, J. M. C., Perez, S. R. C., Caballero, Y. G., Chavez, Y. M., Gonzalez, M. Z. Erectile dysfunction in patients under antihypertensive treatment. *Corsalud*. 2016; 8 (4): 241-247.
- Ferrini, M. G., Gonzalez-Cadavid, N. F., & Rajfer, J. Aging related erectile dysfunction-potential mechanism to halt or delay its onset. *Transl Androl Urol*. 2017; 6 (1): 20-27.
- Galley, H. F., & Webster, N. R. Physiology of the endothelium. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2004; 93 (1): 105-113.
- Gambillara, V., Chambaz, C., Montorzi, G., Roy, S., Stergiopoulos, N., & Silacci, P. Plaque-prone hemodynamics impair endothelial function in pig carotid arteries. *Am J Physiol-Heart C*. 2006; 290 (6): H2320-H2328.

- Gaspar, S. R. D., Ferreira, N. D., Oliveira, T., Oliveira, P., Dias, J. S., & Lopes, T. M. Magnetic resonance imaging and pelvic fracture urethral injuries. *Urology*. 2017; 110: 9-15.
- Gimbrone, M. A., & Garcia-Cardena, G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118 (4): 620-636.
- Godo, S., & Shimokawa, H. Endothelial functions. *Arterioscl Thromb Vas*. 2017; 37 (9): E108-E114.
- Gökmen, F. G. *Sistematik anatomi*; 2017, p:
- Gratzke, C., Angulo, J., Chitaley, K., Dai, Y. T., Kim, N. N., Paick, J. S., Stief, C. G. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction (vol 7, pg 445, 2010). *Journal of Sexual Medicine*. 2010; 7 (3): 1316-1316.
- Greenfield, J. M., & Donatucci, C. F. Smoking, obesity, and sedentary lifestyle linked to erectile dysfunction. *Nat Clin Pract Urol*. 2007; 4 (1): 16-17.
- Hedetoft, M., & Olsen, N. V. Evaluation of endothelial function by peripheral arterial tonometry and relation with the nitric oxide pathway. *Nitric Oxide-Biol Ch*. 2014; 42: 1-8.
- Heitz, M., Pottek, T., & Schreiter, F. [anatomy and blood supply of the penis and urethra]. *Urologe A*. 1998; 37 (1): 2-7.
- Heller, L., Levin, L. S., & Klitzman, B. Laser doppler flowmeter monitoring of free-tissue transfers: Blood flow in normal and complicated cases. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 107 (7): 1739-1745.
- Hertzman, A. B. Observations on the finger volume pulse recorded photoelectrically. *Am. J. Physiol*. 1937; 119: 334-335.
- His, W. *Die häute und höhlen des körpers*. Basel: Schweighauser. 1865.
- Horiguchi, A., Edo, H., Soga, S., Azuma, R., Shinchi, M., Masunaga, A., Shinmoto, H. Pubourethral stump angle measured on preoperative magnetic resonance imaging predicts urethroplasty type for pelvic fracture urethral injury repair reply. *Urology*. 2018; 112: 204-204.
- Hsu, G. L., Hung, Y. P., Tsai, M. H., Chang, H. C., Liu, S. P., Molodysky, E., & Hsu, M. C. The venous drainage of the corpora cavernosa in the human penis. *Arab J Urol*. 2013; 11 (4): 384-391.
- Hsu, P. L., Chen, J. S., Wang, C. Y., Wu, H. L., & Mo, F. E. Shear-induced ccn1 promotes atheroprone endothelial phenotypes and atherosclerosis. *Circulation*. 2019; 139 (25): 2877-2891.
- Hughes, I. A. Minireview: Sex differentiation. *Endocrinology*. 2001; 142 (8): 3281-3287.
- Inoue, S., Hori, S., Adachi, T., Miyazaki, K., Kyotani, S., Fukuda, K., Ogawa, S. Flow-independent myocardial ischemia induced by endothelin-1 - an nadh fluorescence analysis. *J Cardiovasc Pharm*. 2005; 46 (6): 810-816.
- Irwin, G. M. Erectile dysfunction. *Prim Care*. 2019; 46 (2): 249-255.
- Jaafar, R., Zahedi, E., Ali, M. A. M., Mohamed, A. L., & Maskon, O. Photoplethysmographic pulse amplitude response to flow mediated dilation. *Ifmbe Proc*. 2007; 15: 423-+.
- Jan, S., Vignes, M., Martin, C. S., Markus, B., Hak, H. K., Heinz, S., Nicolas, D. Incidental findings during computed tomographic angiography diagnostic work-up in patients with arteriogenic erectile dysfunction. *Swiss Med Wkly*. 2019; 149.
- John, H., Kacal, G. M., Lehmann, K., Debatin, J. F., & Hauri, D. Clinical value of pelvic and penile magnetic resonance angiography in preoperative evaluation of penile revascularization. *Int J Impot Res*. 1999; 11 (2): 83-86.
- Kanaide, H. Endothelin regulation of vascular tonus. *Gen Pharmacol*. 1996; 27 (4): 559-563.
- Kandhai-Ragunath, J. J., Jorstad, H. T., de Man, F. H., Peters, R. J., & von Birgelen, C. Approaches for non-invasive assessment of endothelial function: Focus on peripheral arterial tonometry. *Neth Heart J*. 2013; 21 (5): 214-218.

- Kawanishi, Y., Izumi, K., Muguruma, H., Mashima, T., Komori, M., Yamanaka, M., Kanayama, H. O. Three-dimensional ct cavernosography: Reconsidering venous ligation surgery on the basis of the modern technology. *BJU Int.* 2011; 107 (9): 1442-1446.
- Kaya, C., Uslu, Z., & Karaman, I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res.* 2006; 18 (1): 55-60.
- Kilic, M., Serefoglu, E. C., Ozdemir, A. T., & Balbay, M. D. The actual incidence of papaverine-induced priapism in patients with erectile dysfunction following penile colour doppler ultrasonography. *Andrologia.* 2010; 42 (1): 1-4.
- Kirollos, S., Skilton, M., Patel, S., & Arnott, C. A systematic review of vascular structure and function in pre-eclampsia: Non-invasive assessment and mechanistic links. *Front Cardiovasc Med.* 2019; 6.
- Konstantinovskiy, A., Tamir, S., Katz, G., Tzischinsky, O., Kuchersky, N., Blum, N., & Blum, A. Erectile dysfunction, sleep disorders, and endothelial function. *Isr Med Assoc J.* 2019; 21 (6): 408-411.
- Kopieczna-Grzebieniak, E., & Grabowska-Bochenek, R. [endothelial cells and atherosclerosis. Role of endothelium in regulation of coagulation, fibrinolysis and tonus of vascular walls]. *Postepy Hig Med Dosw.* 1994; 48 (1): 19-33.
- Kovac, J. R., Gomez, L., Smith, R. P., Coward, R. M., Gonzales, M. A., Khera, M., Lipshultz, L. I. Measurement of endothelial dysfunction via peripheral arterial tonometry predicts vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2014; 26 (6): 218-222.
- Kuznetsova, T., Van Vlierberghe, E., Knez, J., Szczesny, G., Thijs, L., Jozeau, D., Staessen, J. A. Association of digital vascular function with cardiovascular risk factors: A population study. *Bmj Open.* 2014; 4 (3).
- Leite, A. R., Borges-Canha, M., Cardoso, R., Neves, J. S., Castro-Ferreira, R., & Leite-Moreira, A. Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction. *Angiology.* 2020; 71 (5): 397-410.
- Lewis, R., Hatzichristou, D., Laumann, E., & McKinlay, J. Epidemiology and natural history of erectile dysfunction; risk factors including iatrogenic and aging. *Erectile Dysfunction.* 2000: 21-51.
- Liu, Q., Zhang, Y. P., Wang, J., Li, S., Cheng, Y. B., Guo, J. L., Zhu, Z. H. Erectile dysfunction and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sexual Medicine.* 2018; 15 (8): 1073-1082.
- Loprinzi, P. D., & Edwards, M. Association between objectively measured physical activity and erectile dysfunction among a nationally representative sample of american men. *J Sex Med.* 2015; 12 (9): 1862-1864.
- Ludmer, P. L., Selwyn, A. P., Shook, T. L., Wayne, R. R., Mudge, G. H., Alexander, R. W., & Ganz, P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary-arteries. *New Engl J Med.* 1986; 315 (17): 1046-1051.
- Lue, T. F. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000; 342 (24): 1802-1813.
- Luo, L. M., Deng, T., Zhao, S. K., Li, E. M., Liu, L. H., Li, F. T., Zhao, Z. G. Association between hiv infection and prevalence of erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sexual Medicine.* 2017; 14 (9): 1125-1132.
- Luscher, T. F. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: Potential role in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1989; 10 (9): 847-857.
- Luscher, T. F. Angiotensin, ace-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone. *Basic Res Cardiol.* 1993; 88 Suppl 1: 15-24.
- Luscher, T. F., & Corti, R. Flow: The signal of life. *Circ Res.* 2004; 95 (8): 749-751.
- Ma, M., Yu, B., Qin, F., & Yuan, J. Current approaches to the diagnosis of vascular erectile dysfunction. *Translational Andrology and Urology.* 2020; 9 (2): 709.

- Maas, R., Schwedhelm, E., Albsmeier, J., & Boger, R. H. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc Med*. 2002; 7 (3): 213-225.
- Mashayekhi, G., Zahedi, E., Attar, H. M., & Sharifi, F. Flow mediated dilation with photoplethysmography as a substitute for ultrasonic imaging. *Physiol Meas*. 2015; 36 (7): 1551-1571.
- Melman, A. Iatrogenic causes of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 1988; 15 (1): 33-39.
- Meng, Z. J., Gao, B. H., Gao, H., Ge, P., Li, T., & Wang, Y. X. Four weeks of hypoxia training improves cutaneous microcirculation in trained rowers. *Physiol Res*. 2019; 68 (5): 757-766.
- Montague, D. K., Jarow, J. P., Broderick, G. A., Dmochowski, R. R., Heaton, J. P. W., Lue, T. F., Sharlip, I. D. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: An aua update. *J Urology*. 2005; 174 (1): 230-239.
- Montague, D. K., & Lakin, M. M. False diagnoses of venous leak impotence. *J Urology*. 1992; 148 (1): 148-149.
- Murata, M., Tamemoto, H., Otani, T., Aoki, A., Saito, T., Ikoma, A., Ishikawa, S. Endothelial impairment and endothelial progenitor cells in diabetic subjects with erectile dysfunction. *Endocr J*. 2010; 57: S397-S398.
- Musialowska, D., Zbroch, E., Koc-Zorawska, E., Musialowski, P., & Malyszko, J. Endocan concentration in patients with primary hypertension. *Angiology*. 2018; 69 (6): 483-489.
- Patvardhan, E. A., Heffernan, K. S., Ruan, J. M., Soffler, M. I., Karas, R. H., & Kuvin, J. T. Assessment of vascular endothelial function with peripheral arterial tonometry information at your fingertips? *Cardiol Rev*. 2010; 18 (1): 20-28.
- Phillips, B. T., Gassei, K., & Orwig, K. E. Spermatogonial stem cell regulation and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010; 365 (1546): 1663-1678.
- Pikoulis, E., Waasdorp, C., Leppaniemi, A., & Burris, D. Hippocrates: The true father of medicine. *Am Surgeon*. 1998; 64 (3): 274-275.
- Ponholzer, A., Temml, C., Mock, K., Marszalek, M., Obermayr, R., & Madersbacher, S. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol*. 2005; 47 (1): 80-86.
- Pries, A. R., & Kuebler, W. M. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol*. 2006; (176 Pt 1): 1-40.
- Quam, J. P., King, B. F., James, E. M., Lewis, R. W., Brakke, D. M., Ilstrup, D. M., Hattery, R. R. Duplex and color doppler sonographic evaluation of vasculogenic impotence. *American Journal of Roentgenology*. 1989; 153 (6): 1141-1147.
- Ravikanth, R. Diagnostic categorization of erectile dysfunction using duplex color doppler ultrasonography and significance of phentolamine redosing in abolishing false diagnosis of venous leak impotence: A single center experience. *Indian J Radiol Imag*. 2020; 30 (3): 344-353.
- Rokkas, K., Vlachopoulos, C., Angelis, A., Ioakimidis, N., Kratiras, Z., Vrettas, P., Tousoulis, D. Vascular, cardiac and erectile dysfunction; the dangerous triad of atherosclerosis and the holistic contribution of the mediterranean diet in the maintenance of cardiovascular health. *Journal of Sexual Medicine*. 2015; 12: 244-245.
- Rosen, R. C., Cappelleri, J. C., Smith, M. D., Lipsky, J., & Pena, B. M. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (iief-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999; 11 (6): 319-326.
- Rosen, R. C., Riley, A., Wagner, G., Osterloh, I. H., Kirkpatrick, J., & Mishra, A. The international index of erectile function (iief): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997; 49 (6): 822-830.

- Sandoval-Salinas, C., Saffon, J. P., & Corredor, H. A. Quality of clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of erectile dysfunction: A systematic review. *Journal of Sexual Medicine*. 2020; 17 (4): 678-687.
- Sansone, A., Romanelli, F., Gianfrilli, D., & Lenzi, A. Endocrine evaluation of erectile dysfunction. *Endocrine*. 2014; 46 (3): 423-430.
- Sarma, A. V., Hotaling, J. M., de Boer, I. H., Dunn, R. L., Oerline, M. K., Singh, K., Grp, D. E. R. Blood pressure, antihypertensive medication use, and risk of erectile dysfunction in men with type i diabetes. *J Hypertens*. 2019; 37 (5): 1070-1076.
- Scholze, A., Rinder, C., Beige, J., Riezler, R., Zidek, W., & Tepel, M. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. *Circulation*. 2004; 109 (3): 369-374.
- Schrey, A. Endothelium and regulation of vascular tonus. *Perfusion*. 1992; 5 (1-2): 28-30.
- Selvin, E., Burnett, A. L., & Platz, E. A. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the us. *Am J Med*. 2007; 120 (2): 151-157.
- Shepherd, A. P., Riedel, G. L., Kiel, J. W., Haumschild, D. J., & Maxwell, L. C. Evaluation of an infrared laser-doppler blood flowmeter. *Am J Physiol*. 1987; 252 (6 Pt 1): G832-839.
- Shimokawa, H. 2014 williams harvey lecture: Importance of coronary vasomotion abnormalities- from bench to bedside. *European Heart Journal*. 2014; 35 (45): 3180-3193.
- Shindel, A. W., Kishore, S., & Lue, T. F. Drugs designed to improve endothelial function: Effects on erectile dysfunction. *Curr Pharm Design*. 2008; 14 (35): 3758-3767.
- Si, D. Y., Ni, L. J., Wang, Y. F., Liu, J. S., Yang, J. N., & Yang, P. A new method for the assessment of endothelial function with peripheral arterial volume. *Bmc Cardiovasc Disor*. 2018; 18.
- Silber, H. A., Bluemke, D. A., Ouyang, P., Du, Y. P. P., Post, W. S., & Lima, J. A. C. The relationship between vascular wall shear stress and flow-mediated dilation: Endothelial function assessed by phase-contrast magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (7): 1859-1865.
- Sırcan-Küçükşayan, A., Büyükaksu, M., & Canpolat, M. (2020). Girişimsel olmayan endotelial fonksiyon ölçüm yöntemleri. In A. Dinç (Ed.), *Sağlık bilimlerinde multidisipliner çalışmalar-4* (1 ed., Vol. 1, pp. 181-198). İstanbul: Efe Akademi Yayınevi.
- Solosenko, A., Petrenas, A., & Marozas, V. Photoplethysmography-based method for automatic detection of premature ventricular contractions. *Ieee T Biomed Circ S*. 2015; 9 (5): 662-669.
- Soran, H., & Wu, F. C. Endocrine causes of erectile dysfunction. *Int J Androl*. 2005; 28 Suppl 2: 28-34.
- Sourij, H., Zweiker, R., & Wascher, T. C. Effects of pioglitazone on endothelial function, insulin sensitivity, and glucose control in subjects with coronary artery disease and new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29 (5): 1039-1045.
- Stiefel, P., Moreno-Luna, R., Vallejo-Vaz, A. J., Beltran, L. M., Costa, A., Gomez, L., Villar, J. Which parameter is better to define endothelial dysfunction in a test of postocclusive hyperemia measured by laser-doppler flowmetry? *Coronary Artery Dis*. 2012; 23 (1): 57-61.
- Svatikova, A., & Kopecky, S. L. Why and how cardiovascular screening should be implemented in sexual medicine practice: Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *J Sex Med*. 2020; 17 (6): 1045-1048.
- Tal, R. (2017). Epidemiology of male sexual dysfunction. In *Male sexual dysfunction* (pp. 1-7).
- Tal, R., Valenzuela, R., Aviv, N., Parker, M., Waters, W. B., Flanigan, R. C., & Mulhall, J. P. Persistent erectile dysfunction following radical prostatectomy: The association between nerve-sparing status and the prevalence and chronology of venous leak. *J Sex Med*. 2009; 6 (10): 2813-2819.

- Tamler, R., & Bar-Chama, N. Assessment of endothelial function in the patient with erectile dysfunction: An opportunity for the urologist. *Int J Impot Res.* 2008; 20 (4): 370-377.
- Teloken, P. E., Park, K., Parker, M., Guhring, P., Narus, J., & Mulhall, J. P. The false diagnosis of venous leak: Prevalence and predictors. *Journal of Sexual Medicine.* 2011; 8 (8): 2344-2349.
- Thijssen, D. H. J., Bruno, R. M., van Mil, A. C. C. M., Holder, S. M., Faita, F., Greyling, A., Ghiadoni, L. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *European Heart Journal.* 2019; 40 (30): 2534-2547.
- Tomada, N., Tomada, I., Botelho, F., Pacheco-Figueiredo, L., Lopes, T., Negrao, R., Cruz, F. Endothelial function in patients with metabolic syndrome and erectile dysfunction: A question of angiopoietin imbalance? *Andrology-Us.* 2013; 1 (4): 541-548.
- Tousoulis, D., Antoniadis, C., & Stefanadis, C. Evaluating endothelial function in humans: A guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart.* 2005; 91 (4): 553-558.
- Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Feletou, M., & Tang, E. H. C. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol.* 2017; 219 (1): 22-96.
- Vessieres, E., Freidja, M. L., Loufrani, L., Fassot, C., & Henrion, D. Flow (shear stress)-mediated remodeling of resistance arteries in diabetes. *Vasc Pharmacol.* 2012; 57 (5-6): 173-178.
- Virag, R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet.* 1982; 2 (8304): 938-938.
- Wang, Q. T., Kang, J., Cai, X., Wu, Y. F., & Zhao, L. The association between chronic periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016; 43 (3): 206-215.
- Wang, X. M., Bai, Y. J., Yang, Y. B., Li, J. H., Tang, Y., & Han, P. Alcohol intake and risk of erectile dysfunction: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Int J Impot Res.* 2018; 30 (6): 342-351.
- Wilkinson, I. B., Hall, I. R., MacCallum, H., Mackenzie, I. S., McEniery, C. M., van der Arend, B. J., . . . Cockcroft, J. R. Pulse-wave analysis - clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscl Throm Vas.* 2002; 22 (1): 147-152.
- Wu, C. L., Zhang, H. Y., Gao, Y., Tan, A. H., Yang, X. B., Lu, Z., Mo, Z. N. The association of smoking and erectile dysfunction: Results from the fangchenggang area male health and examination survey (famhes). *J Androl.* 2011; 33 (1): 59-65.
- Wu, S. H., Chuang, E., Chuang, T. Y., Lin, C. L., Lin, M. C., Yen, D. J., & Kao, C. H. A nationwide population-based cohort study of migraine and organic-psychogenic erectile dysfunction. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (10): e3065.
- Xu, C. C., Ruan, X. Z., Tang, Y. F., Pan, J. H., Wang, G. Y., & Huang, Q. L. Diagnostic value of four-dimensional ct angiography in arterial erectile dysfunction using 320-detector row dynamic volume ct. *Bioscience Rep.* 2017; 37.
- Yafi, F. A., Jenkins, L., Albersen, M., Corona, G., Isidori, A. M., Goldfarb, S., Hellstrom, W. J. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16003.
- Yafi, F. A., Sharlip, I. D., & Becher, E. F. Update on the safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Sex Med Rev.* 2018; 6 (2): 242-252.
- Yamada, T., Hara, K., Umematsu, H., Suzuki, R., & Kadowaki, T. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: A meta-analysis of observational studies. *Plos One.* 2012; 7 (9).
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Masaki, T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial-cells. *Nature.* 1988; 332 (6163): 411-415.
- Yao, H. X., Ma, F. Z., Tan, Y. Y., & Liu, L. Y. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of erectile dysfunction: An updated meta-analysis of genetic association studies. *Int J Surg.* 2018; 54: 141-148.

- Yiee, J. H., & Baskin, L. S. Penile embryology and anatomy. *ScientificWorldJournal*. 2010; 10: 1174-1179.
- Yoshizumi, M., Abe, J., Tsuchiya, K., Berk, B. C., & Tamaki, T. Stress and vascular responses: Atheroprotective effect of laminar fluid shear stress in endothelial cells: Possible role of mitogen-activated protein kinases. *J Pharmacol Sci*. 2003; 91 (3): 172-176.
- Yousefi, M. R., Khezri, M., Bagheri, R., & Jafari, R. Automatic detection of premature ventricular contraction based on photoplethysmography using chaotic features and high order statistics. *Ieee Int Sym Med Mea*. 2018: 327-331.
- Zahedi, E., Jaafar, R., Ali, M. A. M., Mohamed, A. L., & Maskon, O. Finger photoplethysmogram pulse amplitude changes induced by flow-mediated dilation. *Physiol Meas*. 2008; 29 (5): 625-637.
- Zhang, T., Li, W. L., He, X. F., Wu, Z. Y., Liu, L. H., He, S. H., & Wei, A. Y. The insertion/deletion (i/d) polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and erectile dysfunction risk: A meta-analysis. *Andrology-Us*. 2013; 1 (2): 274-280.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Murat	Uyruğu	
Soyadı	BÜYÜKAKSU	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Özel Afyon Zafer Lisesi	2005
Lisans	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	2012
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	2012
Doktora	Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik AD	-

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Pratisyen Hekim	Borçka Devlet Hastanesi	1 yıl (2012-2013)
Pratisyen Hekim	Kilis İl Ambulans Komuta Kontrol Merkezi	1 yıl (2013-2014)
Araştırma Görevlisi	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	3 yıl (2014-2017)

Pratisyen Hekim	Özel Alanya Anadolu Hastanesi	3 yıl (2017-2020)
Araştırma Görevlisi	Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi	(2020-Devam Ediyor)
Medikal Çevirmen	Türkçe-İngilizce, İngilizce-Türkçe Medikal İçerik Çevirmenliği (freelance)	2010-2021

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	Yabancı Dil Sınavı (YDS)	92,5

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Geri Yansıma Spektroskopisi Kullanılarak Kıkırdak Kalınlığının Belirlenmesi	TÜBİTAK	2015-2016
Testis Torsiyonunun Teşhis Edilmesi İçin Optik Bir Sistemin Geliştirilmesi ve Klinik Çalışmalarda Test Edilmesi	TÜBİTAK	2013-2016
Santral Venöz Oksijen Saturasyonunun Subclavian ve İnternal Juguler Ven Üzerinden Noninvazif Spektroskopik Yöntemler ile Ölçümü	Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri	2014-2016

Yayınlar ve Bildiriler:

- 1) Aslinur Sircan-Küçüksayan, Murat Büyükaksu, Murat Canpolat (2020). Girişimsel Olmayan Endotelyal Fonksiyon Ölçüm Yöntemleri / Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Araştırmalar-4, Efe Akademi
- 2) Buyukaksu, M., Sircan-Kucuksayan, A., & Canpolat, M. (2021). Measurement of endothelial function using photoplethysmography with continuous correction approach: a pilot study. International Journal of Advances in Medicine, 8(3), 362-368. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20210478>
- 3) Aslinur Sircan-Kucuksayan, **Buyukaksu Murat**, Birce Gümüş, Murat Canpolat, Oktay Eray "Non-invasive Estimating of central venous oxygen saturation from sublingual veins" (submitted)
- 4) Aslinur Sircan-Kucuksayan, **Buyukaksu Murat**, Balci Mustafa Kemal, Murat Canpolat, Oktay Eray "Measurement of Tissue Oxygen Saturation in Patients with Diabetes Mellitus" (submitted)