

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMENTASYON MERKEZİ**

**EREKTİL DİSFONKSİYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE YENİ BİR YÖNTEM:
SİLDENAFİL+DOPPLER ULTRASONOGRAFİ**

Dr. Deniz ARSLAN

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

92014

**İZMİR
2000**

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**EREKTİL DİSFONKSİYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE YENİ BİR YÖNTEM:
SİLDENAFİL+DOPPLER ULTRASONOGRAFİ**

Dr. Deniz ARSLAN

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç. Dr. A.Adil ESEN**

**İZMİR
2000**

İÇİNDEKİLER

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
İçindekiler.....	I
Tablo Listesi.....	II
Şekil Listesi.....	III
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	42
SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR.....	50
EK.....	59

TABLO LİSTESİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
I	Türkiye'deki tahmini ED'lu hasta-prevalansı.....	14
II	Kronik kulanımda ED'a yol açan ilaçlar.....	18
III	Tedavi alternatiflerine uygun tanısal yaklaşım.....	19
IV	Fosfodiesteraz izoenzimleri, lokalizasyonları ve sildenafilin fosfodiesteraz tiplerine-karşı seçiciliği.....	23
V	Sildenafil tedavisine bağlı olarak sık görülen yan etkiler.....	23
VI	Çalışmada uygulanan yöntemler.....	27
VII	Hastalarda tespit edilen ED için risk faktörleri.....	28
VIII	Papaverin ve sildenafil sonrası hastaların klinik olarak değerlendirilmesi.....	29
IX	Papaverin ve sildenafil verilmesinden önceki ve sonraki kavernozaal arter maksimum sistolik akım hızı değerleri.....	32
X	Papaverin ve sildenafil verilmesi öncesi ve sonrası kavernozaal arter diastol sonu akım hızı değerleri.....	35
XI	Papaverin ve sildenafil verilmesi öncesi ve verildikten sonra kavernozaal arterde ölçülen ortalama rezistif indeks değerleri	38
XII	Papaverin ve sildenafil verilmesi öncesi ve verildikten sonra kavernozaal arterde RDU ile alınan akselerasyon zamanı değerleri	39
XIII	Papaverin ve sildenafil verilmesi sonrasında hastalarda görülen yan etki ve komplikasyonlar.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

No	Başlık	Sayfa
I	Penisin fonksiyonel anatomisi.....	6
II	Penisin arteriyel sistemi.....	7
III	Penisin venöz sistemi.....	7
IV	Kavernozal arterde istirahat fazında elde edilen Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	8
V	Ereksiyonun nöral şeması.....	9
VI	Kavernozal arterde latent fazda elde edilen Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	10
VII	Kavernozal arterde tūmesans fazında elde edilen Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	10
VIII	Tam ereksiyon fazında kavernozaal arterde Doppler ultrasonografi görüntüsü	11
IX	Detūmesans ve istirahat halindeki peniste hücersel düzeyde meydana gelen değışiklikler	12
X	NO oluşumu ve buna bağılı olarak penisteki düz kaslarda oluşan değışiklikler.....	13
XIa	Papaverin öncesi 0 dk. Doppler ultasonografi görüntüsü.....	29
XIb	Sildenafil öncesi 0 dk Doppler ultasonografi görüntüsü.....	29
XIIa	Papaverin enjeksiyonu sonrası 1. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	30
XIIb	Sildenafil verilmesi sonrası 45. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	30
XIIIa	Papaverin enjeksiyonu sonrası 5. dakika Doppler ultasonografi görüntüsü.....	30
XIIIb	Sildenafil verilmesi sonrası 60. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	30
XIVa	Papaverin enjeksiyonu sonrası 10. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	31
XIVb	Sildenafil verilmesi sonrası 75. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	31
XVa	Papaverin enjeksiyonu sonrası 20. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	31
XVb	Sildenafil verilmesi sonrası 90. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	31
XVI	Papaverin öncesi ve sonrası ölçülen ortalama kavernozaal arter maksimum sistolik akım hızı değeri	33
XVII	Sildenafil öncesi ve sonrası ölçülen ortalama kavernozaal arter maksimum sistolik akım hızı değeri	33
XVIII	Papaverin öncesi ve sonrası ölçülen kavernozaal arter diastol sonu akım hızı değeri..	36
XIX	Sildenafil öncesi ve sonrası ölçülen kavernozaal arter diastol sonu akım hızı değeri	36
XXa	Papaverin enjeksiyonu sonrasında tam ereksiyon fazında elde edilen Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	41
XXb	Akım durmasından sonra elde edilen Doppler ultrasonografi görüntüsü.....	41

ÖZET**EREKTİL DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE YENİ BİR YÖNTEM:****SİLDENAFİL+DOPPLER ULTRASONOGRAFİ****DR.DENİZ ARSLAN**

Günümüzde erektil disfonksiyonda vasküler sistemin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler arasında en iyisi renkli Doppler ultrasonografi (RDU) olarak önerilmektedir. Ancak RDU ile birlikte uygulanan intrakavernoz ajanlar invaziv olup, uzamış ereksiyon gibi yan etkileri vardır. Bu çalışma, intrakavernozal ajanlar yerine sildenafilin kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Çalışmaya erektil disfonksiyon şikayeti ile başvuran toplam 42 hasta alındı. Papaverin (60 mg) enjeksiyonu öncesi ve sonrası, görsel erotik ve elle genital uyaran ile birlikte RDU yapıldı. Maksimum sistolik akım hızı, diastol sonu akım hızı, rezistif indeks ve akselerasyon zamanı değerleri ölçülerek kaydedildi. İlk çalışmadan en az 3 gün sonra olacak şekilde aynı hastalara 50 mg sildenafilin oral olarak verilmesini takiben görsel erotik ve elle genital uyaran ile birlikte RDU yapıldı. Aynı parametreler 30., 45., 60., 75.ve 90. dakikalarda değerlendirilerek kaydedildi. Her iki yöntem ile elde edilen değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Sildenafil sonrası 30.dakikada maksimum sistolik akım hızında anlamlı yükselme gözlemlendi ve 60.dakikada en yüksek değerine ulaştı. Her iki yöntemle elde edilen değerler karşılaştırıldığında (1 ile 45, 5 ile 60, 10 ile 75 ve 20 ile 90) anlamlı fark tespit edilmedi. Arteriyel yetmezlik tanısı için intrakavernozal ajan uygulamalı RDU altın standart olarak kabul edildiğinde, sildenafil uygulanan RDU %90 duyarlı ve %100 özgül olarak bulunmuştur. Papaverin grubunda 5(%12) hastaya priapizm nedeniyle tıbbi müdahale yapıldı. Sildenafil grubunda ciddi yan etkiye rastlanmadı.

Sildenafil intrakavernozal ajanlar gibi maksimum sistolik akım hızında yeterli yükselme oluşturabilmektedir. Sonuç olarak; erektil disfonksiyon değerlendirilmesinde, sildenafil uygulamalı Doppler ultrasonografi, intrakavernozal ajanlarla yapılan çalışmalara bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan kurtulma imkanı veren yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Erektile disfonksiyon, Doppler ultrasonografi, sildenafil

SUMMARY
A NEW METHOD FOR EVALUATION ERECTILE DYSFUNCTION:
SILDENAFIL +DOPPLER ULTRASONOGRAPHY
DR.DENİZ ARSLAN

Among various methods of hemodynamic studies performed in the evaluation of patients with erectile dysfunction, penile color Doppler ultrasonography (CDU) analysis is currently considered the best. However, intracavernous injections (ICI) are invasive and have adverse effects like prolonged erection. The goal of this study was to evaluate whether sildenafil could be used as a substitute for intracavernous agents in the evaluation of impotence by CDU.

A total of 42 patients with erectile dysfunction underwent CDU before and after 60 mg intracavernous papaverine injection with genital and audiovisual sexual stimulation. Peak systolic velocity, end diastolic velocity, resistive index, acceleration time were recorded for twenty minutes after the injection. The same patients underwent CDU following an oral dose of 50 mg sildenafil with genital and audiovisual sexual stimulation in no less than three days after the study with papaverine. The same parameters were measured at 30, 45, 60, 75, and 90 minutes and compared with the values obtained after papaverine injection.

Significant increases in mean peak flow velocity were observed following oral sildenafil starting at 30 minutes and achieving a maximum value at 60 minutes. There were no significant differences between the two methods in mean peak velocities at 1, 5, 10 and 20 minutes after papaverine injection and at 30, 45, 60, 75 and 90 minutes after oral sildenafil administrations. If penile CDU with intracavernous papaverine injection is accepted as a gold standard, CDU with sildenafil shows a sensitivity of 90% and selectivity of 100% in demonstrating arterial insufficiency. Due to prolonged erections, 5 patients (12%) in the papaverine group required pharmacological detumescence by ICI. No adverse effects were observed with sildenafil.

Sildenafil administration achieved increases in peak systolic flow velocities comparable to intracavernous injections. With no prolonged erections, sildenafil emerges as a safer alternative compared to the more invasive intracavernous injections. Due to its high sensitivity and selectivity, penile CDU with oral sildenafil

holds promise as a potential non invasive technique to evaluate patients with erectile dysfunction.

Key Words: Erectile dysfunction, Doppler ultrasonography, sildenafil



GİRİŞ VE AMAÇ

Penil ereksiyon, vasküler sistem, nöromediatörler, kaslar ve tunica albugineanın koordine çalışması ile oluşan kompleks psiko-nörovasküler bir olaydır (1). Bu komponentlerin herhangi birinde oluşan bozukluk erektile disfonksiyon ile sonuçlanır. Vasküler patolojiler erektile disfonksiyonun en önemli organik nedenleri arasındadır (2).

Erektile disfonksiyonlu hastalarda vasküler sistem öncelikle intrakavernozal vazodilatör madde enjeksiyonları, ardından da penil renkli Doppler ultrasonografi (RDU) ile değerlendirilir.

Penil Doppler ultrasonografi tetkiki yapılırken papaverin, fentolamin, prostaglandin E1 ve kombinasyonları intrakavernozal yolla uygulanmaktadır (3,4). Ancak enjeksiyon sırasında ağrı ve emosyonel stres nedeniyle oluşan semptomatik deşarj, relaksasyonu engellemekte, testin duyarlılığını ve özgüllüğünü olumsuz yönde etkilemektedir (5). Oral olarak verilen sildenafilin fosfodiesteraz 5'i inhibe edip cGMP'nin sinüzoidal düz kaslar üzerine olan relaksasyon etkisini arttırdığı, bu yolla ereksiyon oluşumuna katkı yaptığı bilinmektedir (6). Ereksiyona katkısı bilinen bu ajanın kullanımı sırasında ağrıya yol açmaması ve kullanım kolaylığı intrakavernozal ajanların yerine tercih edilmesinin nedeni olmaktadır.

Kullanım kolaylığı prensibinden yola çıkarak hastalarda penil Doppler ultrasonografi esnasında intrakavernozal ajanlar yerine sildenafilin kullanılabilirliğini ve bu yöntemin etkinliğini araştırmak amacıyla çalışmamızı gerçekleştirdik.

GENEL BİLGİLER

Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ve tunica albugineanın koordine çalışması ile oluşan kompleks bir psiko-nörovasküler olaydır (1). Komponentlerden herhangi birinde meydana gelen bozukluk, cinsel ilişki (koitus) için gerekli ve yeterli ereksiyonu sağlayamama veya sürdürememe durumu olarak tanımlanan '*erektile disfonksiyon*' (ED) ile sonuçlanır (7).

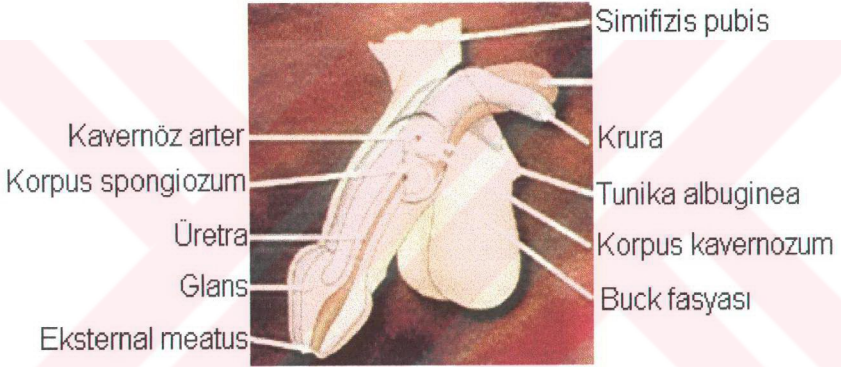
Tarihte ilk ED olguları binlerce yıl önce Mısır papirüslerinde yazılmış ve daha sonraki dönemlerde de Hippokrates birçok ED vakası tanımlamıştır (8). Milattan önce tanımlanmış olmakla birlikte hastalığın kanser, kalp hastalıkları, enfeksiyonlar gibi hayatı tehdit edici nitelikteki bir patoloji olmaması, ayrıca, konunun insan hayatında "özel" bir nitelik taşıması, ED'nun yaygınlığı, sebepleri ve tedavileri konusunda yakın zamanlara kadar ayrıntılı çalışmalar yapılamamış olmasına yol açmıştır. Günümüzde de hastaların ve sağlık görevlilerinin cinsel konuları konuşmalarındaki zorluk ve toplumun kültürel yapısı, bireylerin ED nedeniyle doktora başvurmalarını önlemektedir (2). Bu nedenle, değişik toplumlar arasında ED insidansı büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Danimarka'da 51 yaş üzerindeki 431 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, deneklerin %40'nın çeşitli oranlarda seksüel problemleri olduğu halde, ancak %5'inin bu problemleri nedeniyle doktora başvurduğu öğrenilmiştir (9). Yakınma olarak belirtilmese de ED bireyde yarattığı mental stres sonucu ailesel ve sosyal ilişkilerini de etkileyerek toplumsal bir sorun olarak karşımıza çıkabilir (2).

PENİSİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

Penis iki korpus kavernozum ve bir korpus spongiozumdan oluşan erektile bir organdır. Distalde birbirine yapışık olan iki korpus kavernozum, simfizis pubis altında birbirlerinden ayrılarak iki krus oluşturur. Her iki krus iskiyon pubis altındaki tüberositas iskiye yapışır. Ligamentum suspensorium penisin simfizis pubise tutunmasını ve ilişki sırasında penisin dorsalinin sabitlenmesini sağlar. Kruslar ventralde musculus ischiocavernosusla sarılıdır. Her bir korpus elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin, içte sirküler dışta longitudinal liflerden oluşan tunika albuginea ile örtülüdür. Tunika albuginea ereksiyonda ancak kollajen liflerin izin

verdiği ölçüde genişler ve kendisini delip geçen emisser venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller.

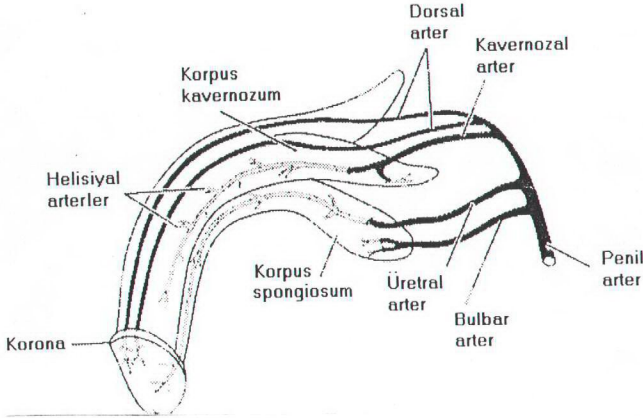
Penisin derisi yağdan yoksundur ve hemen altında, gevşek ve areolar yapıda olan Colles fasyası yer alır. Bu fasya glansın altından başlayıp skrotumu da sararak ürogenital diaframa kadar uzanır ve karın ön duvarında Scarpa fasyası olarak devam eder. Bu fasyanın altında Buck fasyası adı verilen fibröz kılıf vardır. Bu kılıf her iki korpus kavernozum arasına girer ve korpus spongiozumla korpus kavernozumlar arasında da bir tabaka yapar. Bu fasya ereksiyonda sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak rijiditeye katkıda bulunur (10,11,12, Şekil I).



Şekil I: Penisin fonksiyonel anatomisi

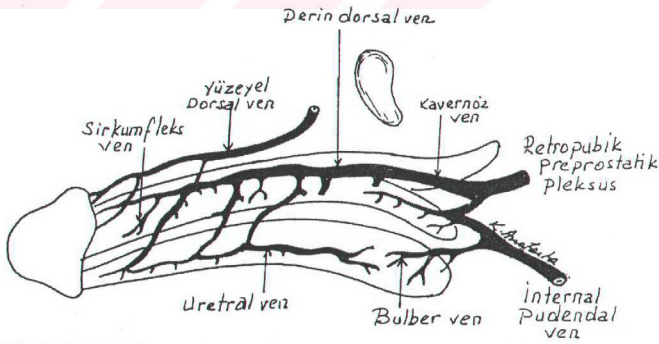
PENİL KAN AKIMI

İnternal iliak arterden ayrılan internal pudental arter penil kan akımını sağlayan ana arterdir. Ürogenital diaframı geçtikten sonra penil arter adını alır. Daha sonra bulber, kavernoza, dorsal ve üretral olmak üzere dört dala ayrılır. Anatomik varyasyonlar dışında genellikle dorsal arter glans penis, üretral ve bulbar arter korpus spongiozum ve kavernoza arter de korpus kavernoza besler (Şekil II).



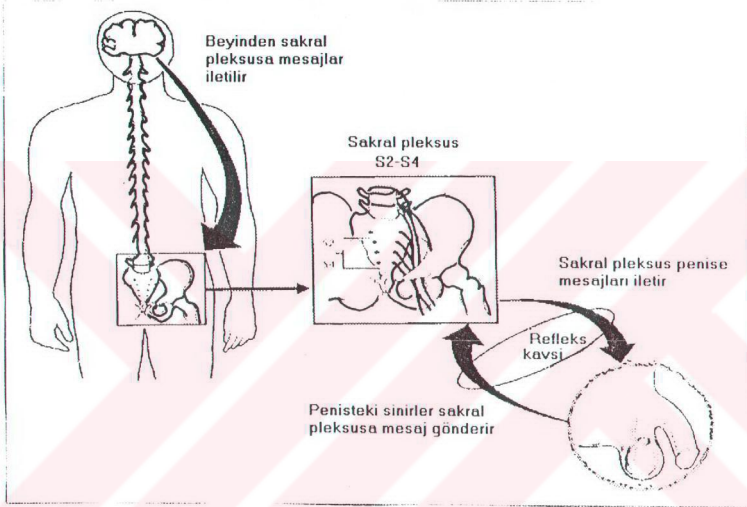
Şekil II: Penisin arteriyel sistemi

Venöz dönüş tunika albugineadaki venül birimlerden oluşan emisser venlerden başlar. Daha sonra yüzeysel dorsal, derin dorsal, kaverno ve üretral venler aracılığıyla venöz dönüş sağlanır. Distal ve midkorporal kaverno derin dorsal vene boşalır. Proksimal korpora ise kaverno ve krural vene, oradan da internal pudental vene boşalır (Şekil III).



Şekil III: Penisin venöz sistemi

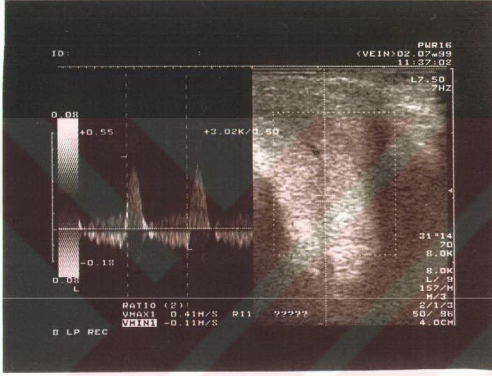
Latent Faz: Diensefalonda yer alan medial preoptik-anterior hipotalamik bölge ve dorsal hipotalamik bölge seksüel kontrol merkezidir (1,19, 20). Bu bölgeler seksüel motivasyon, davranış ve performansın ana projektıl bölgeleridir (10). Bu bölgelerden kalkan uyarı medulla spinalisteki major periferıl kontrolün yapıldığı parasempatik merkeze (S2-4 bölgesine), buradan da pudental sinir ve Nervi. errigentes aracılığıyla genital bölgeye ulaşır (21, Şekil V).



Şekil V : Ereksiyonun nöral şeması

Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernozaı düz kaslardaki reseptörlere ulaşması ereksiyon mekanizmasını tetikler (22). Peniste yavaş bir uzama ve dolma başlar (23). Bununla birlikte en yüksek akım hızı bu fazda görülür. Kavernozaı arter çapı bu fazda iki katına çıkar ve 0.1 cm'ye ulaşır ve en yüksek akım bu fazda izlenir. Doppler ultrasonografik değerlendirmede bu fazda kavernozaı arterde maksimum sistolik akım hızı 30 cm/sn civarında ölçülür (8, şekil VI).

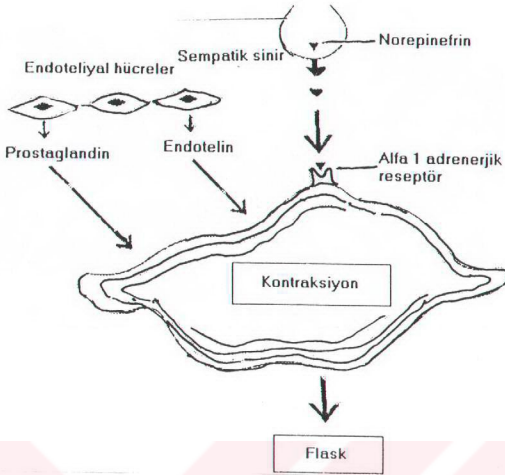
Tam ereksiyon fazı: İntrakavernozal basınç sistolik basınca yaklaşıp. Pudental arterdeki kan akımı tūmesans fazından daha az, fakat istirahat fazındakinden daha fazladır. Papaverin ile elde edilen ereksiyonlarda Doppler ultrasonografik incelemede latent ve tūmesans fazlarıyla karşılaştırıldığında kan akımının azaldığı ve istirahat fazına göre biraz daha büyük olmakla birlikte arter çapının küçüldüğü görülür. Venöz akımın arteriyel akıma eşit olması nedeniyle penis volüm ve basınç sabit kalır (Şekil VIII).



Şekil VIII: Tam ereksiyon fazında kavernoal arterde Doppler ultrasonografi görüntüsü

Rijid ereksiyon fazı: Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoz kasta oluşan istemli kasılma sonucunda kavernoal cisim içindeki basınç sistolik basınçtan daha yüksek değerlere ulaşır. Bu faz sadece masturbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülür. İnternal pudental arterde akım sıfıra yakındır ve kavernoal arterde akım ölçülemez. Kasların yorulmaları nedeniyle bu faz bir kaç dakikadan uzun sürmez bu nedenle iskemi oluşmaz.

Detūmesans fazı: Ejakūlasyon veya stimūlasyonun bitmesinden sonra istirahat fazındaki gibi kavernoal cisim içinde tekrar sempatik sinirlerden salınan noradrenalinin hakimiyeti başlar (Şekil IX). Arteriyel akım azalır ve penis istirahat halindeki ölçülerine döner.



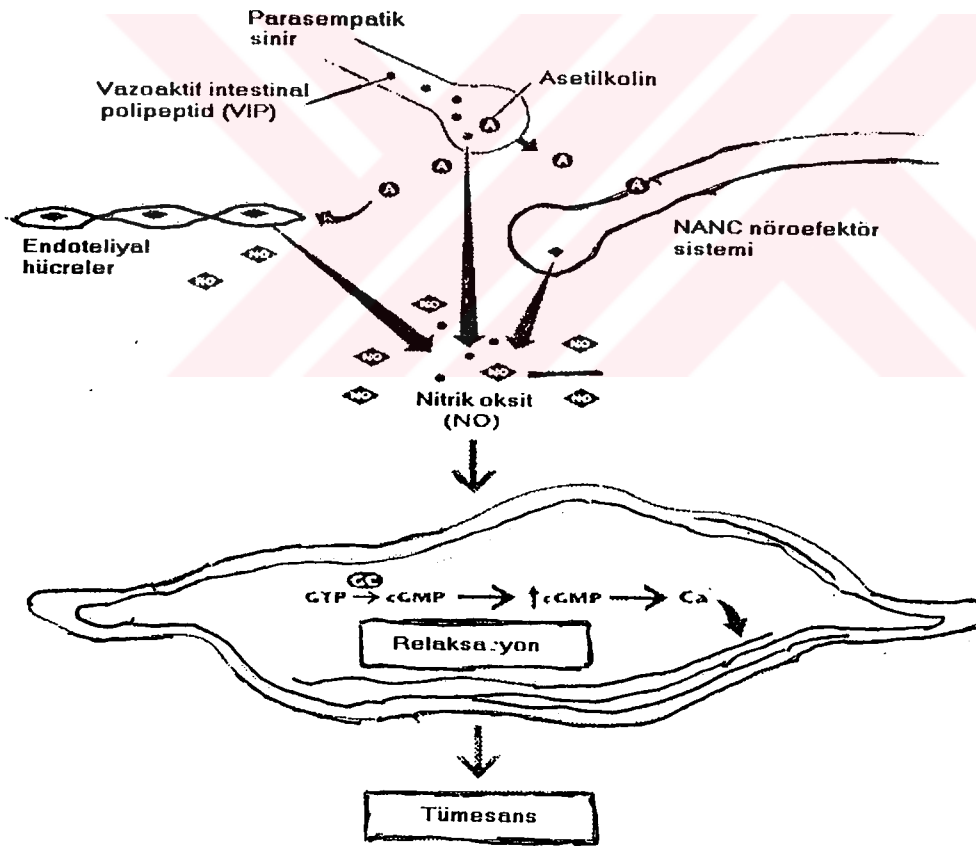
Şekil IX: Detümesans ve istirahat halindeki peniste hücresel düzeyde meydana gelen değişiklikler

EREKSİYONUN NÖROFİZYOLOJİSİ:

Asetilkolin, ganglionik transmisyon (nikotinik reseptörler aracılığıyla) ve vasküler düz kas gevşemesi (muskarinik reseptörler aracılığıyla) için gereklidir (24). Kolinerjik sinirler insan kavernoza düz kasında ve penil arter çevresinde bulunur. Aynı bölgede ultrastrüktürel çalışmalarla kolinerjik veziküller gösterilmiştir. Eretil dokunun elektriksel uyarımı ile asetilkolin salınımı deneysel olarak da gösterilmiştir. Asetilkolin ereksiyon sırasında endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımını da stimüle ederek direkt yolla da düz kasların gevşemesini sağlar (25, 26).

Nitrik oksit, vasküler endoteliumda NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (27). Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve vazodilat intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek "guanozin monofosfatı", "siklik guanozin monofosfat (cGMP)" dönüştürür (28,29). cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır. Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E1 de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek "adenozin trifosfat (ATP)", "siklik adenozin monofosfat (cAMP)" oluşturur. Siklik adenozin monofosfat protein kinaz A'yı aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın

sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi azalır (Şekil X). Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşürülmesi amacı kavernoza düz kas tonusunun elektriksel olarak azalmasının sağlar ve kavernoza düz kaslar ve intrakavernoza damarlar gevşer ((30,31). Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernoza sinüzoidlere kan dolmaya başlar. İntrakavernoza basıncın yükselmesi ile birlikte kanın sistemik dolaşıma akmasını sağlayan emisser venler komprese olur ve sonuçta da rijid ereksiyon gelişir (15). Buna karşın adrenerjik aktivite (α_1 reseptörler) ve endotelin-1 (ET-1) ise sinüzoidlerde kontraksiyon oluşturur, düz kas tonusunu artırır ve detümesans gerçekleşir. Uyarılar sonucu açılan kalsiyum ve kapanan potasyum kanallarının kontraksiyonun oluşumundaki ilk adımlar olduğu, çeşitli farmakolojik ve moleküler biyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur (32,33). Düz kas tonusundaki artışın empotans etyolojisindeki önemi yeni araştırmalarla daha iyi anlaşılmaktadır.



Şekil X: NO oluşumu ve buna bağlı olarak penisteki düz kaslarda oluşan değişiklikler

EREKTİL DİSFONKSİYON PREVALANSI

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1993 yılı verilerine göre yaklaşık 30 milyon ED yakınması olan hasta bulunduğu düşünülmektedir. Erektile disfonksiyon prevalansı yaşla birlikte artmaktadır, ancak yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir (2,34). Kinsey ve arkadaşları (35) tarafından 1948 yılında, yaşları 10 ile 80 arasında değişen 15 781 erkek üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, ED prevalansı 30 yaşından önce %1 iken, 30- 45 arasında %3, 45-55 arasında %6.7, 55-65 arasında %25 ve 80 yaşından sonra %75 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, Feldman ve arkadaşları (36) tarafından 1987-1989 yılları arasında Boston-Massachusetts bölgesindeki rasgele seçilen 11 şehir ve kasabadaki, yaşları 40-70 arasındaki 1290 erkekte yapılan çalışmada,, %52 oranında ED prevalansı bildirilmiştir (tamamen ED %10, orta ED %25 ve hafif ED %17).

Keil ve arkadaşları (37), 66-69 yaşları arasındaki erkeklerde seksüel olarak inaktif hasta oranını %30, 80 yaşın üzerinde ise %60'tan fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ülkemizde ED prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır. Ancak, Massachusetts çalışmasından elde edilen sonuçlara göre hesaplama yapılacak olursa, Türkiye'de yaklaşık 5 050 000 ED'lu hasta bulunduğu varsayılabilir (Tablo I).

Tablo I: Türkiyedeki tahmini ED'lu hasta prevalansı

Yaş	Nufus	Prevalans	Hasta sayısı
20-29	6,257,000	%5	313,000
30-39	5,048,000	%15	757,000
40-49	3,687,000	%39	1,437,930
50-59	2,219,000	%48	1,065,120
60-69	1,607,000	%57	915,990
70+	830,000	%67	556,100
Toplam	19,648,000		5,045,140

EREKTİL DİSFONKSİYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için de bazı hazırlayıcı veya ED oluşmasını kolaylaştırıcı faktörler söz konusudur. Bu faktörler sırasıyla;

1. Yaşlanma: Gelişmiş toplumlarda yaşam süresinin belirgin uzaması ED'nun toplumdaki oranını da doğal olarak yükseltmektedir. ED ile yaş arasında doğru orantı vardır (34). Sinir sisteminin doğal seyir nedeniyle yaşlanması bu kişilerde kimyasal ve fonksiyonel değişmelere sebep olmaktadır (38,39). Ayrıca yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fiziksel problemlerde kişinin cinsel aktivitesi üzerine olumsuz etki yapmaktadır (40,41). Massachusetts çalışmasında 40 yaş grubundaki kişilerde komplet ED oranı %5.1 iken 70 yaşındaki kişilerde bu oran %15 olarak bildirilmiştir (36).

2. Kronik hastalıklar: Kronik hastalıklarda ED insidansının arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Belli başlı hastalıklar sırasıyla;

a. Hipertansiyon: Gerek hipertansiyonda oluşan patofizyolojik değişiklikler, gerekse tedavi amacıyla alınan antihipertansiflerin çeşitli mekanizmalarla hastanın erektıl fonksiyonları üzerine olumsuz etkide bulundukları ortaya konulmuştur. Bu ilaçların libidonun azalması, prolaktin yükselmesi veya santral sinir sistemi depresyonu yaparak ED'na yol açtıkları düşünülmektedir. Ayrıca şiddetli ateroskleroz sonucu hipertansiyon ortaya çıkan hastalarda yeterli ereksiyon için yüksek kan basıncına ihtiyaç duyulacağı için bu hastalarda tansiyonun düşürülmesi ereksiyon oluşumunu olumsuz etkiler.

b. Diabetes Mellitus: Diabetik hastalarda ED sıklıkla diabetik nöropati ve periferik vasküler hastalıklarla birlikte (42,43). Diğer hastalardan farklı olarak diabetik hastalarda empotans daha erken yaşta başlar. Çeşitli çalışmalarda diabetik hastalarda ED oranı %35-75 arasında bildirilmektedir (44,45,46).

c. Kronik renal yetmezlik: Bu gruptaki hastalarda ED oranı %40 olarak bildirilmiştir (47). ED, dializ öncesi ve dializ başladıktan sonraki dönemde başlayabilir. Nedeni tam olarak bildirilmemekle birlikte hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliği bu hastalarda etken olarak düşünülmektedir (48).

d. Diğerleri: Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda ED oranı %50 olarak bildirilmektedir (49). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bildirilen oran ise %30'dur

(50). Ayrıca beslenme bozukluğuna yol açan hastalıklar, lösemi, anemi ve kronik hastalıkların seyrinde de ED görülebilmektedir.

3. Sigara: Sigara kullanımı ED için bir risk oluşturmaktadır (51). Kullanılan miktara ve zamana bağlı olarak değişmekle birlikte uzun dönemde kullanımı arteriyel blokaj oluşturur (52).

4. Alkol: Yine kullanım süresi ve miktarı ile değişmekle beraber uzun süreli kullanımı intrapenil sinir iletimi mekanizmasına zarar verir (51). Ayrıca alkol tüketimi sonucunda karaciğer yetmezliğine ikincil olarak artan östrojen düzeyi sonucunda da ED gelişebilir (51,53).

EREKTİL DİSFONKSİYONUN ETYOPATOGENEZİ

Ereksiyon oluşmasını sağlayan mekanizmalardan herhangi birinde bir defekt erektıl disfonksiyon ile sonuçlanır. ED temelde iki büyük grup altında incelenir.

1. Psikojenik empotans: Geçmişte ED şikayetleri ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunda neden olarak psikojenik empotans düşünölmekteydi (54). Ancak tanısıl yöntemlerin gelişmesi ile beraber hastaların sadece %10-30'unda sebebin psikojenik olduğu ortaya konulmuştur (55). Psikojenik empotans daha ziyade genç hastaların problemidir. Etkilenen hastaların ancak %10'u 50 yaşının üzerindedir. Psikojenik empotansın nedenleri olarak řu sebepler sıralanabilir: (56, 57, 58)

- Performans anksiyetesi
- Başarısızlığı bekleme
- Eşler arasında çekiciliğin kaybı
- Eşler arasında iletişim bozukluğu
- Yetersiz cinsel bilgi

2. Organik empotans: Literatür alışmaları göz önüne alındığında günümüzde ED'nun en sık nedeni organik rahatsızlıklardır ve bu grup içinde de vasköler patolojiler ilk sırayı almaktadır (1,4). Özellikle 50 yaş üzerin izlenen ED'lerin %70'i organik nedenlere bağlıdır.

a. Vasköler sebepler;

- Arteriyel

- Venöz

b. Nörojenik sebepler: Organik sebepler arasında %10-20'lik bir yer tutar. Nörojenik sebepler sırasıyla, beyin, medulla spinalis, pudental ya da kavernoza sinirler, sinir sonlanmaları ya da reseptörlerdeki sorunlara bağlı gelişebilir (59,60,61,62). Başlıca sebepler sıklık sırasına göre;

- Spinal kord travmaları ve spinal tümörler
- Multipl skleroz
- Periferik nöropati
- Alzheimer hastalığı
- Guillan-Barre hastalığı

c. Kavernoza nedenler: Kavernoza patolojilere ikincil olarak meydana gelen değişikliklere sonucu ED ortaya çıkabilir. Örneğin Peyronie hastalığında plağın arterlere basısı sonucu arteriyel yetmezlik veya plağa bağlı olarak venlerin yeterince basıya uğramaması sonucu venöz yetmezlik ortaya çıkabilmektedir.

d. Endokrin hastalıklar: Endokrinolojik nedenler tüm ED sebepleri içinde %5-35 oranında görülür (63). LH-FSH yokluğu (Kallmann sendromu), konjenital hipogonadotropik sendromlar, idiyopatik prepubertal panhipopitüitarizm, prolaktin salgılayan hipofizer tümörler, hiper ve hipotiroidizm, Cushing sendromu başta gelen endokrinolojik sebeplerdir.

e. İlaç kullanımına bağlı ED: İlaç kullanımına bağlı ED sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Diğer hastalıklar nedeniyle tedavi alan ve ilaç kullanan hastaların %25'i, ilaç sebebiyle gelişen empotanstaki şikayet etmektedir(64). Tablo II'de ED neden olan ilaçlar özetlenmiştir.

Tablo II: Kronik kullanımda ED'na yol açan ilaçlar

Diüretikler	Tiazidler, spironolakton
Antihipertansifler	Metil dopa, Klonidin, Reserpin, Beta blokerler, Guanetidin, Verapamil
Kardiak ilaçlar	Digoksin, Gemfibrozil, Klofibrat
Trankilizanlar	Fenotiazinler, MAO inhibitörleri, Lityum
Hipnotikler	Barbitüratlar
H2 antagonistleri	Simetidin, Ranitidin
Hormonlar	Östrojenler, Progesteron, Kortikosteroidler, Siproteron asetat, Eulexin, Finasterid
Anti kolinerjik ilaçlar	Disopiramid, Antikonvulzanlar
Diğerleri	Baklofen, Metoklopiramid, Karbonik anhidraz inhibitörleri, Opiyatlar

3. Mikst (psikojenik ve organik) empotans: Organik ve psikojenik sebepler %10-20 kadar hasta grubunda beraber karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle organik bir nedene bağlı gelişen başarısızlık ve sonrasında başarısızlığı bekleme sendromu hastanın performansını olumsuz etkileyebilmektedir.

EREKTİL DİSFONKSİYONDA TANI YÖNTEMLERİ

Erektile disfonksiyon şikayetleri ile hekime başvuran hastalarda ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene yapılır. Öyküde etiyolojide rol oynayacak etkenleri bulmaya çalışmanın yanında hastanın eşi ile ilişkileri ve psikolojik durumu da irdelenir. Hastayla sakin ve rahat bir ortamda ilk cinsel deneyimleri, çocukluk çağında geçirilmiş cinsel travmalar, libido kaybı veya azalması, sabah ereksiyonlarının varlığı gibi konularda ayrıntılı olarak konuşulmalı ve hastada ED'a yol açabilecek öykü özellikleri irdelenmelidir. Hastalara detaylı nörolojik muayene de yapılmalıdır. Fizik muayenede hastanın sekonder seks karakterleri, testislerin ve penisin muayenesi, peniste Peyronie plakları gibi patolojilerin olup olmadığına bakılmalıdır. Hastalara

detaylı nörolojik muayene yapılmalı , femoral ve alt extremité nabızları kontrol edilerek olası damar patolojileri de araştırılmalıdır.

Laboratuvar testlerinde bakılması gereken parametreler hekimin tercihine göre değişmekle birlikte genel olarak kan glukoz, kolesterol, trigliserid düzeyleri ile birlikte karaciğer fonksiyon testleri ve hormonal analizi yapılmaktadır.

Günümüzde ED'lu hastaya tanısal yaklaşım halen tartışmalı bir konudur. Hangi hastada ne tür incelemenin yapılması gerektiği konusunda çalışmalar devam etmektedir. Temel araştırmalarla elde edilen gelişmeler eşliğinde klasik olarak uygulanan tanısal yöntemler de modifiye edilmekte ve hastalara yaklaşım algoritmaları değişmektedir. Son dönemlerde tercih edilen yol hastaya verilmesi planlanan tedavi şekline uygun tanısal yaklaşımdır (65). Tedavi şekline uygun tanısal yaklaşım Tablo III' de özetlenmektedir. Kullanılan tanısal yöntemlerin her birinin olumlu ve olumsuz yönleri, belirli bir maliyet ve komplikasyon riski vardır. Ancak tanısal yöntemlerin ED'lu olgulara yaklaşımda belirli faydaları da göz ardı edilmemelidir.. Tanısal testler özellikle penil revaskülarizasyon, ven ligasyonu gibi spesifik cerrahi yöntem uygulanabilecek olguların belirlenmesinde yardımcı olur.

Tablo III: Tedavi alternatiflerine uygun tanısal yaklaşım

Tedavi	Gerekli Test
Oral medikal ilaçlar ve vakum cihazı	Yok
İntrakavernoz tedavi	İntrakavernoz enjeksiyon testi
Penil protez	İntrakavernoz enjeksiyon testi Noktürnal penil tūmesans ve rijidite testi (NPTR)
Venöz cerrahi	İntrakavernoz enjeksiyon testi Doppler ultrasonografi Kavernozometri/grafi
Arteriyel cerrahi	İntrakavernoz enjeksiyon testi Doppler ultrasonografi Kavernozometri/grafi Farmakolojik arteriografi

Rutin laboratuvar incelemelerden sonra ikinci basamakta başvuru tanı yöntemi ise intrakavernozal vazodilatör madde enjeksiyonlarıdır. İntrakavernoz enjeksiyonlar ereksiyon mekanizmasının hemodinamik değerlendirmesinin ilk basamağıdır. Papaverin, fenoksibenzamin, terbutaline, salbutamol, nitroprusid, fentolamin, VIP gibi maddeler tek tek veya çeşitli kombinasyonlarla kullanılmıştır (4,66). Ancak yine de intrakavernozal enjeksiyonlarda geçmişten bugüne en sık kullanılan ajan papaverindir. Papaverin nonselektif bir siklik nükleotid fosfodiesteraz inhibitörüdür. Böylece intrasellüler cAMP konsantrasyonunu artırır (67). Ayrıca voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını da inhibe ederek kas kasılması için gerekli olan kalsiyum salınımını da inhibe eder (68). İntrakavernozal papaverin enjeksiyonuna bağlı olarak enjeksiyon sırasında şiddetli ağrı, müdahale gerektiren uzamış ereksiyon, geçici hipotansiyon ve uzun dönemde korpus kavernozum içinde fibrotik değişiklikler sonucu penil deviasyon gelişimi gibi önemli yan etkiler oluşabilmektedir (69,70,71). Ayrıca korpus kavernozum absesi ve sepsis de bildirilmiştir (72). Günümüzde yan etkileri en az düzeye indirmek amacıyla papaverin ile birlikte prostoglandin ve/veya alfa reseptör agonistlerinin kombine kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda ajanların kombine kullanılmasında, papaverinin yalnız başına kullanılmasında olduğu kadar yüksek oranda olmasa da korpus kavernozum içinde fibrozis ve buna bağlı penil deviasyon bildirilmiştir (71).

İntrakavernozal enjeksiyon sonrasında yeterli klinik cevabın alınamadığı veya yetersiz olduğu durumlarda vasküler sebeplere bağlı ED'nin araştırılması gerektiği belirtilmiştir (73,74). Bu amaçla başvuru tetkik *penil renkli Doppler ultrasonografidir* (RDU). Renkli Doppler ultrasonografi ile penil kan akımının değerlendirilmesi yöntemi ilk olarak 1980 yılında Velcek ve arkadaşları (73) tarafından kullanılmıştır. Ancak vasküler ED tanısı için kullanımı Lue (74) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem 60 mg papaverinin %0.09 serum fizyolojik ile sulandırılarak verilmesini takiben 2-3 dakika sonra penil arterin RDU ile değerlendirilmesi şeklinde tanımlanmıştır. Lue ve arkadaşları (74) değerlendirme sırasında sistol ve diastolde penil arterin çapındaki değişiklikler, maksimum sistolik akım hızı (MSAH), diastol sonu akım hızı (DSAH) değerlerini hastanın vasküler sisteminde olabilecek patolojilerde tanı koymak için yeterli bulmuşlardır. Schwartz ve

arkadaşları (75) papaverin enjeksiyonu sonrası kavernozaal arteriyel akımda meydana gelen değışiklikleri dört faza ayırmışlardır. Başlangıç fazlarında MSAH'da belirgin artış görülür. Daha sonraki dakikalarda ise intrakavernozaal basınç artışı nedeniyle önce bir plato çizer, sonra azalır. İlk dakikalarda sistolik akıma yakın bir düzeyde seyreden DSAH daha sonraki aşamalarda gittikçe sıfır noktasına ulaşır ve normal kişilerde sıfırın altına kadar iner. Ancak yine de enjeksiyondan sonra MSAH kişiden kişiye değışen zamanlarda ortaya çıkabilir (76). Bu nedenle çalışmacılar genellikle intrakavernozaal madde verilmesini takiben 5., 10., 15. ve 20. dakikada RDU ile arteriyel akımın değeriendirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Enjeksiyon sonrası ölçülen kavernozaal arter MSAH arteriyel sistemin değeriendirilmesinde en değeri kriterdir (3,74, 77). Ancak MSAH'nın alt sınırı ile ilgili belirli bir görüş birliğı yoktur. Merkezlere göre bu değeri 25 ile 35 ml/sn arasında değışmektedir (3,78,79). Penil arteriyel sistemin değeriendirilmesinde kullanılan bir diğeri yöntem akselerasyon süresidir (80,81).

Renkli Doppler ultrasonografinin penisin arteriyel fonksiyonunu göstermedeki önemi tartışmasız olmakla birlikte veno-oklüziv mekanizmayı göstermedeki yeri için aynı şeyleri söylemek oldukça güçtür (82,83). Venöz sistemin değeriendirilmesinde DSAH ve rezistif indeks değerilerinden faydalanılmaktadır (75). Ancak son iki kriterin duyarlık ve özgüllüğü ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Veno-oklüziv mekanizmanın değeriendirilmesi için korporal düz kasların total relaksasyonu en önemli faktördür. Bu amaçla bir veya birden fazla enjeksiyon ve çeşitli vazoaktif madde kombinasyonları kullanmak gerekebilir (84). İntrakavernoz enjeksiyon ile birlikte genital ve görsel stimulasyonların verilmesinin RDU'nun etkinliğini arttırmada önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (84).

Penil Doppler ultrasonografi için önceleri intrakavernozal papaverin enjeksiyonu kullanılmışken yan etki insidansının daha az olması sebebiyle günümüzde ikili veya üçlü kombinasyonlar daha fazla tercih edilmektedir (85,86). Ancak yine de bu yöntemlerin hepsinde korpus kavernozaum içine enjeksiyon gerekliliğı vardır. Enjeksiyonun neden olduğu ağrı ve emosyonel stress sonucu oluşan sempatik deşarj penil Doppler ultrasonografide bazı yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle daha az invaziv tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Günümüzde erektil disfonksiyon tedavisinde başarı ile kullanılan oral ilaçlar geliştirilmiştir. Sildenafil bu oral ilaçlardan biridir. Oral olarak alınmasını takiben 30-120 dakika (ortalama 60 dakika) içinde etkin plazma konsantrasyonuna ulaşır (87). Plazma proteinlerine %95 oranında bağlanan bu ilacın yarılanma ömrü 3-5 saat arasındadır (88). Sildenafil karaciğerde mikrozomal enzimlerden sitokrom 3A4 ve sitokrom 2C9 tarafından N-demetilasyon ile dolaşımdaki metabolitlerine dönüşür. Sildenafil ağırlıklı olarak metabolitleri halinde yaklaşık %80 oranında feçesle, %13 oranında da idrarla atılır. Yaşlılarda sildenafil klerensinin azalması sebebiyle sildenafil ve aktif N-desmetil metabolitinin plazma konsantrasyonları sağlıklı kişilere kıyasla %90 daha fazladır. Plazma proteinlerine bağlanmada da yaşa bağlı değişiklikler sebebiyle 65 yaş üstü kişilerde gençlere oranla serbest sildenafil oranı %40 daha fazladır. Ağır ve orta karaciğer yetmezliği olanlarda ve kreatinin klerensi 30 ml/dk altında olanlarda sildenafilin klerensi de azalmaktadır. Ancak bu konulardaki doz güvenilirlik çalışmaları halen devam etmektedir. Sildenafilin etkili olabilmesi için ortamda cGMP'nin olması gerekmektedir. Dolayısıyla da cGMP'nin de ortaya çıkabilmesi için cinsel uyarı olmalıdır. Farmakokinetiği göz önüne alındığında sildenafilin cinsel ilişkiden bir saat önce alınması ve alındıktan sonraki bir saat içinde cinsel ilişki için hazırlık yapılması gerekmektedir.

Sildenafil potent ve selektif bir fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) inhibitörüdür ve diğer fosfodiesteraz izoenzimlerine normal dozundan çok daha yüksek konsantrasyonda etki gösterir (88,89, Tablo IV). Fosfodiesteraz cGMP'yi hidrolize ederek etkisiz hale getirir. İnsan korpus kavernozaunda fosfodiesteraz tip 2, tip 3 ve tip 5 izoenzimleri gösterilmiştir (88,90,91). Ancak yapılan çalışmalarda PDE 5'in diğerlerine oranla daha yoğunlukta olduğu gösterilmiştir.

Tablo IV: Fosfodiesteraz izoenzimleri, lokalizasyonları ve sildenafilin fosfodiesteraz tiplerine karşı seçiciliği

Enzim Adı	Etkin olduğu doz	Etki yolu	Bulunduğu doku
PDE 1	281 nM	cAMP, cGMP	Beyin, kalp, böbrek, karaciğer, iskelet kasları, vasküler ve visseral düz kaslar
PDE 2	>30,000 nM	cAMP, cGMP	Adrenal korteks, beyin, korpus kavernozum, kalp, böbrek, vasküler ve visseral düz kaslar
PDE 3	16,200 nM	cAMP	Korpus kavernozum, kalp, trombositler, böbrek, vasküler ve visseral düz kaslar
PDE 4	7,680 nM	cAMP	Mast hücreleri, böbrek, akciğer, iskelet kasları, vasküler ve visseral düz kaslar
PDE 5	3,5 nM	cGMP	Korpus kavernozum, trombositler, iskelet kasları, vasküler ve visseral düz kaslar
PDE 6	33 nM	cGMP	Retina

PDE: Fosfodiesteraz enzimi

Sildenafilin plasebo ile karşılaştırmalı randomize çalışmalarda etkinliği plaseboya göre oldukça yüksek oranda tespit edilmiştir (sırasıyla %74 ve %16). Sildenafilin plasebo kontrollü tedavisinde ortaya çıkan yan etkileri tablo V'de gösterilmiştir (15).

Tablo V: Sildenafil tedavisine bağlı olarak sık görülen yan etkiler

Yan etki	Sildenafil	Plasebo
Baş ağrısı	%16	%4
Yüzde kızarma	%10	%1
Hazımsızlık	%7	%2
Nazal konjesyon	%4	%2
Görme bozuklukları	%3	%0
Diyare	%3	%1
Yan etki nedeniyle ilacı bırakma	%2.5	%2.5

Sildenafil PDE 5'i inhibe ederek cinsel uyarıyla ortaya çıkan cGMP'nin yıkımını önler. Artan konsantrasyonlardaki cGMP ise sinüzoidal kaslarının gevşemesini sağlayarak penil kan akımının artışına, sonuçta ereksiyon gelişimine ve devamına katkıda bulunur. Kullanım kolaylığı ve yan etkisinin az olması prensibinden yola çıkarak hastalarda penil Doppler ultrasonografi esnasında intrakavernozal ajanlar yerine sildenafilin kullanılabilirliğini ve bu yöntemin etkinliğini araştırmak amacıyla çalışmamızı gerçekleştirdik.



GEREÇ VE YÖNTEM

Erektile disfonksiyon yakınması ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 42 hasta araştırmaya dahil edildi. Fakültemiz Etik Kurulunun 1/12/1999 tarihli 99/17-04 sayılı kararı ile çalışmaya başlandı (Ek 1). Hastalara çalışmanın her iki aşamasında kullanılan ajanlar ve ortaya çıkabilecek yan etkileri konusunda bilgi verilerek kendilerinden izin alındı.

Çalışmamıza alınan 42 hastanın yaş ortalamaları 60.1 ± 9.73 yıl olarak belirlendi. Hastaların tümünde en az 6 ay süreyle erektil disfonksiyon şikayeti mevcuttu. Hastalarda ayrıntılı bir öykü ve fizik incelemeyi takiben, açlık kan şekeri, serum kolesterol ve trigliserit, prolaktin, follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), total ve serbest testosteron düzeyleri çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların fizik inceleme ve radyolojik tetkikleri aynı çalışmacılar tarafından değerlendirildi.

Çalışma protokolu

Hastalar kendileri için hazırlanmış izole bir odaya alındılar. Supin pozisyonunda yatırılarak hepsine çeşitli görüntülerden oluşan aynı erotik video ile 10 dakika vizüel uyaran verildi. Hastalara arzu ettikleri görüntüleri tekrar seyretme veya istemedikleri yerleri atlayabilmeleri için gereken talimatlar verildi. Erotik stimülasyonun hemen sonrasında RDU ile ölçümler yapıldı. Ardından intrakavernozal verilecek vazodilatör maddenin sinüzoid endoteliyle temasını arttırmak amacıyla penis köküne lastik bant takıldı. İki ml (60 mg) papaverin hidroklorid, %0.09 sodyum klorür ile 10 ml'ye tamamlanıp penisin sol yan tarafından korpus kavernozuma enjekte edildi. Turnike üç dakika uygulandıktan sonra çıkarıldı ve hastaya tekrar erotik stimülasyon başlandı. Bu arada hastaya eşzamanlı olarak (Ejakülasyon olmadan) el ile genital uyarı uygulaması da istendi. Enjeksiyondan sonra 1., 5., 10. ve 20. dakikalarda RDU ile kavernozal arterdeki akım yeniden değerlendirildi. Onuncu ve 20. dakikalarda sertleşme dereceleri klinik olarak da belirlendi. Grade I: flask, Grade II: %50 den daha az tımesans, Grade III: %50'den daha fazla tımesans, Grade IV: rijid ereksiyon olarak değerlendirildi. Hastalara ilk testten en az 3 gün geçmiş olacak şekilde çalışmanın 2. aşamasına katılmaları

amacıyla randevu verildi. İkinci randevu için gelen hastalar tekrar aynı odaya alınarak 10 dakika vizüel erotik uyaran sonrasında RDU ile penil kan akımları değerlendirildi. Hastalara sildenafil 50 mg verilerek aynı erotik video ile görsel ve elle uyarıya devam edildi. Sildenafil sonrasında 30., 45., 60., 75., ve 90. dakikalarda RDU ile penil kan akımı değerlendirildi. Kırk beşinci ile 75. dakikalarda sertleşme dereceleri de klinik olarak da değerlendirildi.

Renkli Doppler ultrasonografiyle değerlendirme:

Renkli Doppler ultrasonografi (RDU) ile değerlendirme, 7.5 MHz linear array transducer SSH 140-A (Toshiba, Tokyo, Japonya) Doppler görüntüleme sistemi ile yapıldı. Penoskrotal açı yaklaşımı ile renkli Doppler kodlamayla kaverno arter trasesi bulundu. Kaverno arterden inceleme açısı 30-60° arasında tutularak spektral dalga formları elde edildi. Elde edilen dalga formlarından MSAH, DSAH, rezistif indeks ve akselerasyon zaman değerleri ölçülerek kaydedildi. Rezistif indeks; MSAH (Vmax)-DSAH (Vmin) farkının, MSAH 'na oranı olarak belirlendi ($RI = \frac{Vmax - Vmin}{Vmax}$).

Hastalara daha sonra çalışma sırasında ve sonrasında olan yan etkiler sorularak kaydedildi. Çalışma sonrasında hasta eve gittiğinde ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda da bilgilendirilen hastalara böyle bir durumda çalışmacılara ulaşmaları ve çalışmacıları bilgilendirmeleri için gereken önerilerde bulunuldu. Çalışmacılarla bağlantı kurmayan hastalara da telefonla ulaşılarak mevcut durumları not edildi. Çalışmada uygulanan yöntemler Tablo VI'da özetlenmiştir.

Gelişen yan etkilerin tedavisi:

Priapizm, ereksiyonun 4-6 saatten uzun sürmesi olarak kabul edildi. Priapizm şikayeti ile başvuran hastalara korpus kavernozumun içine steril şartlar altında 19G kelebek seti takılarak 50-100 ml kan aspire edildi. Daha sonra korpus kavernozum %0.09'luk izotonik solusyon ile yıkandı. Hastaların hiçbirinde başka ek bir tedavi yöntemine ihtiyaç duyulmadı. İşlem sonrası kelebek seti çekilerek penis elastik bir sargı ile sarıldı. Hastalar profilaktik amaçlı antibiyotik verilerek kontrollere gelmek üzere gönderildiler. Ekimoz şikayeti gelişen hastalarda ise penis elastik sargıya alınarak ertesi gün kontrole gelmek üzere taburcu edildiler. Ortaya çıkan diğer yan etkiler herhangi bir tedavi verilmeksizin kendiliğinden düzeldi.

İstatistiksel analiz:

Çalışmada elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi. Gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma varyans analizi, Wilcoxon rank sum, Pearson korelasyon analiz testleri ile gerçekleştirildi.

Tablo VI: Çalışmada uygulanan yöntemler

1. Aşama

- video ile görsel uyarı ve aynı anda el ile genital uyarı
RDU ile kavernozaal arter kan akımının ölçülmesi (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)

2. Aşama

- papaverin 60 mg + video ile görsel uyarı ve aynı anda el ile genital uyarı
1. Dakika RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)
5. Dakika RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)
10. Dakika RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)
20. Dakika RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)

En az 3 günlük aradan sonra;

3. Aşama

- video ile görsel uyarı ve aynı anda el ile genital uyarı
RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)

4. Aşama

- sildenafil 50 mg + video ile görsel uyarı ve aynı anda el ile genital uyarı
- 30. Dakika RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)
- 45. Dakika RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)
- 60. Dakika RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)
- 75. Dakika RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)
- 90. Dakika RDU (MSAH , DSAH, rezistif indeks, akselerasyon zamanı)

BULGULAR

Hastalarda ED oluşmasına yol açabilecek risk faktörleri Tablo VII'de belirtilmiştir. Hastaların %59'u sigara kullanmaktaydı. Bu hastaların ortalama sigara kullanma süreleri $32.7 \pm 9,15$ yıl olarak tespit edildi.

Tablo VII: Hastalarda tespit edilen ED için risk faktörleri

Risk faktörü	Hasta sayısı
Sistemik hastalıklar	18 (%42.8)
HT	6 (%14.2)
DM	8 (%19)
KAH	2 (%4.7)
Diğerleri	2 (%4.7)
Sigara kullanan	25 (%59)
Alkol alışkanlığı	9 (%21)
Pelvik operasyon	7 (%16)

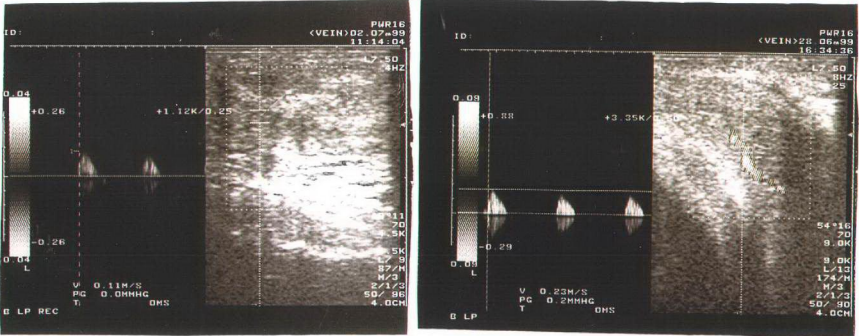
Hastaların sertleşme dereceleri klinik olarak değerlendirildiğinde papaverin sonrası 10. dakikada 20'sinin (%48) yeterli klinik cevap oluşturduğu görülürken 20. dakikada bu sayı yine 20 (%48) olarak tespit edildi. Tümesans oranı %50'yi geçen hastalar ise papaverin grubunda 10.dakikada 4 (%9) iken 20. dakikada 5 (%12) olarak bulundu. Sildenafil verilmesini takiben yapılan klinik değerlendirmede ise 45. dakikada yeterli klinik cevap oluşturan hastaların sayısı 19 (%45) iken 75. dakikada 19 (%45) olarak tespit edildi. Tümesans oranı %50'yi geçen hasta sayısı 45. dakikada 10 (%24), 75. dakikada 13 (%30.9) olarak tespit edildi (Tablo VIII).

Tablo VIII: Papaverin ve sildenafil sonrası hastaların klinik olarak değerlendirilmesi

Ereksiyon derecesi	Kullanılan farmakolojik ajan			
	Papaverin		Sildenafil	
	10. dk*	20. dk*	45. dk*	75. dk*
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)
Grade 1	5(%12)	9(%21.5)	5(%12)	3(%7.5)
Grade 2	14(%34)	9(%21.5)	10(%24)	7(%16.6)
Grade 3	4(%9)	5(%12)	10(%24)	13(%30.9)
Grade 4	19(%45)	19(%45)	17(%40)	19(%45)

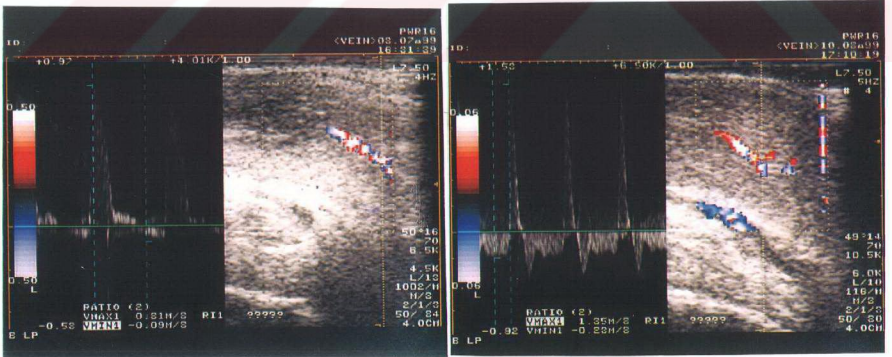
*Hastaların klinik olarak değerlendirildiği zaman (dakika)

Çalışma sırasında her iki hasta grubunda görsel ve elle genital uyarın sonrası, ilaç verilmeden önce ve ilaç verildikten sonraki görüntüler aşağıda sıralanmıştır.

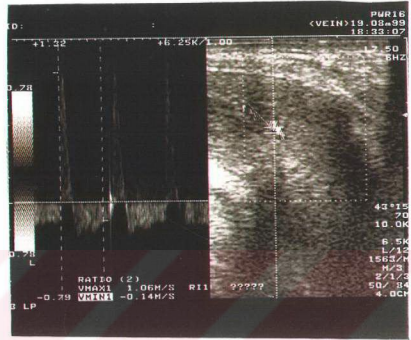
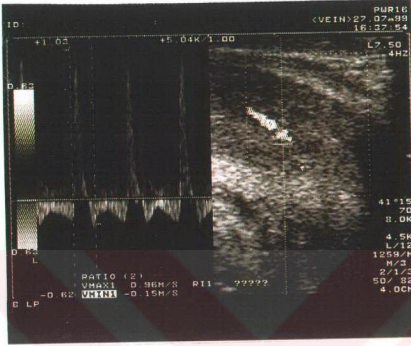
**Şekil XI:** a) Papaverin (a) ve sildenafil (b) öncesi Doppler ultrasonografi görüntüsü



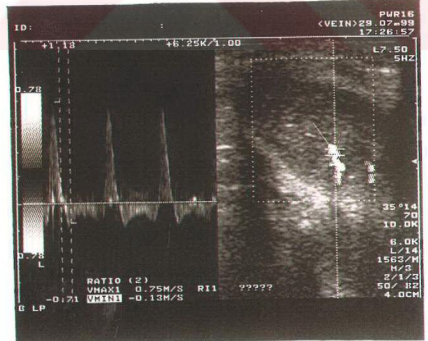
Şekil XII: Papaverin enjeksiyonu sonrası 1 dakika (a) ve sildenafil verilmesi sonrası 45. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü (b)



Şekil XIII: Papaverin enjeksiyonu sonrası 5. dakika (a) ve sildenafil verilmesi sonrası 60. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü (b)



Şekil XIV: Papaverin enjeksiyonu sonrası 10. Dakika (a) ve sildenafil verilmesi sonrası 75. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü (b)



Şekil XV: Papaverin enjeksiyonu sonrası 20. Dakika (a) ve sildenafil verilmesi sonrası 90. dakika Doppler ultrasonografi görüntüsü (b)

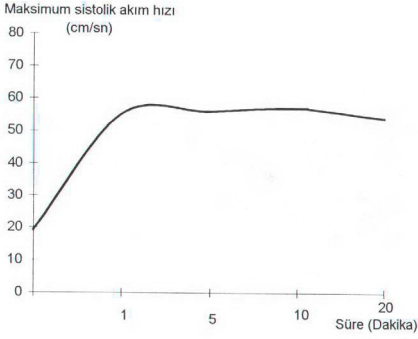
Çalışmada RDU ile elde edilen kaverno arter MSAH değerleri Tablo IX'da gösterilmiştir. Papaverin öncesi ortalama kaverno arter MSAH 19.79 cm/sn olarak ölçüldü. Maksimum sistolik akım hızının papaverin uygulaması sonrası 1. dakikada 55.64 cm/sn'ye yükseldiği gözlemlendi. Her iki değer arasında MSAH'da istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu ($p=0.04$). Beşinci dakikada ve 10. dakikalarda bir önceki ölçümlere oranla istatistiksel olarak önemli bir artış olmamakla birlikte, akım hızının 10. dakikada en yüksek değerlere ulaştığı saptandı. Yirminci dakikada ise hız 10. dakikaya oranla belirgin azalma gösterdi ($p=0.03$) (Tablo IX, Şekil XVI).

Sildenafil öncesi ortalama kaverno arter MSAH 18.28 cm/sn olarak ölçüldü. MSAH sildenafil alınması sonrası 30. dakikada 42.86 ± 2.52 cm/sn' ye yükseldi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.04$). Sildenafil sonrası MSAH 45. dakikada bir önceki ölçüme oranla belirgin artış göstererek 52.1 ± 2.89 cm/sn olarak tespit edildi ($p=0.012$). Altmışıncı dakikada akım hızı, 45. dakikada ölçülen değere oranla belirgin olarak artış gösterdi ve en yüksek tepe akım hızına ulaştı ($p=0.002$). Ortalama akım hızında 60 ile 75. dakika arasında belirgin bir fark yokken, doksanıncı dakikada hız 75. dakikaya oranla azalma gösterdi ($p=0.03$) (Tablo IX, Şekil XVII).

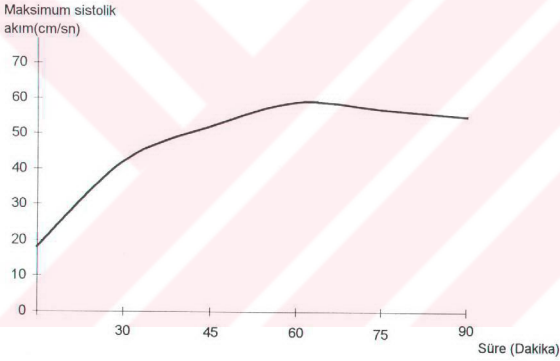
Tablo IX: Papaverin ve sildenafil verilmesinden önceki ve sonraki kaverno arter MSAH hızı değerleri (ortalama± standart hata)

	Papaverine	Sildenafil	
Dakikalar	Maksimum sistolik akım hızı (cm/sn)		Dakikalar
Uygulama öncesi	19.79 ± 1.32	18.28 ± 1.48	Uygulama öncesi
		$*42.86 \pm 2.52$	30
1	$*55.64 \pm 3.40$	$*52.1 \pm 2.89$	45
5	56.59 ± 3.21	$*59.07 \pm 3.52$	60
10	57.58 ± 3.19	57.90 ± 3.75	75
20	$*54.78 \pm 3.43$	$*55.51 \pm 3.71$	90

*Bir önceki ölçüme göre anlamlı fark mevcut ($p<0.05$)



Şekil XVI: Papaverin öncesi ve sonrası ölçülen ortalama kavernozal arter maksimum sistolik akım hızı değerleri



Şekil XVII: Sildenafil öncesi ve sonrası ölçülen ortalama kavernozal arter maksimum sistolik akım hızı değerleri

Şekil XVII'de izlendiği gibi sildenafil sonrası MSAH papaverin verildikten sonra ölçülen değerlere oranla daha düşük bir ivme ile arttı ve daha sonraki dakikalarda papaverine benzer bir plato eğrisi çizdi. Papaverin ve sildenafil uygulaması ile elde edilen ortalama MSAH değerleri (sırasıyla 0 ile 0, 1 ile 45, 5 ile 60, 10 ile 75, 20 ile 90. dakikalar) karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo IX).

Papaverin ve sildenafil sonrası MSAH değerinin elde edildiği 10. dakika ile 60. dakika arasında korelasyon katsayısı $r=0.598$ olarak bulundu ($p=001$). Onuncu dakika ile 75. dakika arasında ise en yüksek korelasyon elde edildi ($r=0.630$, $p=001$).

MSAH hızının normal alt değeri 35 cm/sn olarak alındığında, intrakavernozal ajan uygulanarak yapılan RDU altın standart kabul edilirse, sildenafil uygulamalı RDU tetkikinin duyarlılığı %90, pozitif prediktif değer ve özgüllük %100, negatif prediktif değer %33.3 olarak saptandı.



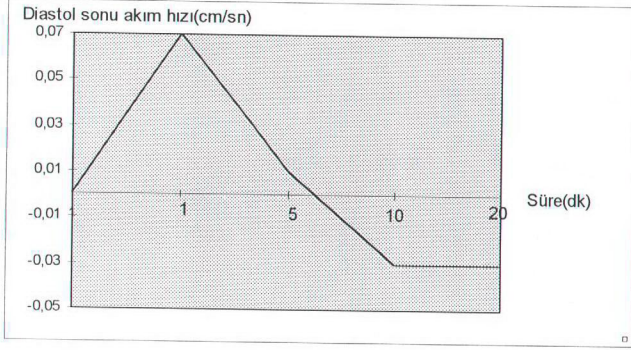
Papaverin öncesi ortalama DSAH 0.1 cm/sn olarak ölçüldü. Papaverin sonrası DSAH 1. dakikada başlangıç değerine oranla belirgin artma gösterdi ($p=0.001$) (Tablo X). Beşinci dakikada ise, birinci dakikadaki değere göre anlamlı şekilde azaldı ($p=0.04$). Bu azalma 10. dakikaya kadar belirgin şekilde devam etti ve en düşük değere ulaştı ($p=0.001$). Onuncu ve 20. dakikalar arasında ise anlamlı bir fark izlenmedi (Şekil XVIII).

Sildenafil öncesi ortalama DSAH, 0 cm/sn olarak ölçüldü. Sildenafil sonrası alınan ortalama DSAH değeri 30. dakikada -0.04 cm/sn olarak ölçüldü ve bu değer 0. dakikaya göre anlamlı bir düşüştü ($p=0.04$). Kırk beşinci dakikada ise -0.05 cm/sn olarak alınan değer, bir önceki ölçüme göre anlamlı şekilde azalma gösteriyordu ($p=0.04$). Ancak 45 ve 60. dakikalar ile 60. ve 75. dakikalar arasında anlamlı fark yoktu (Şekil XIX).

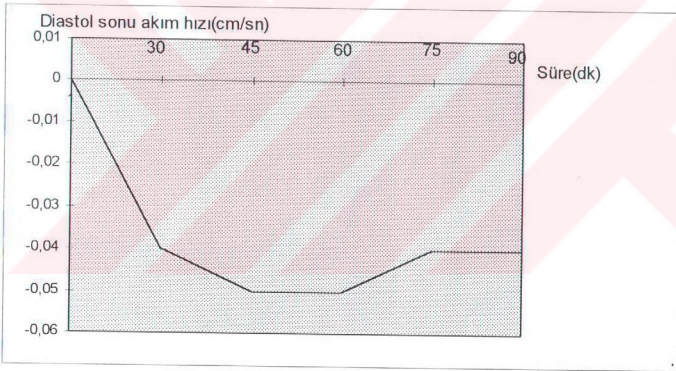
Tablo X. Papaverin ve sildenafil verilmesi öncesi ve sonrası kavernozal arter diastol sonu akım hızı değerleri (ortalama± standart hata)

	Papaverine	Sildenafil	
Dakikalar	Diastol sonu akım hızı (cm/sn)		Dakikalar
0	0 ± 3.86	0 ± 2.38	0
		*-0.04 ± 8.48	30
1	* 0.07 ± 1.42	*-0.05 ± 1.14	45
5	*0.01 ± 1.41	-0.05 ± 1.16	60
10	*-0.03 ± 1.48	-0.04 ± 1.17	75
20	-0.03 ± 1.46	-0.04 ± 1.04	90

*Bir önceki ölçüme göre anlamlı fark mevcut ($p<0.05$)



Şekil XVIII: Papaverin öncesi ve sonrası ölçülen ortalama kavernozaal arter diastol sonu akım hızı değerleri



Şekil XIX: Sildenafil öncesi ve sonrası ölçülen ortalama kavernozaal arter diastol sonu akım hızı değerleri

Papaverin ve sildenafil sonrası belirlenen ortalama DSAH değerleri karşılaştırıldığında papaverin sonrası 1. ve 5. dakikalarda elde edilen değerler ile sildenafil sonrası saptanan tüm değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.03$). Ancak, papaverin verilmesi sonrası en düşük değerin elde edildiği 10. ve 20. dakika değerleri ile sildenafil sonrası alınan DSAH değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Papaverin ve sildenafil sonrası ortalama DSAH

karşılaştırıldığında en düşük değerlerin elde edildiği 10. dakika ile 60. dakika arasında korelasyon katsayısı $r=0.570$ olarak bulundu ($p=0.000$). Yirminci dakika ile 90. dakika arasında ise en yüksek korelasyon elde edildi ($r=0.666$, $p=0.000$) (Tablo X).



Tablo XI 'de görüldüğü gibi papaverin öncesi istirahat halindeki akıma karşı direncin yüksek olması nedeniyle ortalama rezistif indeks değeri 0.97 olarak tespit edildi. Papaverin sonrası 1. dakikada rezistif indeks 0.80 olarak bulundu ve bir önceki değere göre anlamlı bir düşüş tespit edildi ($p=0.001$). Papaverin sonrası 5. dakikada intrakavernozal basıncın tekrar artması ile birlikte rezistif indekste bir önceki ölçüme göre anlamlı bir yükselme gözlemlendi ($p=0.001$). Rezistif indeks 10. ve 20. dakikada ise bir önceki ölçüme göre anlamlı fark olmaksızın aynı düzeyde seyretti.

Sildenafil öncesinde de kavernozaal direncin yüksek olması sebebiyle ortalama rezistif indeks değeri 0.96 olarak bulundu. Sildenafil sonrası 30. dakikada sildenafil öncesi değere göre anlamlı fark yoktu. Sildenafil sonrası tespit edilen diğer rezistif indeks değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunmadı. Papaverin ve sildenafil verilmesi sonrası elde edilen değerler karşılaştırıldığında sadece 20-90 arasında anlamlı fark yoktu. Diğer değerler (sırasıyla, 1 ile 45, 5 ile 60, 10 ile 75) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.03$) (Tablo XI).

Tablo XI: Papaverin ve sildenafil verilmesi öncesi ve verildikten sonra kavernozaal arterde ölçülen ortalama rezistif indeks değerleri (ortalama $\pm$ standart hata)

	Papaverine	Sildenafil	
Dakikalar	Rezistif indeks		Dakikalar
0	0.97 $\pm$ 0.01	0.96 $\pm$ 0.02	0
		0.94 $\pm$ 0.02	30
1	* 0.80 $\pm$ 0.02	0.93 $\pm$ 0.03	45
5	* 0.86 $\pm$ 0.02	0.94 $\pm$ 0.02	60
10	0.86 $\pm$ 0.02	0.92 $\pm$ 0.03	75
20	0.89 $\pm$ 0.02	0.92 $\pm$ 0.03	90

*Bir önceki ölçüme göre anlamlı fark mevcut ($p<0.05$)

Papaverin verilmesi öncesi ortalama akselerasyon zamanı 43.4 ± 3.15 milisaniye olarak tespit edildi. Papaverin sonrası 1. dakikada ise bu değer 66.1 ± 3.91 milisaniyeye yükseldi. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$) (Tablo XII). Daha sonra elde edilen değerler (1 ile 5, 5 ile 10 ve 10 ile 20) arasında ise anlamlı bir fark yoktu.

Sildenafil öncesi akselerasyon zamanı ise 43.1 ± 2.7 milisaniye olarak tespit edildi. Sildenafil sonrası 30. dakikada bu değer 45.6 ± 2.85 milisaniye saptandı. Sıfır ve 30. dakikalar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Otuz ve 45. dakikalar arasında ise meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.029$). Daha sonra elde edilen değerler arasında (45 ile 60, 60 ile 75, 75 ile 90) anlamlı fark yoktu.

Papaverin ve sildenafil verilmesi sonrası alınan değerler (1 ile 45, 5 ile 60, 10 ile 75 ve 20 ile 90) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo XII. Papaverin ve sildenafil verilmesi öncesi ve verildikten sonra kavernozaal arterde RDU ile alınan akselerasyon zamanı değerleri (ortalama $\pm$ standart hata)

	Papaverine	Sildenafil	
Dakikalar	Akselerasyon zamanı(mili saniye)		Dakikalar
0	43.4 ± 3.15	43.1 ± 2.7	0
		45.6 ± 2.85	30
1	* 66.1 ± 3.91	* 54.8 ± 3.66	45
5	62.2 ± 4.67	51.4 ± 3.22	60
10	63.4 ± 4.20	51.7 ± 3.19	75
20	64.3 ± 4.37	52.0 ± 3.08	90

*Bir önceki ölçüme göre anlamlı fark mevcut ($p<0.05$)

Çalışmada kullanılan papaverin ve sildenafille ikincil komplikasyonlar tablo XIII'te verilmiştir. Sildenafil sonrası toplam 11 hastada (%26) baş ağrısı, taşikardi, baş dönmesi, dispepsi gibi yakınmalar ortaya çıktı. Tüm bu komplikasyonların maksimum 2 saat içinde kaybolduğu gözlemlendi. Hastaların hiçbirine bu şikayetleri nedeniyle herhangi bir tıbbi müdahale yapılmadı.

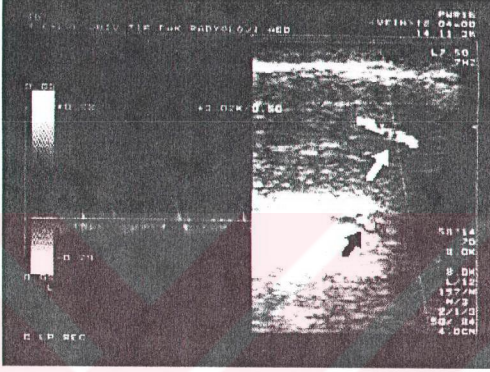
Papaverin grubundaki hastaların %80 'inde papaverin enjeksiyonu sırasında peniste değişik şiddetlerde ağrı olduğu izlendi. Orta-şiddetli ağrı olduğunu belirten hasta oranı %47 idi. Hastaların %2'sinde enjeksiyon sonrasında çarpıntı yakınması gelişti. Ancak bu yakınmaları ortalama 10 dakika içinde düzeldi. Priapizm 42 hastaların 5'inde (%11) görüldü ve hastalara priapizm nedeniyle tıbbi müdahale yapıldı.

Tablo XIII: Papaverin ve sildenafil verilmesi sonrasında hastalarda görülen yan etki ve komplikasyonlar

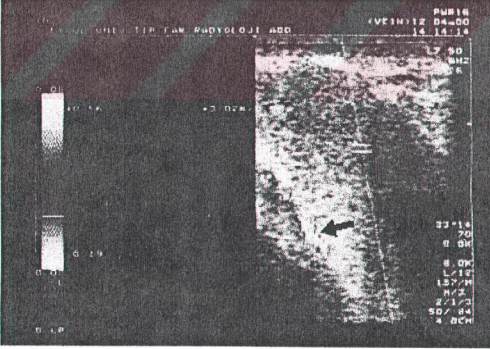
Komplikasyonlar	Papaverine Hasta sayısı (%)	Sildenafil Hasta sayısı (%)
Priapizm	5 (%11)	0
Ağrı şiddeti		
şiddetli	8 (%19)	0
orta	12 (%28)	0
hafif	14 (%33)	0
Baş ağrısı	0	6 (%14)
Çarpıntı	2 (%4)	2 (%4)
Baş dönmesi	0	1 (%2)
Dispepsi	0	2 (%4)
Renkli görme	0	0
Ekimoz	2 (%4)	0

Priapizm gelişen hastaların RDU'leri değerlendirildiğinde 4 hastada çalışmanın bir safhasında kavernoz arter akımının durmuş olduğu (2 tanesi 5.dk, 1 tanesi 10. dk. ve 1 tanesi 20. dakikadan sonra) ve görsel ve elle cinsel uyarın

kesilmesini takiben RDU ile 30 dakikalık değerlendirmeye rağmen bu hastalarda akımın başlamadığı saptandı. Priapizm gelişen bir hastada ise kavernoza arter akımının 10. dakikada durduğu, ancak 20.dakikada tekrar başladığı izlendi. Doppler ultrasonografide kavernoza arterde akımın geri gelmemesi priapizm için %80 sensitif, %100 spesifik , pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %97.3 olarak bulundu.



Şekil XX: a) Papaverin enjeksiyonu sonrası tam ereksiyon fazında elde edilen Doppler ultrasonografi görüntüsü



Şekil XX: b) Akım durmasında sonra elde edilen Doppler ultrasonografi görüntüsü. Dorsal arterde akım gözlenirken kavernoza arterde akım tespit edilememiştir.

TARTIŞMA

Eretil Disfonksiyonlu hastalarda etyolojiyi aydınlatmak amacıyla günümüze kadar çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Leriche ve arkadaşları (92) tarafından, penil arteriyel akımda bozulmanın ED ile sonuçlanabileceğinin ortaya konmasını takiben, ED'da penisin damarsal yapılarının daha detaylı değerlendirilme gereksinimi ortaya çıkmıştır. Bu amaçla selektif internal iliak anjiyografi, penil brakial indeks gibi yöntemlerin kullanılması gündeme gelmiştir (73,93,94). Penil brakial indeks değerlendirmelerinde ortaya çıkan çelişkiler ve anjiyografinin de invaziv olması, yeni yöntem arayışlarına yol açmıştır. Bu yöntemlerden biri penil renkli Doppler ultrasonografidir (74). Doppler ultrasonografi ile selektif internal iliak anjiyografi arasında %90-95 oranında korelasyon tespit edilmiştir (75,78). Renkli Doppler ultrasonografi, penisin arteriyel fonksiyonu, veno-oklüziv sisteminin durumu ve vasküler anatomi ile ilgili ayrıntılı ve oldukça güvenilir bilgiler veren, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak yaygın kullanım alanı bulmuştur (95).

Literatürde Doppler ultrasonografi ile arteriyel fonksiyonların değerlendirilmesinde; kavernozaal arteriyel akım hızı, arter çapı, akselerasyon zamanı, kavernoza arter kapanma basıncı gibi çeşitli parametreler kullanılmıştır. (81,96,97,98). Bunlar arasında birim zamanda kavernoza sisteme gelen kan akımının (özellikle MSAH) ölçülmesinin en güvenilir yöntem olduğu kabul edilmektedir (3,74,77). Sağlıklı gönüllülerde ereksiyon sırasında MSAH değeri 41-42 cm/sn ve üzerinde bulunmuştur (3). Bensen ve Vickers (79) yaptıkları çalışmada MSAH değeri 35 cm/sn ve üzerinde olanlarda normal arteriyogram saptamış iken, 30 cm/sn altında olanlarda arteriyel yapılarda darlık veya kanlanmada bozukluk tespit etmişlerdir.

Sağlıklı gönüllülerde intrakavernozaal enjeksiyon sonrasında ereksiyonun 4 faza ayrıldığı belirtilmiştir (75). Çalışmamızda papaverine alınan arteriyel akım hızlarındaki yanıt literatür bulguları ile uyumlu olarak, 1. dakikadan itibaren anlamlı şekilde yükselmeye başlamış, bu yükselme 5. dakikada da devam ederek 10. dakikada en yüksek değerine ulaşmıştır. Yirminci dakika ölçümlerinde ise giderek azaldığı izlenmiştir. Sildenafilin oral olarak alınmasını takiben 30-120 dakika (ortalama 60 dakika) içinde etkin plazma konsantrasyonuna ulaştığı bilinmektedir (87). Çalışmamızda, sildenafil sonrası kavernozaal arterde MSAH, ilacın

farmakokinetiği ile uyumlu olarak, 30. Dakikada artmaya başlamış ve bu artış ilacın maksimum konsantrasyona ulaştığı 60 ve 75. dakika en yüksek düzeyine ulaşmıştır. Yetmiş beşinci dakika sonrası, muhtemelen ilacın plazma konsantrasyonunun azalmasına paralel olacak şekilde, kavernozaal arter MSAH'nda da bir düşüş saptandı. Papaverin ve sildenafil uygulaması ile elde edilen MSAH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir.

Sildenafil verilmesi sonrası en yüksek değerlerinin elde edildiği 60 ve 75. Dakikalardaki ölçümlerin, papaverin verilmesi sonrası en yüksek MSAH değerlerinin elde edildiği 5 ve 10. dakikalardaki değerlerle de uyumlu olması, Doppler ultrasonografik değerlendirmenin 60. dakikada başlatılması ve 75. dakikaya kadar sürdürülmesiyle, arteriyel fonksiyonların değerlendirilmesi için yeterli olacağını düşündürmektedir. İntrakavernozaal ajan uygulanarak yapılan RDU altın standart kabul edilip, MSAH 'nın normal alt sınırı 35 cm/sn olarak alındığında, sildenafil uygulamalı RDU tetkikinin %90 duyarlı, %100 özgül olduğu saptanmıştır. Bu yöntemle erektil disfonksiyonlu hastaların Doppler ultrasonografik değerlendirmesi kısa sürede ve güvenilir olarak gerçekleştirilebilecektir.

Intrakavernozaal ajanlardan farklı olarak sildenafil tek başına farmakolojik ereksiyon oluşturmaz. Sildenafilin etkisi ancak çeşitli uyarılar sonrası ortama nitrik oksitlerin salınmasıyla gözlenebilir. Nitrik oksit salınımını sağlamak amacıyla sildenafil verilerek RDU planlanacaksa, çalışmamızda uyguladığımız gibi, mutlaka vizüel ve/veya genital stimülasyonla kombine edilmelidir.

Literatür tarama sonuçlarımıza göre, çalışmamız sildenafilinin penil arteriyel sistem üzerinde etkilerinin kantitatif olarak değerlendirilmesi açısından orijinal niteliktedir. Sonuçlar sildenafilin Doppler ultrasonografide papaverin veya diğer intrakavernozaal ajanlar yerine kullanılabilecek duyarlı ve özgül bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Venöz sistemin değerlendirilmesinde kavernozaometri-kavernozaografi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, bu yöntemlerin invaziv olması, bunun yanında yapılan çeşitli çalışmalarda RDU ile kavernozaometri arasında yüksek korelasyon tespit edilmiş olması, RDU'nin bu amaçla daha yaygın olarak kullanımını da beraberinde getirmiştir (2,99,100). Renkli Doppler ultrasonografide venöz sistemi değerlendirmek amacıyla DSAH ve rezistif indeks değerleri kullanılmaktadır (75).

Papaverin verilmesi sonrası ilk dakikalarda elde edilen yüksek DSAH'nin,

düşük basınca sahip kavernoze boşluklar içerisine kanın hızla dolmasından kaynaklandığı bilinmektedir. Korpus kavernoze içinde basınç arttıkça kavernoze arterde DSAH düşer ve intrakavernoze basınç sistemik kan basıncına yaklaştığında DSAH sıfıra yaklaşır ve negatifleşir (101). Çalışmamızda DSAH'da, papaverin uygulaması sonrası akıma karşı direncin azalmasına bağlı olarak ilk dakikalarda yüksek olarak tespit edilmiş, daha sonra ise muhtemelen kavernoze boşluklarda artan basıncın etkisiyle negatif değerlere inmiştir. Sildenafil sonrası akım hızları ise ilk ölçümden itibaren negatif değerlerde alınmış ve fark olmaksızın aynı düzeyde tespit edilmiştir.

Papaverin verilmesi sonrası 1. ve 5. dakikada elde edilen DSAH değerleri ile sildenafil sonrası elde edilen değerler arasında fark tespit edildi. Diastol sonu akım hızları arasındaki fark, papaverin verilmesinden hemen sonra erken fazda akımın değerlendirilmiş olması, buna karşın sildenafil sonrası 30. dakikada ilk değerlendirmenin yapılmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Muhtemelen bu nedenle sildenafilin kavernoze akım üzerinde ilk dakikalarda oluşturduğu etki tespit edilememiştir. Diastol sonu akım hızının test esnasında tespit edilen en alt değeri değerlendirilme kriteri olarak kabul edilirse, papaverin verilmesi sonrası en düşük değerinin alındığı 10. ve 20 dakika ile sildenafil verilmesi sonrası 60 ve 75. dakikalar arasında fark saptanmadı. Aynı şekilde en düşük değerlerin tespit edildiği 10.ve 60. dakika arasında oldukça yüksek korelasyon ($r=0.570$) tespit edildi.

Renkli Doppler ultrasonografide DSAH'nın değerlendirilme zamanı ve referans değerleri konusunda bazı tartışmalar vardır (81,97). Veno-oklüziv sistemin değerlendirilmesinde sildenafil uygulanımlı Doppler ultrasonografi planlanacaksa 60. ve 75. dakikalardaki değerlerin göz önüne alınması yeterli olacaktır. Sildenafilin veno-oklüziv sistemin değerlendirilmesindeki güvenilirliği konusundaki çalışmalarımız devam etmektedir.

Rezistif indeks bir çok çalışmacı tarafından DSAH'la birlikte kavernoze sistemde veno-oklüziv mekanizmanın değerlendirilmesini sağlayan parametrelerden biri olarak öne sürülmüştür (3). Hayvan deneyleri intrakavernoze rezistans ve kan akımı arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir (5). İstirahat durumunda kontrakte helisin arterlerde yüksek rezistans nedeniyle düşük akım görülür. Farmakolojik uyarı sonrası helisin arterlerin açılmasıyla birlikte akıma karşı direnç (rezistans) birden düşer ve arteriyel akımda ani bir artış görülür (101). İntrakavernoze basıncın artması

ile birlikte rezistansta tekrar yükselme olur ve kan akımı duruncaya kadar devam eder. Bir değerine yakın veya birin üzerinde alınan değerler, yeterli penil kan akımı olduğunun ve bu nedenle intrakavernozal basıncın arttığının göstergesi olarak kabul edilmektedir (3). Çalışmamızda papaverin enjeksiyonundan sonra ilk dakikalarda oluşan sinüzoidal genişleme nedeniyle, rezistif indeks değerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Daha sonra muhtemelen intrakavernoz basınç artışı ile birlikte yüksek değerler tespit edilmiştir. Sildenafil verilmesinden sonra 30. dakikada elde edilen değer ile ilaç verilmesinden önce alınan değer arasında fark tespit edilmemiştir. Bu bulgu sildenafil sonrası hücre düzeyindeki etkileşimin çalışmamızda RDU ile ilk değer alınacağı 30. dakikadan önce başlamış olabileceğini düşündürmektedir.

Papaverin ve sildenafil uygulaması sonrası ölçülen rezistif indeks değerleri karşılaştırıldığında, sildenafil değerlerinin papaverin değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Yüksek rezistif indeks değerleri daha iyi bir ereksiyon oluştuğunun göstergesi olarak kabul edildiğine göre, bu bulgu sildenafil grubunda daha iyi cevap alındığını ortaya koymaktadır.

Akselerasyon zamanı penil arteriyel yapının değerlendirilmesinde kullanılacak bir diğer parametredir (80,81). Akselerasyon zamanı, MSAH'na ulaşmak için gereken zaman birimi olarak tanımlanır ve bu değerler ereksiyon fazlarına göre değişmektedir. İntrakavernozal enjeksiyondan hemen sonraki dönemde yüksek değerler saptanırken, geç dönemde enjeksiyondan önceki değerlerine yakın değerler elde edildiği bildirilmektedir (3). Çalışmamızda da bu değerler papaverin sonrası yükselmiş, daha sonra ise fark olmaksızın aynı düzeylerde seyretmiştir. Çalışmamızı 20. dakikada noktaladığımızdan, papaverin enjeksiyonu sonrası daha geç dönemlerdeki değerler alınamamıştır. Sildenafil sonrasında ise, ilacın farmakokinetiği ile uyumlu olarak, 30. dakikada sildenafil öncesi değere yakın bir değer bulunmuştur. Muhtemelen ilacın plazma konsantrasyonunun artması ile birlikte artması bu değer 45. dakikada yükselmiş, daha sonra ise aynı düzeyde seyretmiştir.

Akselerasyon zamanının sildenafil grubunda, papaverin sonrasına oranla daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, sildenafil uygulamasında MSAH hızına daha kısa zamanda ulaşıldığını ve sildenafil'e verilen arteriyel yanıtın daha iyi olduğunu ortaya koymaktadır

Intrakavernozal ajanlar, çalışmamızda da gözleendiği gibi ağrı, ekimoz, penil hematoma ve %1.8-18.8 oranlarına ulaşan sıklıkta uzamış ereksiyon gibi komplikasyonlara neden olmaktadır (67-72,102). Papaverin ve benzer ajanlara ikincil olarak ortaya çıkan priapizm, düşük akımlı priapizm grubuna girer. Düşük akımlı priapizm olgularında interstisyel ödemle birlikte kavernoza dokuda iskemik değişiklikler görülebilir. Bu nedenle, acil müdahale gerektiren durumlardan biridir.

Renkli Doppler ultrasonografi, priapizm olgularında yüksek akım ve düşük akım ayırımının yapılmasında son derece güvenilir bir yöntemdir. (103). Bununla birlikte vazoaaktif madde uygulamasına sekonder gelişebilecek priapizm vakalarının öngörülmesinde RDU'nun önemi ile ilgili çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Goto ve arkadaşları (104) yaptıkları çalışmada iki düşük akımlı priapizm olgusunda, kavernoza arterde akım olmadığını tespit ederek düşük akımlı priapizmde bu noktaya dikkati çekmişlerdir. Bu konuda daha önce yapılmış bir başka çalışmada rezistif indeksin 1'in üstünde olmasının bir prediktif faktör olabileceği öne sürülmüştür (105). Ancak daha sonraki çalışmalarla bu görüş de değişmiştir (106).

Literatürde, papaverin enjeksiyonu sonrası tüm uyaranlar kesilmesine rağmen, kavernoza arterde akımın geri gelmemesinin nedenleri ve sonuçları ile ilgili ayrıntılı çalışmalar mevcut değildir. Çalışmamızda priapizm gelişen 5 (%12) hastada kavernoza arterde akım durmuş ve tüm uyaranlar kesilmesine rağmen sadece bir hastada akımın yeniden başladığı gözlenmiştir. Diğer hastalarda 30 dakikalık izlemde akım tespit edilmemiştir. Sonuçta %80'lik duyarlılık ve %100'lük özgüllük dereceleriyle kavernoza arterde akımın geri gelmemesi, priapizm gelişimi yönünden son derece etkin bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bulgu sayesinde düşük akımlı priapizmde geç dönemde ortaya çıkan komplikasyonlara daha erken teşhis konulabilecek ve tedavileri de gecikmeden yapılabilecektir. Ancak priapizm gelişen hasta grubumuzun kısıtlı olması nedeniyle bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sildenafil tedavisi sırasında ortaya çıkan baş ağrısı, yüzde kızarma ve nazal konjesyon gibi yan etkilerin, bu dokulardaki PDE5 inhibisyonuna ikincil olarak ortaya çıkan vazodilatasyon nedeniyle oluştuğu bilinmektedir (87,87). Aynı şekilde dispeptik yakınmalar, ilaç etkisi nedeniyle gastroözofagial sfinkterin tonusunun azalması ve gastroözofagial reflü gelişmesi sonucu ortaya çıkar. Ancak bu yan etkilerin hemen hepsi ilaç kullanımından sonraki iki saat içinde ortadan kalkmaktadır. Çalışmamızda

da, hastaların %26'sında geçici şikayetler ortaya çıkmış ancak hastaların hiçbirinde tıbbi müdahaleye veya ilaç tedavisine gerek duyulmamıştır. Sildenafil uygulaması sonrası gözlenen komplikasyonlarda medikal müdahaleye ihtiyaç duyulmaması ve ciddi yan etkilere yol açmaması diğer intrakavernozal ajanlara göre sildenafil'i tercih edilir kılmalıdır.

Literatür çalışmaları göz önüne alındığında, bazı hastalarda sildenafil kullanımının sınırlandırılması gerektiği bildirilmektedir. Nitrik oksit içeren ilaçlar ile birlikte sildenafil kullanımının sinerjistik bir etki göstereceği ve sistemik vasküler rezistansta azalma ile ani hipotansiyon oluşturacağı ileri sürülmektedir (107,108). Ancak bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Bunun yanı sıra, son 6 ay içinde kalp krizi, inme, hayatı tehdit eden aritmi, kalp yetmezliği, stabil olmayan anjina pectoris gibi hastalık öyküsü olanlar ve retinitis pigmentosa saptananlara sildenafil tedavisi önerilmemektedir. Dolayısıyla, özgeçmişinde bu tür öyküsü olan hastalarda sildenafili RDU ya önerilmemeli yada uygun koşullar sağlanarak yapılmalıdır.

Anksiyöz hastalarda aşırı sempatik deşarj hastanın ilaca karşı cevabını etkilemekte ve yetersiz ereksiyon oluşmasına sebep olmaktadır (84). Kim ve Oh (109) yaptıkları çalışmada, psikojenik empotanslı hastalarda, sağlıklı gönüllüler ve organik empotanslı hastalara göre, penis kanda daha yüksek değerlerde norepinefrin düzeyi saptamışlardır. Hastada sempatik deşarj oluşmasında hastanın ruhsal özellikleri, testin gerçekleştirildiği ortam, testi yapan kişinin tutumu gibi etkenler rol oynarken, kullanılan tanı yönteminin etkisi de göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızdaki 42 hastanın 34'ü (%80), papaverin enjeksiyonu sırasında ve/veya sonrasında peniste ağrı olduğunu ifade etti. Ağrının da sempatik deşarj oluşturan bir faktör olduğu göz önüne alınırsa, ortaya çıkacak durum testin sonuçlarını olumsuz yönde etkileyecektir. Hastaların papaverin ve sildenafil verilmesi sonrası ereksiyon şiddetleri değerlendirildiğinde, sildenafil grubunda papaverin grubuna oranla daha iyi sertleşme sağlanması da bu durumu destekler niteliktedir.

Intrakavernoz vazoaktif ajanlara bağlı komplikasyonları en düşük düzeye indirmek amacıyla çeşitli kombinasyonlar önerilmektedir (Papaverin ile fentolamin, papaverin ile prostaglandin E veya üçünün kombinasyonu). Bu kombinasyonlarla hastalarda daha az yan etkiye rastlanmakta ve daha kolay tolere edilmektedir. (3,4,110,111). Ancak papaverin veya çeşitli kombinasyonların oluşturduğu arteriyel cevaplar arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (4). Kombinasyon amacıyla

kullanılan ilaçlardan papaverin dışındakiler ülkemizde henüz kullanıma girmemiştir. Bu durum papaverin ile birlikte diğer ilaçların kombinasyon amacıyla kullanılmalarını sınırlandırmaktadır.

Tanısal amaçla kullanılan testlerin, komplikasyonu az, yüksek doğruluk oranına sahip, kolay uygulanabilir ve kısa sürede sonuç vermesi gerekmektedir. Sildenafil testinin maliyeti papaverine göre daha yüksektir. Ancak, komplikasyonlar ve bunların tedavi edilmesi sırasında ortaya çıkan maliyet ve diğer özellikleri göz önüne alındığında sildenafil testinin tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Hasta, penise enjeksiyon gibi kendisi için stres oluşturan bir faktör olmaksızın, ilacını evinde veya işyerinde hastaneye gelmeden bir saat önce alabilir. Hasta geldiğinde de hemen tetkik yapılabilir. Böylece hem daha kısa sürede sonuç alınabilecek hem de papaverin testinde olduğu gibi enjeksiyon için eğitilmiş personel gereksinimi ortadan kalkacaktır.

Sonuç olarak; erektil disfonksiyon değerlendirilmesinde , sildenafil uygulamalı Doppler ultrasonografi, intrakavernozal ajanlarla yapılan çalışmalara bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan kurtulma imkanı veren, her yönüyle non-invaziv ve güvenilir bir tetkik olarak ortaya çıkmaktadır.

SONUÇLAR

1. Sildenafil kullanımı sonrası kavernoza arter MSAH'nın 60. dakikaya değin belirgin arttığı ve 75.dakikadan itibaren belirgin azaldığı saptandı.
2. Sildenafille elde edile kavernoza arter MSAH ile papaverinle elde edilen değerler arasında istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi.
3. En yüksek korelasyon sildenafil sonrası 75.dakika ölçümleri ile papaverin sonrası 10.dakika değerleri arasında tespit edildi ($r=0.630$, $p=0.001$)
4. MSAH hızının normal alt değeri 35 cm/sn olarak alındığında, intrakavernoza ajan uygulanarak yapılan RDU altın standart kabul edilirse, sildenafil uygulamalı RDU tetkikinin duyarlılığı %90, pozitif prediktif değer ve özgüllük %100, negatif prediktif değer %33.3 olarak saptandı.
5. Papaverin sonrası 10. ve 20. dakikalardaki DSAH ile sildenafil sonrası 60 ve 75. dakikalardaki DSAH değerleri arasında fark saptanmadı.
6. Papaverin grubundaki hastaların %80 'inde papaverin enjeksiyonu sırasında peniste değişik şiddetlerde ağrı izlendi. Kırk iki hastanın 5'inde (%11) priapizm gelişti.
7. Sildenafil sonrası toplam 11 hastada (%26) baş ağrısı, taşikardi, baş dönmesi, dispepsi gibi ek müdahaleye gerek duyulmayan yakınmalar ortaya çıktı.
6. Doppler ultrasonografide priapizm tahmininde kriterin kavernoza arterde akımın geri gelmemesi, %80 sensitif, %100 spesifik bulundu.

KAYNAKLAR

1. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology* 1993;42(4):468-481.
2. Sattar AA, Wery D, Golzarian J, Ravviv J, Sculman CC, Wespes E. Correlation of nocturnal penile tumescence monitoring, duplex ultrasonography and infusion cavernosometry for the diagnosis of erectile dysfunction. *J Urol* 1996;155:1274-1276.
3. Meuleman EJH, Bemelmans BLH, van Asten WNJC, Doesburg WH, Skotnicki SH, Debruyne FMJ. Assessment of penile blood flow by duplex ultrasonography in 44 men with normal erectile potency in different phases of erection. *J Urol* 1992;147:51.
4. Meuleman EJH, Bemelmans BHL, Doesburg WH, van Asten WNJC, Skotnicki SH, Debruyne FMJ. Penile pharmacological duplex ultrasonography: A dose effect study comparing papaverine, papaverine/phentolamine and prostoglandin E1. *J Urol* 1992;148:63-66.
5. Melman A. An intermediate approach to impotence evaluation. *Contemp Urol* 1995;7(7):14-18.
6. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner AL, Price EM, Naylor MA. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes. *J Urol* 1998;159(6): 2164-2171.
7. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence. *JAMA* 1993;270(1):83-90
8. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapizm, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. (Eds) *Campbell's Urology* (7th Edition), WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998;1157-1179
9. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993;22: 51-58
10. Anafarta K, Baykara M, Baydinç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. *Temel Üroloji*. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N. (Eds) Güneş Kitabevi, Ankara. 1998:1-28.

11. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ.(Eds) Campbell's Urology (6th Edition), WB Saunders company, Philadelphia. 1992;40-50.
12. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. Smith's General Urology(14th Edition). Tanagho EA, McAnich JW.(Eds) Lange Med Pub, California. 1995:7-14.
13. Lue TF, Tanagho AE. Hemodynamics of erection. Tanagho EA, Lue TF, McClure RD.(Eds) Contemporary management of impotence and infertility. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;28-38.
14. Lerner SE, Melman A, Christ GJ. A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. J Urol 1993;149:1246-1255.
15. Wagner C, Willis EA, Bro-Rasmussen F, Nielsen MH. New theory on the mechanism of erection involving hitherto undescribed vessels. Lancet 1981;1:416-418.
16. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction : I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. J Urol 1995;153(6):1998-2003.
17. Gidener S. Penisin vasküler yapıları. Çelikkol A, Bayraktar E. (eds)Ege psikiyatri sürekli yayınları. Cinsel işlev bozuklukları. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1998;3(1):81-89.
18. Kirkeby HJ, Forman A, Sorensen S , Andersson KE. Alpha-adrenoceptor function in isolated penile circumflex veins from potent and impotent men. J Urol 1989;142:1369-71.
19. Lisk RD. Neural localization for androgen activation of copulatory behavior in the male rat. Endocrinology 1967;80:754-761.
20. Johnston P, Davidson JM. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. Horm Behav 1972;3:345-357.
21. Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods. Br J Urol 1998;81:785-795.
22. Mallory B, Steers WD, De Groat WC. Electrophysiological study of micturition reflexes in rats. Am J Physiol 1989;257(2 Pt 2):R410-21.
23. Newman HF, Tchertkoff V . Penile vascular cushions and erection. Invest Urol 1980;18:43-45.

24. Apaydın E. Penil ereksiyon fizyolojisi. Çelikkol A, Bayraktar E. (eds)Ege psikiyatri sürekli yayınları. Cinsel işlev bozuklukları. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1998;3(1):59-80.
25. Finberg JPM, Levy S, Vardi Y. Inhibition of nerve stimulation-induced vasodilation in corpora cavernosa of the pithed rat by blockade of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 1993;108:1038-1042.
26. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J, Ignarro LJ. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1992;1650-1655.
27. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-666.
28. Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. *Urology* 1992;40(5):471-475.
29. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ.. Nitric oxide mediates of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl Med* 1992;9:90-94.
30. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997 ;157(1):320-4.
31. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75(1):191-236.
32. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation Upon electrical Field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Comm* 1990;170:843-850.
33. Kim N, Azadzoi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Endothelin: Localization synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol* 1991;261:1078-1085.
34. Weizman R, Hart J. Sexual behavior in healthy married elderly men. *Arch Sex Behav* 1987;16(1):39-44.
35. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual behavior in the human male. Philadelphia, WB Saunders, 1948;pp 236-237
36. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, Krane RJ, McKinlay JU. Impotence and its medical and psychosocial correlates :results of the Massachusetts Male Aging Study *J Urology* 1994;151:54-61

37. Keil JE, Sutherland SE, Knapp RG, Tyroler HA. Self reported sexual functioning in elderly blacks and whites. *Am J Public Health* 1992;82(8):1133-6.
38. Eker E. Yaşlıda normal cinsellik ve cinsel sorunlar. Çelikkol A, Bayraktar E. (eds)Ege psikiyatri sürekli yayınları. Cinsel işlev bozuklukları. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1998;3(1):171-181.
39. Hsueh WA. Sexual dysfunction with aging and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:18H-23H.
40. Potvin AR, Syndulko K, Tourtellotte WW, Lemmon JA, Potvin SH. Human neurologic function and aging process. *J Am Geriatr Soc Med* 1980;18(1):1-12.
41. Rowland DL, Greenleaf W, Mas M, Myers L, Davidson JM. Penile and finger sensory thresholds in young, aging and diabetic males. *Arch Sex Behav* 1989;18:1-12.
42. Muller SC, el-Damanhoury H, Ruth J, Lue TF. Hypertension and impotence. *Eur Urol.* 1991;19(1):29-34.
43. Saenz de Tejada I, Goldstein I. Diabetic penile neuropaty. *Urol Clin North Am* 1988;15:17-22.
44. MC Culloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia*,1980;18:279-283
45. Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 1990;6(4):771-95.
46. Zemel P. Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:27H-33H.
47. Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patient with chronic renal failure. *J Nerv Ment Dis* 1975;160(3):220-226.
48. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Effects of oral zinc therapy on gonadal function in haemodialysis patients: a double blind study. *Ann Intern Med* 1982 97(3): 357-361.
49. Cornely CM, Schade RR, Van Thiel ve ark.: Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology* 1984 4:1227-1230.
50. Fletcher EC, MartinRJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982 81:413-21.
51. Guay TA. Erectile dysfunction. Are you prepared to discuss it? *Postgrad Med* 1995;97:127-143.

52. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG ve ark. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 1991;145(4):759-763.
53. Zonszein J. Diagnosis and management of endocrine disorders of erectile dysfunction. *Impotence* 1995;22(4):789-802.
54. McClure RD. Endocrine evaluation and therapy. Tanagho AE, Lue TF, McClure RD.(Eds) *Contemporary management of impotence and infertility*. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;84-94.
55. Junemann KP, Persson-Junemann C, Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Semin Urol*. 1990 May;8(2):80-93.
56. Crowe M, Jones M. Sex therapy: The successes, the failures, the future. *Br J Hosp Med* 1992;48:474-479.
57. Williams DE. Impotence: Psychologic contributions to etiology and management. *Prob Urol* 1991;5:510-518.
58. Lopiccolo J. Diagnosis and treatment of male sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1986;11:215-232.
59. Lundberg P, Brattberg A. Impotence-The neurological risk faktor. *Int J Imp Res* 1993;5:241-243.
60. Hierons R, Saunders M. Impotence in patients with temporal lobe lesions. *Lancet* 1966;2:761-763
61. Elliot M, Biever L. Head injury and sexual dysfunction. *Brain Inj* 1996;10:703-717.
62. Lilius HG, Valtonen EJ, Wilkstrom J. Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. *J Cron Dis* 1976;29:643-647
63. Spark RF, White RA, Connolly PB. Impotence is not always psychogenic. *JAMA* 1980;243(8):750-755.
64. Wein AJ, Van Arsdalen K. Drug induced male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 1988;15:23-31.
65. Meuleman EJH, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:803-819.

66. Collins JP, Lewandowski JP. Experience with intracorporeal injection of papaverin and Duplex ultrasound scanning for assessment of arteriogenic impotence. *Br J Urol* 1987;59:84-88.
67. Ferrari M. Effects of papaverine on smooth muscle and their mechanisms. *Pharmacol Res commun* 1974;6:97-115.
68. Brading AF, Buddyga THY, Scipnyuk ZD. The effects of papaverine on the electrical and mechanical activity of the guinea-pig ureter. *J Physiol (London)* 1983;334:79-89.
69. Montorsi F, Guazzoni G, Rigatti P, Pozza G. Pharmacological management of erectile dysfunction. *Drugs*. 1995;50(3):465-79.
70. Casabe A, Bechara A, Cheliz G, Romano S, Rey H, Fredotovich N. Dob-out reasons and complications in self injection therapy with a triple vazoactive drug mixture in sexual erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998;10(1):5-9.
71. De Rose AF, Oppezzi GF. Local complications of papaverin induced erection: follow-up at 7 years. *Arch. Ital Urol Androl* 1993;65(3):289-93.
72. Parfitt VJ, Wong R, Dobbie A, Hartog M, Gingell JC. Staphylococcal septicaemia complicating intracavernosal autoinjection therapy for impotence in a man with diabetes. *Diabet Med* Dec;9(10): 947-9
73. Velcek D, Sniderman KW, Vaughan ED Jr, Sos TA, Muecke EC. Penile flow index utilizing a Doppler pulse Wave analysis to identify penile vascular insufficiency. *J Urol* 1980;123:669-673.
74. Lue TF, Hricak H, Marich KW, Tanagho EA. Vasculogenic impotence evaluated by high- resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. *Radiology* 1985;155:777-781
75. Schwartz AN, Wang KY, Mack LA, Lowe M, Berger RE, Cyr DR, Feldman M. Evaluation of normal erectile function with color flow Doppler sonography. *AJR* 1989;153:1155-1160.
76. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987;137:829-836
77. Paushter DM. Role of duplex sonography in the evaluation of sexual impotence. *AJR* 1989;153:1161-1163.

78. Lue TF, Mueller SC, Jow YR, Hwang TI. Functional evaluation of penile arteries with duplex ultrasound in vasodilator-induced erection. *Urol Clin North Am* 1989;16(4):799-807.
79. Benson CB, Vickers MA. Sexual impotence caused by vascular disease: diagnosis with duplex sonography. *AJR* 1989;153(6):1149-53.
80. Nikolaides AN, Gordon-Smith IC, Dayandas J, Eastcott HHG. The value of Doppler blood velocity tracings in the detection of aortoiliac disease in patients with intermittent claudication. *Surgery* 1976;80(6):774-778.
81. Mellinger CB, Fried JJ, Vaughan ED Jr. Papaverine- induced penile blood flow acceleration in impotent men measured by duplex scanning. *J Urol* 1990;144:897-899
82. Merckx LA, De Bruyne RM, Goes E, Drede MP, Keuppens F. The value of dynamic color duplex scanning in the venogenic impotence. *J Urol* 1992;148:318-320
83. Vickers MA, Benson C, Band Richie JP. High resolution ultrasonography and pulsed wave doppler for detection of corporovenous incompetence in erectile dysfunction. *J Urol* 1990 143:1125-1127
84. Montorsi F, Guazzoni G, Barbieri L, Galli L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A. The effect of intracorporeal injection plus genital and audiovisual sexual stimulation versus second injection on penile color Doppler sonography parameters. *J Urol* 1996;155:536-540.
85. Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *J Urol* 1991;146:1564-1565.
86. Zorgniotti AW, Lefleur RS. Auto injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. *J Urol* 1985;133:39-41.
87. Morales A, Gingell G, Collins M, Wicker PA ve Osterloh IH; Clinical safety of sildenafil citrate(**VIAGRA™**) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998;10:69-74.
88. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH ve Gingell JC ; Sildenafil; an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Imp Res* 1996;8(2):47-52.

89. Carter JA, Ballard AS, Naylor AM. Effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil on erectile function in the anesthetized dog. *J Urol* 1998;160(1):242-246.
90. Wallis MR, Corbin DJ, Francis HS, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function
91. Taher A, Meyer M, Stief CG, Jonas U, Forssmann WG. Cyclic nucleotide phosphodiesterase in human cavernous smooth muscle. *World J Urol*. 1997;15(1):32-5.
92. Leriche R. Le sendrome de l'obliteration termino-aortique par arterite. *Presse Med* 1940;48:601-604.
93. Abelson D. Diagnostik value of the penile pulse and blood pressure: a Doppler study of impotence in diabetics. *J Urol* 1975;113:636-639.
94. Engel G, Burnham S, Carte M. Penile blood pressure in the evaluation of erectile impotence. *Fertil Steril* 1978;30:687-690.
95. Metz P, Bengtsson J. Penile blood pressure. *Scan J Urol Nephrol* 1981;15:161-164.
96. Broderick GA, Arger P. Duplex Doppler ultrasonography: noninvazive assesment of penile anatomy and function. *Sem Roentgenol* 1993;28(1): 43-56.
97. Oates CP, Pickard RS, Powell PH, Murthy LNS, Wittingham TAW. The use of duplex ultrasoun in the assesment of arterial supply to the penis in vasculogenic impotence. *J Urol* 1995;153(2):354-357.
98. Rhee E, Osborn A, Witt M. The correlation of cavernous systolic occlusion pressure with peak velocity flow using color duplex Doppler ultrasound. *J Urol* 1995;153(2):358-360
99. Lue TF. Functional study of penile veins. Tanagho AE, Lue TF, Mcclure RD.(Eds) *Contemporary management of impotence and infertility*. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;65-69.
100. Wespes E, Delcour C, Struyven J, Schulmann CG. Cavernozometry-cavernography: its role in organic impotence. *Eur Urol* 1984;10:229-232.
101. Chiou RK, Pomeroy BD, Chen WS, Anderson CJ, Wobig RK, Taylor RJ. Hemodynamic patterns od pharmacologically induced erection: Evaluation by color Doppler sonography. *J Urol* 1998;159:109-112.

102. Lomas GM, Jarow JP. Risk factors for papaverine-induced priapism. *J Urol* 1992;147:1280-1281
103. Harmon WJ, Nehra A. Priapism: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 1997;72:350-355
104. Goto T, Yagi S, Matsushita S, Uchida Y, Kawahara M, Ohi Y. Diagnosis and treatment of priapism: experience with 5 cases. *Urology* 1999;53:1019-1023
105. Kerfoot WW, Carson CC. Pharmacologically induced erections among geriatric men. *J Urol* 1991;146:1022-1024.
106. Cormio L, Bettocchi C, Ricapito V, Zizzi V, Traficante A, Selvaggi FP. Resistance index as a prognostic factor for prolonged erection after penile dynamic colour Doppler Ultrasonography. *Eur Urol* 1998;33:94-97.
107. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997-1000.
108. Umans JG, Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Annu Rev Physiol* 1995;57:771-790.
109. Kim SC, Oh MM. Norepinephrine involvement in response to intracorporeal injection of papaverine in psychogenic impotence. *J Urol* 1992;147: 1530-1532
110. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol*. 1996;155(3):802-15.
111. Juenemann K-P, Lue TF, Fournier GR Jr, Tanagho EA. Hemodynamics of papaverin and phentolamin- induced penile erection. *J Urol* 1986;136:158-161

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU
35340, İnciraltı - İZMİR

Toplantı Tarihi: 01.12.1999

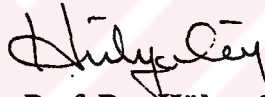
Karar No :99/17-04

Fakültemiz Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Deniz ARSLAN'ın Doç. Dr. Adil ESEN'in denetim ve sorumluluğunda Uzmanlık Tezi olarak planlanan "Eretil Disfonksiyonun değerlendirilmesinde çeşitli Doppler Ultrasonografilerin Klinik Önemi" isimli araştırma protokolu ,

Gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ve gönüllü bilgilendirilmiş olur formu dikkate alınarak Fakültemiz İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunca incelenmiş ve Etik yönden uygun bulunmuştur.

Ayrıca Sağlık Bakanlığının ilgili yönetmeliği uyarınca , araştırma süresince elde edilen bilgi ve sonuçlar ile özellikle yan etkilerin 6 (Altı) ayda bir bildirilmesi sırasında gönüllü hastalara ait hastanemizce verilen hasta protokol numaralarının bildirilmesi gerektiği ,

Oy birliği ile kabul edilmiştir.

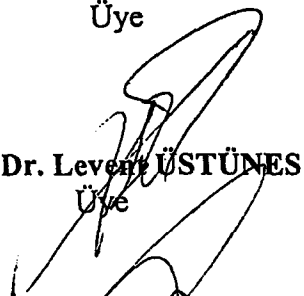

Prof. Dr. Hülya GÜVEN
Başkan


Prof. Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ
Üye

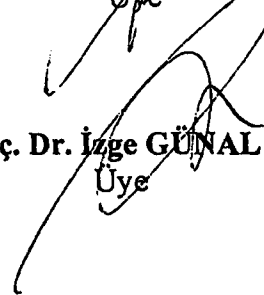

Prof. Dr. Zuhale AMATO OKUYAN
Üye


Prof. Dr. Emek ÖZEN
Üye


Prof. Dr. Banu ÖNVURAL
Üye


Prof. Dr. Levent ÜSTÜNES
Üye


Prof. Dr. Nurettin AKKOÇ
Üye


Doç. Dr. İzge GÜNAL
Üye


Prof. Dr. Taner ÇAMSARI
Danışman Üye