

164536

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**Prof. Dr. Hasan GÖK**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI VARLIĞI VE YAYGINLIĞI İLE**  
**EREKTİL VE RENAL DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hakan AKILLI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hasan GÖK**

**KONYA-2005**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. KISALTMALAR.....	1
2. GİRİŞ.....	3
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. Koroner Arter Hastalığı.....	5
3.2. Eretil Disfonksiyon.....	21
4. MATERYAL-METOD.....	25
5. BULGULAR.....	29
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36
7. ÖZET.....	43
8. SUMMARY.....	44
9. KAYNAKLAR.....	45
10. TEŞEKKÜR.....	52

## 1. KISALTMALAR

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
MI	: Miyokard İnfarktüsü
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
NO	: Nitrik Oksit
t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Kolesterol
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Kolesterol
T-K	: Total Kolesterol
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
CRP	: C-reaktif protein
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
KAG	: Koroner Anjiyografi
ED	: Erektel Disfonksiyon
SHIM	: Sexual Health Inventory for Men
EST	: Egzersiz Stres Testi
JNC	: Birleşik Ulusal Komite
EHS	: Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti
KrKl	: Kreatinin Klirensi
SVO	: Serebrovasküler Olay
IIEF	: International Index of Erectile Function
MMAS	: Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması
ACE-İ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

## 2. GİRİŞ

Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH), klinik yansıması ve komplikasyonlarıyla dünyada olduğu gibi, ülkemizde de önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Ülkemizdeki KAH'ın prevalansı TEKHARF çalışmasının 1990 kesit taramasında, insidansı ise aynı araştırmanın 1998 yılına kadar olan izlemesinde araştırılmıştır. Veriler, ülkemizde 1,050,000 koroner kalp hastasının bulunduğunu, yıllık KAH insidansının erkeklerde yüzde 840, kadınlarda 620 olduğunu göstermiştir. Ülke genelinde tüm nedenlere bağlı ölümlerin %42'si KAH'na bağlıdır ve yıllık mortalitesi erişkin erkeklerde yüzde 510, kadınlarda 530 bulunmuştur (1).

Aterosklerotik süreçteki ilk temel basamağı endotel disfonksiyonu oluşturur. Önceleri koroner mikrosirkülasyon bozukluğu olarak tanımlanan bu olaya, günümüzde Endotel Disfonksiyonu denilmektedir. Endotel, damar yapısının korunmasında en önemli homeostatik düzenleyicidir, görevleri; vazodilatasyonun sağlanması, düz kas hücre büyümesinin ve inflamatuvar yanıtın baskılanmasıdır. Bu fonksiyonlar büyük ölçüde endotelial vazodilatör olan Nitrik Oksit, Prostaglandin ve Bradikinin tarafından sağlanmaktadır. Ayrıca endotel en etkin vazokonstriktör olan Endotelin'i ve Anjiyotensin II'yi salgılamaktadır. Endotel hasarı vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki bu dengeyi bozarak aterosklerotik süreci başlatır ve/veya hızlandırır. Aterosklerotik risk faktörleri, endotel disfonksiyonunun etyopatogenezinde önemli rol oynarlar (2).

KAH yönünden aile öyküsü pozitif olan kişilerin, koroner arterleri normal veya çok az hasta olsa bile, koroner kan akımı regülasyonunda bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu da mikrosirkülasyon düzeyinde koroner endotel disfonksiyonunun somut belirtisidir (3).

Kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalığın gelişimindeki benzer patogenez, her ikisinin sık birlikteliğinin sebebi olabilir. Kardiyovasküler hastalık gelişimi için gerekli süre göz önüne alındığında, son dönem böbrek yetmezliğinden önceki dönemlerde kardiyovasküler

hastalığın gelişmeye başlaması olasıdır. Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 9.2-14/1000 hasta yılı iken, hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı ve son dönem böbrek yetmezliği olanlarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır.

Eretil disfonksiyon (ED), başarılı bir cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun sağlanamaması ya da devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır. Özellikle 1980'li yılların başında erektil fizyoloji ile ilgili bilgi ve anlayışlar önemli gelişmeler göstermiştir. ED'nin büyük oranda vasküler kökenli bir patoloji olduğu görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır. ED'nin kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanlarda yüksek oranda görülmesi ve KVH'larında endotel disfonksiyonu ile ED yakın ilişkisinin bilinmesinden dolayı; penil vasküler endotelde oluşan disfonksiyonun, erektil kapasitenin azalmasına neden olduğu rahatlıkla düşünülebilir.

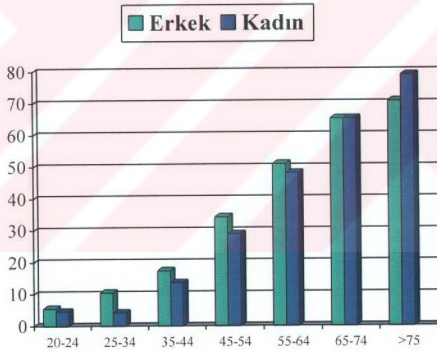
Çalışmamızda göğüs ağrısı şikayeti ile ilk kez hastaneye başvuran ve bilinen böbrek hastalığı olmayan erkek hastalarda; Aterosklerotik olayın multivasküler olarak gelişebileceği; makro ve mikrovasküler komplikasyonların tek başına veya kombinasyonlar halinde bulunabileceği gerçeği ışığında koroner arter hastalığı, erektil disfonksiyon ve renal disfonksiyonun ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

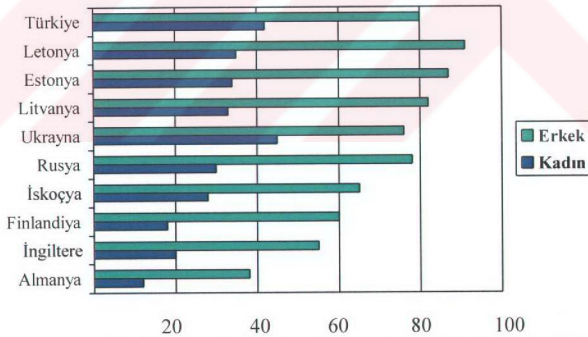
##### 3.1.1. Aterosklerozun Epidemiyolojisi ve Patogenezi

Erişkin yaş gurubunun en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan aterosklerozun sıklığı ülkemizde giderek artmaktadır. Günümüzde dünyadaki ölüm nedenleri arasında, aterotrombotik hastalığa bağlı ölümler 2020 yılında, Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde, KAH birinci ve inmenin dördüncü sırada olacağı öngörülmektedir (4). KVH'lar, tüm dünyada epidemik konumdadır, aterogenez ve sıklıkla buna eklenen aterotromboz alta yatan temel nedendir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde 20 yaş ve üzeri kardiyovasküler hastalık prevalansı şekil 1'de gösterilmiştir.



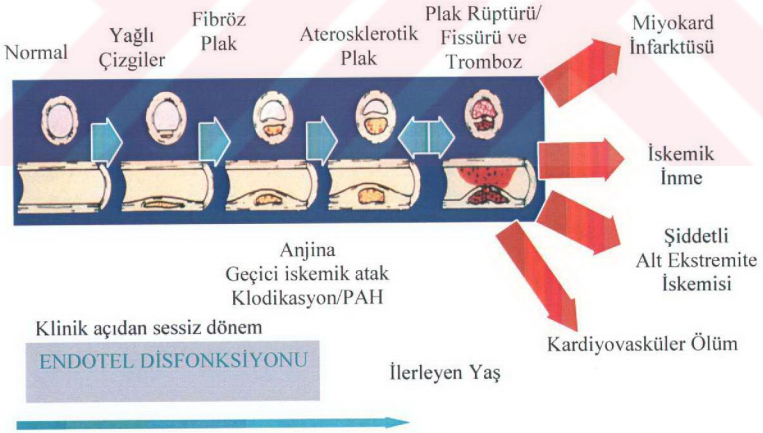
**Şekil 1** American Heart Association:2003 Heart and Stroke Statistical Update  
Dallas AHA, 2003

Ayrıca ABD’de 60 yaşına gelmeden önce her 3 erkek ve her 10 kadından birinin semptomatik KVVH’a yakalandığı bildirilmektedir (5). Yine ABD’nde 35 yaşın üstündeki popülasyonda ölümlerin %25’ten fazlası, 75 yaşın üstündekilerde ise tüm ölümlerin %70’i KAH sonucu oluşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak, gelişmiş ülkelere göre KAH prevalansının daha az olmasına karşın, oluşan KAH’a bağlı mortalite oranları daha yüksektir (6). Türkiye genelinde, erişkinlerde KAH prevalansı %3.8 (erkeklerde %4.1; kadınlarda %3.5) bulunmuştur. KAH prevalansı 40 yaşından önce %2, 40-49 yaş grubu erkeklerde %3, 50-59 yaş grubu kadın ve erkeklerde %8, 60 yaş üzerindeki grupta erkek ve kadın için %12 bulunmuştur (7). Türkiye’deki KAH’dan ölüm oranları Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında, koroner ölüm oranlarının erkeklerimizde -en yüksek koroner mortaliteye sahip olduğu bilinen Baltık ülkeleri ve Rusya dışında- en yüksek seviyede bulunduğuna, kadınlarımızda ise, Ukraynalı kadınlardan sonra en yüksek olduğuna dair kanıt sağlanmıştır (Şekil 2).



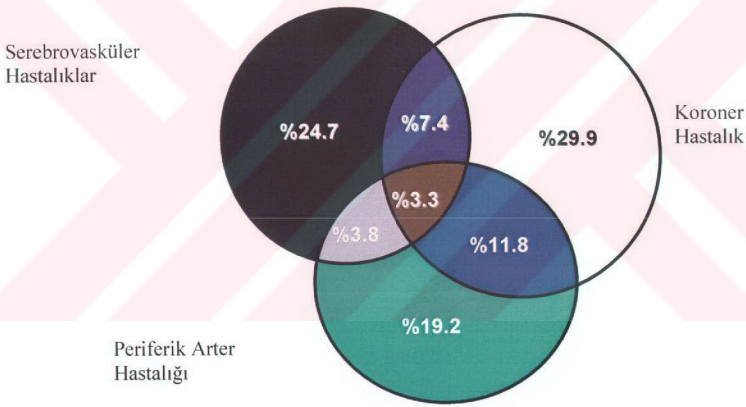
**Şekil 2** Seçilmiş ülkelerde 45-75 yaşındaki yüzbin nüfusta koroner hastalıktan yıllık ölüm. (Onat A ve ark. Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı 2001)

Aterotromboz olaylarının temel yerleşim yerleri; koroner arterler, aorta ve dalları, servikal ve iliak arterlerdir. Anatomik yerin önemi olmaksızın tüm bölgelerdeki patofizyoloji benzerdir. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz patogenezinde ilk basamağı oluşturur. Arter lümeninin daralmasıyla ya da tıkanmasıyla klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (8). Önceleri aterom plağının sadece yağ, kireç ve fibröz dokudan oluştuğu ve bu yapının zaman içinde yavaş yavaş büyüdüğü, kritik bir düzeye ulaşınca klinik bozukluklara neden olduğu ve vasküler lümeni tam tıkeyince da akut değişiklikler oluşturduğuna inanılırdı. Son yıllarda, aterom plağının dinamik olduğu ve damar duvarında bulunan hücreler ile buraya göç eden kan hücreleri ve bunların salgıladıkları çeşitli maddeler, infeksiyon ajanlarının etkileşiminin aterom plağına dinamik bir özellik kazandırdığı bilinmektedir. Aterotrombotik hastalıklarda, aterosklerotik plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra genellikle dört ve beşinci onyıllarda ortaya çıkar (Şekil 3).



**Şekil 3** Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidatif stress and risk of cardiovascular events in patiens with coronary artery disease. Circulation 2001;104:2673-8.

Vasküler bir yatakta aterotrombotik bir olayın görülmesi diğer vasküler yataklarda da benzer olayların görülme riskini artırmaktadır. Semptomatik aterotrombotik hasta grubundaki risk ve ko-morbid durumlar hakkında önemli bir veri kaynağı olan CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) çalışması bu konuya ışık tutmuştur (9). CAPRIE çalışmasına; yakın zamanda iskemik inme, miyokard infarktüsü (MI) ve periferik arter hastalığı (PAH) tanısı alan 19,815 hasta alınmıştır. Bu çalışmada saptanan en önemli bulgulardan birisi, daha önce öyküsünde vasküler iskemiye ait bulguları olan hastalarda bu üç grubun çeşitli sıklıkta birlikte görülmesidir (Şekil 4).



**Şekil 4** CAPRIE çalışmasında semptomatik aterosklerotik hastalıkların dağılımı ve örtüşmesi  
CAPRIE Steering Committee. Lancet1996;348:1329-39

### 3.1.2. Ateroskleroz ve Endotel

Endotel, vasküler yapının korunmasında en önemli hemeostatik düzenleyicidir. Endotel hücreleri uzun yıllar kan ve damar düz kası arasında yarı geçirgen ve damar duvarını koruyucu bariyer olarak düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise endotel tabakasının; damar düz kas mitojenitesi, vasküler tonus, trombositlerin antiadeziv ve antiagregan etkileri, lökosit fonksiyonları, koagülasyon mekanizması, anjiogenez, tümör büyümesi ve yayılması üzerinde aktif rol oynayan kompleks bir organ sistemi olduğunu göstermiştir (10).

Endotel hücreleri, gevşemeyi ve kasılmayı sağlayan faktörler üreterek, fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı damar tonus değişimlerini düzenler, dolaşım hemeostazisini sağlar. Hücre çoğalmasında (proliferasyon) inflamatuvar ve immün olayların gelişmesinde rol oynar. Normal bir endotel, kanın rahat akımı için, hücrelerin yapışmadığı bir damar yüzeyi sağlar. Antikoagülan, fibrinolitik ve antitrombotik ajanlar üretir. Endotel hasarı vazospazm, tromböz oluşumu, ateroskleroz ve damar tıkanmasına yol açar. Gevşeme ve kasılma dengesiyle oluşan vasküler tonus, endotelden salgılanan çeşitli maddelerle düzenlenmektedir (Tablo 1).

<b>NO (EDRF)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤Vazodilatasyon</li><li>➤Düz kasta gevşeme</li><li>➤Vasküler bütünlüğün sağlanması</li><li>➤Adhezyon molekül inhibisyonu</li><li>➤Trombosit adezyon/agregasyon inhibisyonu</li><li>➤Lökositlerin adezyon molekülüne yapışmasını önleme</li><li>➤Vasküler düz kas çoğalmasını inhibe etme</li><li>➤Rezistans damarlarda vasküler tonusu ayarlar</li></ul>	<b>BRADİKİNİN</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤NO sentezini artırır</li><li>➤Prostasiklin salınımını artırır</li><li>➤Trombosit adezyon/agregasyon inhibisyonu</li><li>➤tPA aktivasyonu ile fibrinolitik artışı sağlar</li></ul>
<b>ANJİOTENSİN II</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤Vazokonstrüksiyon, endotelin artışı</li><li>➤Büyüme artışı, tromboz</li><li>➤Oksidasyonda artış</li></ul>	<b>ENDOTELİN</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤En potent vazokonstrüktör</li><li>➤Anjiotensin II ile salınır</li></ul>

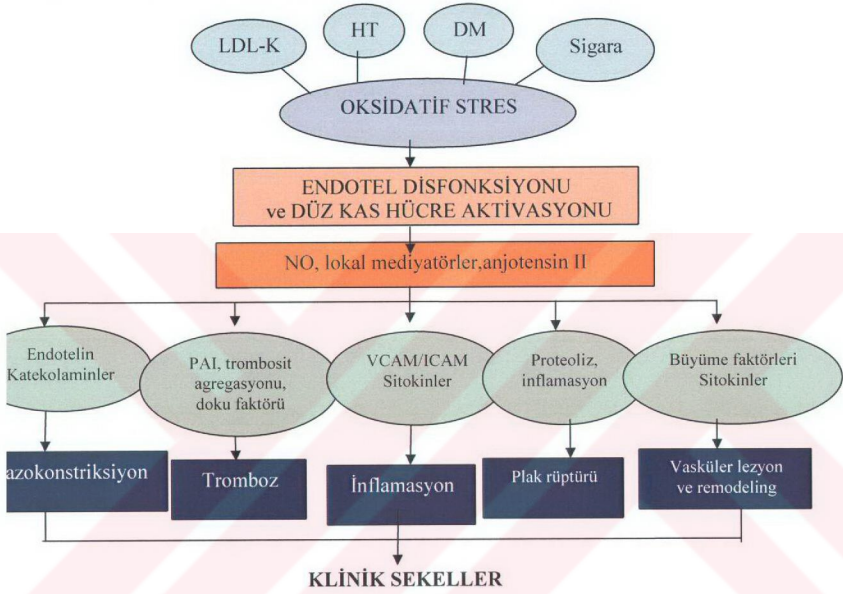
NO: Nitrik oksit, EDRF: Endotel kökenli düz kas gevşetici faktör, tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

En önemli vazodilatör substrat Nitrik Oksit'tir (NO), bunu prostasiklin ve bradikinin izler. Prostrasiklin trombosit agregasyonuna karşı NO ile sinerjik etki yapar. Bradikinin'in trombosit agregasyonuna karşı rolü; NO, Prostrasiklin, "Endotel Kaynaklı Hiperpolarize Edici Faktör" ve diğer vazodilatör faktörleri stimüle etmektedir. Bradikinin aynı zamanda fibrinlizde önemli rol oynayan "Doku Plazminojen Aktivatörü" (t-PA) salınmasında artırmaktadır (2,10).

Endotel, aynı zamanda vazokonstriktör maddeler de salgılamaktadır. Bilinen en güçlü vazokonstriktörler olan endotelin ve anjiotensin II endotel tarafından salgılanmaktadır. Anjiotensin II vazokonstriktör etkisi yanında, pro-oksidandır ve endotelin salınımını da artırmaktadır. Endotelin ve anjiotensin II düz kas hücre proliferasyonu yaparak aterosklerotik plak oluşumunda etkin rol oynarlar. Aktif makrofajlar, düz kas hücreleri ve aterosklerotik plağın diğer önemli katmanlarının çoğundan, bol miktarda endotelin salgılanmaktadır. Bu da, aterosklerotik plak oluşumundaki kısır döngüyü daha da artırmaktadır. Aterosklerotik risk faktörleri ile endotelin hasar görmesi, endoteldeki vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengenin bozulması sonucu ateroskleroza giden olaylar zincirini başlatmaktadır (Şekil 4). Bunu da endotel geçirgenliği, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu, sitokin salınımı gibi olaylar takip etmektedir. NO düzeyi ve aktivitesindeki azalma, vazodilatasyonda bozulma ile kendini gösterir ve aterosklerozun en erken göstergelerinden birisidir (2,11).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik klinik süreç için önemli basamaklardan birisidir. Öncelikle ailesel erken KAH ve erken ateroskleroz gelişen tip II diyabetes mellütis (DM) hastalarında ve birinci derece akrabalarında da endotel disfonksiyonu erken yaşlarda tespit edilmektedir. Endotel disfonksiyonu vasküler otonom fonksiyon bozukluğu ve sinir uyarı iletiminin değişmesine neden olmaktadır (12). Endotel disfonksiyonuna neden olan en önemli risk faktörleri okside düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-K) ve sigara olmakla birlikte, risk faktörlerinin kümülatif artışı ile endotel disfonksiyonu arasında doğrudan ilişki vardır (13). Orta dereceli KAH olan hastalardan endotel disfonksiyonu olan ve olmayan iki gurubun 28 ay

izlendiği bir çalışmada, endotel disfonksiyonu olan birinci grupta klinik seyirin anlamlı derecede kötü olduğu saptanmıştır(14). Ayrıca göğüs ağrısı yakınması ile koroner anjiyografi (KAG) yapılan 73 hastada, brakial arterin akıma bağlı vazodilatasyon düzeyinin 5 yıllık izlem sırasındaki koroner girişim ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (15).



**Şekil 4** Aterosklerotik risk faktörleri tarafından endotelin hasar görmesi

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, NO: Nitrik oksit, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Kolesterol, PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü, ICAM: Interselüler adezyon molekülü

### 3.1.3. Koroner Arter Hastalığı İçin Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığının oluşumunda tek bir risk faktörünün sorumlu olması nadirdir ve genellikle birçok risk faktörünün katkısı vardır. Risk faktörleri birbirlerinin etkilerini katlayarak artırır. Ateroskleroz için risk faktörleri büyük ölçüde belirlenmiştir ve Framingham kohort çalışmasının verileri ile yenilenmiş, diğer çalışmalarla modifiye edilmiştir(16,17). Bu risk faktörlerinin önemi Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) geniş bir

çalışması (MONICA) ve bir Alman çalışması (PROCAM) tarafından onaylanmıştır (18,19) (Tablo 2).

**Tablo 2** Ateroskleroz için Klasik (Framingham) risk faktörleri

SABİT RİSK FAKTÖRLERİ	DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ	OLASI DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaşlanma</li><li>• Cinsiyet (erkeklerde daha fazla)</li><li>• Genetik (aile öyküsü)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sigara kullanımı</li><li>• Hipertansiyon</li><li>• Hiperkolesterolemi</li><li>• Diyabetes Mellitus</li><li>• Obezite</li><li>• Sedanter yaşam tarzı</li><li>• Sosyal faktörler (eğitim düzeyi, strese karşı reaksiyonlar)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lipoprotein (a)</li><li>• Homosistein</li><li>• Pıhtılaşma faktörleri</li><li>• İnflamasyon</li></ul>

Yaşlanma, KAH için güçlü bir risk faktörüdür. Cinsiyet ve etnik farklılıklardan bağımsız bir şekilde, ateroskleroz oluşumu 65 yaşına kadar yaşla birlikte artar. Aynı zamanda KAH mortalitesi de yaşla birlikte artış gösterir. Yaş her ne kadar güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da, yaşın KAH riskine bağımsız katkısı kolesterole bağlıdır. Serum total kolesterol (T-K) düzeyinin 150mg/dl (4 mmol/l) altında olduğu toplumlarda, aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrek (20).

Major kardiyovasküler risk faktörleri; her iki cinsiyette de aynı olmasına karşın KAH, erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. ABD’de 60 yaşına kadar 17 kadının sadece birinde, erkeklerin ise 5’te birinde klinik koroner olay gelişmiştir. 60 yaş sonrasında ise; gerek erkek, gerekse kadınlarda ölümün birinci nedeni, KAH olmakta ve erkeklerin sayısı kadar kadınlar da hastalıktan ölmektedir (21). DM, kadınlarda cinsiyetin kazandırdığı koruma faktörlerini yok edecek düzeyde güçlü bir risk faktörüdür. Cinsiyetin de,

KAH riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterol düzeyine bağlıdır. Düzey ne kadar yüksekse, vasküler olay gelişme riski o kadar yüksektir(22).

Aterosklerozda, kalıtım kolaylıkla kategorize edilemez. Ancak, ailede erken KAH öyküsünün pozitif olması (baba veya diğer birinci dereceden erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya birinci dereceden kadın akrabalarda 65 yaşından önce) gelecek nesillerde erken KAH riskini 1.3-1.6 kat artırmaktadır(23,24). Bu risk artışı, diğer kalıtsal risk faktörlerinin katkısından bağımsız gözükmektedir.

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda, aterosklerozla ilişkili major ve değiştirilebilir risk faktörüdür. ABD'nde KAH'a bağlı ölümlerin %30'u sigara içimine bağlanmaktadır. Sigara; PAH ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden ve iskemik inme için de major risk faktörlerindedir (25). Sigara içimi, diğer risk faktörleriyle sinerjik yönde etki ederek KAH riskini artırır (25). Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde, endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağımlı ve geriye dönebilen bir bozulma görülür. Sigara, koroner arter spazmına da katkıda bulunur, stabil angina için değil, miyokard infarktüsü için güçlü bir prediktördür (26). Bu bulgu, koroner ateroskleroza yol açmadığı, ancak belli bir koroner ateroskleroz düzeyine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini artırdığı anlamına gelebilir.

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patojenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (27). Hem yüksek riskli, hem de düşük riskli toplumlarda (Framingham Study ) (28) 1.5-2 kat arasında değişen, KAH'a bağlı göreceli ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. 115/75 mmHg'dan başlayarak her 20/10 mmHg artış kardiyovasküler (KV) riski iki katına çıkartmaktadır. Üçyüz bin kişinin izlendiği Multipl Risk Factor Interventional Trial (MRFIT) çalışmasında koroner mortalite ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında ilişki bulunmuş, ancak sistolik basınç artışında risk daha yüksek bulunmuştur. Hipertansiyonun risk faktörü olarak etkisinin iyi bilinmesi yanında kan

basıncını düşürmenin de riski azalttığı gösterilmiştir. 47.000 olguyu içeren, 17 randomize hipertansiyon tedavisi çalışmasının meta analizinde, etkin tedavi alanlarda MI riskinin %15 daha az olduğu gösterilmiştir (29).

Yüksek serum T-K, LDL-K ve düşük serum HDL-K, KAH için bağımsız major birer risk faktörleridir. Plazma kolesterol düzeyi ile KAH gelişmesi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişkinin olduğu Framingham (28) ve MRFIT çalışmalarında gösterilmiştir. MRFIT çalışmasında, T-K ve koroner olaylar arasında doğrusal bir ilişkinin varlığı ortaya konmuş, KV riskin özellikle 200mg/dL üzerindeki değerlerde artmaya başladığı gösterilmiştir (30). Bu çalışmalarda total kolesterol düzeylerinde sağlanan %1'lik azalmanın koroner olaylarda %2 azalma ile sonuçlandığı ortaya çıkmıştır.

DM dünyada ve Türkiye'de prevalansı kaygı verici biçimde artma eğiliminde olan bir risk faktörüdür. DM'li olgularda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. DM özellikle kadınlarda yaş ve menapozdan bağımsız olarak KAH riskini artırmaktadır. DM, KAH riskini orta yaşlı erkeklerde 2 kat, kadınlarda 3 kat artırmaktadır (31). Erişkin DM'lilerde ölüm sebeplerinin %80'ini damar hastalığı oluşturur. MI geçirmiş diyabetik olgularda hastane içi mortalitenin DM olmayanlara göre %50 daha fazla olduğu ve 2 yıllık mortalitenin de 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (32). Diyabetik olgulardaki KV mortalite ve morbidite artışında; KAH'ın yaygınlığı, koagülasyon ve fibrinoliz bozuklukları, trombosit fonksiyon bozuklukları rol oynamaktadır. Ayrıca hiperglisemi, glukozilasyon son ürünlerinin damar duvarında birikimini artırarak doğrudan toksik etki göstermekte ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) kriterlerine göre açlık kan şekerinin  $\geq 126$  mg/dL olması DM, 100-125 mg/dL olması bozulmuş açlık gkukozu olarak tanımlanmaktadır (33). Bozulmuş açlık glukozu KAH risk artışı ile ilişkilidir, ancak DM gibi olguyu yüksek risk gurubuna yerleştirmez veya major risk faktörü olarak kabul edilemez. DM çoğunlukla diğer risk faktörleriyle birlikte. HT ve obezite DM'lilerde siktir, HDL-K

düşüklüğü, trigliserid yüksekliği, küçük yoğun LDL-K bulunması şeklindeki aterosjenik dislipidemide diyabetliler için önemli bir risk faktörüdür (34).

Fiziksel inaktivite KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Düzenli fiziksel aktivitenin, KAH riskinde belirgin azalma ve KAH'a bağlı ölüm riskinde de daha da fazla azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (36). Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmalarda fiziksel aktivitenin KAH riskini azalttığı saptanmıştır (37). Mortalite azalışının en yüksek olduğu kişiler sedanter yaşamdan orta dereceli aktif yaşam tarzına geçen kişilerdir (38).

Obezite Framingham çalışmasında hem erkeklerde hem de kadınlarda KV hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (39). Beden kitle indeksi (BKİ) (ağırlık (kg)/boy(m)<sup>2</sup>) ölçütüyle, BKİ: 18.5-24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı,  $\geq 30$  obezite olarak tanımlanmaktadır (40). BKİ ile mortalite arasında doğrusal bir ilişki vardır. BKİ'deki bir birimlik artış KAH mortalitesinde %4-5 artışa yol açmaktadır. Şişmanlık ile hipertansiyon, glukoz intoleransı, trigliserid yüksekliği, HDL-K düşüklüğü sıklıkla birlikte olduğundan koroner risk artışına katkıda bulunurlar. Eşlik eden metabolik bozukluklar obezitenin derecesi ve süresi ile artmaktadır. Şişmanlığa bağlı risk, yalnız şişmanlığın derecesi ile değil yağın vücuttaki dağılımı ile de ilgilidir. Yağın karın bölgesinde toplanması ile karakterize abdominal obezite KAH riskini özellikle artırır. TEKHARF çalışmasında, yaklaşık 2.5 milyon erkek ve 5.3 milyon kadında obezite saptandığından, halkımızda yaygın bir risk faktörüdür.

### **3.1.4. Olası Diğer Kardiyovasküler Risk Faktörleri**

#### **1. Fibrinojen**

Plazma fibrinojeni, trombüsün yapısını oluşturan başlıca protein olan fibrinin temel kaynağıdır. Fibrin, kan pıhtısının fiziksel temelini teşkil eder. Kalıcı hemostatik tıkaçın iskeletini meydana getirir. Akut faz reaktanıdır. Her ne kadar fibrinojen artışı yaş, sigara,

hipertansiyon ve obezite gibi diğer risk faktörleri ile birlikte görülse de fibrinojenin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41). Fibrinojenin KAH gelişiminde olası etki mekanizmaları şunlardır;

- 1.Trombosit agregasyonunu artırır.
- 2.Primer endotelial disfonksiyonuna neden olur.
- 3.Kan viskozitesi üzerine artırıcı etki yapar.
- 4.Fibrinojen fragmanları, mitojenik ve kemotaktiktir.
- 5.Aterogenezdeki inflamasyonda rolü vardır.

İskoçya'da gerçekleştirilen ve yaklaşık 10000 kişiyi kapsayan The Scottish Heart Healthy Study (42)' de fibrinojen düzeyi yaklaşık 8 yıl izlenmiş ve her iki cinste de fatal ve nonfatal KKH'ı için güçlü bir prediktör olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonunda bu etkinin kısmen diğer risk faktörleri (başta sigara olmak üzere) üzerinden gerçekleşebileceği sonucuna varılmıştır.

Plazma fibrinojen konsantrasyonu ile MI sonrası birinci yıl içinde KAH nedeni ile gelişen ölümler arasında doğru bir orantı gösterilmiştir. Ayrıca kararsız angina bulunan hastalar arasında, plazma fibrinojen düzeyleri yüksek olanlarda MI gelişme riski daha yüksektir (43).

## **2. Homosistein**

Plazma homosistein değerinin 100 µmol/L üzerinde olmasının aterosklerotik damar hastalığı için risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (44,45). Physicians' Health Study çalışmasında homosistein düzeyi, bu değerin üzerinde bulunanlarda MI geçirme riski 3.4 kat artmış olarak bulunmuştur (46). Homosisteinin KAH riskini endotel üzerine zararlı etkileri ve antikoagülan aktivite üzerine olan olumsuz etkileri yoluyla artırdığı düşünülmektedir. Homosistein düzeyinin başlıca belirleyicisi metyoinin tetrahidrofolat

redüktaz genotipi ile plazma B12 ve folat düzeyleridir. Diyete B 12 ve folat eklenmesi ile homosistein düzeyini düşürmenin mümkün olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş ancak KAH mortalitesini azaltması konusundaki çalışmalar da olumlu sonuçlar elde edilememiştir (47).

### **3. Lipoprotein (a)**

Yeni risk faktörleri arasında yer alan Lipoprotein (Lp) (a) karaciğerde sentezlenir. Lipid içeriği hemen hemen LDL-K ile aynıdır (%25 protein, %75 lipid). Plazma düzeyleri 1-100 mg/dl arasında değişir, 30 mg/dl üzerindeki değerlerin KAH için risk faktörü olduğu düşünülür. Lp(a) reseptörleri ile makrofajlara bağlanarak, köpük hücre oluşumuna ve aterosklerotik plakta kolesterol depolanmasına yol açar (48). Kardiyak mortalite için riskin belirlendiği "PROCAM" çalışmasında; 35-65 yaş arası 788 erkek, koroner olay sıklığı açısından 10 yıl izlenmiş; Lp(a) seviyesi >20 mg/dl olanlarda, daha düşük olanlara göre koroner olay 2.7 kat daha fazla görülmüştür. MI geçirmiş 266 hastanın 3 yıllık takibinde, Lp(a) konsantrasyonu artışı ile kardiyak ölüm riskinin %62 artışı bulunmuştur (49).

### **4. C-Reaktif Protein (CRP)**

CRP, klasik akut faz proteinidir. İnflamasyon için ileri derecede duyarlı bir göstergedir. CRP'nin ateroskleroz katkısında bulunduğunu düşündüren çok sayıda kanıt vardır (50). CRP, hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP, plazmadaki LDL-K ve VLDL-K'yı kendine bağlayarak, onların aterosklerotik birikimine katkıda bulunur. KAH kronik inflamasyonun tüm özelliklerini gösterdiğinden, KAH' ın tüm şekillerinde CRP yüksek olarak belirlenir. Ancak akut olaylarda hem etyolojik bir faktör ve hem de akut faz reaktanı olarak belirgin şekilde artar. Bu artış, risk artışı ve olumsuz prognozla yakın ilişkilidir (51,52).

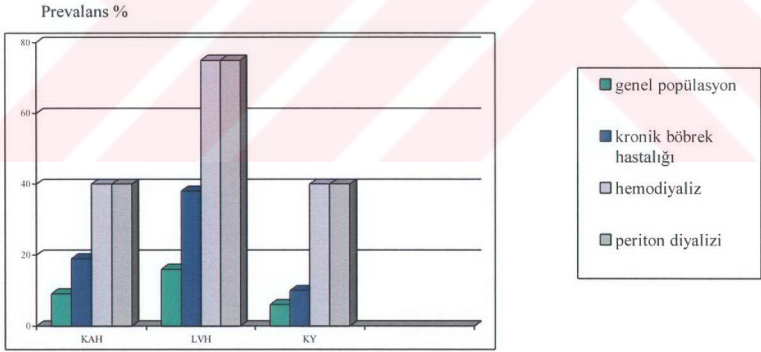
Ritker ve arkadaşları 27939 sağlıklı kadını LDL-K ve CRP ölçümleri ile MI, iskemik inme, koroner revaskülarizasyon ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm gelişimi açısından ortalama 8 yıl izlemişler (53), sonuçta CRP'nin kardiyovasküler olaylar için, LDL-K düzeyine oranla daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir.

Danesh ve ark.; KAH ile CRP ilişkisinin incelendiği 2557 hastayı içeren 14 çalışmanın metaanalizi sonucunda; gelecekte koroner olayları belirlemede CRP'nin güçlü ve bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir (54). The Women's Health Study' de (55), CRP'nin yüksek değerleri ile düşük değerleri karşılaştırıldığında, CRP'nin olası koroner olay riskini 4.4 kat artırdığı gösterilmiştir.

Akut MI sonrası CRP üretimi aşırı artar ve pik düzeyleri ile; erken ve geç klinik sonuçlar arasında önemli ilişki vardır. Geniş akut MI'larda, CRP küçük infarktlara göre 4 kat daha fazla saptanmıştır (56).

### 3.1.5 Renal Disfonksiyon Ve Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler hastalık riskinin renal replasman tedavisi altında olan hastalarda (hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon) arttığı ve bu hasta gruplarında en önemli mortalite ve morbidite nedeninin KVH'lar olduğu öteden beri bilinmektedir (57).



**Şekil 5** Hedef popülasyonda yaklaşık kardiyovasküler hastalık prevelansı.  
United States Renal Data System (USRDS) 2001 Annual Data Report.

Bu hasta grubunda KVH başlığı adı altında KAH ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH), en çok üzerinde yoğunlaşılacak klinik durumlardır. Renal replasman tedavisi öncesi kronik böbrek hastalığı (KBH) evresinde olan hastalarda kardiyovasküler risk ile ilgili çalışmalar son dönemlerde ağırlık kazanmıştır (Şekil 5).

Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 9.2-14/1000 hasta yılı iken, hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olanlarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır (58). KBH'nin henüz erken dönemlerinden itibaren MI sıklığı normal popülasyona göre artmakta ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin düşmesi ile giderek artan bir şekilde SVH sıklığı %30'lara çıkmaktadır. Diyaliz tedavisi başlangıcında kalp yetmezliği, KAH ve MI öyküsünün olması diyaliz tedavisi altındaki süreçte mortaliteyi 2-3 kat artırmaktadır (59). Bütün bu bulgular aslında KV risk ve KBH birlikteliğinin hastalığın erken evrelerinden itibaren var olduğunu ve renal replasman tedavisi ile de bu riskin katlanarak arttığını göstermektedir (60).

Kardiyovasküler risk faktörü olarak bilinen HT, hiperlipidemi, DM gibi hastalıklar KBH olanlarda sık karşılaşılan sorunlardır (Tablo 3).

**Tablo 3** Böbrek hastalığı olan kişilerde kardiyovasküler hastalığın oluşmasına yol açan risk faktörler

<b><u>Basınc ile ilişkili olanlar</u></b>	<b><u>Basınc ile ilişkili olmayanlar</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hipertansiyon</li><li>➤ Sol ventrikül Hipertrofisi</li><li>➤ Endotelin-1</li><li>➤ Anjiyotensin II</li><li>➤ Vasküler endotel büyüme faktörü</li><li>➤ Endotel disfonksiyonu: bozulmuş NO düzeyi, artmış oksidatif stres, hiperhomosisteinemi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Dislipidemi</li><li>➤ Diyabetes mellitus</li><li>➤ Sigara</li><li>➤ Anemi</li><li>➤ Protein enerji malnütrisyonu</li><li>➤ Proteinüri</li><li>➤ Kalsiyum-fosfor metabolizması</li></ul>

Diyabetik nefropati ve hipertansif nefropati, KBH nedenleri içerisinde ilk sıralarda yer alırlar.

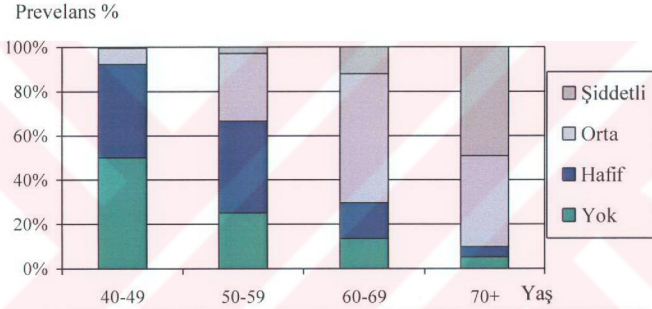
Öte yandan KBH progresyonunda rol oynayan HT, hiperlipidemi, sigara ve diyabetik

hastalarda, kontrolsüz kan şekeri düzeyleri aynı zamanda birer kardiyovasküler risk faktörüdür. KBH'nın erken evrelerinden itibaren KVH riskinin artmasında önemli rol oynayan bu risk faktörlerinin yanı sıra KBH oluşumu ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığının daha belirgin artmasına neden olur. Bu risk faktörleri: sıvı fazlalığı, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, malnütrisyon, dislipidemi, oksidatif stres artışı şeklinde sıralanabilir (61).

KBH'nda KVH gelişiminde bu risk faktörlerinin karşılıklı kompleks etkileşimleri rol oynar. HT ve ateroskleroz bu hastalarda sol ventrikül sistolik basınç yükünde artışa ve bunun sonucunda da konsantrik SVH neden olur. Miyosit hipertrofisi sonucunda oluşan konsantrik hipertrofi diastolik disfonksiyon, ileti bozuklukları, perfüzyon bozukluğu oluşturarak iskemik kalp hastalığına neden olabilir. Konsantrik hipertrofi, diyaliz öncesi SDBY hastalarında %40 oranında bildirilmiştir (62). Öte yandan miyokard hücrelerinin uzunluğu ve sol ventrikül hacminde artışla tanımlanan ekzantrik hipertrofi, KBH'nda su ve tuz birikimi sonucunda ortaya çıkan hipervolemiye ve anemiye ikincil olarak gelişir. Sol ventrikülün artan volüm yükü, erken dönemde ventrikül duvarında basınç artışına neden olur. İleri aşamalarda ise adaptasyon mekanizması ile ventrikülde hipertrofi gelişerek duvar basıncı azaltılmaya çalışılır. Ancak hipertrofi, sol ventrikülde sürekli var olan artmış volüm yükü uzun süreçte miyositlerde ölüme, kardiyak fibroze, kapiller yoğunlukta azalmaya, ileti bozukluklarına, diastolik fonksiyon bozukluğuna ve sonuçta semptomatik sol kalp yetersizliğine neden olur. Gelişen yetersizlik nedeniyle miyosit ölümünde artış ve kan akımı artışı sonucunda da ateroskleroz oluşacağı için, sol kalp yetmezliği açısından bir kısır döngü ortaya çıkar. İskemik kalp hastalığıda azalmış kapiller kan akımı nedeniyle SVH'ne ikincil artan oksijen ihtiyacının karşılanamaması sonucunda gelişir (62).

### 3.2 EREKTİL DİSFONKSİYON

Erektile disfonksiyon (ED), başarılı bir cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun sağlanamaması ya da devam ettirilememesi olarak tanımlanır (63). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 1995 yılında tüm dünyada yaklaşık olarak 152 milyon ED hastasının olduğu ve bu sayının 2025 yılında büyük bir olasılıkla 322 milyona ulaşacağı bildirilmiştir (64). Türkiye'deki ED prevalansı hakkındaki bilgiyi Akkuş ve arkadaşlarının (Türkiye ED Prevalansı Çalışma Gurubu) yaptığı çalışmadan elde etmekteyiz (Şekil 6).



Şekil 6  $\geq 40$  yaş Türk erkeklerinde ED prevalansı E. Akkuş (Turkish Erectile Dysfunction Prevalance Study Group)

Özellikle 1980'li yılların başında erektil fizyoloji ile ilgili **bilgi** ve **anlayışlar** önemli gelişmeler göstermiştir. Yine aynı yıllarda, ED'un aslında büyük oranda vasküler kökenli bir patoloji olduğu görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır. Günümüzde; ED patofizyolojisinin, penil vasküler yapının düz kas relaksasyonunun azalması ve/veya kontraktıl tonusunun artışı ile ilişkili ve birden fazla faktöre bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. ED, nörojenik, arteriojenik, veno-oklüziv ya da kavernozalet yetersizliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkmakta ve ateroskleroz, HT, hiperkolesterolemi, DM, sigara kullanımı gibi vasküler yandaş sorunlar ile yakın ilişki göstermektedir (65). Tablo 4 ve Tablo 5'de ED'na neden olan

hastalıklar ve ilaçlar gösterilmiştir. Ayrıca penil vasküler endotelium bütünlüğünün bozulması ile ortaya çıkan disfonksiyonun; ED'un ortaya çıkışında çok önemli rol oynadığı görüşü, ED patofizyolojisi konusunda temel araştırma yapan yazarların büyük bölümü tarafından benimsenmiş görünmektedir. ED'un KVH olanlarda yüksek oranda görülmesi ve KVH'larında endotelial disfonksiyon ile yakın ilişkisinin bilinmesinden dolayı; penil vasküler endotelde oluşan disfonksiyonun erektil kapasitenin azalmasına neden olduğu rahatlıkla düşünülebilir. Yaşlanma, DM, hiperkolesterolemi ve hipertansiyonun ile ilgili yapılmış klinik ve temel araştırmalar; endotelial disfonksiyonun penil vasküler patolojilerde major rol oynadığını göstermektedir. Kronik stabil koroner arter hastalığı olan hastalara, sadece SHIM (Sexual Health Inventory for men-5 soru) testi ile yapılan sorgulamada; hastaların yaklaşık olarak %75'inde değişik derecelerde ED bulunduğunu ortaya konulmuştur. Yine anjiyografik koroner arter hastalığı olan erkeklerin %65'inde daha önceden ED hikayesi olduğu saptanmış olup, erektil fonksiyon skoru ile KVH birliktelikleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (66,67).

### **3.2.1 Endotel Hücre Fonksiyonu/ Disfonksiyonu**

Vasküler endotel, sadece arteriyel ve venöz kan akımına karşı pasif bir bariyer görevi görmez; fiziksel (shear stress ve hemodinamik değişiklik), kimyasal ve hormonal uyarılara yanıt olarak vasküler tonus ve kan akım ayarını da gerçekleştirir. Uyarılar sonucu endotelden salınan çeşitli faktörler, endotel altında yer alan düz kas hücrelerine diffüze olarak kontraksiyon ya da relaksasyon ile sonuçlanan etkiyi gösterirler. Tonus regülasyonunun yanı sıra inflamasyon, trombosit agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve trombüs oluşumu da endotel tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca vasküler endotel bütünlüğünün bozulmasına neden olan bazı sistemik hastalıkların varlığında, endotel tarafından kimyasal, fiziksel ve hormonal uyarılara verilen yanıtta değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Sistemik hastalıkların varlığında vasküler endotel yanıtında ortaya çıkan bu değişiklik, endotelial disfonksiyon olarak

tanımlanmaktadır (68). Endotelial disfonksiyonun en önemli sonucu, vazodilatör mediatörlere olan yanıtın azalması ile birlikte vazokonstriktör mediatörlere olan yanıtın artışıdır. Ek olarak endotelial disfonksiyon; antikoagülan ve antiinflamatuvar aktivitede azalma, vasküler büyüme düzenlenmesinde zayıflama ve vasküler yeniden yapılanmanın bozulması gibi patolojik birtakım sonuçlara neden olur. Bununla birlikte endotelial disfonksiyon oluştuğunda görülen en önemli moleküler değişiklik, NO sentezi ve biyoaktivitesinin azalması ile ortaya çıkan düz kas relaksasyon yetersizliğidir. Endotelial disfonksiyonda görülen NO biyoaktivitesindeki azalma; eNO (endotelial NO) sentezinin düşmesi, eNO substrat ya da kofaktör yetersizliği ile ortaya çıkabileceği gibi; NO degradasyonuna neden olan superoksit anyon gibi serbest oksijen radikallerinin düzeylerinin artışına da bağlı olabilir. Düz kas relaksasyonunun endotelden bağımsız sodyum nitroprussid gibi NO donörlerinin ortama verilmesi ile normale dönmesi; endotelial disfonksiyonun azalmış NO düzeyi ile yakından ilişkili olduğuna işaret etmektedir (68).

<b>Tablo 4</b> Eretil disfonksiyona neden olan hastalıklar	
Vasküler hastalıklar	Ateroskleroz , HT, hiperlipidemi, DM
Nörolojik hastalıklar	Serebrovasküler olay, epilepsi, sipinal kord travması Multipl Skleroz, pelvik fraktüre bağlı pelvik sinir hasarları, demans , depresyon
Endokrin hastalıklar	Hipogonadizm, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları
Sistemik hastalıklar	Kronik renal yetersizlik, hemokromatozis, siroz, maliniteler
İatrojenik	Pelvik sinirlerin cerrahi sırasında hasara uğraması (radikal prostatektomi), pelvik radyoterapi, ilaçlar
Diğer	Sigara, alkol, hematolojik hastalıklar (orak hücreli anemi) infeksiyöz hastalıklar (tüberküloz, brusella), protein malnütrisyonu

**Tablo 5** Erektile disfonksiyona neden olan ilaçlar

Kardiyovasküler ajanlar	Tiyazid diüretikler, Sipiranolakton, Beta adrenerjik blokerler Santral etkili antihipertansifler, Digoksin
Endokrin ajanlar	Anti androjenler, Gonadotropin serbestleştiren hormon analogları, Östrojenler
Psikotropik ajanlar	Antidepresanlar, Antipsikotikler Majör tranklizanlar
Keyif verici ve uyuşturucu ilaçlar	Alkol, Marihuana, Kokain, Ekstasi Eroin, Anabolik steroidler
Diğer ilaçlar	Simetidin, Ranitidin, Metoklopramid Karbamezepin

#### 4. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, Şubat-2004 ile Eylül-2004 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilimdalı polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile ilk kez başvuran 40-70 yaş arasındaki 265 erkek hasta alındı (ortalama yaş  $56.5 \pm 7.6$  yıl). Daha önce göğüs ağrısı nedeni ile değerlendirilerek KAG yapılanlar ve/veya ilaç tedavisi başlananlar, daha öncesine ait KAH (geçirilmiş MI, perküten koroner girişim, koroner bypass operasyonu) hikayesi olanlar ve renal replasman tedavisi altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalardan anamnez, fizik muayene ve risk faktörleri açısından değerlendirildikten sonra egzersiz stres testi (EST) yapılmasına karar verilenlere, çalışma hakkında bilgi verilerek sözlü izinleri alındı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerin cinsel fonksiyonlarını sorgulamak için IIEF (International Index of Erectile Function ) anketinden özetlenerek elde edilmiş SHIM (Sexual Health Inventory for Men) Erekte Cinsel Sağlığı Değerlendirme anketi (Form 1) kullanıldı. Özellikle 5 sorudan oluşan SHIM anketi, seksüel aktivite ile ilgili yeterli bilgi sağladığı ve hastalar tarafından birkaç dakikada yanıtlandığı için kullanışlı bir ankettir, pek çok araştırmada olguların cinsel fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmıştır (63,64). Hastaların kendi durumlarını en iyi tarif eden seçeneği işaretlemeleri istendi. SHIM skoru 21 ve altında olan hastalar ED müsbet olarak kabul edildi.

Hastalar önce EST (+) ve EST (-) gruplara ayrıldı. EST pozitif olanlara KAG yapıldı. Selektif koroner anjiyografi Judkins tekniği ile femoral arter yolu kullanılarak multipl projeksiyonda yapıldı. Majör epikardiyal damarlarda %50 ve üzerinde luminal darlık tespit edilenler önemli KAH olarak kabul edildi. KAG sonucuna göre hastalar normal koroner anatomi yada önemsiz KAH, bir damar hastalığı, iki damar hastalığı, üç damar hastalığı gruplarına ayrıldı.

Hastalar KV risk faktörleri yönünden değerlendirildi. Başvurduğu güne kadar günde >10 adet sigara içtiği belirlenen hastalar sigara kullanıcısı olarak kabul edildi. Framingham

çalışmasında, sigarasız geçen 2 yıl sonrasında KV olay riskinin hiç sigara içmeyenlerle eşitlendiği belirlendiği için, 2 yıldır sigara içmeyenler sigara kullanmıyor olarak kabul edildi. HT Birleşik Ulusal Komite (JNC VII), DM ise ADA 2004 kriterlerine göre değerlendirildi (33). T-K değeri >200 mg/dl ölçülen hastalar dislipidemik kabul edildi. Birinci derece akrabalarından en az birinde (erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce) KAH bulunanların hereditesi pozitif kabul edildi.

Olguların tümünde modifiye Bruce protokolü ile EST yapıldı. Test başlangıcında, test sırasında her 3 dakikada bir dinlenme döneminin 2. dakikasında birer kez 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) kaydı alındı. Başlangıç EKG'sine oranla 2mm ve daha fazla ST segment çökmesi, 1mm ve üzerinde ST segment yükselmesi sistolik kan basıncında %10'dan fazla azalma, kalp hızında artış olmaması veya bradikardi oluşması, kan basıncının 250/130mmHg'nın üzerine çıkması, sınıf 3-4 anjina oluşması, ciddi aritmi gelişmesi belirlenen hedef kalp hızına ulaşılması ve teste devam edemeyecek kadar yorulma testi sonlandırma kriterleri olarak kabul edildi.

Başlangıç EKG'sine oranla ; en az ardışık iki derivasyonda 2 mm ve daha fazla ST segment çökmesi, 1 mm ve üzerinde ST segment yükselmesi, sistolik kan basıncında %10'dan fazla azalma, sınıf 3-4 angina olması durumlarında test pozitif kabul edildi.

On dört saat açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinde glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, lipid profili, ürik asit, sCRP, fibrinojen için venöz kan örneği ve üriner albümin ekskresyonu düzeyini ölçmek için spot idrar örneği alındı.

Kreatinin klirensi (KrKl), Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı.

$$\text{KrKl (ml/dakika)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık(kg)}}{72 \times \text{Serum kreatinin}} \quad (\text{Erkekler için})$$

## **İstatistiki Analiz**

Olguların istatistiki analizi SPSS for Windows (Scientific Packages for Social Sciences, Inc, Chicago, IL, USA)12.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız gruplar arasındaki ortalamaların ve standart sapmaların karşılaştırılmasında Student-t testi, non parametrik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, gruplar arası parametrik verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. İstatistiki analizlerin tümünde  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.



**Form 1 Erkek Cinsel Sağlığı Değerlendirme Formu**

**Geçtiğimiz Altı Ay İçinde;**

**1. Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize ne kadar güveniyorsunuz ?**

- 1 Çok az
- 2 Az
- 3 Orta
- 4 Çok
- 5 Çok fazla

**2. Cinsel uyarı sonucunda oluşan sertleşmeniz kaç kez cinsel birleşmeyi sağlayacak nitelikteydi ?**

- 0 Cinsel ilişkim olmadı
- 1 Neredeyse hiç
- 2 Birkaç kez (yarısından az)
- 3 Bazen (yarısı)
- 4 Çoğu kez (yarısından fazla)
- 5 Neredeyse her seferinde

**3. Cinsel birleşme sırasında kaç kez ereksiyonunuzu sürdürebildiniz ?**

- 0 Cinsel ilişkim olmadı
- 1 Neredeyse hiç
- 2 Birkaç kez (yarısından az)
- 3 Bazen (yarısı)
- 4 Çoğu kez (yarısından fazla)
- 5 Neredeyse her seferinde

**4. Cinsel birleşme esnasında ereksiyonunuzu sürdürmede ne kadar zorlandınız?**

- 0 Cinsel ilişkim olmadı
- 1 Çok zorlandım
- 2 Sıklıkla zorlandım
- 3 Orta düzeyde zorlandım
- 4 Nadiren zorlandım
- 5 Hiç zorlanmadım

**5. Cinsel birleşme girişimleriniz sizce kaç kez tatmin ediciydi ?**

- 0 Cinsel ilişkim olmadı
- 1 Neredeyse hiç
- 2 Birkaç kez (yarısından az)
- 3 Bazen (yarısı)
- 4 Çoğu kez (yarısından fazla)
- 5 Neredeyse her seferinde

**SKOR:**

## 5. BULGULAR

Çalışma olgularımız yaşları 40-70 yaş arasında (ortalama yaş  $56.5\pm7.6$  yıl) olan 265 erkek hastadan oluştu. Yapılan egzersiz stres testi pozitif olan grup EST (+), egzersiz stres testi negatif olan grup EST (-) olarak adlandırıldı.

Çalışma olgularımızı oluşturan gruplardaki olgu sayısı ve yaş ortalaması ve bazı özellikleri

**Tablo 6** 'da sunuldu.

**Tablo 6** Çalışma gurubundaki olguların sayısı ve genel özellikleri

	EST(-)	EST(+)	P
Olgu sayısı (n)	160	105	
Yaş ortalaması (yıl)	$56.6\pm7.1$	$56.2\pm8.4$	0.702
BKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$27.3\pm3.2$	$27.7\pm2.9$	0.385
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	$133.6\pm19.8$	$128.8\pm20.0$	0.560
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	$81.7\pm14.3$	$79.1\pm14.4$	0.150

BKİ: Beden kitle indeksi

EST (+) grup yaş ortalaması  $56.2\pm8.4$  yıl olan 105 erkek, EST (-) grup ise yaş ortalaması  $56.6\pm7.1$  yıl olan 160 erkek olgudan oluşmaktadır. Gruplarımız arasında yaş açısından fark yoktu ( $p=0.702$ ).

Grupların bazı demografik özellikleri, KAH için klinik risk faktörleri (HT, DM, dislipidemi, heredite, sigara) ve kullandıkları ilaçlar **Tablo 7**'de sunulmuştur. Ayrıca bu tabloda anamnezinde HT ve dislipidemi olmadığı halde fizik muayenede HT tespit edilenler (hipertansiyonun farkında olmayanlar) ve yapılan tetkiklerde total kolesterol düzeyi  $200\text{mg}/\text{dl}$  üzerinde tespit edilenler (dislipideminin farkında olmayanlar) sunulmuştur.

**Tablo 7** EST (+) ve EST(-) grupların bazı klinik özellikleri ve kullandıkları ilaçlar

	EST(-) n=160	EST(+) n=105	P
Anamnezde HT (%)	52 (32.5)	32 (30.5)	0.730
HT'nun Farkında Olmayanlar (%)	23 (14.4)	15 (14.3)	0.984
DM (%)	20 (12.5)	18 (17.1)	0.293
Anamnezde Dislipidemi (%)	21 (13.1)	17 (16.2)	0.488
Dislipidemi Farkında Olmayanlar (%)	56 (35.0)	29 (28)	0.209
Sigara İçme (%)	59 (36.9)	60 (57.1)	<b>0.001</b>
Hereditite (%)	16 (10)	19 (18.1)	0.570
Beta Blokerler (%)	13 (8.1)	7 (6.7)	0.662
ACE-İ/ARB (%)	30 (18.8)	25 (23.8)	0.322
Diüretikler (%)	15 (9)	14 (13.3)	0.315
Asetil Salisilik Asit (%)	42 (27)	39 (37.1)	0.060
Antilipidemik (%)	15 (9.4)	17 (16.2)	0.097

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü , ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

Gruplar arasında HT, DM, dislipidemi, hereditite arasında istatistiki olarak fark belirlenemez iken sigara içiciliği EST (+) grupta anlamlı olarak yüksek belirlendi ( $p<0.05$ ).

Hipertansiyonun ve dislipideminin farkında olmayan hastalar EST (+) ve EST (-) gruplarda benzerdi. HT için bu oran sırası ile %14.3, %14.4 olarak belirlenirken dislipidemi için ise sırası ile %28, %35 olarak belirlenmiştir. Anamnezinde HT olan hastalar da eklendiğinde HT'ü olan toplam hasta sayısı EST (+) ve EST (-) gruplarda sırası ile 47 (%45) , 75 (%47) olarak bulundu ( $p>0,05$ ). Anamnezinde dislipidemi olan hastalar da eklendiğinde dislipidemisi olan toplam hasta sayısı EST (+) ve EST (-) gruplarda sırası ile 46 (%44), 77 (%48) olarak bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

Gruplara, kullanılan ilaçlar açısından bakıldığında (Beta bloker, ACE-İ/ARB, diüretikler, antilipidemikler, asetilsalisilik asit) fark bulunamamıştır. Her iki grupta en fazla kullanılan ilacın asetilsalisilik asit olduğu görülmektedir.

Grupların bazı laboratuvar özellikleri **Tablo 8**'de sunulmuştur.

**Tablo 8** Grupların bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	EST(-) n=160	EST(+) n=105	P
Glukoz (mg/dl)	102.7±25.5	111.1±34.4	<b>0.024</b>
Üre (mg/dl)	32.3±8.9	38.0±11.9	<b>0.000</b>
Kreatinin (mg/dl)	0.94±0.14	1.07±0.21	<b>0.000</b>
Sodyum (mEq/L)	139.7±2.4	139.8±2.8	0.969
Potasyum (mEq/L)	4.3±0.35	4.3±0.43	0.641
Ürik Asit (mg/dl)	5.4±1.19	5.8±1.38	<b>0.027</b>
Total Kolesterol (mg/dl)	197.9±38.9	189.9±44.5	0.124
Trigliserid (mg/dl)	189.6±136.4	178.6±147	0.536
LDL-K (mg/dl)	117.5±32.2	116.8±34.8	0.868
HDL-K(mg/dl)	41.6±7.9	39.8±7.1	0.058
Fibrinojen(mg/dl)	341.1±84.8	393±94.5	<b>0.000</b>
sCRP(mg/L)	3.6±3.0	5.8±3.7	<b>0.000</b>
Üriner albümin ekskresyonu (mg/dl)	2.8±6.4	5.8±10.8	<b>0.006</b>

LDL-K: Düşük yoğunluklu kolesterol, HDL-K:Yüksek yoğunluklu kolesteol, sCRP:sensitiv C reaktif protein

EST (+) ve EST (-) gruplarda sodyum, potasyum, T-K, trigliserid, LDL-K, HDL-K açısından anlamlı fark bulunmazken; glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, fibrinojen, sCRP ve üriner albümin ekskresyonu açısından EST(+) grup lehine anlamlı yükseklik tespit edilmiştir.

Hasta gruplarının ED, SHIM skoru ve KrKl açısından karşılaştırılması **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** EST sonucuna göre hastaların ED, SHIM skoru ve kreatinin klirensi yönünden karşılaştırılması

		EST (-) n=160	EST (+) n=105	P
Eretil Disfonksiyon (ED)	Yok	98 (%61.2)	41 (%39)	<b>0.000</b>
	Var	62 (%38.8)	64 (%61)	
SHIM Skoru		20.8±3.5	17±4.8	<b>0.000</b>
Kreatinin Klirensi (ml/dakika)		107.2±19.2	94.1±20.0	<b>0.000</b>
SHIM (Sexual Health Inventory for Men)				

EST (-) grupta hastaların 62 (%38.8)'sinde ED tesbit edilirken EST (+) hasta gurubunda bu oran 64 (%61) idi ve ED, EST (+) grupta anlamlı olarak yüksekti (p=0.000). SHIM skoru EST(-) grupta ortalama 20.8±3.5 iken EST(+) grupta 17±4.8 olarak bulundu (p=0.000). Grupların kreatinin klirensine bakıldığında EST (-) grupta ortalama 107.2±19.2 ml/dakika EST (+) grupta ortalama 94.1±20.0 ml/dakika olarak bulundu ve gruplar arası fark anlamlıydı (p=0.000).

Yüzbeş olgudan oluşan EST (+) gruba yapılan KAG'da 19 (%18) olguda normal koroner anatomi yada önemsiz KAH, 45 (%43) olguda bir damar hastalığı, 22 (%21) olguda iki damar hastalığı, 19 (%18) olguda üç damar hastalığı tespit edildi. **Tablo 10'** da KAG yapılmayan (EST negatif) grup ile KAG neticesinde tespit edilen hasta damar sayısına göre gruplara ayrılan olgulardaki ED dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 10** KAG yapılmayan ve yapılan hastaların ED yönünden dağılımı

Koroner Anjiyografi	n	Eretil disfonksiyon		P
		Yok	Var	
Yapılmayan (%)	160	98 (61.2)	62 (38.8)	
Normal koroner anatomi (%)	19	12 (63.2)	7 (36.8)	
Bir damar hastalığı (%)	45	22 (48.9)	23 (51.1)	
İki damar hastalığı (%)	22	4 (18.1)	18 (81.9)	<b>0.002</b>
Üç damar hastalığı (%)	19	2 (10.5)	17 (89.5)	<b>0.000</b>

Gruplara bakıldığında ED oranının en düşük olduğu gurubun %36.8 ile normal koroner anatomi yada önemsiz KAH tesbit edilen olgular, en yüksek olduğu gurubun ise %89.5 ile KAG'da üç damar hastalığı bulunan olgular olduğu göze çarpmaktadır. İstatistiki olarak EST (-) grup, normal yada önemsiz KAH tesbit edilen grup ve bir damar hastalığı tesbit edilen grup karşılaştırıldığında ED açısından anlamlı fark tesbit edilememiştir. İki damar hastalığı tesbit edilen olgular EST (-) grup, KAG'da normal koroner anatomi yada önemsiz KAH tespit edilen grup ve bir damar hastalığı tespit edilen grup ile karşılaştırıldığında fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $\chi^2=15.36$ ,  $sd=3$ ,  $P=0.002$ ). Üç damar hastalığı tesbit edilen olgular EST (-) grup, KAG'da normal koroner anatomi yada önemsiz KAH tespit edilen grup, bir damar hastalığı tespit edilen grup ve iki damar hastalığı tespit edilen grup ile karşılaştırıldığında fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $\chi^2=29.62$ ,  $sd=4$ ,  $P=0.000$ ).

**Tablo 11.** Hastaların kreatin klirenslerinin KAG yapılma durumu ve ED'ye göre dağılımı (ort ± ss)

Koroner Anjiyografi	Kreatinin Klirensi Ortalama (ml/dak)	Kreatinin Klirensi		P
		ED yok	ED var	
Yapılmayan	107.2±19.2	111.6±17.5	100.2±19.9	<b>0.000</b>
Normal koroner anatomi	102.8±16.7	105.5±16.9	98.2±16.5	0.368
Bir damar hastalığı	99.0±20.2	106.6±19.5	91.1±18.1	<b>0.008</b>
İki damar hastalığı	85.2±18.2*	96.4±28.0	82.7±15.4	0.185
Üç damar hastalığı	83.9±17.2*	97.6±21.2	82.3±16.7	0.248
	F=11.76 P=0,000			

\* KAG yapılmayan, normal koroner anatomi ve bir damar hastalığı tespit edilenlere karşı daha düşük ( $p<0.05$ ) (Varyans analizi ve Tukey HSD testine göre)

Grupların ortalama KrKl'i (ml/dakika) ve ED'si olan ve olmayan hastaların kendi içlerinde karşılaştırılması **Tablo 11**'de verilmiştir. KrKl, EST(-) grupta 107.2±19.2 ml/dakika, KAG'da normal koroner anatomi yada önemsiz KAH tasbit edilenlerde 102.8±16.7 ml/dakika, bir damar hastalığı tasbit edilenlerde 99.0±20.2 ml/dakika, iki damar hastalığı tasbit edilenlerde 85.2±18.2 ml/dakika, üç damar hastalığı tasbit edilenlerde 83.9±17.2 ml/dakika olarak bulunmuştur. Olgulardaki KrKl değerlerinin, hasta damar sayısı arttıkça azalma eğiliminde olduğu izlenmiştir (korelasyon yok). KAG'da iki damar ve üç damar hastalığı tasbit edilenlerde KrKl EST (-) grup, KAG'da normal koroner anatomi yada önemsiz KAH tespit edilen grup ve bir damar hastalığı tespit edilen gruptakilere göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu gruplar, kendi içlerinde ED olan ve olmayan hastaların KrKl'leri karşılaştırıldığında, istatistiki olarak farkın koroner anjiyografi yapılmayan (EST negatif) ( $p=0.000$ ) ve KAG'da bir damar hastalığı ( $p=0,008$ ) tasbit edilen gruplarda olduğu bulunmuştur.

Hasta gruplarının üriner albümin ekskresyonu düzeyleri açısından karşılaştırılması **Tablo 12**'de verilmiştir

**Tablo 12.** Hastaların üriner albümin ekskresyonu sonuçlarının KAG yapılma durumu ve ED'ye göre dağılımı (ort ± ss)

Koroner Anjiyografi	Üriner Albümin Ekskresyonu Ortalama (mg/dl)	Üriner Albümin Ekskresyonu (mg/dl)		P
		ED yok	ED var	
Yapılmayan	2.8±6.4	2.1±4.2	3.9±8.8	0.830
Normal koroner anatomi	2.0±2.3	2.0±2.6	1.9±1.6	0.932
Bir damar hastalığı	6.8±11.9*	4.8±6.7	8.8±15.5	0.270
İki damar hastalığı	5.8±12.7	5.3±8.2	5.9±13.7	0.938
Üç damar hastalığı	7.2±10.6*	3.5±0.1	7.6±11.2	0.615
	F=3.23 P=0.140			

\* KAG yapılmayan EST (-) guruba göre (p<0.05) (Varyans analizi ve Tukey HSD testine göre)

Gruplara üriner albümin ekskresyonu açısından bakıldığında anlamlı farklılığın KAG'da bir damar hastalığı tespit edilen grup ve üç damar hastalığı tespit edilen grup ile KAG yapılmayan (EST negatif) grup arasında olduğu bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 12). Diğer gruplar arasında istatiki olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Gruplara ED olan ve olmayan hastalar açısından bakıldığında özellikle KAG'da lezyon tespit edilen gruplarda ED olanlarda üriner albümin ekskresyonunun istatiki olarak anlamlı olmayacak şekilde daha fazla olduğunu görüyoruz.

## 6.TARTIŞMA

Eretil disfonksiyon (ED); doyurucu bir seksüel aktivite için gerekli olan ereksiyonun gerçekleşmesinde ve idamesinde yetersiz olma durumu olarak açıklanabilir (63). ABD' de yaklaşık olarak 30 milyon erkekte ED olduğu tahmin edilmektedir. 2025 yılında tüm dünyada 322 milyon erkekte çeşitli derecelerde ED olacağı öngörülmektedir (64). ED, geçmişte primer olarak psikolojik bir rahatsızlık olarak görülmüşse de günümüzde organik hastalıkların da büyük oranda ED'ye neden olduğu bilinmektedir. ED'nin özellikle vasküler bir hastalık olduğuna dair bilgiler giderek artmaktadır (65). ED'li hastalarda aterosklerotik risk faktörlerine sık rastlanır ve ED'nin yaygınlığı, vasküler risk faktörlerinin sayısı ve ciddiyeti ile ilişkilidir (69). MI, serebrovasküler olay, PAH gibi vasküler hastalığı olanlarda cinsel fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (70). KV risk faktörleri ile ED arasında bağlantı olduğunu öngören Virag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sigara, DM ve hiperlipideminin ED'si olan 440 impotent erkekte genel popülasyona oranla daha sık olduğu gösterilmiştir (71). Bu bilgiler ışığında KVH ile ED arasındaki ilişki sürpriz değildir. Ancak ED'nin KVH belirleyicisi olarak kullanılabileceğine yönelik bilgiler çok sınırlıdır (71).

KVH ve ED risk faktörleri böyle içiçe iken, pek çok kardiyolog hastalarının cinsel fonksiyonlarını sorgulamamaktadır. Hastaların cinsel fonksiyonlarını sorgulamak için 15 sorudan oluşan IIEF( İnternational İndex of Erectile Function ) (72) anketi ya da daha sonra bu testten özetlenerek elde edilmiş SHIM (Sexual Health Inventory for Men) Erekekte Cinsel Sağlığı Değerlendirme anketi (Form 1) kullanılabilir (73). Özellikle 5 sorudan oluşan SHIM anketi, seksüel aktivite ile ilgili yeterli bilgi sağladığı ve hastalar tarafından birkaç dakikada yanıtladığı için kullanışlı bir ankettir (74).

Çalışmamızda aterosklerotik olayın multivasküler olarak gelişebileceği makro ve mikrovasküler komplikasyonların tek başına ya da kombinasyonlar halinde bulunabileceği gerçeği ışığında, KAH, ED ve renal disfonksiyonun ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Feldman ve arkadaşlarının yapmış olduğu (70) geniş toplum bazlı epidemiyolojik çalışma olan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS); yaşları 40-70 arasında olan 1290 erkek olguda yapılmış bir çalışmadır. Bütün kohort için ED prevalansı %52 olarak rapor edilmiştir. MMAS’de incelenen popülasyonda ED prevalansının yaşamın her on yılı için %10 arttığı, 40 yaşlarındaki erkeklerin %39’u, 70 yaşındakilerin %67’sinin ED’li olduğu gösterilmiştir. Yaşlanmaya eşlik etmesine karşın ED, yaşlanma sürecinin doğrudan sonucu olmayıp daha çok yaşla artan hastalıklara ve bunları tedavi etmek için kullanılan bazı ilaçlara bağlıdır. MMAS’de ED gelişimi ile ilişkili KV risk faktörleri düşük HDL, DM, HT, KAH ve sigara olarak izlendi. KAH olup sigara içenlerde tam ED oranı %56 iken, sigara içmeyenlerde bu oran %21 olarak bulunmuş. Ayrıca bu çalışmada kardiyak ilaçların da ED riskini önemli ölçüde artırdığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda sigara içiciliğini EST (+) grupta %57.1, EST (-) grupta %36.9 olarak bulduk.

Robert ve arkadaşlarının (75), kronik stabil angina pektoris tanısı ile izlenen 76 hasta üzerinde SHIM anketi ile yaptıkları araştırmada, ED oranı %75 olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması 64 yıl olan olgularda ilaç kullanım oranları; beta bloker %47, diüretik %28, statin %92 olarak tespit edilmiş. 24 hasta koroner by-pass operasyonu geçirmiş ve 29 hastaya daha önce perkutan koroner girişim uygulanmış. Çalışmamızda EST (+) grup yaş ortalaması 56.2 yıl, ED oranı %61 olarak saptandı. İlaç kullanım oranları ise beta bloker %6.7, diüretik %13.3 ve antilipidemik %16.2 idi. Robert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması daha düşüktü ve kardiyak ilaçlar daha az oranda kullanılmaktaydı. Bunlardan dolayı çalışmamızın KAH ile ED arasındaki ilişkiyi daha doğru yansıttığı düşünülebilir.

Solomon ve arkadaşları (76) koroner anjiyografi yapılan yaş ortalaması  $59 \pm 11$  yıl olan 132 erkek olguda ED araştırmışlar. Çalışmaya alınan hastaların %48’inin MI geçirdiği, %12’sine perkutan koroner girişim uygulandığı ve %7’sinin koroner by-pass operasyonu geçirdiği, beta

blokerlerin %61, aspirinin %75, statinin %72 ve ACE-İ'nin %43 oranında kullanıldığı, sigara içme oranının %78 olduğu belirtilmiştir. Erektile fonksiyonları, IIEF testi ile değerlendirilen hastalarda ED oranı %65 olarak tespit edilmiştir. Yaş ve sigara, ED için bağımsız prediktör olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada hastalar, daha önceden KAH olduğu bilinen heterojen bir gruptan seçilmiş, hastalarda MI geçirme oranı %48 olarak belirtilmiş ve kontrol grubu bulunmamaktadır. Çalışmamızda daha önceden KAH olduğu bilinen olgular çalışma dışı bırakıldı. EST pozitif KAG yapılan hastalarda ED oranı %61 olarak bulunmuştur. Aradaki fark; yaş, sigara içiciliğinin fazla olması ve kardiyak ilaçların daha fazla kullanımı ile açıklanabilir. Bu çalışmada hasta damar sayısı ile ED arasında ilişki bulunamazken Gensini skoru ile ED arasında ters korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda farklı olarak, iki damar ve üç damar hastalığı tespit edilenlerde ED görülme oranı, bir damar hastalığı, normal koroner anatomisi ya da önemsiz KAH tespit edilenlerden daha fazlaydı.

Montorsi ve ark. (77), akut göğüs ağrısı ile başvuran ve anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH olan 300 erkek olguda ED prevalansı ile ED semptomlarının başlangıç zamanını araştırmışlar. Hastalar, KAG öncesi EST, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve ambulator EKG ile non invazif olarak değerlendirilmiş. Hastaların %48'i akut MI ile başvurmuş. IIEF testi kullanılarak yapılan araştırmada 147 (%49) hastada ED saptanmış. Risk faktörleri yönünden ED olan ve olmayan olgularda belirgin fark bulunamamış. KAG'da bir damar hastalığı tespit edilenlerde %44, iki damar hastalığı tespit edilenlerde %48, üç damar hastalığı tespit edilenlerde %54 oranında ED saptanmış. İstatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte hasta damar sayısı ile ED oranının artma eğiliminde olduğu izlenmiş. Araştırmamızda ise bir damar hastalığı tespit edilenlerde %51.1, iki damar hastalığı tespit edilenlerde %81.1, üç damar hastalığı tespit edilenlerde %89.5 oranında ED saptadık. Yapılan çeşitli araştırmalarda KAH olanlarda ED prevalansının %44-65 arasında bulunduğu, bu farkın KAH tanımlama kriterlerinin, KAH ve ED tanısında kullanılan testlerin duyarlılığının - özgüllüğünün farklı

olmasından, hastaların anketlere verdikleri yanıtların güvenilirlik probleminden kaynaklanabileceği vurgulanmaktadır (77). ED'si olan 147 hastanın 99(%67)'unda ED semptomlarının KAH semptomlarından ortalama 38.8 ay (1-168 ay) önce ortaya çıktığı bulunmuş. Daha önce ED semptomları olan 99 hastadan 40 (%40)'ının da akut koroner sendrom ile başvurduğu saptanmış. Araştırmacılar, bu bulgunun ED'li hastalarda ileride mutlaka KAH gelişeceğini göstermeyebileceğini ancak subklinik vasküler hastalıkların göstergesi olabileceğini belirtmektedir. Akut MI ile başvuran hastaların %30-40 kadarı, önceden asemptomatik olduğu göz önüne alınırsa ED tespit edilen bir olgunun KAH semptomları, risk faktörleri açısından değerlendirilmesi bu çalışmanın sonunda vurgulanmaktadır. Kontrol grubunun olmaması, araştırmacılar tarafından çalışmanın en önemli kısıtlayıcı yönü olarak belirtilmiştir.

Vaskülojenik nedenli ED'nin asemptomatik iskemik kalp hastalığının göstergesi olabileceğini Kim ve ark. yaptıkları çalışmada araştırmışlar (78). İskemik kalp hastalığı öyküsü olmayan 97 ED'li olgu değerlendirilmiş. Vaskülojenik ED'li hastalar farmakolojik ereksiyon testi (10 µgr prostoglandin E<sub>1</sub>) yapılarak belirlenmiş. 51 olguda farmakolojik ereksiyon testine yanıt oluşmamış (vaskülojenik ED kabul edilen grup). Tüm olgularda EST yapılmış, vaskülojenik ED grubunda 8 olguda (%15.7) EST pozitif bulunurken, diğer ED grubundaki hiçbir olguda EST pozitif bulunmamış. EST pozitif olguların 55 yaşın üzerinde ve iki ya da üç KV risk faktörüne sahip oldukları tespit edilmiş. EST pozitif 8 olgudan 3'üne KAG yapılmış ve 2'sinin sol ön inen koroner arter (LAD) orta kısmında önemli darlık tespit edilmiş. Çalışmamızdaki 265 olgudan %39.6'sının EST'sini pozitif bulduk çünkü hastalarımız göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran olgulardan oluşmaktadır. Vaskülojenik ED grubunda, daha fazla sayıda hastanın EST pozitifliği ve KAG yapılan olgularda önemli lezyon tespit edilmesi bizim sonuçlarımız ile örtüşmektedir. Kim ve ark. yaptığı çalışma sonunda; asemptomatik bireylerde EST'nin tarama testi olarak etkinliğinin sınırlı olduğu belirtilse de,

vaskülojenik ED olduğu düşünölenlerde kardiyovasköler değerlendirme açısından EST'nin bir başlangıç testi olabileceği de vurgulanmıştır.

KVH gelişimi için gerekli süre göz önüne alındığında, son dönem böbrek yetmezliğinden önceki dönemlerde aterosklerotik sürecin gelişmeye başlamış olması olasıdır (58). ACC/AHA tarafından 2004 yılında yayınlanan ST-Elevasyonlu MI'lı hastalara yaklaşım kılavuzunda, kronik böbrek hastalığı da DM gibi koroner arter hastalığı risk eşdeğeri kabul edilmiştir (79). Birçok klinik araştırma KBY' de, ateroskleroza bağlı arteryel oklüziv hastalığın hızlı ve yaygın geliştiğini göstermektedir (80). The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) araştırması, orta derecede KBH olanlarda (kreatinin düzeyi 1.4-2.3 mg/dl) majör kardiyak olayların %40 arttığı gösterilmiştir (81). ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz MI için, KrKl 70 ml/dakika altında olması mortalite yönünden bağımsız prediktör olarak belirtilmiştir (82).

Framingham çalışmasında (83) 15 yıllık takip sonunda orta dereceli renal bozukluğu olan popülasyonda (serum kreatinin >123  $\mu\text{mol/L}$ ) KVH, özellikle erkeklerde kardiyovasköler mortalitenin önemli derecede arttığı bildirilmiş. Benzer sonuçlar İngiltere'de 7690 orta yaş gurubundaki erkeğin, ortalama 15 yıllık takibi sonucunda da elde edilmiş (84). Serum kreatinin >114  $\mu\text{mol/L}$  (1.29 mg/dL) olanlarda, inme riski %60 artmış olarak bulunmuş iken serum kreatinin >141  $\mu\text{mol/L}$  (1.6 mg/dL) üzerinde olanlarda total mortalite, kardiyovasköler mortalite ve iskemik kardiyak olay %20 daha fazla bulunmuş. Hipertansif hastalarda bozulmuş renal fonksiyonun kardiyovasköler riski artırdığı 18790 hastanın takip edildiği HOT (Hypertansion Optimal Treatment) alışmasında da gösterilmiştir (85). Serum kreatinin >132  $\mu\text{mol/L}$  (1.5 mg/dL) olanlarda vasköler sonuçlar ve total mortalite riskinin iki katına çıktığı tespit edilmiş.

Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda renal yetersizliğin prognostik öneminin araştırıldığı SYCOMORE alışmasında (86) Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan KrKl >60 ml/dakika olan (ortalama KrKl 97.6 ml/dakika) 330 olgu ile KrKl<60 ml/dakika olan

(ortalama KrKl 41.3 ml/dakika) 166 olgu değerlendirilmiştir. KrKl<60 ml/dakika olan olgularda hastane içi majör komplikasyonlar (ölüm, önemli kanama, kontrasta bağlı nefropati) %28.4 oranında görülürken KrKl >60 ml/dak olan grupta bu oran %7.9 olarak belirlenmiş (p<0,001). Ayrıca KrKl<60 ml/dak olan grupta koroner yoğun bakımda ve hastanede yatış süresinin daha fazla olduğu bulunmuş (p=0,02).

Görüldüğü gibi sadece son dönem böbrek yetmezliği değil, hafif ve orta dereceli renal yetersizlik de kardiyovasküler olaylar üzerine etkilidir. Ayrıca renal yetersizliği olan hastalarda ED sık görülen bir komplikasyondur (87). Türk ve ark. yaptığı çalışmada (88) hemodiyaliz hastalarında %71, periton diyalizi yapan hastalarda %80 oranında ED saptamıştır.

Literatür de çalışmamıza benzer şekilde hasta popülasyonu ile yapılmış KAH, ED ve renal disfonksiyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir araştırmaya rastlamadık. Çalışmamızda EST (-) grupta; ED oranı %38.8 , serum kreatinin düzeyi ortalama  $0.94\pm 0.14$  mg/dl, KrKl ortalama  $107\pm 19.2$  ml/dakika olarak bulunurken EST (+) grupta bu oranlar sırası ile %61,  $1.07\pm 0.21$  mg/dl,  $94.1\pm 20$  ml/dakika olarak bulunmuştur ( 3 parametre için de p=0,000). KAG yapılan hastalarda hasta damar sayısı arttıkça ED oranının artma, KrKl'nin azalma eğiliminde olduğunu belirledik. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark, her iki parametre için KAG'da iki damar ve üç damar hastalığı tespit edilen grupta ortaya çıkmıştır ( Tablo 10,11). Hasta gruplarında ED'si olan ve olmayan hastaların KrKl'i karşılaştırıldığında, anlamlı fark KAG yapılmayan (EST negatif) grup ile KAG'da bir damar hastalığı tespit edilen grupta izlenmiştir. Diğer gruplarda fark olmaması, hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir (Tablo 11).

Üriner albümin ekskresyonu, aterosklerotik süreçteki ilk temel basamak olan endotel disfonksiyonunun iyi bir göstergesidir (89). Ayrıca yapılan çalışmalarda sessiz miyokard iskemisinin göstergesi olarak da önemi belirtilmiştir (90,91). Çalışmamızda üriner albümin ekskresyonunu EST(-) grupta ortalama  $2.8\pm 6.4$  mg/dl, EST pozitif grupta  $5.8\pm 10.8$  mg/dl olarak bulduk (p=0.006) (Tablo 8). KAG sonucunda hastalıklı damar sayısına göre , ED'si

olan ve olmayan hastaların üriner albümin ekskresyonuna bakıldığında; üriner albümin ekskresyonu ED olanlarda, ED olmayanlara göre istatistiki olarak anlamlı olmayacak düzeyde fazla olduğunu belirlendi. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması standart sapmaların fazla olmasına ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir (Tablo 12)

EST'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün özellikle tek damar hastalığı olanlarda değişken olması, çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Genel olarak EST'nin duyarlılığı %68, özgüllüğü %77 iken tek damar (özellikle sağ koroner arter ve sirkümfleks arter lezyonlarında) hastalığı olanlarda özgüllük %25-71 arasında değişmektedir (92) . Çalışmamızda EST(-) grupta ED oranı %38.8 iken, EST(+) KAG'da normal koroner anatomi ya da önemsiz KAH tespit edilen grupta %36.8 olarak bulduk ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda selektif KAG'da özellikle iki ve üç damar hastalığı belirlenen olgularda, ED'nin daha fazla olduğu ve ED olan olguların KırKl'nin daha düşük olma eğiliminde olduğu belirlendi.

Sonuç olarak; koroner arter hastalığı semptomları ile başvuran olgularda erektil ve/veya renal disfonksiyon olması koroner arter hastalığı varlığını düşündürebilir. Araştırdığımız parametrelerden erektil ve/veya renal disfonksiyondan herhangi biri ile başvuran olgularda, diğer klinik aterosklerotik hastalıklar araştırılmalıdır. Koruyucu hekimlik açısından bu olgularda geniş ölçekli araştırmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Aterosklerotik olayın multivasküler olarak gelişebileceği, klinik komplikasyonların tek başına veya kombinasyonlar halinde bulunabileceği gerçeği ışığında koroner arter hastalığı, erektil disfonksiyon ve renal disfonksiyonun ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya bilinen koroner arter hastalığı ve böbrek hastalığı olmayan göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 40-70 yaş arasında, anamnez ve fizik muayene sonrasında egzersiz stres testi (EST) yapılmasına karar verilen 265 erkek hasta alındı. EST'den önce erektil fonksiyonun değerlendirilmesi için hastalara beş sorudan oluşan SHIM (Sexual Health Inventory for Men) erkek cinsel sağlığı değerlendirme formu verilerek kendi durumunu en iyi tarif eden seçeneği işaretlemesi istendi. SHIM skoru 21 ve altında olan hastalarda erektil disfonksiyon müsbet olarak kabul edildi. Cockcroft-Gault formülü ile hastaların kreatinin klirensleri hesaplandı ve üriner albümin ekskresyonuna bakıldı. EST sonucuna göre hastalar EST (-) ve EST (+) gruplara ayrıldı. EST (+) gruba koroner anjiyografi (KAG) yapıldı.

**Bulgular:** EST (-) grupta ED olan hasta oranı %38.8 iken EST (+) grupta ED olan hasta oranını %61 olarak bulduk ( $p=0.000$ ). Kreatinin klirensi EST (-) grupta ortalama  $107.2 \pm 19.2$  ml/dak, EST (+) grupta ortalama  $94.1 \pm 20.0$  ml/dak olarak bulundu ( $p=0.000$ ). Üriner albümin ekskresyonu EST (-) grupta  $2.8 \pm 6.4$  mg/gün, EST(+) grupta  $5.8 \pm 10.8$  mg/gün olarak bulundu ( $p=0.006$ ). EST (+) koroner anjiyografi yapılan hastalardan iki damar ve üç damar hastalığı tespit edilenlerde hem ED hemde kreatinin klirensi açısından anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Lezyon tespit edilen damar sayısına göre hastalar ayrıldığında, kreatinin klirensi tüm gruplarda ED'si olanlarda düşük düzeyde bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bir damar hastalığı tesbit edilen grupta bulundu.

**Sonuç:** Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda erektil ve/veya renal disfonksiyon olması koroner arter hastalığını düşündürülebilir.

## 8. SUMMARY

**Aim:** Atherosclerotic process can be multivascular and clinical complications can be alone or in combinations. Because of these facts, we aimed to consider the relationship among coronary artery disease, erectil disfuncton and renal dysfunction.

**Material and Method:** The study has been carried on 265 male patients who do not have known coronary artery disease and renal disease, suffer from chest pain, between 40-70 age and being decided exercise stress test. SHIM (Sexual Health Inventory for Men) consisting of five questions, was given to the patients to evaluate erectil dysfunction and asked them to choose alternative that describes the best their situation. Erectil dysfunction is accepted as positive for the patients who have SHIM score equal or less than 21. Patients's creatinin clearance was calculated by Cockcoft-Gault formula and the amount of microalbuminuria was investigated in spot urine. Patients were divided into two cathegories as EST (-) and EST (+) according to exercise stress test. Coronary angiography was applied to EST (+) group.

**Result:** Percentage of ED (+) patients was 38.8% in EST (-) group, while the percentage for ED (+) patients was 61% in EST (+) group ( $p=0.000$ ). It was also found that clearance of creatinine was approximately  $107.2\pm 19.2$  mL/min in EST (-) group and approximately  $94.1\pm 20.0$  mL/min ( $p=0.000$ ) in EST (+) group . Microalbuminuria was  $2.8\pm 6.4$  mg/day in EST (-) group and  $5.8\pm 10.8$  mg/day in EST (+) group ( $p=0.006$ ). Remarkable difference in terms of clearance of creatinine and ED, was observed in patients with 2 and 3 vessels disease, ( $p<0.05$ ). When the patients are classified according to the number of damaged vessels, clearance of creatinine was found in low levels in the groups having ED. Statistically remarkable difference was found in all group having only one vessel disease.

**Conclusion:** In the patients with chest pain the presence erectile and/or renal dysfunction may suggest the coronary artery disease.

## 9. KAYNAKLAR

1. Türk Halkında Kalp kökenli Ölümler. Türkiye Kalp Raporu, Yenilik Basımevi 2000:11-15.
2. Vane JR, Anggrad EE, Bottin RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36
3. Schinger V, Britten NB, Elsner M. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelin-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999;100:1502-09
4. Murry CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
5. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham Study. *JAMA* 1971; 215: 1617-25.
6. Levy D, Wilson PWF. Atherosclerotic cardiovascular disease: An epidemiologic perspective. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lipincot-Raven;1988:13-29.
7. Onat A, Sansoy V, Soydan İ ve ark. Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı 2001;17-25.
8. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:847-53.
9. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
10. Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E. Güncel ve etkin bir transmitter: Nitrik Oksid. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996;24:311-20.
11. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:29-32
12. Makimattila S, Mantysaari M, Groop PH, et al. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1997;95:618-23
13. Vita JA, Treaslyre CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-97.
14. Al Suwadi J, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.

15. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilatation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;36:617-21.
16. Murry CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
17. Grundy SM, Balady GJ, Criqui HM, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1998;97:1876-87.
18. Keil U, Liese AD, Hense HW, et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J* 1998;19:1197-207.
19. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998;19:1632-41.
20. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:69-77.
21. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation* 1999;99:1132-37.
22. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130:580-600
23. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease. The Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963-969.
24. Schildkraut JM, Myers RH, Kiely DK, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989; 15:555-9.
25. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke. *Circulation* 1997;96:3243-7.
26. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: Epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988;115:242-49.
27. Van den Hoogen PCW, Feskens EM, Nagelkerke ND, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8
28. Gillman MW, Kannel BW, Belanger A, et al. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148-54

29. The Systolic Hypertension in the Elderly Resear Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment older persons with isolated systolic hypertension sults of the Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP). JAMA 1991;265:3255-64.
30. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the Multpl Risk Factor Interventional Trial (MRFIT). JAMA 1986;256:2823-28.
31. Barret-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for ischemic heart disease in women than in men? JAMA 1991;265:627-30.
32. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Coronary heart disease other risk factors ans 12-year mortality for men in the Multpl Risk Factors Intervention Trial. I Care 1993;16:434-44.
33. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;25:5-10.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compaired to conventional treatment and risk of complications in patients with tip 2 diabetes (UKPDS). Lancet1998;352:837-53.
35. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, ClarkDG, Cooper KH, Gibbons LW: Physical fitness and all cause mortality in men and women. JAMA 1989;11:952-57.
36. Stander M, Hense HW, Doring A, Keil U. Physical activity at work and cardiyovascular disease risk: Results from the MONICA Augsburg study. Int J Epidemiol 1993;22:644-50.
37. Heskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA,ed. Primer in Preventiv Cardiology. Dallas: American Heart Associatio; 1994:173-81.
38. Flecher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. Circulation 1996;84:857-68.
39. Grundy M, Pasternak R, Greenland P, et al. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations. The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100:1481-92.
40. Clinical guidlenes on the identification, evolutaion and treatment of owerweight and obesity in adults: The evidence report. National Institutes of Health. Obesity Res 1998;6:51-76

41. Ernst E. Plasma fibrinogen an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 1990;227:365-77.
42. Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, et al. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. *Eur Heart J* 1998;19:55-62
43. Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res* 1993;70:1-8
44. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1042-50.
45. Duell PB, Malinow MR, Willet WC, et al. An important factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Cardiol* 1997; 8:28-33.
46. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:87.
47. Bostom AG, Jacques PF, Liaugaudas G, et al. Total homocysteine –lowering treatment among coronary artery disease patients in the era of folic acid-fortified cereal grain flour. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:488-96.
48. Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, Eaton DL, Lawn RM. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. *J Clin Invest* 1991;87:767-71
49. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collison P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein (a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 1998; 19:1355-64
50. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9
51. C reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84
52. Ridker PM. C reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998;19:1-3
53. Comparison of C reactive protein and Low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1615-17
54. Low Grade inflammation and coronary heart disease : Prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
55. C Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of the cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43

56. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response serum CRP kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235-242.
57. Collins A, Li S, Ma J, et al. Cardiovascular disease in end stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:26-29.
58. Culeton BF, Larson MG, WilsonPWF, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-2219.
59. Foley RN, Pafrey PS, Harnet JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting and stage renal disease. *Kidney Int* 1995;47:186-192.
60. Pafrey PS, Foley RN, Harnet JD, et al. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-1285.
61. Paparello J, Kshirsagar A, Batle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin in Nephrol* 2002;22:459-473.
62. Jardine AG, McLaughlin K. Cardiovascular complications of renal renal disease. *Heart* 2001;86:459-66
63. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol*, 1994;151:54-61
64. Aytaç IA, McKinlay JB, Krane RJ: The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int*, 1999;84:50-56
65. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC et al: Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl*, 2003; 24:S17-S37
66. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS et al: Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2003;91:230-231
67. Speel TGW, vanLangen H and Meuleman EJH: The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction. *Eur Urol*, 2003;44:366-371
68. Behrendt D, Ganz P: Endothelium function From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*, 2002;90:40L-48L
69. Sullivan ME, Keaghane SR, Miller MAW. Vasküler risk faktors and erectile dysfunction. *BJU int* 2001; 87: 838-45

70. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Arojuio AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prev Med* 2000;30:328-38
71. Virag R et al; Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985;181;165-73
72. Rosen RC, Rilay A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-830.
73. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J impot Res* 1999;11:319-326.
74. E.Barrett-Connor: Assessing cardiovascular risk in men with erectile dysfunction. *Clin Cardiol* 2004;27:8-13
75. Robert AK, Stephanie HM, Thomas S, Ray M, Guy M, Steve B, et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: How common and should we treat? *J Urol* 2003;170;46-57
76. Solomon H, Jonathan W, Antony S, et al: Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 91; 230-32
77. Montorsi F, Briganti A, Margonato A, et al: Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease: *European Urology* 2003;44;360-65
78. Kim SW, Paick JS, Park DW, et al. Potential predictors of asymptomatic ischemic heart disease in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Urology* 2001;58;441-45
79. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
80. Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall JP, et al. Impotence and chronic renal failure. A study of the hemodynamic pathophysiology. *J Urol* 1994;151;612-8
81. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of a cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-36
82. Al Suwadi J, Redolan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-80

83. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-19.
84. Wannamethee SG, Shoper AG, Perry IJ. Serum kreatinin concentration and risk of cardiovascular disease. A possible marker of increased risk of stroke. *Stroke* 1997;62:1402-07
85. Ruilupe LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-25.
86. Dumanie R, Collet JP, Tanguy ML, et al. prognostic significance of renal insufficiency in patients presenting with acute coronary syndrome (SYCOMORE study). *Am J Cardiol* 2004;94:1543-47
87. Sylvia E. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:2259-2265.
88. Türk S, Karalezli G, Tonbul HZ, et al. Erectile dysfunction and effects of sildenafil treatment in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1818-1822.
89. Naidoo DP. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovasc J S Afr.* 2002;13: 194–199.
90. Earle KA, Moshra M, Morocutti A, et al. Microalbuminuria as a marker of silent myocardial ischemia in IDDM patients. *Diabetologia* 1996;39:854–856.
91. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, et al. Microalbuminuria is independently associated with ischemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population: the PREVEND (Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease) study. *Eur Heart J* 2000;21:1922–1927.
92. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the ACC/AHA task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-80

## 10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmeye katkıda bulunan, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Hasan GÖK ve öğretim üyeleri Prof.Dr.H.Hüseyin TELLİ, Doç.Dr.Bülent B.ALTUNKESER, Doç.Dr.Kurtuluş ÖZDEMİR, Doç.Dr.Mehmet TOKAÇ, Doç.Dr.M.Sıddık ÜLGEN, Doç.Dr.Mete ALPASLAN, Yrd.DoçDr. M.Akif DÜZENLİ, Yrd.Doç.Dr. Mekmet YAZICI, Yrd.Doç.DR. İlknur CAN, uzman Dr. Ahmet SOYLU'ya, rotasyon eğitimimde emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki bütün hocalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hasan GÖK'e, fikirleri ile destek olan, yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Süleyman TÜRK'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Aldığım tüm kararlarda beni destekleyerek bugünlere gelmemde büyük payları olan aileme ve eşime teşekkür ederim.

Kısa bir süre kendisi ile çalışıp, çok şey öğrendiğim, ansızın aramızdan ayrılan saygıdeğer hocam Doç.Dr.Bayram KORKUT'u rahmet ve şükranla anıyorum.

Saygılarımla  
Dr. Hakan AKILLI