

EREKTİL DİSFONKSİYONLU OLGULARDA GLUKOZ METABOLİZMASI BOZUKLUĞUNUN EREKSİYONUN VASKÜLER KOMPONENTİNE ETKİSİ THE EFFECT OF IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM ON THE VASCULAR COMPONENT OF ERECTION

EROL, H.*, KADIOĞLU P.**, KARŞIDAĞ K.***, YILMAZ, T.***, KORUGAN, Ü.**, TELLALOĞLU, S.*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Diabet Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Diabetes mellitus (DM) erektil disfonksiyon için bilinen en önemli risk faktörüdür. Ereksiyon mekanizmasının bir çok komponentini tutması ve bunlar arasındaki karşılıklı etkileşim nedeniyle diabetik erektil disfonksiyonun (ED) patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır.

Bu retrospektif çalışma, diabetin tipi, süresi ve uygulanan tedavi gibi parametrelerin ED'nin vasküler komponenti üzerine etkilerinin ortaya konulması amacıyla düzenlendi.

Haziran 96-99 yılları arasında, Androloji Polikliniğimiz tarafından takip edilen 1914 hastanın 191'inde tip 2, 21'inde tip 1 DM saptandı. Yirmiüç olguda tip 2 diabet ve 6 olguda bozulmuş glikoz toleransı tanısı rutin androlojik değerlendirme sırasında konuldu.

Diabeti önceden bilinen hastalar aldıkları tedaviye göre sınıflandırıldıklarında aralarında renkli Doppler ultrason (RDU) bulguları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Tip 1 ve tip 2 diabetik olguların RDU bulguları arasında ve diabet süresi 5 yıldan uzun olan ve 5 yıldan kısa olan olguların RDU bulguları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmazken, diabet tanısı ED araştırması sırasında konulan olgular ile diabeti bilinen olguların ve 5 yıldan uzun süreli diabetik olguların RDU bulguları arasında istatistiksel anlamlı farklar bulundu.

Bu bulgularla DM tanısı yeni konulan grupta vasküler tutulmanın daha hafif olduğu, diabeti önceden bilinen gruptan ayrı olarak ele alınması gerektiği sonucuna varıldı. ED polikliniklerinde bu alt grubun gözden kaçırılmaması için özen gösterilmesi gereği vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, erektil disfonksiyon, vasküler faktör, renkli Doppler ultrason

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a well known risk factor for erectile dysfunction (ED), however the exact pathogenesis of this neurovascular phenomenon still contains controversies.

This retrospective study is designed to evaluate the relationship between the vascular component of ED and diabetic parameters such as duration, type and treatment modalities of DM.

Between June 96 and 99, we followed up 191 type 2 and 21 type 1 diabetic patients among 1914 ED patients. In 23 patient type 2 DM and in 6 cases impaired glucose tolerance were diagnosed during routine ED evaluation.

Color Doppler ultrasonography findings of the sub-groups classified according to the treatment modalities did not reveal any statistically significant difference. Neither between the types (type 1 or 2) nor between the duration (more or less than 5 years) of DM, there was a statistically significant difference. However, we found the differences to be statistically significant, between the newly diagnosed DM and already known DM and between the newly diagnosed DM and DM with over 5 years duration.

With these findings we considered the newly diagnosed DM to be a different sub-group of diabetes and emphasised the importance of the meticulous investigation for DM in ED clinics.

Key Words: Diabetes mellitus, erectile dysfunction, vascular factor, color Doppler ultrasound

GİRİŞ

Diabetes mellitus, erektil disfonksiyona (ED) yol açan organik sebepler arasında önemli bir yere sahiptir^{1,2,3}. Literatürde ilk kez 1798 tarihinde bildirilen bu ilişki, bir çok klinik ve deneysel çalışma ile gösterilmişse de disfonksiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır⁴. Metabolik bir hastalık olan diabetin, birçok sistemi etkilemesi ve mikroanjiopati sonucu ortaya çıkan iskemik nöropati örneğinde olduğu gibi, sistemlerin kendi aralarında etkileşimleri, ayrıca bizzat ereksiyon fizyolojisinin karmaşıklığı bu belirsizlikte rol oynamaktadır⁵.

Diabete sekonder olarak penil arterioler değişiklik, kavernoöz düz kas etkilenmesi, otonom sinir sistemi tutulumu, hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen üzerinden endokrin sistem etkilenmesi, bu patogeneze rolü gösterilmiş olan basamaklardır^{3,5-16}. Farklı çalışmalarda farklı faktörler ön plana çıkmakta hatta organik nedenlerin dışında bazı çalışmalarda psikojenik faktörlerin rolü %36'ya varacak kadar yüksek bildirilmektedir^{17,18,19}. Sonuç olarak, diabetik erektil disfonksiyonun etyopatogenezi için daha fazla çalışma yapılması gerekli gözükmemektedir.

Diabetik zeminde ED'nin ortaya çıkış zamanı da oldukça değişkendir. Genellikle ilerleyici bir seyirle yıllar içinde ortaya çıkabilirse de, bazı olgularda diabetin ilk başvuru yakınması da olabilmektedir^{3,20}. Bunun aksine, seksüel aktif diabetik popülasyonda renkli Doppler ultrasonografi (RDU) ile kavernoöz arter pik sistolik akım hızı (PSV), non-diabetik olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuş ve bu tablo diabette "subklinik ED" olarak tarif edilmiştir²¹. Diğer bir ifadeyle, bilinen diabet-ED ilişkisinin yanı sıra, diabetinin farkında olmayan ED'li ve ED süreci başlamış olup bunu henüz subjektif olarak dile getirmeyen diabetik olgular da literatürde yer almaktadır.

Bu bilgilerden hareketle, çalışmamızda son 3 yıl içerisinde Androloji polikliniğimizde izlenen erektil disfonksiyonlu olgular arasında, androlojik araştırma sırasında diabet tanısı konulmuş olan olguların RDU sonuçları yeniden gözden geçirildi. Diabeti önceden bilinen olgular ise diabetin tipi, süresi ve uygulanan tedavi gibi farklı açılardan gruplanarak, bu gruplar arasında RDU bulgularının öncelikle hangi yönde farklılık

gösterdiği araştırıldı. DM tanısı yeni konulmuş olan grupla diabeti önceden bilinen grupların arasında, RDU bulguları açısından bir ilişki bulunup bulunmadığı da araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 96-99 yılları arasında, Androloji Polikliniğimiz tarafından takip edilen 1914 hasta arasından, glukoz metabolizması bozuk 241 (% 12.54) olguya ait veriler, retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi.

Kliniğimizde ED araştırmasında, ayrıntılı öykü ve fizik muayene, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri (AKŞ), kolesterol ve trigliseritten oluşan rutin serum analizi ve 60 mg papaverin HCl ile gerçekleştirilen kombine enjeksiyon ve stimulasyon testi (CIS) uygulandı. CIS testi sırasında elde edilen aksiyel rijidite, elektronik buklometre ile, 500 gr altında ise test negatif kabul edildi. Algoritmamız doğrultusunda, CIS negatif olguların penil vasküler sistemi, bir diğer seansta renkli Doppler ultrasonografi (Acuson 128, 10 MHz prob ile görüntüleme ve 4.5 MHz prob ile Pulsed Doppler) ile fonksiyonel açıdan değerlendirildi. Bu inceleme, Lue'nun tarif ettiği şekilde, yine 60 mg papaverin HCl'nin intrakavernöz olarak enjekte edilmesiyle yapıldı²².

Renkli Doppler ultrasonografi (RDU) bulguları, arteriyel yetersizlik (arterojenik ED), venöz yetersizlik (veno-oklüzif disfonksiyon; kavernoöz ED) ve mikst vasküler patoloji olarak sınıflandırıldı. Kavernoöz arter pik sistolik akım hızının (PSV) 30 cm/sn altında olması arteriyel yetersizlik olarak kabul edildi^{21,23}. Venöz yetersizlik tanısı, tam ereksiyon ya da bunun sağlanmadığı olgularda elle uyarmayla elde edilen maksimal rijidite sırasında veya takip eden uyarımasız 10 dakika sonunda diastol sonu akım hızının 5 cm/sn üzerinde olması ile konuldu. Mikst vasküler patoloji tanısı için, her iki patolojik bulgunun (arteriyel ve venöz yetersizlik) birlikteliği dikkate alındı.

AKŞ sonucu 110 mg/dl ve üstü olanlarda test tekrar edildi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı ve Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Diabet Polikliniği görüşüne başvuruldu. Diabet tanısı, iki kez tekrarlanan AKŞ'nin 126 mg/dl ve üzerinde olması ile ya da oral 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasın-

da 2.saat kan glukoz seviyesinin 200 mg/dl ve üzerinde bulunması ile konuldu. OGTT 2.saat kan glukozu değerinin 140 mg/dl ile 200 mg/dl arasında olması ise, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak kabul edildi²⁴.

İki yüz kırk bir olgudan 212'sinde, 191'i tip 2, 21'i tip 1 diabetik olmak üzere DM tanısı daha önceden bilinmekteydi. Kalan 29 olgunun ise, 23'ünde tip 2 DM ve 6'sında BGT tanısı, rutin androlojik değerlendirme sırasında konuldu.

Olgular, glukoz metabolizması bozukluğunun tipi dışında, aldıkları tedavi ve diabetin süresine göre de alt gruplara ayrılarak RDU bulguları yönünden karşılaştırıldılar.

İstatistiksel değerlendirme için student t, ANOVA varyans analizi, Ki kare ve Fisher's E-xact testleri kullanıldı.

BULGULAR

Son üç yıl içinde ED polikliniğimizde takip edilen 1914 hastanın 241'inde glukoz metabolizması bozukluğu saptandı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı ve DETAE Diabet Polikliniği görüşleri de alınarak bu olgular, tip 1 diabetik, tip 2 diabetik, yeni tanınan tip 2 diabetik ve BGT olarak sınıflandı. Bu alt grupların toplam ED olguları içindeki oranları sırasıyla, %1.10, %9.98, %1.20 ve %0.31 olarak bulundu. İstatistiksel analiz ile, tip 1 ve tip 2 olgular arasında ortalama DM süresi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.5$). Aynı şekilde tip 1, tip 2 ve yeni tanınan diabet olguları arasında ortalama ED süresi açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p>0.16$). Olguların yaş ortalaması, ortalama dia-

bet süresi, ortalama ED süresi ile bu parametrelerin sınır değerleri Tablo-1 ile özetlenmiştir.

60 mg papaverin HCl ile uygulanan CIS testi, diabetik olguların toplam %77.02'sinde negatif bulundu ve alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.5$). Bulgular Tablo-2'de sunulmuştur.

DM tipi	CIS negatif		CIS pozitif	
	(n)	%	(n)	%
TİP 1 DM	15	%71.43	6	%28.57
TİP 2 DM	150	%78.54	41	%21.47
Yeni tanınan TİP 2 DM	16	%69.57	7	%30.44
BGT	3	%50	3	%50

Tablo-2: Olguların CIS testi sonuçlarının dağılım oranları (CIS: Kombine İnjesiyon ve Stimulasyon, DM: Diabetes Mellitus, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı)

Diabeti önceden bilinen 212 olgu, almakta oldukları tedavi tiplerine göre gruplanarak, bu alt grupların RDU bulguları incelendiğinde, venöz yetersizlik oranlarının %14.29-%16.67 arasında olduğu, mikst vasküler patoloji oranlarının da %51.61-%67.14 arasında olduğu görüldü. Normal Doppler bulgusu oranı, sadece diyetle regüle edilebilen olgularda %16.67 iken, oral antidiabetik (OAD) ve insülin kullanan olgularda sırasıyla %4.29 ve %3.23 olarak saptandı. Uygulanan tedavi tipine göre RDU bulguları dağılımı istatistiksel çalışma için uygun bulunmadığından, tedaviler diyet ve medikal olmak üzere, RDU bulguları ise normal ve patolojik olmak üzere yeniden gruplandırıldığında, Fisher's Exact Test ile gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.12$). Bu bulgular Tablo-3 de görülmektedir.

DM tipi	Olgu Sayısı	Ortalama yaş	yaş sınırları	Ortalama ED süresi	ED süresi sınırları	Ortalama DM süresi	DM süresi sınırları
TİP 1 DM	21	32.05±7.31	17 - 44	3.71±4.29	0.1 - 16	7.72±6.53	0.1 - 26
TİP 2 DM	191	50.62±7.43	31 - 69	2.46±2.92	0.1 - 20	6.83±5.95	0.1 - 40
Yeni tanınan TİP 2 DM	23	55.65±8.89	36 - 72	3.44±6.25	0.1 - 25	-	-
BGT	6	60.83±7.41	47 - 68	1.95±2.02	0.2 - 5	-	-

Tablo-1: Diabetin tipine göre gruplanan olguların yaş, erektil disfonksiyon süresi ve diabet süresine göre dağılımları (ED: Eretil Disfonksiyon, DM: Diabetes Mellitus, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı)

TEDAVİ TİPİ	Olgu sayısı	RENKLİ DOPPLER İNCELEME BULGULARI			
		Normal	Arteriyel yetersiz. ¹	Venöz yetersiz. ¹	Mikst vasküler. ²
DİYET	24 (%11.32)	%16.67	%8.33	%16.67	%58.33
ORAL ANTI-DİABETİK	130 (%61.32)	%4.29	%14.29	%14.29	%67.14
İNSÜLİN	58 (%27.36)	%3.23	%29.03	%16.13	%51.61

Tablo-3: Diabeti bilinen olgular, aldıkları tedaviye göre gruplandıklarında elde edilen renkli Doppler inceleme bulguları (¹yetersizlik, ²vasküler patoloji)

Renkli Doppler Ultrason incelemesi, CIS testi negatif olan 184 olgunun %70.65'ine uygulandı. Diabeti bilinen 113 olgunun %5.31'inde normal vasküler sistem saptanmış iken aynı bulgu diabet tanısı yeni konulan grupta %28.57 olarak bulundu. Diabeti bilinen ve yeni tanınan grupların RDU sonuçları arasında istatistiksel çalışma yapabilmek için RDU sonuçları yeniden, normal ve patolojik olarak sınıflandırıldı ve Fischer's Exact Test ile aralarında istatistiksel anlamlı farkın bulunduğu saptandı ($p=0.014$). BGT grubu, eleman sayısının düşüklüğü nedeniyle istatistiksel çalışmaya dahil edilmedi. Tip 1 ve tip 2 diabetiklerin RDU bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.6$). Bu bulgular Tablo-4 ile özetlenmiştir.

DM oldukları önceden bilinen olgular diabet sürelerine göre 1 yıl ve altı, 5 yıl ve altı, ve 5 yıl üstü olmak üzere gruplandırıldığında, artan diabet süresine paralel bir oranda arteriyel yetersizlik görülme sıklığında da artış gözlemlendi. Mikst vasküler patoloji oranları %53.70 - %75 arasında değişirken, venöz yetersizlik oranları %10-%17.14 arasında bulundu.

Olgular gerek 5 yıl üstü ve altı olarak, gerekse de 5 yıl üstü ve 1 yıl altı olarak gruplandırıldıklarında, RDU bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla $p>0.23$ ve $p>0.14$). Diabet süresi esas alınarak elde edilen RDU bulguları Tablo-5'de sunulmuştur.

DM TİPİ (n)	RDU Uygulanan olgu sayısı	Normal vasküler sistem	Arteriyel yetersizlik	Venöz yetersizlik	Mikst Vasküler patoloji
Diabeti bilinen olgular (212)	113	%5.31	%17.70	%15.04	%61.95
DM tip 1 (21)	13	%0	%15.38	%23.08	%61.54
DM tip 2 (191)	100	%6	%18	%14	%62
DM tanısı yeni konulan (23)	14	%28.57	%7.14	%7.14	%57.14
BGT (6)	3	%33.33	%0	%0	%66.67

Tablo-4: Diabet tipine göre sınıflanan olguların renkli Doppler ultrason bulgularının dağılımı (DM: Diabetes Mellitus BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı)

Bilinen DM süresi	n	%	RDU Uygulanan Olgu sayısı	Normal vasküler sistem	Arteriyel yetersizlik	venöz yetersizlik	Mikst Vasküler patoloji
5 yıl üzeri	107	%50.47	54	%5.56	%27.78	%12.96	%53.70
5 yıl ve altı	105	%56.19	59	%5.08	%8.47	%16.95	%69.49
1 yıl ve altı	30	%66.67	20	%10	%5	%10	%75

Tablo-5: Diabeti önceden bilinen olgular, diabet süreleri dikkate alınarak sınıflandırıldıklarında elde edilen renkli Doppler ultrason sonuçlarının dağılımı (RDU: Renkli Doppler Ultrasonografi)

DM tanısı yeni konulmuş olan grup ile diabeti bir yıl ve daha kısa süredir bilinen grubun RDU sonuçları arasında, bu bulgular normal ve patolojik olarak sınıflandırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.18$), diabet süresi 5 yılın üzerinde olan grup ile diabeti yeni tanınan grubun RDU bulguları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($\chi^2=8.08$, $p=0.04$).

TARTIŞMA

ED toplumda yaygın olan bir patolojidir. Türk Androloji Derneği'nin 1998 verilerine göre 40 yaş üstü 1982 erkeğin %65'inde ED saptanmıştır²⁵. Diabet ise, ED için bilinen en önemli risk faktörüdür²⁶. Bu metabolik hastalığın, multi-sistemik yolla ereksiyon fizyolojisinin bir çok basamağını bozarak ED'ye sebep olması beklenen bir sonuçtur. Ancak bu disfonksiyonun mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Diabetin daha sık görülen büyük damar tutulumunda, arteriyel elastisitenin kaybı ile akım paterni değişmekte ve hipergliseminin direkt etkisiyle elastin yapısı bozulmaktadır. Mikroanjyopatik olarak ise arteriollerde, değişen lokal kan akımına uyum için maksimal arteriolar dilatasyon sağlanmakta, ancak bu uyumun bedeli endotel hücreleri üzerindeki artan kuvvete cevaben arteriollerde tip IV kollajen birikimi, buna bağlı intima kalınlaşması ve arterioller hyalinizasyon şeklinde olmaktadır²⁷. Hipergliseminin, endotelial tip IV kollajen üretimini artırdığı Cagliero'nun çalışmasında da yer almaktadır²⁸. Diabetin özellikle geç döneminde, ateroskleroz nedeniyle tam bir vasküler oklüzyon, bazal membran kalınlaşması, kapiller dilatasyon ve mikroanevrizmalar, endotel hiperplazisi ve perisitlerin deskuamasyonu ve dejenerasyonu gözlenebilmektedir².

Çolakoglu ve arkadaşları, diabetik ED'nin nörolojik ve vasküler faktörlerini araştırdıkları klinik çalışmalarında, venöz komponentin tek başına ya da mikst vasküler patoloji bünyesinde olarak en sık (%67) rastlanan vasküler patoloji olduğunu saptamışlardır²⁹. Bu grubun oranı bizim çalışmamızda %61.5'dir. Aynı çalışma ile diabetik olmayan olgularda spontan kavernozaal aktivite saptanabilirken, diabetik olguların %83'ünde bu aktivitenin bulunmaması nedeniyle, ve-

nöz komponentin oluşmasında, otonomik disfonksiyonun ve penil düz kas dejenerasyonunun rolü olabileceği kanısına varılmıştır. Diabetik olgularda korpus kavernosum düz kasında atrofi ve lipid birikiminden farklı çalışmacılar da bahsetmektedir². Diabetik hastaların sinirlerinde saptanan morfolojik değişiklikler arasında hiperarjentofili, küresel ya da iğ şeklinde ödem gelişimi ve aksonal dejenerasyon yer almaktadır².

Diabetik ED'nin moleküler mekanizmasının araştırıldığı deneysel çalışmasında el-Sakka, dorsal ve intrakavernozaal sinirlerde NOS içeren liflerde, nNOS protein ekspresyonunun ve immünohistokimyasal boyanmasının azaldığını saptamıştır³⁰. Endotel bağımlı vazodilatasyonun diabetiklerde belirgin azalma göstermesinin ED mekanizmasındaki temel basamak olduğu görüşü de başka çalışmacılar tarafından savunulmaktadır^{16,31,32}. Diabetiklerde, NO aracılığı ile nörojenik ve endotel bağımlı kavernozaal cevapta azalma olduğu klinik ve deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir. Bu bulgunun bir açıklaması olarak, Seftel ve arkadaşları, proteinlerin enzimatik olmayan glukozilasyonları sonucunda ortaya çıkan son ürünlerin in vitro ve in vivo olarak NO'yu azalttığının gösterilmesinden hareketle, diabetik ve diabetik olmayan insan penil dokusunda eNOS, iNOS ve bu son ürünlerin mevcudiyetini karşılaştırdıkları çalışmalarında, diabetiklerde penil tunika ve korpus kavernosum kollajeninde lokalize olarak bu son ürünlerin arttığını, eNOS'un azaldığını ve iNOS'un arttığını saptamışlardır¹¹. Bu çalışmada, diabetiklerde iNOS ekspresyonundaki artışın enflamatuar bir uyarıya cevaben ortaya çıkmış olabileceği ve iNOS miktarındaki artışının penil eNOS'ta azalmanın sebebi olabileceği üzerinde de durulmaktadır.

Düz kas gevşemesindeki bu azalmada, endotelial kaynaklı NO salınımının bozulmasının yanı sıra, diabetiklerde, Endotelin-1 (ET-1) gibi vasoaktif ajanların plazma seviyelerinin artmasının da rolü olabileceği düşünülmüş ve Francavilla, klinik çalışmasında bu yükselmenin non-diabetiklerden istatistiksel olarak daha belirgin olduğunu saptamıştır^{10,33}. Yükselmenin, aterosklerotik non-diabetiklerde de görülebilmesi, aterosklerozun diabetten daha belirleyici olduğunu düşündürse de, diabette hiperkolesterolemi olmaksızın, erken dönemde aterosklerozun başla-

ması bu mekanizmanın diabetik ED'de rolü olduğunu desteklemektedir³⁴. Sullivan ve arkadaşlarının diabetik tavşan modelindeki çalışmalarında, kavernoza dokuda Endotelin B reseptör dansitesi ve dağılımında artış olduğu saptanarak, bu reseptörün promotogenic etkiyle aterosklerotik plak oluşumu için esas teşkil edecek olan düz kas proliferasyonuna sebep olabileceği, ayrıca ET-1 üzerinden intrasellüler Ca^{+2} artışında da rolü olabileceği üzerinde durulmuştur³⁴.

Diabetik olgularda Anjiotensin converting enzim (ACE)'nin yükseldiği, sinirlerden asetilkolin sentez ve salınımının, vasoaktif intestinal polipeptid immunoreaktivitesinin azaldığı da bildirilmiştir. Azalmış doku plazminojen aktivatör seviyesi ve artmış von Willebrand faktör seviyelerine bağlı olarak yüksek bir koagülasyon eğiliminden de bahsedilmiştir².

Bütün bu çalışmaların bugün için işaret ettiği en önemli sonuç, diabetin ED etyopatogeneziindeki belirgin rolünün multifaktöriyel olduğu şeklindedir.

Serimizde, 1914 ED olgusu arasında glukoz metabolizması bozukluğu prevalansının %12.59 olduğu saptandı. Bunlardan %9.98'i tip 2 diabetik, %1.10'u tip 1 diabetik iken, %1.20'sine tip 2 diabet tanısının bizim ED araştırmamız sırasında konulduğu ve %0.31'inde ise sadece oral glukoz tolerans testinin bozuk olduğu tespit edildi. Maatman'ın 497 ED'li serisinde tip 1 DM %1, tip 2 DM %16, BGT bozukluğu %4.2 iken yeni tanıyan DM olguları (n:55) %11.1 dir³. Lue'nun 657 olguluk serisinde ise alt gruplara ayrılmamış haliyle diabet prevalansı %15.07 olarak bulunmuştur³⁵. Nihayet kendi kliniğimizde daha önceki yıllarda yapılmış bir diğer çalışmada da ED olguları içinde diabet prevalansı %15.55 olarak bildirilmiştir³⁶. Bu çalışmalardan Maatman'ın sonuçları ile gerek prevalans gerekse dağılım yönünden farklı sonuçlar elde edilmiş olması, çalışmaların yapıldığı zaman dilimleri arasındaki 10 yılı aşan fark, toplumun erektil disfonksiyon konusuna bakış açısındaki değişim, değişen diabet tanımları hatta diğer çalışmanın üroloji dışında psikiyatri bölümü tarafından yürütülmüş olması ile açıklanabilir.

Araştırmamız sırasında CIS (kombine enjeksiyon ve stimülasyon) testi negatif bulunan ve ED etyopatogenezi için vasküler tutulum düşü-

nülen olguların %70.65'ine (130/184) RDU uygulanmıştır.

Nonspesifik fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverin, hücre içi siklik adenosin 3-5 mono-fosfat (cAMP) düzeyini ve hücre içine kalsiyum akımını artırarak düz kas relaksasyonu ile ereksiyonun gerçekleşmesini sağlar³¹. Direkt vasodilatör etkisi nedeniyle nörolojik komponente ihtiyaç göstermediğinden vasküler komponentin yeterliliğini test için kullanılan droglar arasında yurdu-muzda en yaygın olanıdır. Bell, fentolamin+ papaverin karışımı kullanarak 33 diabetik olguda gerçekleştirdiği çalışmada başarısızlık oranını %63.64 olarak bildirmiştir²⁰. Olgulara kendi kendine enjeksiyonun öğretildiği bu çalışmada başarı, hasta ve partnerinin tatmin olacağı bir ilişkiye imkan tanıyan ereksiyon derecesidir. Bu tarife göre daha yüksek pozitif sonuç oranı beklenebilecek olan bu çalışma ile bizim çalışmamız (CIS negatifliği: %77.02) uyum içindedir. Aynı çalışmada başarının, diabetin süresi, tipi ve insülin kullanımına göre istatistiksel anlamlı bir fark sergilemediği de bildirilmekte ve tek anlamlı faktörün yaş olduğu vurgulanmaktadır²⁰. Çalışmamızda da CIS testi sonuçları ile glukoz metabolizması bozukluğunun tipi arasında bir ilişki saptanmadı. Farklı çalışmalarda %65-82.8 arasında değişen pozitif cevap oranına göre diabetik grupta intrakavernoza enjeksiyon başarısının daha düşük olduğu da aynı çalışmada tartışılmaktadır^{37,38}.

CIS testinin anlamının irdelendiği bu noktada, testin tek taraflı arteriyel yetersizlik olgularının tümünde ve iki taraflı arteriyel yetersizlik olan olguların ise %62.19 gibi yüksek oranında pozitif olabileceğini, vasküler - non-vasküler ayrımı ve vasküler komponentin değerlendirmesi için mutlaka Doppler ultrasonografiden yararlanılması gerektiğini de hatırlamakta fayda vardır^{39,40}. Sonuç olarak CIS testi pozitifliği, normal bir ve non-kavernöz komponenti işaret etmekte ve tedavide intrakavernöz kendi kendine enjeksiyon alternatifini gündeme getirmektedir. Bizim algoritmamızda da bu test bir ilk basamak araştırması olarak yer almakta ve Doppler incelemesinin bir ön aşamasını oluşturmaktadır.

Olgularımızı aldıkları tedaviye göre sınıflayarak RDU bulguları incelendiğinde, sadece diyet ile tedavi gören olgularda normal vasküler

sistem oranını %16.67 olarak saptandı. Bu, gerek OAD ve gerekse insülin ile tedavi edilen olgulardan belirgin olarak yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun tam aksi yönde, arteriyel yetersizlik oranının, insülin uygulanan olgularda %29.03, OAD alanlarda %14.29 ve sadece diyetle regüle edilebilenlerde %8.33 olduğu saptandı, ancak bu sonuçlar arasında da istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

Bugün için diabet kliniği, hafif veya ağır olarak sınıflanmamaktadır. Diabetin kontrol altında tutulabilmesi için gerekli tıbbi desteği dikkate alan bizim bu sınıflamamız, hem diabetin süresini, hem tipini hem de hastalığın kontrolünün başarısını yansıtmaları açısından yararlı kabul edilebilir. Diabetin iyi regüle olması ile ED görülme sıklığının azaldığı yönünde literatür bilgileri de mevcuttur^{3,27,41}.

Diabetin tipini dikkate alarak, RDU bulgularını incelediğimizde, tüm gruplarda mikst vasküler patolojinin sık görülmesinin dışında, tip 1 diabetiklerde venöz yetersizliğin, tip 2 diabetiklerde ise arteriyel yetersizliğin daha ön planda olduğu, ancak tip 1 ve tip 2 diabetik olgular arasında gözlenen farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Çalışmamızda, özellikle tip 1 diabetik olgularda normal vasküler sisteme rastlanmaması da dikkat çekici idi.

Metro'nun diabet ve vasküler erektil disfonksiyonu araştırdığı benzer çalışmasında da diabetik ED'de en belirgin etyolojinin (%64) mikroangiopatiye bağlı arteriyel yetersizlik olduğu bildirilmektedir⁶. 26'sı tip 1 olan 105 diabetik hastanın PGE1 ile CIS testi ve RDU bulgularının retrospektif olarak yeniden değerlendirildiği çalışmada, ortalama PSV değerinin iki diabet tipi arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı da belirtilmektedir. Çalışmamız bu yönüyle literatür ile uyum içersindedir. Ancak bu çalışmada, koroner kalp hastalığı riskinin de dikkate alınması halinde, koroner kalp hastalığı olan tip 1 diabetiklerde arteriyel yetersizliğinin, tip 2 diabetikli koroner kalp hastalarından daha ciddi olduğu sonucuna da varılmıştır⁶.

Gruplar arasında en belirgin fark, diabet tanısının yeni konulduğu olgularla diabetik oldukları önceden bilinen olguların RDU sonuçları arasında saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0.014$).

Diabeti önceden bilinen olgular, süre yönünden alt gruplara ayrılarak, RDU bulguları, alt grupların kendi aralarında ve yeni tanınan tip 2 diabetik olguların sonuçlarıyla karşılaştırıldı. En dikkat çekici sonuç, arteriyel yetersizlik oranının, diabet süresine paralel olacak şekilde belirgin artış göstermesi idi. Oysa, normal vasküler sistem, venöz yetersizlik veya mikst vasküler patoloji saptanma oranı açısından gruplar arasındaki fark belirgin bulunmadı. Diabeti yeni tanınan gruba ait RDU bulguları, en çok diabeti bir yıldan kısa süredir bilinen olguların sonuçlarıyla benzerlik göstermekteydi. Bu iki grubun RDU sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.18$), diabet süresi 5 yılın üzerinde olan grup ve diabeti yeni tanınan grubun RDU bulguları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=8.08$, $p=0.04$). Diabet süresi ve ED prevalansı arasındaki bu ilişki literatürde de yer almaktadır².

Sonuç olarak bu çalışmada erektil disfonksiyon ile başvuran olgularımız arasında glukoz metabolizması bozukluğu oranı %12.59, CIS testi negatifliği oranı ise %77.02 olarak bulundu. Önceden diabetik oldukları bilinen alt gruplar arasında, diabetin tipinin, süresinin ve uygulanan tedavi modalitesinin, RDU sonuçlarını anlamlı olarak etkilemediği saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olan farklar, DM tanısı yeni konulan grup ile diabeti önceden bilinen grup arasındaki normal vasküler sistemi oranları arasında ve DM tanısı yeni konulan grup ile diabet süresi 5 yılın üzerinde olan alt grubun RDU bulguları arasında saptandı.

Bu bulgular, DM tanısı yeni konulan grubun, diabeti önceden bilinen gruptan ayrı olarak ele alınması gerektiğini ve bu grupta vasküler tutulmanın daha hafif olduğunu göstermektedir. Bu da, ED polikliniklerinde glukoz metabolizma bozukluğunun araştırmasının önemi hatırlatmakta ve diabet tanısının yeni konulacağı bu alt grubun gözden kaçırılmamasına özen gösterme gereğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Bortolotti A, Parazzini F, Colli E, Landoni M: The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Andrology*, 20:323-334, 1997.
- 2- Maatman TJ, Montague DK, Mardtin LM: Erectile Dysfunction in men with diabetes mellitus. *Urology*, 19(6): 589-592, 1987.

- 3- **Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF:** Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology*, 42(4):468-481, 1993.
- 4- **Sarıca K, Arıkan N, Serel A et al:** Multidisciplinary evaluation of diabetic impotence. *Eur Urology*, 26:314-318, 1994.
- 5- **Bemelmans BLH, Neuleman EJH, Doesburg WH et al:** Erectile dysfunction in diabetic men: the neurological factor revisited. *J Urology*, 151:884-889, 1994.
- 6- **Metro MJ, Broderick GA:** Diabetes and vascular impotence: Does insulin dependence increase the relative severity? *Int J Impot Res*, 11(2):87-9, 1999.
- 7- **Azadzi KM, Saenz de Tejada I:** Diabetes mellitus impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urology*, 248:1587-1591, 1992.
- 8- **Kaiser FE, Korenman SG:** Impotence in diabetic men. *The American journal of medicine*, 85 (sup 5A):147-152, 1988.
- 9- **Mills TM, Lewis RW, Stopper VS, Reilly CM:** The loss of α -adrenergic effect during the erectile response in the long-term diabetic rat. *J Andrology*, 19(4): 473-478, 1998.
- 10- **Francavilla S, Properzi G, Bellini C, et al:** Endothelin-1 in diabetic and nondiabetic men with erectile dysfunction. *J Urology*, 158:1770-1774, 1997.
- 11- **Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z, et al:** Advanced glycation end products in human penis: Elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology* 50: 1016-1026, 1997.
- 12- **Kadioğlu A, Memişoğlu K, Sazova O, et al:** The effects of diabetes on penile somato-afferent system. *Arch Esp Urol*, 47(1):100-3, 1994.
- 13- **Maher E, Bachoo M, Elabbady AA, et al:** Vasoactive intestinal peptide and impotence in experimental diabetes mellitus. *Br J Urology*, 77: 271278, 1996.
- 14- **Italliano G, Marin A, Pescatori ES, et al:** Effect of streptozotocin-induced diabetes on electrically evoked erection in the rat. *Int J Impotence Res*, 5:27-35, 1993.
- 15- **Murray FT, Wyss HU, Thomas RG, et al:** Gonadal dysfunction in diabetic men with organic impotence. *J Clin Endocr Metab*, 65:127, 1987.
- 16- **Vernet D, Cai L, Garban H, Babbitt ML, Murray FT, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF:** Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WOR^{dp} (Type I) and BBZ/WOR^{dp} (Type II) Rats with erectile dysfunction. *Endocrinology*, 136(12): 5709-5717, 1995.
- 17- **Takanami M, Nagao K, Ishii N, et al:** Is diabetic neuropathy responsible for diabetic impotence? *Urol Int*, 58(3):181-5, 1997.
- 18- **Bancroft J, Gutierrez P:** Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: a comparative study. *Diabetic med*, 13:84-89, 1996.
- 19- **Veves A, Webster L, Chen TF, et al:** Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males: four years experience from a combines clinic. *Diabet Med*, 12(1): 77-82, 1995.
- 20- **Bell DSH, Cutter GR, Hayne VB, Lloyd LK:** Factors predicting efficacy of phentolamine-papaverine intracorporeal injection for treatment of erectile dysfunction in diabetic male. *Urology*, 40(1):36-40, 1992.
- 21- **Kadioğlu A, Erdoğan T, Karşıdağ K, et al:** Evaluation of penile arterial system with color Doppler Ultrasonography in nondiabetic and diabetic males. *Eur Urology*, 27:311-314, 1995.
- 22- **Lue TF, Hricak H, Marich KW, Tanagho EA:** Evaluation of arteriogenic impotence with Intracorporeal injection of papaverine and he duplex ultrasound scanner. *Seminars in Urology*, vol III (1):43-48, 1985.
- 23- **Kadioğlu A, Erdoğan T, Tellaloğlu S:** Evaluation of penile arteries in papaverine-induced erection with color Doppler Ultrasonography. *Arch Esp Urol*, 48(6): 654-8, 1995.
- 24- **Decode Study Group:** Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. *Diabetes care*, 22(10):1667-71, 1999.
- 25- **Türk Androloji Derneği'nin, Omega tarafından hazırlanan ön raporu:** "Türkiye'de Erektile Disfonksiyon Sıklığı ve Özelliklerinin Belirlenmesi (ED) Araştırması", sayfa:12, 1998.
- 26- **Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, et al:** Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. *Diabetes Care*, 21(11):1973-7, 1998.
- 27- **McMillan DE:** Development of vascular complications in diabetes. *Vasc Med*, 2(2): 132-42, 1997.
- 28- **Cagliero E, Roth T, Roy S, Lorenzi M:** Characteristics and mechanisms of high-glucose-induced overexpression of basement membrane components in cultured human endothelial cells. *Diabetes* 40:102-110, 1991.
- 29- **Çolakoğlu Z, Kutluay E, Ertekin C, et al:** Autonomic nerve involvement and venous leakage in diabetic men with impotence. *BJU Int*, 83(4): 453-6, 1999.
- 30- **El-Sakka AI, Lin CS, Chui RM et al:** Effects of diabetes on nitric oxide synthase and growth factor genes and protein expression in an animal model. *Int J Impot Res*, 11(3):123-32, 1999.

- 31- **Kim SC, Ahn SY, Park SH, et al:** A comparison of the relaxation responses of isolated cavernosal smooth muscles endothelium-independent and endothelium-dependent vasodilators in diabetic men with impotence. *J Korean Med Sci*, 10(1):1-6, 1995.
- 32- **Jhonstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al:** Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*, 88: 2510, 1993.
- 33- **Sullivan ME, Thompson CS, Jeremy JY, et al:** Prostacyclin and cAMP synthesis by the penis of the diabetic rabbit. *Br J Urol*, 77(suppl 1): 34, 1996.
- 34- **Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, et al:** Alterations in endothelin B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits: Potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction. *J Urol*: 158:1966-72, 1997.
- 35- **Lue TF, Mueller SC, Jow YR, et al:** Functional evaluation of penile arteries with duplex ultrasound in vasodilator-induced erection. *Urologic Clinics of North America*, 16(4):799-807, 1989.
- 36- **Kaplanca T, Kadioğlu P, Azezli A et al:** Diabetik erektil disfonksiyonlu hastaların penil vasküler sisteminin değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Mecmuası*, 60:200-6, 1997.
- 37- **Gasser TC, et al:** Intracavernous self-injection with phentolamine and papaverine for the treatment of impotence, *J Urol*, 11137:678, 1987.
- 38- **Kursh ED, et al:** Injection therapy for impotence, *Urol Clin North Am*, 15: 625, 1988.
- 39- **Erdoğan T, Kadioğlu A, Çayan S, Tellaloğlu S:** Does the positive intracavernous papaverine test always indicate a normal penile vascular system?. *Eur Urology*, 31(3):323-8, 1997.
- 40- **Cormio, L, Nisen H, Selvaggi FP, Ruutu M:** A positive pharmacological erection test does not rule out arteriogenic erectile dysfunction. *J Urology*, 156:1628-30, 1996.
- 41- **Klein R, Klein BE, Lee KE, et al:** Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with longterm IDDM. *Diabetes Care*, 19(2):135-41, 1996.