

## Klinik Araştırma

# Vaskülojenik Eretil Disfonksiyonlu Hastalarda Brakiyal Arter Endotel Bağımlı Vazodilatasyon, Hiperemik Hız ve Karotis Intima-Mediya Kalınlığı Ölçümleri ile Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Uzm.Dr. Veysel Kutay VURGUN\*, Prof.Dr. Mustafa KILIÇKAP\*, Prof.Dr. Önder YAMAN\*\*

Uzm.Dr. Hüseyin Cihan DEMİREL\*\*\*, Uzm.Dr. Hüseyin GÖKSÜLÜK\*, Doç.Dr. Başar CANDEMİR\*, Prof.Dr. Aydan ONGUN\*, Prof.Dr. Çetin EROL\*

## Öz

**Amaç:** Eretil disfonksiyon, koroner arter hastalığı ve aterosklerozun risk faktörlerine sıklıkla eşlik etmektedir. Bu çalışmada; vaskülojenik erektile disfonksiyonu olan hastalarda brakiyal arter akıma bağlı vazodilatasyon, hiperemik akım hızı ve karotis arter intima-mediya kalınlığı ölçümleri ile mikrovasküler ve makrovasküler fonksiyonların benzer risk faktörlerine sahip kontrol grubundan farklı olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya vaskülojenik erektile disfonksiyonu olan 25 hasta ve benzer vasküler risk faktörlerine sahip erektile disfonksiyon olmayan 25 kişi alındı. Eretil disfonksiyon, nokturnal penil tūmesans testi ve ereksiyon işlevi uluslararası değerlendirme indeksi ile değerlendirildi. Makrovasküler fonksiyonların bir göstergesi olarak brakiyal arter akıma bağlı vazodilatasyon (akıma bağlı vazodilatasyon, %), endotelden bağımsız (nitrogliserin aracılı) vazodilatasyon (%) ve karotis intima-mediya kalınlığı (mm), mikrovasküler fonksiyonun bir göstergesi olarak da hiperemik akım hızı (hız zaman integrali, cm) ultrason ile ölçüldü. Biyokimyasal tetkikler, yüksek duyarlılık C reaktif protein ve homosistein düzeyleri de ölçüldü.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş, lipid düzeyleri, hipertansiyon ve diabetes mellitus sıklığı, sigara kullanımı, medikal tedavileri, yüksek duyarlılık C reaktif protein ve homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Eretil disfonksiyonu olan grupta akıma bağlı vazodilatasyon önemli derecede azalmış olarak saptandı ( $p<0,001$ ) fakat nitrogliserin aracılı vazodilatasyon açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Mikrovasküler fonksiyonun bir göstergesi olan ve hız zaman integrali (cm) ile ölçülen hiperemik hız iki grupta da benzerdi ( $p>0,05$ ). Ortalama karotis arter intima-media kalınlığı ölçümleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sağ ve sol karotis için  $p$  değerleri sırasıyla 0,214 ile 0,461). Lojistik regresyon analizinde akıma bağlı vazodilatasyonun erektile disfonksiyonu belirlemede bağımsız risk faktörü olduğu ve akıma bağlı vazodilatasyonun %8,16 veya daha düşük olmasının erektile disfonksiyonu belirlemede %80 duyarlılık, %96 özgüllüğe sahip olduğu saptandı.

**Sonuç:** Vaskülojenik erektile disfonksiyonu olan hastalarda, makrovasküler fonksiyonun bir ölçümü olan endotel bağımlı vazodilatasyon, erektile disfonksiyonu olmayan benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalara göre ciddi derecede bozulmuştur. İki grup arasında nitrogliserin aracılı vazodilatasyon, karotis intima-mediya kalınlığı ve hiperemik hız açısından herhangi bir fark bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, Akıma bağlı dilatasyon, Endotel disfonksiyonu, Eretil disfonksiyon, Hiperemik hız, Karotis intima-mediya kalınlığı

## Evaluation of Endothelial Functions with Brachial Artery Endothelium Dependent Vasodilatation, Hyperemic Velocity and Carotis Intima Media Thickness in Patients with Vasculogenic Erectile Dysfunction

### Abstract

**Objective:** Erectile dysfunction commonly coexists with coronary artery disease and conventional risk factors for atherosclerosis. In this study, we sought to investigate microvascular and macrovascular functions with brachial artery flow-mediated dilatation, hyperemic flow velocity and carotid intima-media thickness in erectile dysfunction patients differ from a control group with similar conventional cardiovascular risk factors.

**Material and Method:** We studied 25 patients with vasculogenic erectile dysfunction and 25 patients with similar cardiovascular risk factors without erectile dysfunction. Erectile dysfunction was evaluated by nocturnal penil tumescence test and International Index of Erectile Function scores. Brachial artery flow-mediated dilatation (%), endothelium-independent (nitroglycerine-mediated) vasodilatation (%) and carotid intima-media thickness were measured as a measure of macrovascular function and hyperemic flow velocity (cm),

as a measure of microvascular function, were assessed by ultrasound. Biochemistry parameters, high sensitive C reactive protein and homocystein levels were also assessed.

**Results:** There were no significant differences with regard to age, lipid profile, hypertension, diabetes mellitus, smoking, medications, hsCRP, homocystein levels between 2 groups ( $p>0.05$ ). Flow-mediated dilatation was significantly reduced in patients with erectile dysfunction ( $p<0.001$ ), however no significant difference was observed between the groups in terms of nitroglycerine-mediated vasodilatation ( $p>0.05$ ). Hyperemic velocity, measured with velocity-time integral and which predicts microvascular function, was similar in two groups ( $p>0.05$ ). Carotid intima-media thickness was also similar in the 2 groups (for right and left carotid arteries,  $p$  values 0.214 and 0.461, respectively). In logistic regression analysis, flow-mediated dilatation was found to be an independent risk factor for erectile dysfunction and flow-mediated dilatation value of 8.16% or less had a sensitivity of 80% and a specificity of 95% in determining the presence of erectile dysfunction.


**Conclusion:** Endothelium-dependent vasodilatation, measurement of a macrovascular function, more markedly impaired in patient with vasculogenic erectile dysfunction compared to patients with similar cardiovascular risk factors without erectile dysfunction. There is no difference between two groups in terms of nitroglycerine-mediated vasodilatation, hyperemic velocity and carotid intima-media thickness measurements.

**Keywords:** Atherosclerosis, Carotid intima-media thickness, Endothelial dysfunction, Erectile dysfunction, Flow mediated dilatation, Hyperemic velocity

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara. \*\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Ankara  
\*\*\* Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul.

Yazışma Adresi: Veysel Kutay Vurgun, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Cebeci Kalp Merkezi, Ankara  
e-posta: kutayvurgun@gmail.com

Geliş Tarihi: 25.02.2018 Kabul Tarihi: 07.03.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: <a href="http://www.medicalnetwork.com.tr">http://www.medicalnetwork.com.tr</a> • e-posta: <a href="mailto:kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr">kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr</a>
	<b>Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi:</b> Vurgun VK. Kılıçkap M. Yaman Ö. Demirel HC. Göksülük H. Candemir B. Ongun A. Erol Ç. Vaskülojenik Erektıl Disfonksiyonu Olan Hastalarda Brakiyal Arter Endotel Bağımlı Vazodilatasyon Hiperemik Hız ve Karotis Intima-Mediya Kalınlığı Ölçümleri ile Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. MN Kardiyoloji 2018;25(1):30-39

## Giriş

Penil arterlerin aterosklerotik hastalığının erektil disfonksiyonun (ED) ana nedeni olduğu bilinmektedir.<sup>1</sup> Nitrik oksit (NO), penil ereksiyonun fizyolojik regülasyonunda önemli rol oynamaktadır ve azalmış NO aktivitesi, ED patogenezinde önemli yer tutmaktadır.<sup>2</sup> Benzer şekilde, NO üretiminin ve aktivitesinin azalması sonucunda ortaya çıkan endotel disfonksiyonu da, aterosklerozun en erken safhalarında ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup>

Brakiyal arterde akıma bağlı vazodilatasyon (ABV), endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla yaygın şekilde kullanılan bir yöntemdir.<sup>4</sup> Erektıl disfonksiyonlu hastalar üzerinde ABV ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır ve erektil disfonksiyonda ABV'nin bozulduğu daha önce ifade edilmiştir.<sup>5-7</sup> Buna ek olarak, ciddi ED'nin belirleyicisi olarak gösterilmiş olan internal karotis arter ve ana karotis arterden yapılan intima-mediya kalınlığı ölçümü, B mod ultrasonografi tekniği ile yapılan ve aterosklerozun varlığı ve yaygınlığını gösterdiği iyi bilinen, tekrarlanabilir bir yöntemdir.<sup>8</sup>

Akıma bağlı vazodilatasyon için stimulusu oluşturan

hiperemik hız, mikrovasküler fonksiyonun iyi bir göstergesidir. Sağlıklı erkeklerde yapılan FATE (Firefighters and Their Endothelium) çalışması verilerine göre istenmeyen kardiyovasküler sonuçların belirlenmesi için hiperemik hızın, akıma bağlı vazodilatasyondan daha duyarlı bir belirteç olduğu ifade edilmektedir.<sup>9</sup>

Bu çalışmada; vaskülojenik ED olan hastalarda brakiyal arter ABV, hiperemik akım hızı ve karotis arter intima-mediya kalınlığı (KİMK) ölçümleri ile mikrovasküler ve makrovasküler fonksiyonların benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kontrol grubundan farklı olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındıktan sonra (karar no:139-4073), Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı ve Üroloji Ana Bilim Dalı'nın işbirliği ile gerçekleştirilmiştir.

## Hasta Grupları

Bu kesitsel klinik çalışmaya başlangıçta AÜTF Üroloji

Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne peniste sertleşme problemi ile başvuran hastalar arasından, vaskülojenik ED olduğu düşünülen 25 hasta dahil edilmiştir. Kardiyoloji polikliniğinde takipli, ED'si olmayan, benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip 25 hasta kontrol grubu için seçilmiştir. Analizlerde olası karıştırıcı etkiyi en aza indirmek amacıyla kontrol grubunun yaş ve kardiyovasküler risk profili açısından hasta grubuyla olabildiğince benzer olmasına çalışılmıştır. Bu amaçla hasta grubu bu faktörler açısından tabakalandırılıp, kontrol grubundaki hastaların bu tabakalara uygun seçilmesine çalışılmıştır. Psikojenik, ürogenital anormallik, nörolojik veya endokrinolojik nedenlere bağlı ED'si olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Akut koroner sendrom, koroner anjiyoplasti ya da koroner arter baypas cerrahisi, kalp yetersizliği, sekonder hiperlipidemi, kontrolsüz hipertansiyon, karaciğer ya da böbrek yetersizliği olanlar çalışmaya alınmamıştır. Tüm hastalara ürolojik ve kardiyovasküler değerlendirme ile birlikte, hsCRP ve homosistein düzeylerini içeren biyokimyasal tetkikler yapılmış, tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam belgesi alınmıştır.

#### Eretil disfonksiyonun değerlendirilmesi

Hastalarda ED tanısı için Uluslararası Eretil Fonksiyon Testi'nin (IIEF-5) kriterleri kullanılmıştır.<sup>10,11</sup> Bu ankette göre hastalara 5 soru sorulmuş ve hastaların verdikleri cevaplara göre her soru 0 ile 5 puan arası puanlandırılmıştır. Cevaplara karşılık gelen toplam puan 21'in altınday ise hastada ED varlığı kabul edilip, çalışmaya alınmış, 25-21 arası puanlar normal eretil fonksiyon olarak kabul edilmiştir. Eretil disfonksiyonu olan hastaların tamamına psikojenik tip ED'yi dışlamak için noktural tümesans testi uygulanmıştır. Psikojenik, ürogenital, nörolojik veya endokrinolojik eretil disfonksiyon nedeni bulunmayan, organik arteriyel ya da venöz yetersizliği olmayan, diyabet, hipertansiyon (HT), dislipidemi, sigara kullanımı gibi ateroskleroz risk faktörlerinden bir ya da birkaçına sahip hastalarda saptanan eretil disfonksiyon, vaskülojenik ED olarak tanımlanmıştır.<sup>12,13</sup>

#### Risk faktörlerinin tanımlanması

Hipertansiyon varlığı, iki ölçümde sistolik kan basıncı >140mmHg ya da diyastolik kan basıncı>90mmHg olanlar ya da antihipertansif ilaç kullananlar olarak tanımlandı. Diabetes mellitus varlığı, açlık kan şekeri  $\geq 126$  mg/dL olan, antidiyabetik ilaç ya da insülin kullananlar olarak tanımlandı. Aile hikayesi varlığı, 1. derece akrabalarından herhangi birinde erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce miyokard enfarktüsü, ispatlanmış

KAH, koroner revaskülarizasyon veya ani ölüm varlığı olarak tanımlandı. Dislipidemi varlığı, LDL kolesterol > 130 mg/dL veya TG > 150 mg/dL ya da lipid düşürücü tedavi alanlar şeklinde tanımlanmıştır. Sigara kullanımı için ise halen içiyor olması veya 6 aydan kısa süredir bırakmış olması kriter olarak alınmıştır.

#### Brakiyal arter akıma bağlı vazodilatasyon ve hiperemik hızın değerlendirilmesi

Brakiyal arter B-mod ultrasonografi incelemeleri Vivid 7 ultrasonografinin (Vivid 7, GE Medical Systems Inc, Chicago, USA) "13 MHz lineer array transducer" kullanılarak tüm ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapılmıştır. Görüntüler, dijital ortamda kaydedilerek çevrimdışı olarak yorumlanmıştır. Brakiyal arterde endotel disfonksiyonu bakılması için akıma bağlı vazodilatasyon (ABV) tekniği kullanılmıştır. İşlem teknik temel olarak Coretti ve ark.'nın<sup>14</sup> yayınladığı kılavuz esas alınarak, sessiz ve 22-25°C sıcaklıktaki odada, 12 saatlik açlık periyodunu takiben yapılmıştır. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı yasaklanmıştır. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırılmıştır. Transducer dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakiyal arter trasesi üzerine konularak, arter seyri boyunca tortiyozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülenmiş ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütülmüştür. Ölçüm yerini standardize etmek için antekübital fossadan itibaren yukarı doğru 5 cm ölçülmüş, bu noktadan sonraki 5-7 cm'lik arter segmentinde ölçüm yapılmıştır. Brakiyal arter çapı (intimadan-intimaya) 3 kez ölçülmüş ve bu 3 ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedilmiştir. Brakiyal arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alınmıştır. Çap ölçümünün yapıldığı brakiyal arter bölgesinden kan akım hızı pulse Doppler ile pik sistolde ölçülerek kaydedilmiştir. Bazal brakiyal arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlanmış, ortalama 250 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutulmuş, manşon aniden indirilip, hiperemik hız 15. saniyede ölçülmüştür. Hiperemik cevap sonrası oluşan ABV'yi değerlendirmek için brakiyal arter görüntüsü alınmıştır. 30. sn, 1. dk, 2. dk ve 3. dk'larda brakiyal arter çapı ve kan akım hızı kaydedilmiştir. Bu ölçümlerdeki maksimum çap (MaksÇ) ABV hesaplamalarında kullanılmıştır. ABV bazal damar çapına (BÇ) göre % artış olarak ifade edilmiştir. Akıma bağlı dilatasyon "ABV=[(MaksÇ - BÇ) / BÇ] x100" eşitliği ile hesaplanmıştır. Hiperemik hızı değerlendirmek için maksimum hız-zaman integrali (HZİ) hem başlangıçta hem de

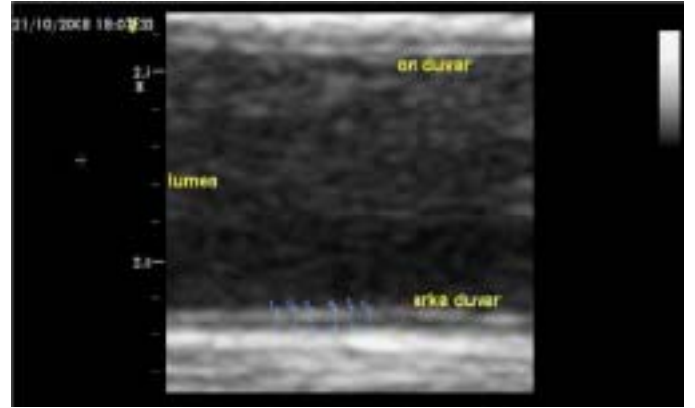
hiperemik akımın en fazla olduğu 15. saniyede ölçülmüştür. Mikrovasküler fonksiyonun değerlendirilmesi için hiperemik HZI kullanılmıştır. Hiperemik akım oranı 15. saniyede ölçülen hızın başlangıçtaki hıza oranı (%) olarak ifade edilmiştir. Manşonun indirilmesinden 10 dk sonra hastalara 5 mg sublingual nitrogliserin verilmiş ve 1. dk, 2. dk, 3. dk, 4. dk ve 5. dk'larda brakiyal arter çapı ve kan akım hızı kaydedilmiştir. Bu işlem ile endotelten bağımsız vazodilatasyon (nitrogliserin bağımlı vazodilatasyon-NBV) ölçülmüştür.

### Karotis intima-mediya kalınlığının değerlendirilmesi

Karotis arter B-mod ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 ultrasonografi cihazının (Vivid 7, Wipro GE Healthcare, GE Medical Systems Inc, Chicago, USA) "13 MHz linear array transducer" kullanılarak tüm ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapılmıştır. Ultrasonografik görüntüler, dijital ortamda kaydedilerek çevrimdışı olarak yorumlanmıştır. Yatar durumda olan hastaların başı, boyundan hafif ekstansiyona getirilerek boyun orta hattına transducer transvers olarak yerleştirilmiştir. Transducer hafif sağa ve sola kaydırılarak karotis arterler transvers kesitten görüntülenmiş, karotis arter üzerinde olduğu görülen transducer longitudinal kesite rotasyon yapılarak karotis bulbusu lokalize edilmeye çalışılmıştır. Hastaların her iki ana karotis arterinin bulbus düzeyinin yaklaşık 1 cm öncesindeki segmentten (AKA), bulbus ve internal karotis arterden (İKA) longitudinal planda görüntüler elde edilmiştir (Şekil 1). Elde edilen görüntüler üzerinden karotis arterlerin arka duvarının lümen-intima ve mediya-adventisya ara yüzleri cihazın büyütme-yakınlaştırma fonksiyonları kullanılarak belirginleştirilmiştir (Şekil 2). Her segmentte arka duvardan en az 5 ölçüm yapılarak, ortalamaları alınmıştır. İstatistiksel analizde bu değerlerin ortalaması (ortalama KİMK) kullanılmıştır.



Şekil 1: Sağ ana karotis arter B-mod ultrasonografi görüntüsü



Şekil 2: Sağ ana karotis arterde intima-mediya kalınlığı ölçülmüş B-mod ultrasonografi görüntüsü

### İstatistiksel değerlendirme

Sürekli sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve medyan (CAA: Çeyrekler arası aralık) olarak, nitel değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. Erektile disfonksiyonu olan ve olmayan gruplarda sayısal değişkenler arasında farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İki grupta HT sıklığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör bloke ediciler, insülin ve fibrat kullanımı sıklıkları arasında farklılık olup olmadığı Fisher'in kesin ki-kare testi ile diğer nitel değişkenlerin sıklıkları ise ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Erektile disfonksiyon varlığını belirleyen bağımsız değişkenlerin seçimi için çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bu analiz için tek değişkenli analizde p değeri  $<0,25$  olan değişkenler modele alınmış, hiyerarşik model ile analiz yapılmıştır. Modelin geçerliliği Hosmer-Lemeshow uyumun iyiliği testi ile değerlendirilmiştir. Erektile disfonksiyonu belirlemede en anlamlı bulunan akıma bağlı vazodilatasyon değişkeni için Alıcı işlem karakteristikleri (ROC-receiver operating characteristics) eğrisi oluşturularak eğri altındaki alan, akıma bağlı vazodilatasyonun erektile disfonksiyonu göstermedeki duyarlılık ve özgüllüğü hesaplanmıştır. Ölçümlerin gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumu, rastgele seçilen, brakiyal arter çapı için 48, intima-media kalınlığı için 32 görüntü üzerinden değerlendirilmiştir. Uyumun derecesi de sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC-intraclass correlation coefficient) ile belirlenmiştir. ICC değerinin %80-100 arasında olması iki ölçüm arasındaki uyumun mükemmel olduğu, %60-80 arasında olması uyumun iyi olduğu, %60'ın altında olması ise uyumun kötü olduğu şeklinde yorumlanmıştır.<sup>15</sup> Gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliği değerlendirmede ayrıca Bland-Altman analizi de kullanılmıştır.<sup>16</sup>



## Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve kullandığı ilaçlar tablo 1’de gösterilmektedir. Tüm hastalara IIEF-5 anketi uygulanmış ve skor hesaplanmıştır. Beklendiği üzere, ortalama IIEF-5 skoru erektil disfonksiyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (11,24±3,82 vs. 24,72±0,45,  $p<0,001$ ). Çalışmaya alınan hasta gruplarında diğer klinik özellikler ve kullanılan ilaçlar açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. İki grup arasında serum kreatinin, lipid parametreleri, hsCRP ve homosistein düzeyleri açısından da anlamlı fark izlenmemiştir.

## Akıma bağlı vazodilatasyon ve hiperemik hız

Akıma bağlı vazodilatasyonun değerlendirildiği brakiyal arter çapı ölçümlerinde ICC, gözlemci içi uyum için 0,99 (%95 güven aralığı 0,94-0,99), gözlemciler arası uyum için 0,95 (%95 güven aralığı 0,81-0,98) bulunmuştur. Bu değerler ölçümler arasında çok güçlü derecede bir uyumun olduğunu göstermektedir. Hasta ve kontrol grubu arasında brakiyal arter bazal çapı, bazal ve HZİ, hiperemik akım oranı, ABV derecesi (%) ve NTG sonrası vazodilatasyon derecesine (%) ilişkin sonuçlar tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve kullandığı ilaçlar

		Eretil disfonksiyon (-)	Eretil disfonksiyon (+)	p
n		25	25	
Yaş	Ortalama ± SS	52.96 ± 5.93	53.6 ± 5.25	0.697
	Medyan (ÇAA)	53.0 (10.0)	53.0 (9.5)	
Sigara	n (%)	18 (72)	19 (76)	0.747
Hipertansiyon	n (%)	21 (84)	22 (88)	1.0
Diabetes mellitus	n (%)	15 (60)	15 (60)	1.0
Aile öyküsü	n (%)	12 (48)	11 (44)	0.777
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Ortalama ± SS	27.12 ± 1.64	28.4 ± 3.47	0.240
	Medyan (ÇAA)	27 (2)	28 (4)	
Bel çevresi (cm)	Ortalama ± SS	97.24 ± 6.36	99.04 ± 10.67	0.634
	Medyan (ÇAA)	97 (9)	97 (13)	
IIEF-5 skoru	Ortalama ± SS	24.72 ± 0.45	11.24 ± 3.82	<0.001
	Medyan (ÇAA)	25 (1)	11 (6.5)	
Eretil disfonksiyon süresi (yıl)	Ortalama ± SS	-	2.6 ± 1.08 3 (1)	
	Medyan (ÇAA)			
Antiplatelet	n (%)	6 (24)	8 (32)	0.529
Beta blokerler	n (%)	6 (24)	5 (20)	0.733
Kalsiyum antagonistleri	n (%)	7 (28)	6 (24)	0.747
ACE-i / ARB	n (%)	21(84)	23 (92)	0.667
Diüretikler	n (%)	12 (48)	11 (44)	0.777
Statinler	n (%)	16 (64)	17 (68)	0.765
Fibratlar	n (%)	2 (8)	3 (12)	1.0
Oral antidiyabetikler	n (%)	12 (48)	12 (48)	1.0
İnsülinler	n (%)	3 (12)	3 (12)	1.0
Kreatinin (mg/dL)	Ortalama ± SS	1.04 ± 0.19	1.01 ± 0.14	0.64
	Medyan (ÇAA)	1 (0.3)	1 (0.2)	
LDL-K (mg/dL)	Ortalama ± SS	126.56 ± 35.77	112.52 ± 31.64	0.107
	Medyan (ÇAA)	119 (57)	105 (46)	
HDL-K (mg/dL)	Ortalama ± SS	39 ±10.14	39.76 ± 12.96	0.892
	Medyan (ÇAA)	40 (15)	38 (10.5)	
Trigliserid (mg/dL)	Ortalama ± SS	171.48 ± 99.49	183.52 ± 70.34	0.286
	Medyan (ÇAA)	147 (87.5)	162 (115.5)	
hsCRP (mg/L)	Ortalama ± SS	2.81 ± 1.86	4.18 ± 3.16	0.101
	Medyan (ÇAA)	2.51 (2.66)	3.25 (3.07)	
Homosistein (µmol/L)	Ortalama ± SS	10.22 ± 3.62	11.68 ± 4.61	0.174
	Medyan (ÇAA)	9.2 (5.2)	10.3 (5.25)	

IIEF-5: Uluslararası erektil fonksiyon indeksi 5 testi, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma

**Tablo 2: Kontrol ve hasta grubu arasında brakiyal arter bazal çapı ve akım hızı, hiperemik hız, hiperemik akım oranı, % akıma bağlı vazodilatasyon ve % nitrogliserin bağımlı vazodilatasyon değişim değerleri**

		ED(-)	ED(+)	p
Bazal çap (mm)	Ortalama ± SD	4,38 ± 0,67	4,25 ± 0,67	0,335
	Medyan (ÇAA)	4,3 (0,7)	4,1 (0,8)	
Bazal akım HZİ (cm)	Ortalama ± SD	16,56 ± 5,72	19,68 ± 7,52	0,167
	Medyan (ÇAA)	16,0 (105,5)	20,0 (12,0)	
Hiperemik akım HZİ (cm)	Ortalama ± SD	47,96 ± 24,23	48,04 ± 22,55	0,741
	Medyan (ÇAA)	39,0 (24)	42,0 (30,0)	
Hiperemik akım oranı (%)	Ortalama ± SD	297,7 ± 117,3	266,3 ± 156,3	0,19
	Medyan (ÇAA)	254,6 (198,6)	211,54 (102,5)	
ABV değişim (%)	Ortalama ± SD	12,53 ± 4,12	6,38 ± 2,68	<0,001
	Medyan (ÇAA)	12,5 (4,5)	6,7 (3,3)	
NBV değişim (%)	Ortalama ± SD	18,74 ± 2,84	18,59 ± 2,58	0,845
	Medyan (ÇAA)	18,3 (4,0)	18,0 (2,3)	

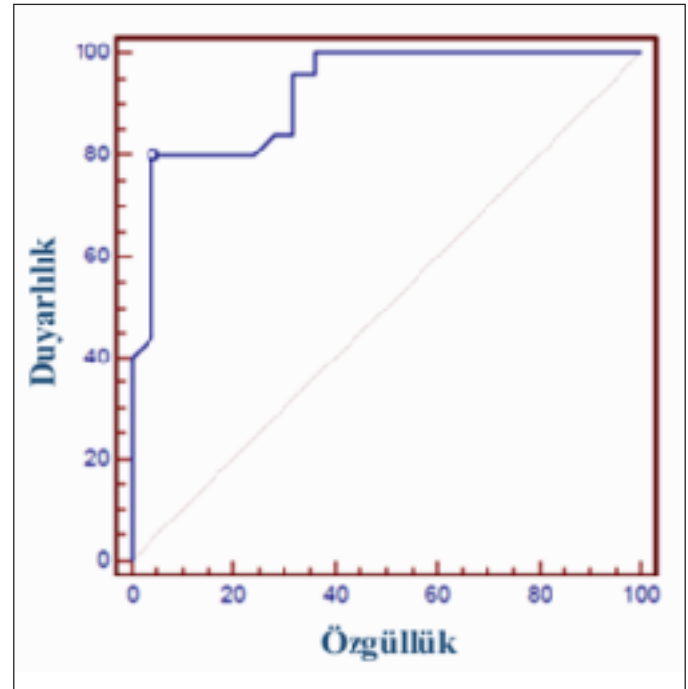
ED: Eretil disfonksiyon, ABV: Akıma bağlı vazodilatasyon, HZİ: Hız zaman integrali, NBV: Nitrogliserin bağımlı vazodilatasyon, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma

Hasta ve kontrol grubu arasında bazal çaplar ve bazal akım hız-zaman integrali açısından fark yoktur ( $p$  değerleri sırasıyla 0,335 ve 0,167). Endotel bağımlı vazodilatasyon değerlendirildiğinde, ABV yüzdesi hasta grubunda  $6,38 \pm 2,68$  iken, kontrol grubunda  $12,53 \pm 4,12$  bulunmuş olup, iki grup arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı düzeydedir ( $p < 0,001$ ). Mikrovasküler fonksiyonun bir göstergesi olan maksimum HZİ iki grup arasında benzerdir ( $p = 0,741$ ). Endotelden bağımsız vazodilatasyon değerlendirildiğinde, NTG sonrası vazodilatasyon değişim yüzdesi hasta grubunda  $18,59 \pm 2,58$  iken, kontrol grubunda  $18,74 \pm 2,84$  olarak bulunmuştur ( $p = 0,845$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, ABV'nin ED için bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermektedir (OR: 3,32; 95% CI: 1,32-7,46;  $p = 0,01$ ). Eretil disfonksiyonu belirlemede ABV için bir sınır değeri hesaplamak amacıyla ROC eğrisi çizilmiştir (Şekil 3). Bu değerlendirmede ABV'nin erektile disfonksiyonun iyi bir belirleyicisi olduğu (eğri altındaki alan 0,92 [%95 güven aralığı 0,81-0,98],  $p = 0,0001$ ) ve ABV'nin %8,16 veya daha düşük olmasının erektile disfonksiyonu belirlemede %80 duyarlılık, %96 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.

### Karotis intima-mediya kalınlığı

Karotis intima-mediya kalınlığı ölçümlerinde ICC gözlemci içi uyum için 0,92 (%95 güven aralığı 0,83-0,96), gözlemciler arası uyum için 0,93 (%95 güven aralığı 0,86-0,97) bulunmuştur. Bu değerler ölçümler arasında çok güçlü derecede bir uyumun olduğunu göstermektedir. Sağ ve sol olmak üzere ana karotis, bulbus karotis ve internal karotis arterlerin ortalama intima-medi-

ya kalınlığı ölçümleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Karotis arterlerin intima-mediya kalınlık ölçümleri tablo 3'te verilmiştir. Sağ ve sol karotis arterlerden alınan tüm ölçümlerin ortalaması alınarak yapılan analizde de iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4).



Şekil 3: Akıma bağlı vazodilatasyonun erektile disfonksiyonu göstermedeki rolünü belirlemek amacıyla çizilen ROC eğrisi. Grafik üzerinde sol-üst köşede "kare" ile işaretlenen yer, akıma bağlı vazodilatasyonun erektile disfonksiyonu belirlemede optimum duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan %8,16 değerini göstermektedir.

Tablo 3: Üç segmentte sağ ve sol karotis arterlerdeki intima-media kalınlığı ölçümleri

Karotis arter segmenti		ED(-)	ED(+)	p
Sağ ana, KİMK (mm)	Ortalama ± SS	0.806 ± 0.132	0.891 ± 0.186	0.148
	Medyan(ÇAA)	0.76 (0.18)	0.82 (0.33)	
Sağ bulbus, KİMK (mm)	Ortalama ± SS	0.785 ± 0.14	0.876 ± 0.208	0.130
	Medyan(ÇAA)	0.75 (0.23)	0.82 (0.37)	
Sağ internal, KİMK (mm)	Ortalama ± SS	0.753 ± 0.126	0.798 ± 0.238	0.392
	Medyan(ÇAA)	0.71 (0.15)	0.78 (0.3)	
Sol ana, KİMK (mm)	Ortalama ± SS	0.814 ± 0.148	0.897 ± 0.212	0.264
	Medyan(ÇAA)	0.82 (0.15)	0.79 (0.39)	
Sol bulbus, KİMK (mm)	Ortalama ± SS	0.804 ± 0.143	0.881 ± 0.229	0.361
	Medyan(ÇAA)	0.78 (0.18)	0.83 (0.4)	
Sol internal, KİMK (mm)	Ortalama ± SS	0.751 ± 0.187	0.836 ± 0.215	0.593
	Medyan(ÇAA)	0.75 (0.16)	0.74 (0.35)	

KİMK: Karotis intima-media kalınlığı, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, mm: Milimetre

Tablo 4: Sağ ve sol karotis arterleri intima-medya kalınlığı ölçümlerinin tüm segmentlerdeki ortalama değerleri

Karotis arter		ED(-)	ED(+)	p
Sağ KİMK, (mm)	Ortalama ± SS	0.781 ± 0.129	0.855 ± 0.191	0.214
	Medyan (ÇAA)	0.73 (0.17)	0.77 (0.33)	
Sol KİMK, (mm)	Ortalama ± SS	0.790 ± 0.151	0.871 ± 0.216	0.461
	Medyan (ÇAA)	0.77 (0.17)	0.79 (0.37)	

KİMK: Karotis intima-media kalınlığı, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, mm: Milimetre

## Tartışma

Eretil disfonksiyon ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki, daha önce çeşitli yöntemlerle değerlendirilmiş ve farklı çalışmalarda birbirleri ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>5-8,17,18</sup> Biz çalışmamızda, benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip eretil disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında, hiperemik HZİ ölçüm yöntemi ile mikrovasküler; ABV ve KİMK ölçümü ile de makrovasküler fonksiyonları karşılaştırmayı amaçladık. Sonuç olarak, eretil disfonksiyonu olan hastalarda ABV daha düşük bulunmuş ve çok değişkenli analizde ABV'nin ED'nin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan ED'si olan ve olmayan hasta grupları arasında NBV, hiperemik hız ve KİMK ölçümleri açısından fark izlenmemiştir.

Endotel fonksiyonunun prognostik öneminin değerlendirildiği FATE çalışmasında, vasküler hastalığı olmayan, sağlıklı 1.574 erkek (ortalama yaş: 49,4 yıl) ortalama 7,2±1,7 yıl kardiyovasküler olay sıklığı açısından takip edilmiştir.<sup>9</sup> Çalışmada brakiyal arter ABV, mikrovasküler fonksiyonu gösteren hiperemik hız (HZİ (cm) ölçümü ile) KİMK ve CRP ölçümlerinin prognostik önemi araştırılmıştır. Sonuç olarak, burada ABV'nin mikrovasküler

stimulusu olan hiperemik hızın olumsuz kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk faktörü ve bağımsız öngördürücü olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak KİMK artışının da prognostik önemi olduğu fakat ABV'nin prognostik öneme sahip olmadığı ifade edilmiştir.

Hiperemik hız, mikrovasküler fonksiyonun bir ölçüsüdür ve bu ölçüm endotel bağımlı NO salınımı ile kısımlı ilişkilidir.<sup>19</sup> Mikrovasküler seviyedeki hipereminin diğer belirleyicileri ise adenosin, K<sup>+</sup>ATP kanalları, hiperpolarize edici faktörler ve prostaglandinlerdir. FATE çalışmasında özellikle HZİ <80 cm olmasının kardiyovasküler olay sıklığı açısından prognostik öneminin olduğu ve bağımsız öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hem ED'si olan hem de olmayan hasta gruplarında HZİ<80 cm (sırasıyla 47,96 ± 24,23 karşı 48,04 ± 22,55, p=0,741) saptanmıştır. Çalışmamızda FATE çalışmasındaki benzer şekilde, kardiyovasküler risk faktörleri ile hiperemik hız arasında ilişki olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan, vaskülojenik ED'si olan hastalarda, mikrovasküler fonksiyonların bozulduğu ve kardiyovasküler olay ihtimalinin arttığı da söylenebilir.

Eretil disfonksiyon hastalarında ABV ile makrovasküler

küler, maksimal hiperemik hız (cm/sn) ile mikrovasküler fonksiyonların değerlendirildiği başka bir çalışmada; ED ile hiperemik hız arasında ilişki saptanırken, ABV ile ED arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir.<sup>18</sup> Bu çalışmada, ED olan grupta bazal hasta özelliklerine bakıldığında, yaş, DM, HT ve kardiyovasküler hastalık öyküsü anlamlı olarak daha fazladır. Risk faktörleri daha fazla olan ED grubunda hiperemik hız anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Eretil disfonksiyonu olan ve olmayan hasta grupları arasındaki hasta özellikleri benzer olmadığı için bu şekilde bir sonuç beklenebilir. ED grubunda, hiperemik hızdaki düşüş, hastalardaki eşlik eden risk faktörleri ve bunlara bağlı mikrovasküler disfonksiyon nedeni ile olabilir. Bunun yanında, kardiyovasküler hastalık öyküsü veya DM olanlarda, ABV değeri ED grubunda anlamlı olarak daha az iken ( $p=0,02$  ve  $p=0,03$ , sırasıyla), tüm hastalar değerlendirildiğinde ED'si olan ve olmayan hasta grupları arasında ABV ölçümü bu anlamını yitirmektedir ( $p=0,14$ ). Çalışmamızdaki hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri fazladır ve ABV ölçümü anlamlı olarak ED grubunda daha düşük bulunmuştur. Fakat iki grup arasında hiperemik HZI ölçümü açısından fark izlenmemiştir. ED'si olan ve olmayan hasta gruplarında mikrovasküler fonksiyonlar benzer oranda azalmış iken, ABV'nin ED grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunması ED patogenezinde özellikle nitrik oksit aktivitesinin önemli bir rol oynadığını desteklemektedir.

İki çalışmada, ED hastalarında, normal kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış ABV ve NBV düzeyleri tespit edilmiştir.<sup>5,17</sup> Ayrıca, iki grup arasında KİMK açısından fark izlenmemiştir.<sup>17</sup> Bununla birlikte, bu araştırmalarda hasta popülasyonları daha gençtir ve kardiyovasküler risk faktörleri yoktur. Bu nedenle, bu hasta popülasyonlarında NBV'nin değişmeyeceğini bekleriz. Daha önce yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler risk faktörleri ne kadar fazla ise, nitrogliserin cevabının o kadar azalmış olduğu görülmüştür.<sup>20</sup> Çalışmamızda NBV, ED grubunda korunmuştur. Burada ABV'nin NBV'den daha önce ve daha şiddetli bozulmuş olduğunu düşünmekteyiz. NO cevabının başarısız olduğunu gösteren NBV bozulması, aterosklerozun ileri evresinde tespit edilmiştir. Bu bağlamda, çalışmamızdaki hasta popülasyonu nispeten erken ateroskleroz evrelerinde olabilir.

Kolay uygulanabilen, tekrarlanabilen ve güvenilir bir yöntem olan karotis intima-medya kalınlığı, sistemik ateroskleroz prevalansını ve ciddiyetini belirlemek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.<sup>21</sup> Çalışmalarda KAH

ciddiyeti ile KİMK artışı arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır.<sup>22</sup> KİMK ölçümlerinin hangi karotis arter segmentlerinden ölçüleceği konusunda tartışmalar vardır. Karotis arterin ana karotis arter, internal ve bulbus seviyelerinden alınan ölçümlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır.<sup>23</sup> Çalışmamızda ED'si olan ve olmayan hasta gruplarında, sol ve sağ karotis arterlerin tüm segmentlerinde KİMK değerlendirilmiş ve iki grup arasında fark bulunmamıştır. ED grubunda KİMK biraz daha fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildir. Karşılaştığımız iki grubun hem kardiyovasküler risk faktörleri hem de KİMK ölçümleri eşittir. Böyle bir durumda; mikrovasküler fonksiyonların kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik eden önemli bir belirleyici olabileceği fakat ED patogenezinde NO'nun önemli bir yer tuttuğu ve ABV'nin ED hastalarında bozulduğu ifade edilebilir.

Bocchio ve arkadaşlarının<sup>8</sup> yaptığı bir çalışmada, kardiyovasküler risk faktörlerine sahip ED hastalarında, KİMK >1mm olanların <1mm olanlara göre, daha ciddi ED'ye sahip oldukları, daha yaşlı oldukları ve serum hsCRP'lerinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada da, kardiyovasküler risk faktörü olmayan yaşlı ED hastalarında, KİMK arttıkça, ED'nin şiddetinin arttığı ve penil renkli Doppler ultrasonografi parametrelerinin kötüleştiği ifade edilmiştir.<sup>24</sup> Çalışmamızda hasta grupları diğer çalışmalara göre daha homojen seçilmiştir. Fakat diğer çalışmalardaki gibi ED şiddetine göre alt analiz yapılmamıştır. Çünkü çalışmamızda şiddetli ED olanların sayısı sadece 3 idi. Orta ve hafif ED olanlar ise 11'er kişi idi. İstatistiksel olarak yeterli dağılım olmadığı için alt grup analizleri yapılmamıştır. Çalışmamız daha çok hafif-orta derecede ED olan hastaların katıldığı bir çalışma olmuştur. Yine de çalışmamızdaki şiddetli ED'si olan 3 kişiye bakıldığında 2'sinin KİMK >1,0mm idi. Sonuç olarak; KİMK artışı sistemik aterosklerozun ve beraberinde gelen endotel disfonksiyonunun bir göstergesidir. Fakat endotel disfonksiyonunun aterosklerozun görülebilir bir sonucu olan KİMK artışı olmadan, daha erken evrelerinde ortaya çıktığı düşünülebilir. Ayrıca KİMK artışının, hem aterosklerozun şiddeti hem de erektile disfonksiyonun şiddeti ile yakından ilişkili olduğu düşünülebilir.

Eretil disfonksiyon patogenezinde makro ve mikrovasküler fonksiyonların birlikte değerlendirildiği, eşit kardiyovasküler risk faktörlerine sahip, ED'si olan ve olmayan hasta gruplarında, önceki çalışmalara benzer şekilde ABV'yi ED grubunda anlamlı olarak daha az sap-



tadık. Bunun yanında, mikrovasküler fonksiyonlarında bozulduğunu fakat ED'si olan ve olmayan hasta grupları arasında anlamlı fark olmadığını saptadık. Böylece vaskülojenik ED'de hastanın sahip olduğu kardiyovasküler riskler nedeniyle mikrovasküler fonksiyonların bozulduğu ve kardiyovasküler olay riskinin artmış olduğu söylenebilir. Fakat mikrovasküler fonksiyonlardan ziyade, ABV ile ölçülen NO aktivitesinin ED patogenezinde önemli yer tuttuğu ifade edilebilir. Bu hasta grubunda, ED'nin kardiyovasküler hastalıklar için bir gösterge olduğu ifade edilebilir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Penil Doppler USG, kavenozografi, kavernozeometri ya da girişimsel farmakolojik testler gibi ileri vasküler de-

ğerlendirmeler yapılmamıştır. Hasta sayıları sınırlı kalmıştır, özellikle alt gruplarda parametrik istatistiksel analiz yapılabilmesi ve bu sorunların açıklanabilmesi için yeterli hasta sayısına ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak; makrovasküler fonksiyonun bir ölçümü olan akıma bağlı (endotel bağımlı) vazodilatasyon, vaskülojenik erektil disfonksiyonu olanlarda benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip erektil disfonksiyonu olmayanlara göre, ciddi derecede bozulmaktadır. İki grup arasında NBV, hiperemik hız ve KİMK ölçümleri açısından fark izlenmemiştir. Fakat kardiyovasküler risk faktörlerine sahip ED hastalarının mikrovasküler fonksiyonlarının bozulduğu ve kardiyovasküler olay risklerinin yüksek olabileceği sonucuna varılabilir.

## Kaynaklar

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
2. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999;43:658-65.
3. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363-8.
4. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
5. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2006;18:55-60.
6. Yavuzgil O, Altay B, Zoghi M, et al. Endothelial function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Cardiol* 2005;103:19-26.
7. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1503-6.
8. Bocchio M, Scarpelli P, Necozone S, et al. Intima-media thickening of common carotid arteries is a risk factor for severe erectile dysfunction in men with vascular risk factors but no clinical evidence of atherosclerosis. *J Urol* 2005;173:526-9.
9. Anderson, TJ, Charbonneau, F, Title LM, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation* 2011;123:163-9
10. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30.
11. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano III N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226-44.
12. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int* 2001;87:838-45.
13. Kim SW, Paick J, Park DW, et al. Potential predictors of asymptomatic ischemic heart disease in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Urology* 2001;58:441-5.
14. Mary C. Corretti, Todd J. Anderson, et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
15. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep* 1966;19:3-11.
16. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
17. Kaiser DR, Billups K, Mason C, et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and independent vasodilatation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:179-84.
18. Gerber RE, Vita JA, Ganz P, et al. Association of peripheral microvascular dysfunction and erectile dysfunction. *J Urol* 2015;193:612-7.
19. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, et al. Post-ischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1996;270:1435-40.
20. Ducharme A, Dupuis J, McNicoll S, et al: Comparison of nitroglycerin lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilatation in nor-

mal subjects. Am J Cardiol 1999;84:952-4.

21. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997;146:483-94.
  22. Crouse III JR, Craven TE, Hagaman AP, et al. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. Circulation 1995;92:1141-7.
  23. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2007;115:459-67.
  24. Caretta N, Palego P, Ferlin A, et al. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. Eur Urol 2005;48:326-31.
-