



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA EREKTİL DİSFONKSİYON VE HİPERHOMOSİSTEİNEMİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emrah SARI

Antalya, 2016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA EREKTİL DİSFONKSİYON VE HİPERHOMOSİSTEİNEMİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emrah SARI

Tez Danışmanı: Prof. Dr Mustafa Faruk USTA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŐEKKÖR

Öncelikle tez sürece birlihte başladığımız Prof. Dr. Hüseyin Metin SEVÜK hocam başta olmak üzere, tezimin devamında ve sonuçlanmasıda, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çok değerli katkılarda bulunan tez hocam Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA' ya ve diğer hocalarıma,

Burada bulunduğum sürece birlihte, kısa veya uzun süreli çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarımla ve tez jürimde de bulunan Yrd. Doç. Dr. Tümay İPEKÇİ' ye,

Tezimin oluşumunda yardımlarını esirgemeyen, hemodiyaliz ünitesi personeline,

Biyoistatistik bölümü öğretim üyesi Mehmet YARDIMSEVER hocama, bana ayırmış olduğu vakitten ve tezime yapmış olduğu katkılardan dolayı teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	<u>Sayfa</u> v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Penis	3
2.1.1. Penisin fonksiyonel anatomisi	3
2.1.1.1. Penis derisi	4
2.1.1.2. Yüzeyel tabaka	4
2.1.1.3. Tela subfasialis	4
2.1.1.4. Buck fasyası	4
2.1.1.5. Tunika albuginea	4
2.1.2. Penisin kan dolaşımı	5
2.1.2.1. Arteriyel dolaşım	5
2.1.2.1.1. Dorsal arter	5
2.1.2.1.2. Kavernözal arter	6
2.1.2.1.3. Bulboüretal arter	6
2.1.2.2. Venöz dolaşım	6
2.1.3. Penisin innervasyonu	7
2.2. Penil Ereksiyon Fizyolojisi	7
2.2.1. Ereksiyonu ve penil relaksasyonu yöneten mekanizmalar	9
2.3. Flasksitite ve Detümesans	12
2.4. Erektıl Disfonksiyon	14
2.5. Erektıl Disfonksiyonun Sınıflaması	16
2.5.1. Organik ED	16
2.5.2. Psikojenik ED	16
2.5.2.1. Vaskülojenik ED	17
2.5.2.2. Endokrinolojik kökenli erektıl disfonksiyon	18
2.6. Erektıl Disfonksiyon İle İlişkili Risk Faktörleri	19
2.6.1. Diyabetes mellitus	19
2.6.2. Sigara	20
2.6.3. Obezite	20

2.7. Kronik Renal Yetmezlik ve ED	21
2.7.1. KBH hastalarında ED prevalansı	21
2.7.2. KBH olan hastalarda ED'nin olası nedenleri	21
2.7.2.1. Hormonal anormallikler	21
2.7.2.2. Endotelyal disfonksiyon	22
2.7.2.3. Otonom sinir sisteminde dengesizlik	23
2.7.2.4. Anemi ve eritropoietin eksikliği	23
2.7.2.5. D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizm	24
2.8. ED Değerlendirme Yöntemleri	25
2.9. Vaskülojenik ED'de Endotelyal Disfonksiyon	26
2.9.1. KVS hastalığı için bir belirteç olarak ED	29
2.10. Homosistein	30
2.10.1. Homosistein metabolizması	31
2.11. Hiperhomosisteinemi	33
2.12. Homosistein ve Endotelyal Disfonksiyon	35
2.13. Homosistein ve KBY	40
3. MATERYAL ve METOD	43
3.1. Materyal	43
3.1.1. Hasta ve kontrol grubu	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	50
6. ÖZET	55
7. ABSTRACT	56
8. KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACh	Asetilkolin
ADMA	Asimetrik Dimetilarjinin
ADP	Adenozin Difosfat
Ang-II	Anjiotensin-2
BH4	Tetrahidrobiyopterin
BHMT	Betain Homosistein Metil Transferaz
CAT	Katalaz
CBS (SBS)	Sistation- β sentaz
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CH₂THF	5,10,-Metilen Tetrahidrofolat
CH₃THF	5-Metil Tetra Hidrofolat
DDAH	Dimetilarjinin Dimetiilamin Hidrolaz
DM	Diyabetes Melitus
ED	Eretil Disfonksiyon
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
ET-1	Endotelin-1
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
Hcy	Homosistein
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HHcy	Hiperhomosisteinemi
HT	Hipertansiyon
IIEF	Uluslararası Cinsel Aktivite Değerlendirme Formu
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler Hastalık

LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MLCK	Miyozin Hafif Zincir Kinaz
MS	Metiyonin Sentaz
MTHFR	Metilen Tetra Hidrofolat Redüktaz
NANK	Non-adrenerjik Non-kolinerjik
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	Nitrik Oksit
OH[•]	Hidroksil Radikali
ONOO⁻	Peroksinitrit
O₂^{•-}	Süperoksit Radikali
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SAM	S-Adenozil Metiyonin
SAH	S-Adenozil Homosistein
TXA₂	Tromboksan a ₂

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Eretil disfonksyon sınıflaması	16
2.2. Ilef-5 Formu	26
2.3. Homosistein düzeylerini etkileyen ve hiperhomosisteinemiye neden olan faktörler	33
2.4. Renal hastalıklarda homosistein yüksekliğinin olası mekanizmaları	41
4.1. Katılımcıların demografik ve laboratuvar sonuçları	45
4.2. Gruplandırma sonucu Kruskal Wallis test değerlendirmesi	46
4.3. Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırması	46
4.4. 6 grup sonrası değerlendirme	47
4.5. HD(-) ED(+) ve HD(+) ED(+) gruplarının karşılaştırılması	47
4.6. HD(-) ED(-) ve HD(+) ED(-) gruplarının karşılaştırılması	48
4.7. KBY ve KBY olmayan grubun Hcy karşılaştırılması	48
4.8. KBY ve KBY olmayan grubun Hcy karşılaştırılması	48
4.9. Hcy, yaş ve sigara açıklayıcı değişken karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Penisi oluşturan anatomik yapılar	3
2.2. Penisin arteryel beslenmesi	5
2.3. Penisin nöral inervasyonu ve vasküler yapısı	6
2.4. Penis anatomisi	8
2.5. Penis düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması	11
2.6. Penis düz kası kasılmasının moleküler mekanizması	14
2.7. Oksidatif stress ve erektil disfonksiyon ilişkisi	28
2.8. Homosistein metabolizması	31
2.9. HHcy'nin indüklediği muhtemel endotelyal disfonksiyon mekanizmaları	36
2.10. ADMA metabolizması	39
4.1. Sigara içmeyen grupta Hcy değerleri ve ED arasında ilişki	49

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında erektil disfonksiyon (ED) sık görülen bir yakınmadır. Üremi, psikojenik faktörler, nöroendokrinolojik düzensizlikler ve ateroskleroz KBY olgularındaki ED'nin olası nedenleri arasında gösterilmektedir.

KBY hastalarında serum homosistein düzeylerinde yükselme olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları hastaların %85-100'ünde hiperhomosisteineminin mevcut olduğu ve serum homosistein düzeyinin 2-3 kat arttığını ortaya koymuştur.

Homosistein; kardiyovasküler, serobrovasküler ve periferik vasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hiperhomosisteinemi (HHcy) vasküler dokuda bozulmuş Nitrik Oksit (NO) aracılı relaksasyon ile ilişkilidir. Penil ereksiyon fizyolojisinde endotelden salınan NO aracılı kavernozaal düz kas relaksasyonu primer rol oynamaktadır. Bu nedenle HHcy'nin vaskülojenik ED için bir risk faktörü olabileceği düşünülebilir.

HHcy ile ED arasındaki ilişkiyi gösteren in vivo ve in vitro çalışmalar bulunmakla birlikte, literatürde KBY'li hastalarda erektil disfonksiyon ve hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda koroner arter hastalığında bağımsız risk faktörü olan HHcy'nin; ED'li KBY hastalarında da bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülerek, aradaki olası ilişkinin varlığı araştırılmıştır

Bu ilişkiyi ortaya koyabilmek adına ED'si olan ve olmayan hemodiyaliz programındaki non-diyabetik KBY hastaları ile nondiyabetik, KBY'si olmayan ancak ED'si olan ve normal sağlıklı kişilerden oluşan kontrol gruplarının erektil fonksiyonları ile serum homosistein düzeylerini objektif veriler ışığında incelemeyi hedefledik.

Çalışmaya dahil edilecek hastalar prospektif bir yaklaşımla 4 gruba ayrılmıştır;

1. Grup: Nondiyabetik KBY'li ve HD programında olan ED grubu,
2. Grup: Nondiyabetik KBY'li ve HD programında olan ancak ED'si olmayan grup,

3. Grup: Nondiyabetik, KBY'si olmayan ancak ED'si olan grup,
4. Grup: Kontrol grubu (Normal sağlıklı erişkinler).

Çalışmaya dahil edilen hastaların erektil fonksiyonu, kısaltılmış Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) ile değerlendirilmiştir. Tüm olguların serum BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, serum testosteron, tiroid fonksiyon testleri ve homosistein düzeylerine ölçülmüş ya da son 3 ay içerisinde mevcut olan sonuçlar değerlendirilmiştir. Hiperlipidemi, diyabet, tiroid fonksiyon bozuklukları olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların detaylı tıbbi ve cinsel öyküsü alınarak demografik bilgileri, diyaliz programı, diyaliz süresi, aldığı ilaçlar ve ek sistemik hastalıkları kaydedilmiştir. Fizik muayenede genel ürolojik muayeneye ek olarak kan basıncı ölçülmüş, hastaların boy ve kiloları kayıt edilmiştir. Özgeçmişinde diyabet ve geçirilmiş pelvik cerrahi öyküsü olan hastalar, karaciğer fonksiyon testlerinde enzim yüksekliği saptanan ve testosteron düşüklüğüne bağlı hipogonadizm olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

KBY'li hastalarda erektil disfonksiyon çok sık görülen ve yaşam kalitesini bozan bir patolojidir. Bu olgularda primer fizyopatolojinin endotel disfonksiyon olduğu kabul edilmekle birlikte; multifaktöriyel bir ortamın bu fizyopatolojiye neden olduğu bildirilmektedir.

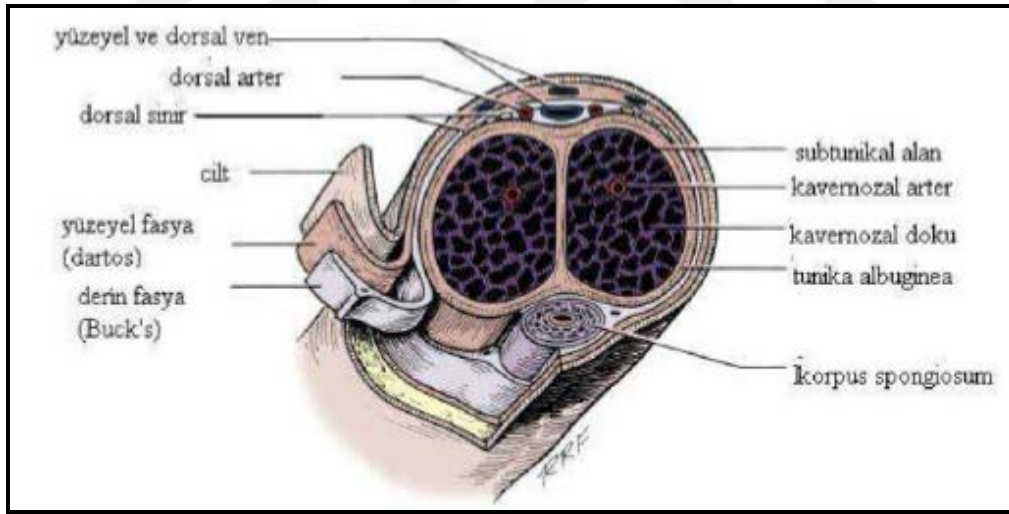
Çalışmamızda NO aracılı düz kas relaksasyonunu bozan ve KBY'de seviyesinin arttığı bilinen homosistein düzeylerinin erektil fonksiyona olan etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Penis

2.1.1. Penisin fonksiyonel anatomisi

Penis, bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşan erektile bir organdır. Spongioz cisim, distalde glansı ve proksimalde bulbusu oluşturur. Kavernöz cisimler, distalde birbirine birleşik, proksimalde birbirinden ayrılarak iki krus halinde simfizis pubisin tuberositas iskisine yapışan bir çift süngerimsi silindirik boru şeklindedir. Ligamentum suspensarium, penisin simfizis pubise tutunmasını ve ilişki sırasında penisin dorsalinin sabitlenmesini sağlar. Kruslar, ventralde iskiokavernöz kaslarla sarılıdır. Her bir korpus, elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin, içte sirküler dışta longitudinal liflerden oluşan tunika albuginea ile örtülüdür (1, 2).



Şekil 2.1. Penisi oluşturan anatomik yapılar (From Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994; 13: 10-23).

Penisin tabakaları (Şekil 2.1);

- Penis derisi
- Yüzeyel tabaka
- Tela subfacialis
- Buck fasyası

e) Tunica albuginea

2.1.1.1. Penis derisi

Hareketli ve ereksiyona adapte olabilecek esnekliğe sahiptir. Derinin ince olması ve cilt altı yağ dokusunun bulunmaması, penis derisinin vücuda göre renginin daha koyu olmasına sebep olmaktadır (3, 4).

2.1.1.2. Yüzeyel tabaka

Yüzeyel penil arter ve venleri içinde bulunduran, kasık ve perinedeki yüzeyel fasyanın membranöz tabakasının devamıdır. Gevşek ve areolar yapıda olan Colles fasyası ile birlikte glansın altından başlayıp skrotumu da sararak ürogenital diyafragma kadar uzanır ve karın ön duvarında Scarpa fasyası olarak devam eder (3, 4).

2.1.1.3. Tela subfasialis

Kavernözal arter, ven ve sinirin ekstrakorporal kısmını çevreleyen Dartos ve Colles fasyalarının altında penis bazalinde belirginleşen ince bir dokudur (3, 4).

2.1.1.4. Buck fasyası

Altından derin dorsal arter, ven ve sinirleri geçer. Her iki kavernöz cismi ve spongiöz cismi saran, ereksiyonda sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak rijiditeye katkıda bulunan fibröz bir kılıftır (3, 5).

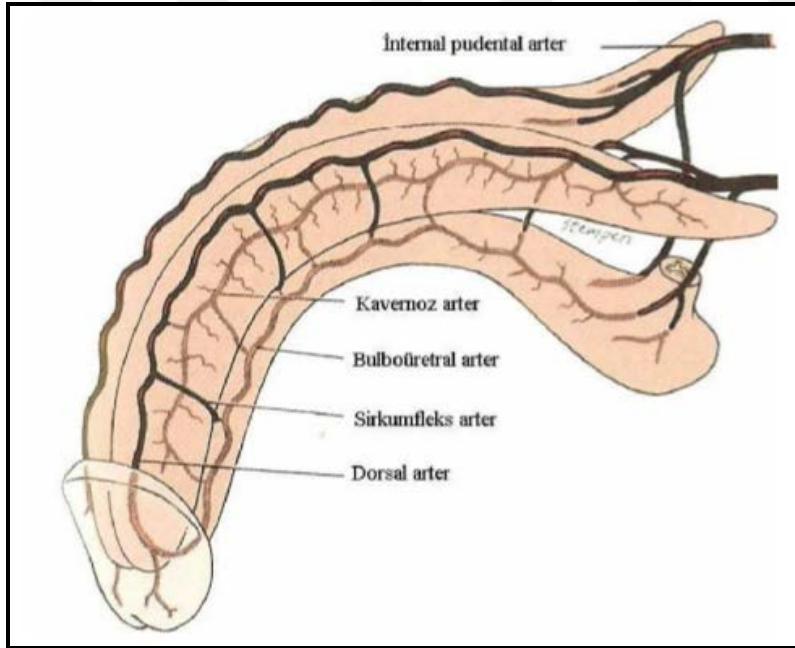
2.1.1.5. Tunika albuginea

Penise yüksek derecede esneklik, sertlik ve doku desteği sağlayan, kavernöz cisim ve spongiöz cisimleri ayrı ayrı çevreleyen, içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki tabakadan oluşan penisin en derin katmanıdır. Tunica albuginea, ereksiyonda ancak kollajen liflerin izin verdiği ölçüde genişler ve kendisini delip geçen emisser venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller (3, 6).

2.1.2. Penisin kan akımı

2.1.2.1. Arteriyel dolaşım

Penisin arteriyel kan akımı, internal iliak arterden çıkan internal pudental arter ile sağlanır (7, 8). Bununla birlikte eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden de aksesuar arterler gelebilmektedir (9). İnternal pudental arter, ürogenital diyafragmaı geçtikten sonra, Alcock kanalında perineal dalını verir ve penil arter adını alır. Penil arter, kısa bir seyir gösterdikten sonra bulboüretral, kavernözal ve dorsal olmak üzere üç adet uç dala ayrılmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Penisin arteriyel beslenmesi (Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Campbell-Walls Urology).

2.1.2.1.1. Dorsal arter

Penise girdikten sonra Buck fasyasının hemen altında distale doğru ilerler ve ereksiyon esnasında glans penisin dolgunlaşmasına yol açar. Glansa doğru ilerlerken spongiöz yapıya ve üretraya sirkumfleks dallarını verir. Penil fasyalar ve cilt, kısmen dorsal arter kısmen de eksternal pudental arter tarafından beslenmektedir (3, 7, 9).

2.1.2.1.2. Kavernözal arter

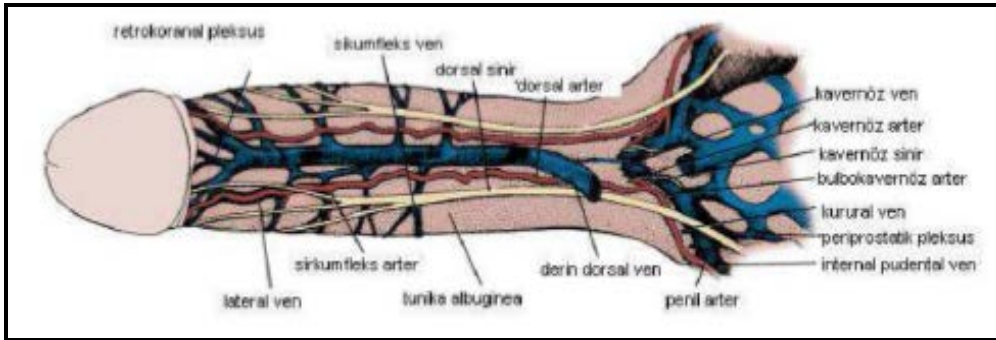
Ereksiyondan sorumlu ana arterdir. Tunica albugineayı delerek, kavernöz ven ve sinirlerle beraber, krusların ikiye ayrıldığı yerden korpus kavernoza girer ve helisin arterler olarak adlandırılan çok sayıda kıvrıntılı, kas yapısı içeren, 150-300 mikron çaplı uç dallara ayrılır. Helisin arterler, doğrudan kavernöz alana açılır ve rezistans arterler olarak görev yaparlar (3, 7, 9).

2.1.2.1.3. Bulboüretal arter

Üretranın her iki yanında korpus spongiosumu posterolateralden delerek girer ve korpus spongiosum içinde longitudinal olarak uzanırlar. Trasesi boyunca korpus spongiosum, üretal doku, glans penis, cowper bezi ve proksimal üretal bulbusu besler (3, 7, 9).

2.1.2.2. Venöz dolaşım

Penis; derin, orta ve yüzeysel sistemlerden oluşan zengin bir venöz drenaja sahiptir (10). Korpus kavernözünün periferik sinüzoidal boşlukları, tunika albuginea altında, venöz pleksusları oluşturmak üzere toplanan küçük venüller tarafından drene olur. Bu subtunikal pleksusların bir kısmı birleşir ve tunika albuginea boyunca ilerleyen kısa emisser venlere drene olur (11). Distalde emisser venler yoluyla drene olan kan; lateralde sirkümfleks venlere, dorsalde dorsal venlere ve ventralde ise üretal venlere drene olur. Bu venlerin çoğu, derin dorsal veni oluşturarak Santorini'nin vezikoprostatik pleksusuna ve internal pudental vene açılır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Penisin nöral invazyonu ve vasküler yapısı (From Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy).

2.1.3. Penisin innervasyonu

Penis, otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duyusal ve motor) sinirlerle innerve olmaktadır. Parasempatik pregangliyonik sinirler, 2. ve 4. sakral vertebradan çıkarak pelvik ve hipogastrik pleksusa yayılır. Bu pleksus, pregangliyonik ve postgangliyonik liflerin penise doğru iletilmesini sağlamaktadır. Kavernöz sinirin çıkış noktası ise pelvik pleksustur. Prostat kapsülüne kadar pelvik fasya boyunca ilerler ve prostatın postero-lateraline uzanır. Kavernöz sinir dalları membranöz üretranın distalinde süngersi cismin tunika albugineasını penetre eder ve pudental arter ve kavernözal venler boyunca kavernöz cisimlerin kururasına girer. Ayrıca iki adet dalı penisin distal kısımlarını uyarmak üzere dorsal sinire doğru yayılır (Şekil 2.3).

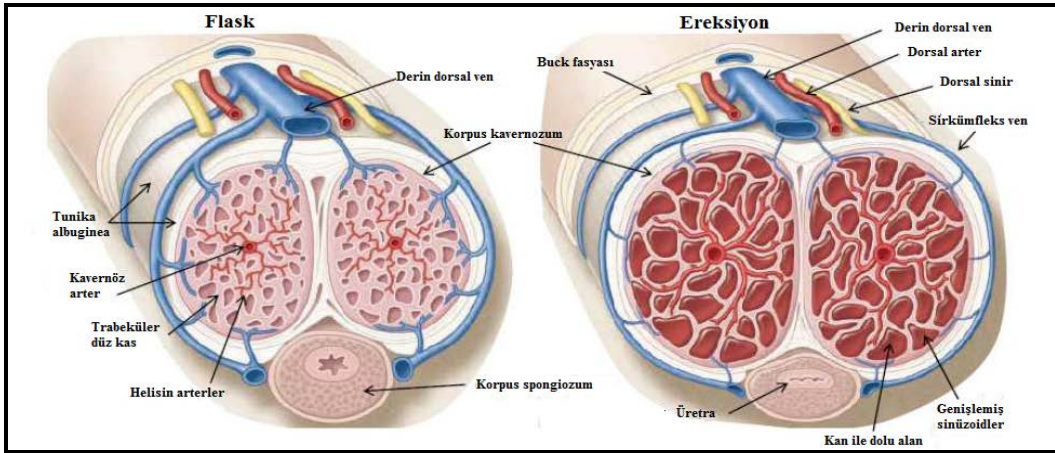
Sempatik pregangliyonik lifler, 9. torasik ve 4. lomber vertebraların pregangliyonik nöronlarından köken almaktadır. Bu nöronlar, spinal kord seviyesinde sempatik zincir nöronları ile devam ederek süperior hipogastrik pleksusa yayılır. Bu pleksus, sağ ve sol hipogastrik sinirlere ayrılır ve bu uzantılardan biri daha sonra pelvik pleksus ile birleşir. Penis, glans ve diğer perineal ve inguinal alanlardaki duyusal reseptörlerden köken alan uyarılar dorsal penil sinirlerle taşınmaktadır. Bu sinir, diğer pelvisin sinirlerini de bünyesinde toplayarak internal pudental siniri oluşturur ve 2. 3. ve 4. sakral vertebranın dorsal köküne çıkar. Sonuç olarak, dorsal penil ve diğer duysal sinirler sakral spinal korda pudental sinirle iletilmiş olur. 2. 3. ve 4. sakral vertebradan çıkan penisin motor innervasyonu, bulbokavernöz ve iskiyokavernöz kaslara sakral ve pudental sinirlerle iletilir. İskiokavernöz kas kontraksiyonu ile rijit ereksiyon safhasında kavernöz cisim baskılanarak sıkışırken, bulbokavernöz kas ise ritmik kontraksiyon ile ejakülasyon esnasında semenin atılmasını sağlamaktadır (8, 9).

2.2. Penil Ereksiyon Fizyolojisi

Penil ereksiyon (PE) süreci santral ve periferel yolaklar içerir. Penisin elongasyonu, taktıl, görsel, kokusal ya da hayali bir uyarının santral işlemlerden geçmesi ve integrasyonunun ardından gerçekleşmektedir. Seksüel uyarıların ardından, periferel dokulara gönderilmek üzere bazı sinyaller üretilir. Penise giden otonom sinir sistemi yolaklarının ve aynı zamanda perineal çizgili kaslara giden somatik yolakların spinal aktivitelerinin düzenlenmesi sonucu sertleşme sağlanır.

PE'nun hem santral hem de periferel regölasyonunda birçok nörotransmitter ve sistem görev almaktadır ve bunların detayları hala tam olarak bilinmemektedir. Spinal düzenlemede, tüm bilgilerin integrasyonunu yapan, genitallerden, spinal internöronlardan, sempatik, parasempatik ve somatik nükleuslardan oluşan bir ağ sorumludur. Periferde kavernöz düz kasın kasılma derecesini kontrol eden maddeler arasındaki denge, penisin fonksiyonel durumunu belirlemektedir. Penis içinde vasokonströktörler ile vasodilatatörler arasındaki dinamik denge durumu, penisin ereksiyon ya da flask konumunda olmasını belirler.(16)

PE derecesi kavernöz arteriyoller ve sinüslerdeki basınç değışikliğı ile belirlenir. Erektile mekanizmanın damarlanması çoğı vasküler yaktan farklıdır. Daha önce tanımlandığı gibi bu yapı düz kas hücreleri ve endotelial hücreler ile kaplı arteriyoller ve kan dolu sinüslerden oluşmaktadır (12). Yumuşak durumda bu dokuda tonik bir kasılma vardır ve beslenme amaçlı az bir miktar arteriyel akışa izin verilir. Kandaki parsiyel oksijen basıncı (PO_2) yaklaşık 35 mmHg'dır (13). Penil arterlerdeki dilatasyon, ereksiyonun ilk basamağıdır. Bunun sonucu olarak laküner alanda kan akışı ve basınç artar. Daha sonra sinüzoidlerin genişlemesiyle daha fazla kan geliş bloklanır. Aynı zamanda tunika albuginea ve periferel sinüzoidler arasındaki venöz alanın kompresyonu ile venöz çıkış azaltılır. Bu durum tunikanın tam kapasite ile gerilmesine ve venöz çıkışın minimuma inmesine sebep olur, bu sebeple intrakavernöz basınç yükselir ve yaklaşık 100 mmHg civarında korunur (14). Ereksiyon süreci genel olarak; sinüzoidal relaksasyon, arteriyel dilatasyon ve venöz kompresyonu içerir (15).



Şekil 2.4. Penis anatomisi. Adapted from Fazio and Brock, 2004. (17)

2.2.1. Ereksiyonu ve penil relaksasyonu yöneten mekanizmalar

Genel olarak normal bir erektil fonksiyonu gerçekleştiren mekanizmalar, yetişkinlerde seksüel davranışların sürdürülmesinden sorumlu nöronlar, çizgili perineal kaslar ve androjenler arasında iç bağlantılar içermektedir. Lokal olarak penil ereksiyon için kavernoöz düz kasların gevşemesi gerekmektedir. Parasempatik ve non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinirlerden salgılanan maddeler, vasküler ve kavernoöz gevşemeye yol açmakta, böylece kan akışı artmakta ve intrakavernoöz basınç artışı ile ereksiyon gerçekleşmektedir (Şekil 2.4). Bu süreçte birçok vazodilatatör yer alsa da, nitrik oksit (NO) sürecin temel vasodilatatörüdür. Peniste parasempatik sinirlerin uyarılması noradrenalin salınımı inhibe eder ve asetikolin (Ach) salınımını uyarır. Asetilkolin endotel hücrelerindeki muskarinik reseptörlerine bağlanarak eNOS aktivitesi ve dolayısı ile NO üretimini artırır (18, 19). İnsan kavernoöz düz kasında ve çevresindeki penil arterlerde kolinerjik sinirlerin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca ultrastrüktürel inceleme ile aynı bölgede kolinerjik veziküller içeren terminallerin varlığı da tespit edilmiştir (20). İki dekat önce NANK sinirlerden salgılanan NO'nun 3', 5'-siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini artırdığı ve böylece kavernoöz düz kası gevşettiği düşünülmekteydi (7, 21). Günümüzde ise NO'nun erektil fonksiyonda kritik bir rol oynadığı çok iyi bilinmektedir.

NO L-arjinin aminoasitinden NOS'un enzimatik işlevi sonucu üretilir (22). NOS'un üç temel izoformu vardır: nöronal NOS (nNOS), indüklenebilir (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS). nNOS ve eNOS penil dokulardaki NOS aktivitesinden sorumlu aktif NOS enzimleri olsa da, her üç izoform da peniste tespit edilmiştir. NOS kalsiyumun hücreye girişi ve enzim ile ilişkili kalmodüline bağlanması ile aktive olur (23).

Kavernoöz düz kası gevşetmek için iki intraselüler mekanizmanın olduğu gösterilmiş olup; bunlar guanilat siklaz (GS)/cGMP ve adenilat siklaz/cAMP yolağı'dır (Şekil 2.5).

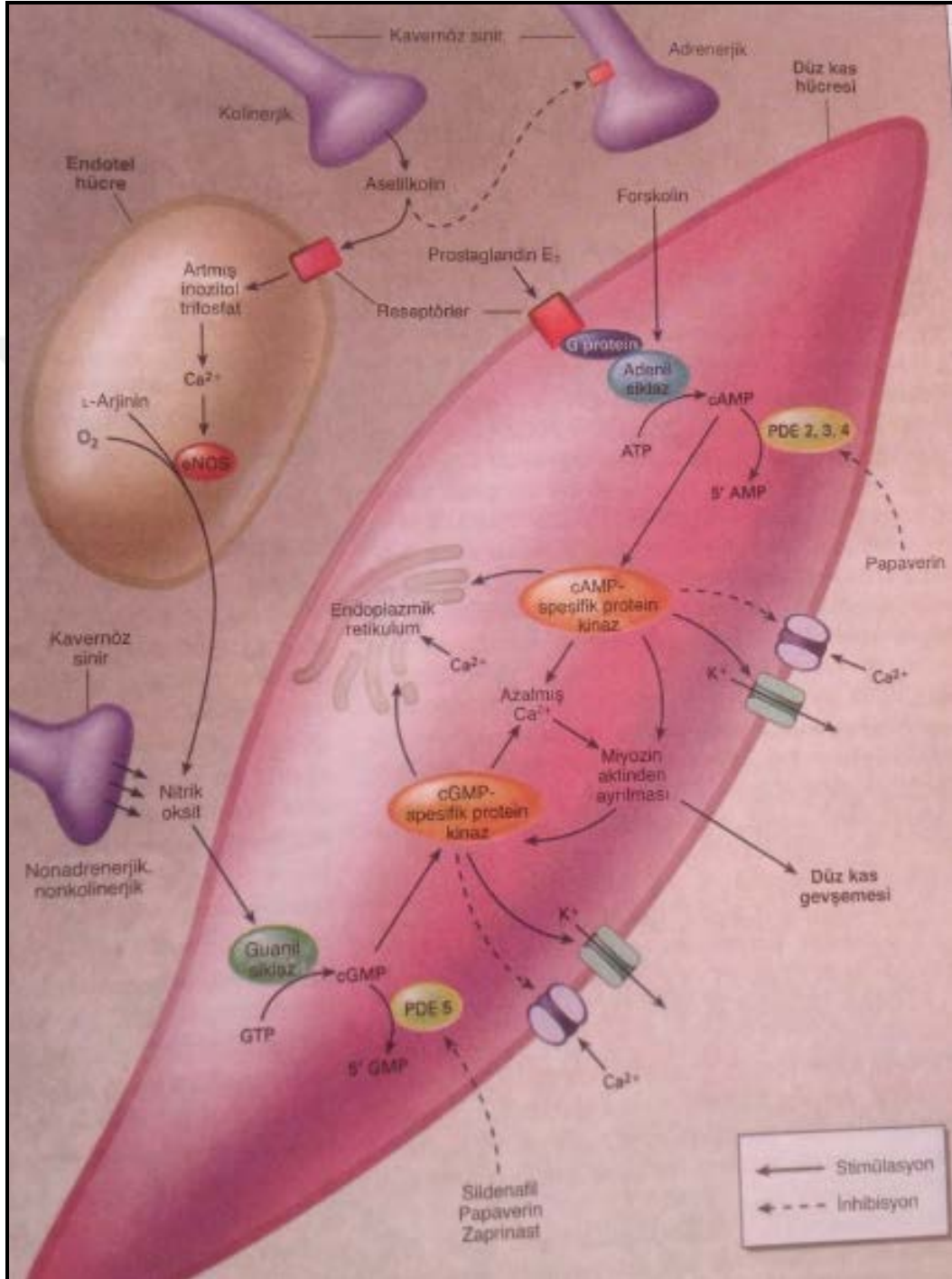
NO GS/cGMP sinyal yolağı ile ilişkilidir ve bu yolak NO/cGMP yolağı olarak adlandırılır. Salınımının ardından NO korpus kavernozumdaki komşu düz kas hücrelerine diffüze olarak çözünebilir guanilil siklaza (GC) bağlanır. GC ise

guanozin trifosfatın (GTP) cGMP'ye dönüşümünü katalizler. Bu siklik nükleotid daha sonra cGMP-bağımlı protein kinaz I (cGKI) olarak bilinen protein kinaz G'yi aktive eder ki bu da çeşitli mekanizmalar ile sitozolik Ca_2^{+} seviyesini azaltır. cGMP aynı zamanda penil relaksasyonda çok önemli bir adım olan Rho-kinaz yolağı aktivasyonunu, RhoA migrasyonunu bloklayarak baskılar. Sitozolik Ca_2^{+} konsantrasyonundaki azalma vasküler ve kavernozaal düz kas hücrelerinin gevşemesine, arteriyal damarların dilatasyonuna, korpora kavernozaaya kan akışının artışına ve penil ereksiyona sebep olur (Şekil 2.3).

Prostaglandin E1 (PGE1) gibi maddeler G protein bağımlı reseptörlere bağlanarak, AMP - cAMP dönüşümünü katalizleyen adenilat siklaz enzimini aktive ederek penil relaksasyona katkı sağlar. Adenilat siklaz protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder ki bu durum da intraselüler Ca_2^{+} miktarını azaltır. PGE1'in tek başına ya da kombinasyon şeklinde intrakavernözal enjeksiyonu, günümüzde ED'un ikinci basamak tedavisini oluşturmaktadır (24). cGMP ve cAMP gibi ikincil haberciler protein kinazları aktive ederek (sırasıyla PKG ve PKA), bazı proteinlerin ve iyon kanallarının fosforilasyonuna sebep olur. Bu durum da potasyum kanallarının açılmasına ve hiperpolarizasyona, intraselüler Ca_2^{+} 'un endoplazmik retikulum tarafından sekestrasyonuna, voltaj bağımlı Ca_2^{+} kanallarının inhibisyonuna ve hücreye Ca_2^{+} girişinin bloklanmasına yol açar (25). cGMP ve cAMP seviyeleri, bu sinyal moleküllerini sırasıyla 5'GMP ve 5'AMP'ye dönüştüren fosfodiesteraz (PDE) enzimleri tarafından modüle edilir (Şekil 2.5). Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) NO/cGM sinyal iletim yolağında anahtar bir enzimdir ve düz kas hücrelerinin gevşemesini önlemek ve erektile sürecin dizginlenmesinde rol alır (18). Temel olarak korpus kavernozaum'de eksprese edilen PDE-5, cGMP'nin inaktif metaboliti olan 5'GMP'ye hidrolizini katalizler. Günümüzde PDE5 inhibitörleri ED tedavisinin birinci basamağı olan tedavi modaliteleridir (26).

Erektile fonksiyonun sürdürülmesinde görevli olduğu gösterilen bir diğer mekanizma, fosfotidilinozitol 3-kinaz (PI3-kinaz) yolağıdır ve bu yolak serin/treonin protein kinaz Akt'yi (PKB olarak da bilinir) aktive eder. Bu eNOS'un direkt fosforilasyonuna yol açarak, enzimin kalsiyum ihtiyacını azaltır ve NO üretimini artırır. nNOS'un hızlı ve kısa aktivasyonunun erektile süreci

başlattığı öne sürülmüştür. Öte yandan PI3-kinaz/Akt-bağımlı fosforilasyon, eNOS'un artmış kan akımı ve endotelial gerilme stresi ile aktivasyonu, NO üretiminin sürekliliğine ve maksimal ereksiyona yol açar (27).



Şekil 2.5. Penis düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması. Düz kasın gevşemesini sağlayan ikincil ulaklar olan cAMP ve cGMP, kendi protein kinazlarını aktive ederek, endoplazmik retikulumdan hücre içine kalsiyum salınımı, kalsiyum kanallarının kapanması, potasyum kanallarının açılmasını

sağlayan proteinlerin fosforillenmesine neden olurlar. Hücre içi kalsiyumun azalması ile penil düz kas gevşer (Dean ve Lue 2005).



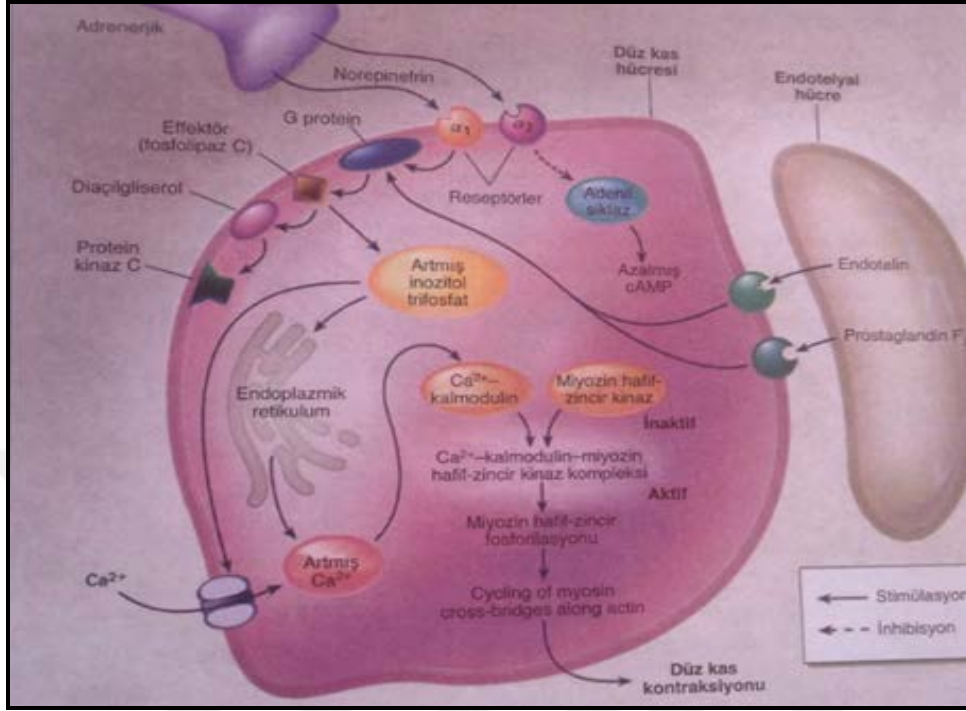
2.3. Flasksite ve Detümesans

Özellikle kavernöz arterlerin etrafında olmak üzere penis adrenerjik innervasyon açısından oldukça zengindir ve sempatik sinir sisteminin bir nörotransmitteri olan nörepinefrin peniste detümesansı kontrol eden primer ajan olarak kabul edilmektedir (8, 28). Ek olarak penis, endotelin sayesinde flask halde tutulur. Penis düz kasları endotelin-1'e (ET-1) yalnızca duyarlı değildir, aynı zamanda sentezini de gerçekleştirir (29). Erektile dokudaki ET-1 aracılı vazokonstriksiyon temel olarak ETA reseptörü ile kontrol ediliyor gibi gözükmektedir. Peniste ET-1/ETA reseptör aracılı biyolojik etkiler arasında inozitol trifosfat (IP3)/kalsiyum ve RhoA/Rho-kinaz sinyal yollarının aktivasyonu vardır (30). Öte yandan insan korpus kavernoza düz kas membranında hem ETA, hem de ETB reseptörleri tespit edilmiştir ve her iki reseptörün de fonksiyonel olduğu göz ardı edilemez (28). Korpus kavernozaındaki ETB reseptörlerinin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Bu reseptörün aktivasyonunun; muhtemelen penil vasküler tonusta NO aracılı azalma yaptığı bilinmektedir (31).

Uyarıcı bir etkenin yokluğunda membran reseptörlerine ligandın bağlanması ile aktive olan G proteini bazı intraselüler mekanizmalar üzerinden kavernöz arteriyoller ve sinüsleri kasarak, penisi non-erektile durumda tutar. G proteininin aktivasyonunun ardından arteriyol ve sinüslerin kasılmasında iki sinyal yolağı rol oynar; bu yollar iyi bilinen Ca_2^+ bağımlı yolağı (fosfolipaz C) ve daha yakın zamanda tespit edilmiş Ca_2^+ sensitizasyon olarak bilinen RhoA/Rho-kinaz yolağıdır. Rho-kinaz yolağı düz kas kasılması sürecine intrinsik olarak dahil olur. Düz kasta Ca_2^+ sensitizasyonu, miyozin hafif zincir kinaz (MLCK)/MLCP oranını yansıtır ve kasılma ya da gevşeme ile sonuçlanır. G-proteini aracılı reseptörlerin endotelin, anjiyotensin II ve noradrenalin gibi agonistler ile aktive olması, küçük monomerik GTPaz RhoA üzerindeki GDP'nin GTP ile değişmesine sebep olur. Bu olay RhoA'yı aktive eder ve guanin nükleotit değişim faktörleri tarafından katalize edilir. Bunun sonucu RhoA, bağlayıcı faktörü olan Rho-guanin ayrışma inhibitöründen ayrılır. Bunun sonucunda RhoA sitozolden membrana geçer ve Rho-kinaz gibi bazı efektörlerin aktivasyonuna sebep olur. MLC fosfatazın regülatör alt ünitesinin Rho-kinaz ile fosforilasyonu, fosfataz aktivitesini inhibe

ederek, kontraktıl cevapta artış meydana gelir (32). MLCK ve RhoA/Rho-kinaz yolaklarının, miyozin hafif zincirinin Ca_2^+ duyarlılığının regülasyonunda önemli iki hücreseı hedef olduğu ve genelde paralel çalıştıkları kabul edilmektedir. RhoA/Rho-kinaz aktivitesi penisi non-erektıl durumda tutmak için gerekli temel komponenttir ve ED’da bu yolak aktivitesi artmıştır. Ayrıca RhoA/Rho-kinaz ve NO/siklikGMP yolakları ile sürdürülen kasılma/gevşeme arasındaki denge durumu da ED da bozulmaktadır (33, 34). Rho-kinaz antogonistlerinin, NO bağımsız bir şekilde penil ereksiyona sebep olması, bu prensibin potansiyel bir ED tedavisi olabileceğini göstermektedir (35, 36). Birçok çalışma NO’ın RhoA/Rho-kinaz aktivitesini inhibe ettiğini savunmaktadır (37, 38). Artmış RhoA/Rho-kinaz aktivitesi korpus kavernozumun anormal kasılmasına sebep olabilir ve bu durumun yalnızca ED değil, hipertansiyon ve diyabet gibi ED risk faktörü hastalıklarda da yer aldığı savunulmaktadır (39).

Uyarıcı etkenin yokluğunda penil vazokonstriksiyondaki başka bir mekanizma da fosfolipaz C (PLC) yolağıdır. Norepinefrin (NE), anjiyotensin II (Ang II), endotelin-1 (ET-1) ve diğer vazokonstriktör agonistlerin kendi reseptörlerine bağlanması ile PLC stimülasyonu meydana gelir. PLC fosfotidilinozitol 4,5-bifosfat (PIP2) molekülünü, IP3’e (inositol 1,4,5-trifosfat) ve DAG’a (1,2-diaçilgliserol) hidrolize eder. IP3 intraselüler depolardan Ca_2^+ salınımını stimüle etmek üzere, endoplazmik retikulumdaki spesifik reseptörlere (IP3R) bağlanır. DAG direkt olarak protein kinaz C’yi (PKC) uyarır ve o da iyon kanalları üzerinden Ca_2^+ ’un hücre içi akışına izin vererek kas tonusunu regüle eder. PKC aynı zamanda bazı substratların fosforilasyonu üzerinden kontraksiyonu destekler (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Penis düz kası kasılmasının moleküler mekanizması. Sempatik sinirlerden salınan norepinefrin ve endotelden salınan endotelin ve $\text{PGF}_{2\alpha}$, düz kas kasılması için gereken bir dizi yolun başlangıç basamağı olan hücre içi kalsiyumun artmasını sağlamak için, reseptörleri aktive ederler (Dean ve Lue 2005).

2.4. Erektile Disfonksiyon

Erektile disfonksiyon (ED), cinsel aktivite için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanması biçiminde tanımlanır (40, 41).

ED psikososyal sağlık üzerinde derin etkiler bırakmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (42, 43). Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize ve nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunica albugineanın koordine çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir psikonörovasküler olaydır (44). ED hakkında her geçen gün artan bilgi birikimi, tedavi talep eden hasta sayısı ile birlikte güvenilir, uygun ve iyi tolere edilebilen tedavi arayışlarını da arttırmaktadır (45).

ED tüm dünyada 100 milyondan fazla erkek ve seksüel partnerini etkileyen bir tıbbi sorundur (46).

Danimarka'da 51 yaş üzerindeki 431 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, deneklerin %40'ının çeşitli oranlarda cinsel problemleri olduğu halde, ancak %5'inin bu problemleri nedeniyle doktora başvurduğu saptanmıştır (47).

Dünyanın değişik bölgelerinde yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda ED prevalansına ilişkin çeşitli tahminler elde edilmiştir. Ancak bir çalışmanın sonuçlarını başka bir çalışmanın sonuçları ile karşılaştırmak kolay değildir. Üzerinde çalışılan popülasyonların boyutları ve özellikleri, kullanılan ED tanımları ve çalışmanın yapıldığı yıllar birbirinden farklıdır. Bu sınırlamalar göz önüne alınarak, ED prevalansı İngiltere'de %32, Fransa'da %42, Almanya'da %19, İtalya'da %48, Çin'de %50 ve ABD'nde %35-52 olarak belirlenmiştir (48-53).

ED prevalansına ilişkin en kapsamlı ve güvenilir verileri Feldman ve arkadaşları tarafından 1987 ile 1989 yılları arasında yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması sağlamıştır. Çalışma sonucunda, Boston-Massachusetts bölgesinde rastgele seçilen 11 şehir ve kasabada, yaşları 40-70 arasında değişen 1290 erkekte uygulanan bir anket sonucunda, ED prevalansı %52 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %9,6'sında ağır derecede ED; %25,2'sinde orta derecede ED; %17,2'sinde ise hafif derecede ED olduğu saptanmıştır (54).

Türkiye'de ED prevalansı ile ilgili en kapsamlı çalışma 2002 yılında Türk Androloji Derneği tarafından yayınlanmıştır (55). Çalışmaya rastgele seçilmiş 40 yaş üzeri 1982 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcılar anketle kendilerini hafif, orta ve ağır ED açısından değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada Türkiye'de yaşa göre düzeltilmiş genel ED prevalansı %69.2 (hafif %33.2, orta %27.5, ağır %8.5) olarak bildirilmiş ve yaşla birlikte ağır ED prevalansının arttığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada orta ve ağır derece ED prevalansının; Türkiye'nin doğusunda ikamet etmekle, işsizlik, diabetes mellitus, hipertansiyon, depresyon, prostat problemleri veya alt üriner sistem semptomları ile anlamlı derecede ilişkili olarak arttığı tespit edilmiştir (55).

2.5. Erektıl Disfonksiyonun Sınıflaması

Erektıl disfonksiyon için International Society of Impotence Research (Uluslararası İktidarsızlık Araştırmaları Derneği) tarafından önerilen bir sınıflandırma Tablo 2.1’de gösterilmiştir (56).

Tablo 2.1. Erektıl disfonksiyon sınıflaması.

Organik ED:
1. Vaskülojenik
a. Arteriojenik
b. Kavernozal
c. Mikst
2. Nörojenik
3. Anatomik
4. Endokrinolojik
Psikojenik ED:
1. Generalize tip
2. Durumsal tip

2.5.1. Organik ED

Damarsal, sinirsel, hormonal veya kavernozal anormallikler veya lezyonlara bağılıdır. ED bulunan erkeklerin ortalama %78’inde psikojenik faktörlerle birlikte veya tek başına organik faktörler mevcuttur (57).

2.5.2. Psikojenik ED

Fiziksel bir hasar olmadan erektıl mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağılıdır. Geçmişte ED şikayetleri ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunda, psikojenik faktörlerin ED nedeni olduğu düşünülmekteydi (58).

Ancak, tanısal yöntemlerin gelişmesiyle birlikte, hastaların yalnızca %10-30’unda psikojenik ED olduğu saptanmıştır (59).

Psikojenik ED, daha çok genç hastalarda görülmektedir. Etkilenen hastaların ancak %10’u 50 yaşın üzerindedir. Psikojenik ED nedenleri arasında: Performans anksiyetesi, cinsel başarısızlığa şartlanma, eşler arasında çekiciliğin

kaybı, eşler arasında iletişim bozukluğu ve yetersiz cinsel bilgilendirmeler sayılabilir (60, 61).

2.5.2.1. Vaskülojenik ED

2.5.1.1.a. Arteriyel kaynaklı erektil disfonksiyon

Aterosklerotik veya hipogastrik-kavernozal-helisin arteriyel sistemin travmatik tıkaçıcı arteryel hastalığı, sinüzoidal boşlukların perfüzyon basıncını ve arteriyel kan akımını azaltarak maksimum ereksiyona ulaşma süresini uzatabilir ve rijit ereksiyon süresini kısaltabilir. Arteriyel kaynaklı ED'li hastaların çoğunda, kısıtlı penil perfüzyon genel aterosklerotik sürecin bir bileşenidir. Michal ve Ruzbarsky isimli araştırmacılar, koroner arter hastalığı ve ED'nin insidanslarının ve başlama yaşlarının paralel olduğunu tespit etmişlerdir. Arteriyel yetmezlik ile ilişkili yaygın risk faktörleri; hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, diabetes mellitus, künt perineal veya pelvik travma ve pelvik ışınlamadır (62, 63).

Arteriyel yetmezliğe bağlı ED'de, psikojenik ED hastaları ile kıyaslandığında korpus kavernoza kanındaki oksijen oranında azalma vardır. Pudental arter lezyonları benzer yaş gruplarında kıyaslandığında; ED'li erkeklerde genel popülasyona göre daha yaygın olduğu görülmektedir. Bu nedenle ED jeneralize veya fokal arteriyel hastalığın bir belirtisi olabilir (64, 65).

2.5.1.1.b. Venöz kaynaklı erektil disfonksiyon

Yetersiz venöz oklüzyon vaskülojenik ED'nin en yaygın nedenlerinden biri olarak öne sürülmektedir (66).

Venooklüzif disfonksiyona neden olabilecek durumlar aşağıdaki gibidir:

1. Korpus kavernoza kanı boşaltan büyük venöz kanalların mevcudiyeti ya da gelişimi,
2. Dejeneratif değişiklikler (Peyronie hastalığı, yaşlılık, diabetes mellitus) veya tunika albugineanın travmatik yaralanmasına bağlı subtunikal ve emisser venlerin yetersiz kompresyonu (67),
3. Kavernozal düz kas ve endotelial yapının fibroelastik bileşenlerindeki yapısal değişikliklere bağlı venöz sızıntı,

4. Yetersiz trabeküler düz kas gevşemesine bağlı yetersiz sinüzoidal genişleme ve subtunikal venüllerin yetersiz kompresyonu (68),
5. Edinsel venöz şantlar (priapizmin operatif düzeltilmesi).

2.5.2.2. Endokrinolojik kökenli erektil disfonksiyon

Hipogonadizm ED'li popülasyonda seyrek karşılaşılan bir klinik antite değildir. Erkek üreme organlarının büyümesini ve sekonder seks karakterlerinin gelişimini etkileyen androjenlerin, libido ve cinsel davranışlar üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir (69). Literatürde, düşük serum testosteron düzeylerine sahip erkeklerin, testosteron seviyeleri normal olan erkeklerle göre anormal noktümal ereksiyon parametrelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, sınırda düşük testosteron düzeylerine sahip ED'li erkeklere uygulanan ekzojen testosteron tedavisinin potens üzerine çok az etkisi bulunmaktadır (70).

Androjenler erektil fizyolojide etkilerini ya doğrudan reseptörlerine bağlanarak ya da 5-alfa redüktaz enzimi yoluyla, testosteronun daha aktif şekli olan 5-alfa dihidrotestosterona dönüşerek gösterirler. Androjenler reseptörlerine bağlandıktan sonra eNOS, nNOS, gibi biyokimyasal bileşenler ve sinir fibrilleri, düz kas, bağ dokusu, yağ dokusu gibi yapısal bileşenler üzerinden veno-oklüzyona neden olmaktadır. Testosteronun yetersiz olduğu durumda bu bütünlüğün bozulması sonucunda venoklüzif disfonksiyona bağlı ereksiyon kaybı gelişebilmektedir.

Hayvan modellerinde androjen yoksunluğunun dorsal sinir yapısında ve endotelyal morfolojide bozulma, trabeküler düz kas içeriğinde azalma ve ekstrasellüler matrikste bir artış ile birlikte penil doku atrofisine yol açtığı görülmüştür. Bunun ötesinde androjen yoksunluğu; korpus kavernozumun subtunikal bölgesinde yağ içeren hücrelerin (adipozitler) birikmesi ile sonuçlanır. Bu adipozit birikimi sonucunda tunika albugineanın venöz kaçağı önleme mekanizmasında bozukluk gelişebileceği düşünülmektedir. Androjen eksikliği protein üretimini ile eNOS ve nNOS'un enzimatik aktivitelerini de ortadan kaldırır (71). Tüm bu anlatılanlarla ilişkili olarak, Shabsigh ve arkadaşları (72) kastrasyonunun rat korpus kavernozum düz kasında 3. günden itibaren apoptoz oluşturduğunu, testosteron verilmesinin ise bu süreci geriye çevirdiğini

belirtmiştir. Yine androjen deprivasyonunun korpus kavernozum düz kasları ve tunika albugineadaki elastik liflerin azalmasına ve kollajen artışına yol açtığı, dolaşan testosteron seviyesindeki azalmanın, intrakavernozal basıncı azalttığı ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5İ) verilmesinin basınç artışına yol açmadığı anlaşılmaktadır (73). Zhang ve ark. (74) da kastre edilmiş ratlarda tadalafil'in erektil fonksiyon üzerinde etkili olmadığını göstermişlerdir. Yassin ve Saad (75) ise bir olgunun değerlendirildiği ve literatürün gözden geçirildiği çalışmalarında, testosteron replasmanının korpus kavernozumda veno-okluzif disfonksiyonu düzelttiğini belirtmişlerdir.

Hipotalamus-hipofiz aksındaki herhangi bir fonksiyon bozukluğu hipogonadizm ile sonuçlanabilir. Hipogonadotropik hipogonadizm konjenital olabilir veya tümör ve yaralanma gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Hipergonadotropik hipogonadizm ise testis tümörü, yaralanması, torsiyonu veya ameliyatı, varikozel ve kabakulak orşiti gibi nedenlerle meydana gelebilir.

Hiperprolaktinemi, hipogonadotropik hipogonadizme neden olarak, hem üreme, hem de cinsel işlev bozukluğu ile sonuçlanır. Belirtileri libido kaybı, ED, galaktore, jinekomasti ve infertilite olabilir (76).

ED hem hipertiroidi hem de hipotiroidi kaynaklı olabilir. Hipertiroidi sıklıkla dolaşımdaki östrojen düzeylerinin artmasına bağlı olan azalmış libido ile ilişkilidir. Hipotiroidi ise düşük testosteron salgısı ve yüksek prolaktin düzeyleri ile ED'ye neden olabilmektedir (77).

2.6. Eretil Disfonksiyon İle İlişkili Risk Faktörleri

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için de bazı hazırlayıcı veya ED oluşmasını kolaylaştırıcı faktörler söz konusudur. Erkeklerin çoğunda ED ile ilişkili çok sayıda risk faktörü bulunabilir ve bunlardan biri veya birkaçı etkin olabilmektedir. Organik ED'nin prevalansını etkileyen faktörlerin çoğu kronik hastalıklar, cerrahi, travma, ilaç tedavileri, sigara ve alkol kullanımı ile ilgilidir. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve böbrek yetmezliğinde, ED riski artmaktadır. Tüm bu hastalıklar ve koşullar endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir.

2.6.1. Diabetes mellitus

Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda ED oranı %35-75 arasında bildirilmektedir (78, 79, 80). Etiyolojisi multi-faktöriyel olup (81, 82), başlıca vasküler, nörolojik ve farmakolojik faktörler ED oluşmasına neden olabilmektedir (83). ED'li hastalarda, ED olmayanlara göre periferik nöropati, mikroanjiopati ve arteriyel yetmezlik insidansı daha yüksektir (79, 80). Ek olarak, diyabetik hastalarda hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi ED'a sebep olabilecek birçok ko-morbid hastalık da daha sık görülmektedir (82).

Diyabetik erkek hastalarda ED'un patofizyolojisinde penil otonomik nöropatinin rolü olduğu birçok indirekt klinik gözlem ve laboratuvar çalışmasında gösterilmiştir. Diyabetik erkeklerde periferik nöropati varlığında sıklıkla ED da gözlenmektedir (79). DM + periferik nöropatisi olan erkeklerde, periferik nöropatisi olmayan diyabetli erkeklere göre ED insidansı önemli ölçüde yüksektir (82, 84). Bununla beraber, ED, otonomik nöropatinin en sık karşılaşılan belirtilerinden biridir. Yapılan prospektif çalışmalar, ED'un gelişiminde nöropatinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (79).

DM, kan şekerinin regülasyonuna ve süresine bağlı olarak artmış mikro ve makroanjiopati ile birliktedir. DM ve sigara içimi, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi major aterosklerotik risk faktörlerinin birlikteliği bulunabilmekte ve endotel fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilmektedir (85). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu, non-diyabetik bireylere göre daha sık ve de daha erken dönemde görülmektedir. Komplike olmamış diyabeti olan hastalarda, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda bile endotel bağımlı damar genişlemesinin tam olarak gerçekleşmediği gösterilmiştir (86).

2.6.2. Sigara

Sigara kullanımının vazokonstriksiyonu ve penil venöz kaçağı artırarak ED'ye yol açtığı bildirilmektedir (87). Sigara ve ED ilişkisinin araştırıldığı bir derlemede, sigara içmeyenlere göre sigara içen erkeklerde penil erektil

fonksiyonların daha kötü olduğu ve ED'nin 1.5 kat daha fazla saptandığı bildirilmiştir (88).

2.6.3. Obezite

Obezite ve ED ilişkisini gösteren birçok klinik çalışma bulunmaktadır. MAS çalışmasında, takipteki kilo kaybı ne olursa olsun başlangıçtaki obezite ile ED'nin ilişkili olduğu bildirilmiştir. ED riskinin vücut kitle indeksi (VKİ) 25-30 kg/m² olan hastalarda 1.5 kat, 30 kg/m²'nin üzerindeki hastalarda 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (89).

2.7. Kronik Renal Yetmezlik ve ED

2.7.1. KBH hastalarında ED prevalansı

Navaneethan ve ark. (90) kendi meta-analiz çalışmalarında KBH'li hastalarda ED'nin prevalansını ortalama %70 olarak bulmuşlardır. Ek olarak Mesquita ve ark. (91) KBH evre 3, 4 ve 5 olan bireylerdeki ED prevalansını sırasıyla; %72.3, %81.5 ve %85.7 olarak raporlamışlardır. Nassir diyaliz programına alınan bireylerdeki ED prevalansını %82.7 olarak bildirmiştir (92). Tüm bu sonuçlar, ED'un KBH olan hastalarda sıklıkla ortaya çıktığını göstermektedir.

2.7.2. KBH olan hastalarda ED'nin olası nedenleri

Bu alandaki çoğu çalışmalar diyaliz veya renal transplantasyon hastaları üzerinde yapılmıştır. KBH olup ED'u olan hastalarda diyaliz programına alınmadan öncesine dair ED'un etiyolojisi ve tedavisi hakkında çok az veri bulunmaktadır.

2.7.2.1. Hormonal anormallikler

KBY, bozulmuş spermatogenezis ile, bu durum da sıklıkla infertilite ile ilişkilidir (93). Ek olarak yapılan testler de endokrin disfonksiyonu ortaya koymaktadır. Bağlama kapasitesi ve seks hormon bağlayan globulin konsantrasyonu normal olmasına rağmen total ve serbest testosteron seviyeleri tipik olarak azalmıştır (94, 95, 96). KBY'li hastalarda serum LH seviyeleri yükselmektedir ve HCG'nin -LH benzeri etki yapan bileşik- akut uygulanmasına

testosteron sekresyon yanıtı zayıflamış izlenmektedir; bu durum testosteron üreten Leydig hücrelerinin LH'ye düşük hassasiyet gösterdiğini ve KBY'deki düşük testosteron seviyelerini ispat etmektedir (97). İlginç olarak üremik serumda, HCG infüzyonuna azalmış Leydig hücre yanıtını açıklamayı destekleyen LH reseptörünü bloke edebilen bir faktör in vitro olarak tespit edilmiştir. Bu bloke edici etkinlik GFR ile ters orantılı ilişkide olup renal transplantasyon sonrası serumda ortadan kalkmaktadır (98). Tüm bunların dışında KBY'li erkeklerde FSH sekresyonunun arttığı da rapor edilmiştir. Hipofiz bezinden FSH salgılanmasını, kıvrımlı seminifer tübüllerdeki Sertoli hücrelerince üretilen inhibin, negatif etki ile düzenlemektedir. Seminifer tübüllerdeki hasara bağlı inhibin üretimi supresyonu nedeniyle üremik hastalarda FSH konsantrasyonunda artış izlenmektedir (99).

Testosteron libidonun yanında, penisin normal morfoloji ve işlevinin idamesinde de gereklidir. Testosteron eksikliği kavernoöz cisimdeki düz kas kaybına ve bu yapıların yerini kollajen liflerinin almasına neden olmaktadır (100, 101). Sözü edilen süreç korporal venooklüzif disfonksiyon (CVOD) ile sonuçlanmaktadır. Ek olarak, nNOS ve PDE5 üretimi de olasılıkla testosteron tarafından regüle edilmektedir (100).

KBY'de serum prolaktin seviyelerinin yükseldiği de gözlenmektedir (102). Artmış prolaktin sekresyonunun yanı sıra katabolizmada rol oynayan böbrek fonksiyonlarının da bu tablonun oluşmasında rolü bulunmaktadır. Sekonder hiperparatiroidizm de KBY olan hastalarda artmış serum prolaktin sekresyonuyla ilişkili olabilir. B varsayımının nedeni sağlıklı erkeklerde PTH infüzyonunun prolaktin salınımını arttırdığı yönündeki bulgulardır (103). Ek olarak, çinko rezervlerinin deplesyonu da üremik hiperprolaktinemiye rol oynayabilir (104). Hiperprolaktinemi sonuç olarak ED'a sebep olabilen libido kaybını ve düşük serum testosteron seviyelerini indüklemektedir (105).

2.7.2.2. Endotelial disfonksiyon

KBY'nin KVH için risk faktörü olduğu bilinmektedir (106, 107). Endotelial disfonksiyon KVH için erken belirteçtir ve KBH olan hastalarda sıklıkla karşılaşıldığı bilinmektedir (108, 109). Ek olarak, endotelial disfonksiyon ED en

öneli nedeni olup, ED olgularında da endotelden NO üretimi azalmıştır. Tüm bunlardan dolayı KBH olan bireylerde ED'un sıklıkla görülmesi doğaldır. Ek olarak, KBH olan hastalarda HT, HPL ve DM gibi metabolik hastalıklardan da sıklıkla görülmektedir. Özellikle DM KBH için majör risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Endotelyal disfonksiyona sebep olan bu hastalıklar ED açısından da önemli ko-morbiditelerdir. Tüm bunlardan dolayı, eşlik eden metabolik hastalıkların yanı sıra KBH da yalnız başına endotelyal disfonksiyon indüksiyonuyla ED'a neden olan önemli ko-morbiditedir.

2.7.2.3. Otonom sinir sisteminde dengesizlik

Son dönem böbrek yetmezliğindeki otonom nöropati ED sebebi olabilir (110, 111). DM'nin yaygın komplikasyonlarından biri olarak bilinen otonom nöropati; ek olarak KBH olan olgularda da ED nedenlerinden biri olabilir.

2.7.2.4. Anemi ve eritropoietin eksikliği

EPO üremik hastalardaki aneminin tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok çalışma diyaliz hastalarının EPO tedavisinin erektil fonksiyonu iyileştirdiğini göstermekte (112, 113, 114) ve anemi ve/veya EPO eksikliğinin ED ile ilişki olduğunu göstermektedir. EPO'nun erektil işlevi nasıl koruduğu net değildir. Önceki çalışmalarda EPO'nun artmış serum prolaktin düzeylerini normalize ettiğini raporlamıştır (112, 115) ancak bu bulgu diğer çalışmalarca konfirme edilememiştir (117, 118). Ek olarak, bazı çalışmalarda EPO'nun serum testosteron seviyelerini yükselttiği raporlanmakla beraber (118, 119) farklı çalışmalar yine bu bulguyu konfirme eder yönde değildir (112, 116, 117). Allaf ve ark (120) kavernöz sinir hasarı olan bir rat modelinde EPO'nun erektil fonksiyonu üzerine olan etkisini incelemiş ve EPO'nun erektil fonksiyonun yeniden iyileştirebildiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada EPO'nun hasarlı kavernöz sinirin aksonal rejenerasyonunu sağladığını ortaya koymuşlardır. Bu bulgulardan dolayı, EPO kavernöz sinir rejenerasyonunu stimüle edebilir. EPO'nun antiapoptotik etkinliği ile iskemik hasara karşı protektif etkisinin olduğu rapor edilmiştir (121-124). Dolayısıyla EPO kavernöz cismi, antiapoptotik aktivitesi ile hasara karşı koruyabilir. Ek olarak, EPO reseptörü vasküler endotelial hücreler (VEH)'de eksprese edilmektedir ve EPO VEH'in proliferasyon ve migrasyonunu stimüle etmektedir (125, 126). EPO ayrıca endotelial progenitor hücreler (EPH)'in kemik iliğinden mobilize edilmesinde de etkindir (127,128). EPH insan periferik kanından izole edilmiş olup, birçok çalışma ED'li hastalarda dolaşımdaki EPH'lerin azaldığı raporlanmıştır (129,130, 131, 132). Bu veri EPO'nun proanjiojenik etkisiyle erektil fonksiyonu düzeltebileceğini düşündürmektedir. Özetle EPO hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda; nöroprotektif, antiapoptotik ve proanjiojenik etkinliğe sahiptir ve bu etkiler erektil fonksiyonun EPO ile ilişkili düzelmesi ile açıklanabilir. EPO'nun erektil fonksiyonu iyileştirici etkisinin; anemiyi düzeltmek yoluyla artan eritrosit hücrelerinin VEH'ler üzerindeki reseptörleri ile etkileşmesi sonucu meydana geldiğini düşünülmektedir.

2.7.2.5. D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizm

Kesin veri raporlanmamasına rağmen Massry ve ark (133), 1,25(OH)₂ vit D₃ ile tedavi edilen diyaliz hastalarının serum PTH konsantrasyonlarındaki düşüş ile erektil fonksiyonun geri kazanılması arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca PTH uygulamasının serum prolaktin düzeyi konsantrasyonunu arttırdığı da bildirilmiştir. Tüm bu bulgulardan dolayı, sekonder hiperparatiroidizmin diyaliz hastalarındaki erektil disfonksiyon ile ilişkili olması mümkündür.

İlaçlar

KBH için kullanılan birçok ilaç ED'a yol açmaktadır. Ed ile ilişkili en önemli ajanlar; diüretikler, α -2 adrenerjik reseptör agonistleri ve beta blokörleri içeren antihipertansiflerdir. Ek olarak, simetidin, trisiklin antidepresanlar ve metoklopramid'in de ED'a neden olduğu bildirilmektedir.

Depresyon

Diyaliz hastalarındaki depresyon prevalansının %20-30 arası olduğu tahmin edilmektedir (134, 135). Birçok çalışma depresyonun ED için bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir (136).

Çinko eksikliği

Birçok çalışma oral çinko desteğinin serum testosteron konsantrasyonunu artırarak erektil fonksiyonu üzerine iyileştirici etkiye neden olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, çinko desteğinin erektil fonksiyona bazı negatif etkilerinin olduğunu gösteren çalışma da bulunmaktadır (137, 138).

2.8. ED Değerlendirme Yöntemleri

Günümüzde cinsel işlev bozukluğu nedeni ile başvuran hastalarda sorgulama amacıyla kullanılan en önemli testlerden birisi Uluslararası Cinsel İşlev

İndeksidir (139). İndeks cinsel işlev, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, cinsel ilişki memnuniyeti ve genel memnuniyet olmak üzere 5 ana başlığı içermektedir (139). Erektile işlev 6, orgazm işlevi 2, cinsel istek 2, cinsel ilişki tatmini 3 ve genel tatmin 2 soru ile sorgulanır. IIEF, Türk Androloji Derneği tarafından Türkçe'ye çevrilmiş ve validite edilmiştir. Bu form son 4 haftalık süreç içerisinde erektile fonksiyonun kalitesini sorgulamaktadır. Sorulan sorulara verilen cevaplar bu formda 0 ile 5 arasında puanlandırılmıştır. Erektile işlev bozukluğu, 15 soruluk IIEF içerisindeki sorulara verilen cevaplara göre;

- o Ağır erektile disfonksiyon (1-10 puan),
- o Orta derecede erektile disfonksiyon(11-16 puan),
- o Hafif-orta derecede erektile disfonksiyon(17-21 puan),
- o Hafif erektile disfonksiyon(22-25 puan) ve
- o Erektile işlev bozukluğu yok (26-30puan) şeklinde sınıflandırılır.

Erektile disfonksiyon yaklaşması ön planda olan hastalar için IIEF-15 formunun beş soruluk yeni versiyonu olan 'erkekler için cinsel sağlık değerlendirme formu '(*Sexual Health Inventory forMen: IIEF-5*) kullanılmıştır. IIEF-5 formuna verilen cevaplar 1 ile 5 arasında puanlanmış olup, IIEF-5 testinin sağlıklı birey ile erektile disfonksiyon düşünülen hastalar arasındaki ayırımın yapılmasında oldukça iyi bir tanı aracı olduğu öne sürülmüş olup 21 ve daha düşük puana sahip olan hastaların erektile disfonksiyon açısından tetkik edilmelerinin gerekli olduğu düşünülmüştür (140). 15 soruluk Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF-15) son 4 haftalık zaman dilimi içerisindeki erektile disfonksiyon kalitesini sorgularken, 5 soruluk versiyonu (IIEF-5) ise son 6 ayı değerlendirmektedir. Erektile disfonksiyonun bir erkeğin en az 6 ay süre ile cinsel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik olduğu hatırlanacak olursa ED nedeniyle başvuran hastaların tetkik edilmesinde IIEF-5 formundan yararlanılabilir. 5 soruluk versiyonun ilk 4 sorusu IIEF-15'ten alıntıdır. Son eklenen soru ise cinsel ilişkiden duyulan tatmini sorgulamak amacıyla eklenmiştir.

IIEF-5 formunda her soru için 1 ile 5 arasında çok düşük (1 puan), düşük (2 puan), orta (3 puan), yüksek (4 puan), çok yüksek (5 puan) olarak puanlandırma yapılır. 5-7 arası şiddetli ED, 8-11 arası orta ED, 12-16 arası hafif-orta ED, 17-21

arası hafif ED, 22-25 arası ED yok olarak tanımlanmaktadır. Formun Türkçe versiyonu için birçok çalışmalar yapılmış olup bu yayınlardan Başkent Üniversitesi Üroloji A.B.D tarafından Türkçeleştirilmiş form aşağıdadır (Tablo 2.2)

Son 6 ay içerisinde;						Sizin puanınız
1- Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek	
	1	2	3	4	5	
2- Cinsel uyarı ile sertleşme sağladığınızda, bu sertleşme ne sıklıkla içeriye (vajene /hazneye) girmek için yeterliydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
3- Cinsel birleşme öncesinde sağladığınız sertleşmeyi içeriye (vajene/hazneye) girdikten sonra ne sıklıkta sürdürebildiniz?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
4- Cinsel birleşme sırasında, sertliği ilişkinin sonuna kadar sürdürmekte ne derece zorlandınız?	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım	
	1	2	3	4	5	
5- Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
Skor						

Tablo:2.2 IIEF-5 formu

2.9. Vaskülojenik ED’de Endotelyal Disfonksiyon

Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve yaşlanma ile ilgili klinik ve preklinik çalışmalar, vaskülojenik ED gelişiminde endotelyal disfonksiyonun kritik bir faktör olduğunu göstermiştir (141). Erektıl fonksiyon mekanizmasında vazodilatatör ve vazokonstriktör ajanlar arasında hassas bir denge gerektiğinden, endotelyal fonksiyondaki herhangi bir değişiklik ya da bozulma ED sürecine katkı yapacaktır. Sistemik endotelyal fonksiyon değişiklikleri erken aşamada penil endotelyumda fonksiyon bozuklukları meydana getirebildiğinden, ED’un kardiyovasküler hastalıkların erken bir belirtici olabileceği düşünülmektedir (142). Bunun dışında penis vasküler yapılardan zengin bir organ olduğundan, penil ereksiyonun büyük bir kısmını vasküler mekanizmalar belirlemektedir. Kardiyovasküler sistem yapılarının lümenini kaplayan ve epitelyal hücrelerden

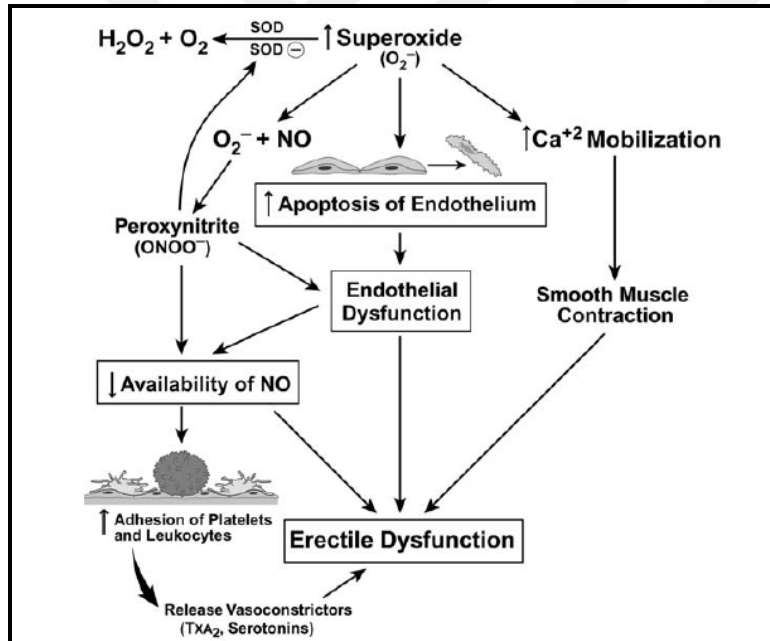
oluşan endotel tabakası, vazomotor tonus regülasyonunda son derece önemlidir. Endotelyal disfonksiyon, bozulmuş vazodilatasyon ile yakından ilişkilidir. Endotelyal hücreler, güçlü bir vazodilatatör nörotransmitter olan ve özellikle peniste olmak üzere vasküler duvar fonksiyonlarının regülasyonunda rol oynayan NO'nın primer kaynağıdır. Endotelyal disfonksiyon hücresel düzeyde bozulmuş NO salınımı ile sonuçlanır.

Oksidatif stres, endotele doğrudan toksik etkisi olan ve NO sinyalleri ile ilişkisi bulunan, ED'da endotelyal disfonksiyondan sorumlu güçlü bir faktördür. Bunlara ek olarak, serbest radikal hasarı ve bozulmuş fonksiyon durumları da, trombosit ve nötrofillerin adezyon ve agregasyonunu ile vazokonstriktör maddelerin salınımını artırmaktadır (143). Penis vasküler bir organ olduğundan, oksidatif strese ve sistemik NO seviyesine çok duyarlı olabilir. Kavernoza arterlerin küçük çapları ve fazla miktardaki endotel ve düz kas dokusu sebebiyle penil vasküler yatak, sistemik vasküler hastalıklar için duyarlı bir indikatör olabilir.

Oksidatif stresin, endotel hasarı ve NO yıkımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144). Bu durum, hücreler aşırı miktarda reaktif oksijen türüne (ROS) maruz kaldığında, antioksidanların koruyucu etkileri ile pro-oksidanlar arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak meydana gelmektedir (144). Süperoksit (O_2^-) bir ROS türevidir ve NO ile etkileşime girerek onun biyoyararlanımını azaltır ve peroksinitrit ($ONOO^-$) formasyonuna sebep olur. NOS'un blokajının penil arterlerde bazal süperoksit üretimini artırdığı gösterilmiştir ve bu durum ROS salınımının, ROS'un endojen endotel-kaynaklı NO ile etkileşimi tarafından modelü edildiği ve bunun muhtemelen her iki radikalın biyoyararlanımını azaltan peroksinitrit üretimi üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir (145) (Şekil 2.7). Bunlara ek olarak, peroksinitrit ve süperoksitin kavernoza düz kas endotel dokusunda apoptoz insidansını artırdığı ve bunun sonucu olarak endotelin bozulduğu ve NO biyoyararlılığının daha da azaldığı gösterilmiştir (146). NOS, NO üretiminden sorumlu enzimdir. Substrat olarak L-arjinin kullanır, NADPH ve O_2 kullanımı ile L-arjininin oksidasyonuna sebep olarak sitrulin ve NO üretir. NADPH oksidaz süperoksit radikalleri için büyük bir kaynaktır ve çoğu yazar tarafından bu enzimin up regülasyonu, artmış vasküler hastalık riski ile ilişkili

görülmektedir (147). Süperoksit anyonlar da doğal yaşlanma sürecinde rol oynamakta olup, yaş ile birlikte ED prevalans ve şiddeti artmaktadır.

Vasküler endotel genel anlamda kendi kendini onarabilme yeteneğine sahip olsa da, penil endoteldeki dengenin bozulması, erektil fonksiyon dinamiklerini etkiler. Normal ereksiyon için bozulmamış, normal bir endotel varlığı önemlidir. Artmış ROS üretiminin normal erektil cevabı azalttığı bilinmektedir ve bunun sebebi temel olarak endotel hasarında da görülebilen NO biyoyararlanımının azalmasıdır (144). Sonuç olarak, ED penil vasküler yataktaki herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel anormalliğin sonucu olabilir. ED kavernöz arterlerin ateroskleroz sonucu oklüze olması ile (yapısal vasküler ED), endotel bağımlı ve/veya bağımsız düz kas relaksasyonunun bozulması ile (fonksiyonel vasküler ED) ya da bu faktörlerin beraberliğinde meydana gelebilir.



Şekil 2.7. Oksidatif stress ve erektil disfonksiyon ilişkisi (Agarwal et al. Oxidative stress in erectile dysfunction).

2.9.1. KVS hastalığı için bir belirteç olarak ED

KVS hastalıkları ile yüksek prevalans gösteren ED, geleneksel olarak KVS hastalıkların sekonder komplikasyonu olarak görülmektedir. Son zamanlarda, KVS hastalıklarının erken belirteci olması açısından ED önem kazanmıştır. Yapılan

tüm çalışma sonuçları ED'un sıklıkla KVS hastalıkları varlığının öncülü olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir.

'The Prostat Cancer Prevention Trial' çalışmasında, gönüllüler kardiyovasküler olaylar ve seksüel fonksiyonu da kapsayacak şekilde sağlık parametreleri açısından düzenli olarak monitörize edilmiştir. 9457 erkekte randomize olarak elde edilen veri plasebo grubu ile karşılaştırılarak belirgin KVVH açısından ED'nin erken bir belirteç olduğu hipotezini değerlendirmek amacıyla analiz edilmiştir (148). Çalışmanın başında 8063 erkek (%85) herhangi bir KVVH tanısına sahip değilken; bunların arasından 3816 (%47) hastada değişen derecelerde ED varlığı rapor edilmiştir. Çalışmanın başlangıcındaki ED'u olmayan 4247 erkeğin arasından 2420 erkekte (%57) 5 yıl sonrasında ED insidansı raporlanmış ve bu insidans 7 yılda %65 olduğu saptanmıştır. ED insidansı anlamlı olarak subsekant angina, myokard infarktüsü veya inme ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Diğer birçok çalışma da ED'un sıklıkla KVS hastalıklarının erken bir prediktörü olabileceğini konfirme edilmiştir (149, 150, 151). Tüm bunların dışında, ED'un sessiz koronal arter hastalığı (KAH) için erken bir belirteç olduğu da tespit edilmiştir.

Gazzaruso ve ark (152) 133 komplike olmayan ve anjigrafiyel olarak kanıtlanmış sessiz KAH olan tip 2 DM'li erkeklerde ve myokardiyal iskemisi olmayan 127 diyabeti erkekte ED prevalansını incelemişlerdir. Bu çalışmada gruplar yaş ve diyabetik süreleri açısından karşılaştırılmıştır. ED prevalansı sessiz KAH'a sahip hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%33.8 vs %4.7). Sessiz KAH için anlamlı risk faktörleri multipl regresyon analizleri kullanılarak tanımlanmıştır. ED'un da dahil olduğu bu risk faktörleri apolipoprotein (a) polimorfizmi, sigara, mikroalbuminüri, HDL ve LDL olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonucunda; sessiz KAH için tüm bu risk faktörleri arasından ED'un en güçlü prediktör olduğu saptanmıştır.

Garcia-Malpartida ve ark (153) klinik olarak kanıtlanmış KAH olmayan 154 tip 2 diyabetik hastada ED ve sessiz myokard infarktüsü (MI) arasındaki ilişkiyi incelemiş ve ED'un sessiz MI ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

2.10. Homosistein

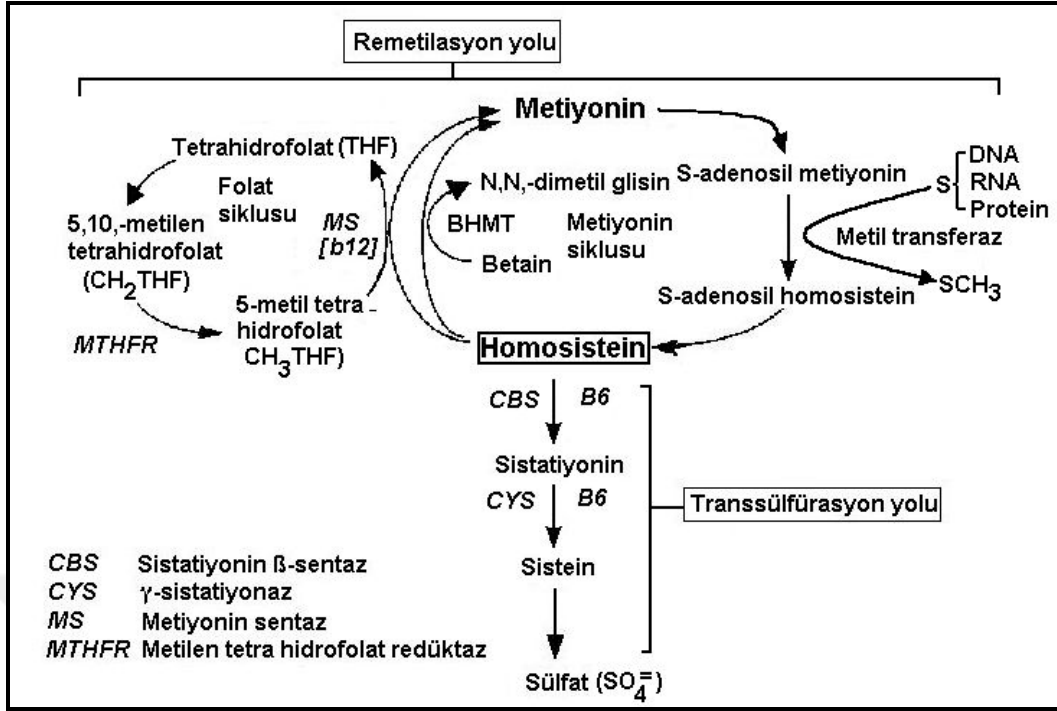
Sülfür içeren bir aminoasit olan homosistein (Hcy), diyetle alınan ve endojen proteinlerden sentezlenen esansiyel bir aminoasit olan metioninin, metil grubu alınmış bir türevidir. Hcy, metiyonin metabolizmasında ara metabolit olarak oluşur (154, 155).

İlk defa Vigneaud tarafından 1932 yılında tanımlanmış olan Hcy, hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunup, metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşur. Metiyonin, diyetle alınır ve endojen proteinlerin bozulması ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur (156).

Normal sağlıklı bireylerde günlük Hcy üretimi 20.000 μmol kadardır. Total Hcy'in 1.200 $\mu\text{mol/gün}$ kadarlık kısmı plazmada sürekli döngü halindedir. Yaklaşık 3-10 $\mu\text{mol/24}$ saat kadarı idrarla atılır. Bu miktar total Hcy'nin yaklaşık %0,1 kadardır (157, 158).

Böbreklerde Hcy metabolizmasında rol alan enzimler bulunmaktadır. Buna karşılık, homosisteinin metabolizmasında böbreklerin önemli bir rolünün olmadığı gösterilmiştir (159).

Diyetle alınan metionin organizmada metionin adenoil transferaz enziminin etkisiyle önce S-adenoil metiyonine (SAM) daha sonra da S-adenoil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH, Hcy'i oluşturmak üzere hidrolize olur. SAM, nükleik asitler, nörotransmitterler, fosfolipidler ve bazı hormonlar için metil donörüdür. Aynı zamanda SAM, Hcy'in hangi metabolik yola gireceğinin belirlenmesinde önemli bir regülatördür. Eğer SAM miktarı artarsa remetilasyon yolunun en önemli enzimi olan metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi inhibe olur ve fazla miktarda Hcy transsülfürasyon yoluna yöneltilir (160, 161).



Şekil 2.8. Homosistein metabolizması.

2.10.1. Homosistein metabolizması (Şekil 2.8)

Metiyoninin demetilasyonu ile oluşan Hcy iki farklı metabolik yola girer:

1) Remetilasyon: Bu yolda Hcy, kofaktör olarak vitamin B12 (kobalamin)'nin substrat olarak da 5-metiltetrahidrofolatın (MTHF) kullanıldığı ve metionin sentaz enziminin görev yaptığı bir reaksiyonla metillenir ve metionine tekrar dönüşür. Bu metabolik yolun substratı olan 5-MTHF, termolabil metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla metilentetrahidrofolattan (dietle alınan folattan derive edilen) sentezlenir ve dolayısıyla folik asit eksikliklerinde remetilasyon yolu için gerekli substrat miktarı da azalır (162). MTHF redüktaz enzimine ait C677T homozigot polimorfizminin (TT) enzim aktivitesini, dolayısıyla remetilasyon siklusunun aktivitesini yavaşlattığı ve Hcy düzeylerinin belirgin yüksekliği ile birlikte olduğu gösterilmiştir (163, 164) MTHF redüktaz enzimine ait 1298 A-C polimorfizminin de total Hcy konsantrasyonlarını etkilediği ve nöral tüp defektleri için de bir risk faktörü olduğu yakın zamanda gösterilmiştir.

Kofaktör B12 eksikliği de aynı şekilde hiperhomosisteinemi ile sonuçlanmaktadır. Karaciğer ve böbreklerde remetilasyon için metil verici olarak betain de kullanılabilir. Betain/Hcy metiltransferaz enziminin katalizlediği reaksiyonla Hcy remetillenerek de metionine dönüştürülebilir (165).

2) Transsülfürasyon: Bu metabolik yolda Hcy, kofaktör olarak vitamin B6'yı (pidoksin) kullanan sistationin P sentaz (CpS) enzimi aracılığıyla sistationine çevrilir. Sistationin ise vitamin B6'nın kofaktörlüğünde sistationinaz enzimi ile sistein ve α -ketobutirata çevrilir. α -ketobutirat ise 2-metilsitrik asit ve metilmalonik asite parçalanır. CpS enzimi bu yolun en önemli enzimi olup bu enzime ait homozigot defektler 100 μ mol/L üzerinde serum Hcy düzeylerinin gelişimine ve homosistinüriye neden olmaktadır. Heterozigot defektlerde ise parsiyel CpS eksikliği olmakta, daha ılımlı hiperhomosisteinemi ya da normal bir açlık Hcy düzeyleri saptanmakta ve özellikle metionin yükleme testinden sonra hiperhomosisteineminin belirginleşmesi ile tanısı konulabilmektedir. Kofaktör B6'nın eksikliklerinde de parsiyel CpS eksikliğindeki tabloya benzer Hcy yükseklikleri görülmektedir (166).

Dolaşımdaki Hcy; redükte ya da proteine bağlı olarak veya kendi kendisiyle birleşmiş şekilde homosistin olarak (Hcy'in üriner formu) ya da sistein gibi sülfhidril grubu içeren maddelerle birleşerek miks disülfürler şeklinde bulunabilir (167).

Yaklaşık %70-80'i temel olarak albumine olmak üzere proteinlere disülfid bağları ile bağlıdır. Geri kalan homosistein oksitlenerek dimerler (homosistin) veya sisteinle birleşerek mikst disülfidler oluşturur. Homosistein, çok küçük bir oranda (<%1) dolaşımda serbest olarak bulunur. Günümüzde, plazmadaki farklı homosistein formlarını topluca ölçebilen birçok teknik vardır. Bu metodlarla ölçüm sonuçları, total homosistein (tHcy) olarak verilir (168).

2.11. Hiperhomosisteinemi

Sağlıklı bireylerde, normal açlık plazma total Hcy konsantrasyonu 5-10 µmol/L olup, hiperhomosisteinemi (HHcy) 3 farklı derecede değerlendirilmiştir. Hafif derecede HHcy 16-30 µmol/L, orta derecede HHcy 31-100 µmol/L ve ağır derecede HHcy > 100 µmol/L olarak sınıflandırılmıştır (162).

Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 µmol/L daha yüksek olabilir (169).

Homosistein düzeylerini etkileyen ve hiperhomosisteinemiye neden olan faktörler aşağıda sıralanmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Homosistein düzeylerini etkileyen ve hiperhomosisteinemiye neden olan faktörler.

Kalıtsal
Transsülfürasyon bozuklukları - Sistasyon β sentetaz eksikliği (nadir)
Remetilasyon bozuklukları - Vitamin B₁₂ transport bozukluğu (nadir) - Vitamin B₁₂ koenzim sentez bozukluğu (nadir) - Metionin sentetaz bozukluğu (nadir)
Kazanılmış
Vitamin eksiklikleri - Vitamin B₁₂ - Vitamin B₄
Renal yetmezlik
Hipotiroidi
Akut lenfoblastik lösemi
Psöriazis
İlaçlar - Metotreksat (dihidrofolat reduktaz inhibitörü) - Fenitoin veya karbamezepin (folat antagonisti) - Nitrik oksit (metionin sentaz inaktivatörü) - Metüksantin (Vitamin B₄ inhibitörü) - Nikotinik asit

Homosisteinin plazma seviyesinin yükseldiği durumlarda, arteriyal ve venöz trombozis, inme, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizlik için önemli bir risk oluşturmaktadır (170).

Ayrıca literatürde hiperhomosisteinemi ve erektil disfonksiyon ilişkisinin ortaya koyan klinik çalışmalar ve deneysel hayvan modeli çalışmaları mevcuttur (171, 172).

Hiperhomosisteineminin ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler morbidite/mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Hcy in ateroskleroz patogeneziindeki yeri ilk kez 30 yılı aşkın bir süre önce homosistinürlü bir hastaya ait otopside aterosklerozis varlığını gösteren *McCully* dikkat çekmiş ve devam eden araştırmalarla hiperhomosisteineminin sağlıklı popülasyon ve kronik böbrek yetmezliği hastaları için kardiyovasküler risk faktörü olduğu kesinleşmiştir.

KBY olan hastalarda %85-90'a varan hiperhomosisteinemi prevalansı ve diğer pek çok predizpozan faktör nedeniyle aterosklerotik hastalıklar açısından oldukça yüksek risk söz konusudur (174).

HHcy; miyokard infarktüsü, venöz tromboemboli, inme için bir risk faktörü ve erken aterosklerozun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (175).

Hiperhomosisteineminin genel popülasyondaki insidansı %5, semptomatik aterosklerotik vasküler hastalığı olan bireylerde ise %13-47'dir (176).

Bazı araştırmacılar yüksek Hcy plazma düzeylerine sahip kişilerde Hcy düzeylerinin düzeltilmesi sonucu kardiyovasküler hastalık risklerinin %10 orasında azalacağı, kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli gruplarda ise bu oranın %25 azalacağını öne sürmüşlerdir (177).

Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde 1.35, kadınlarda ise 1.42 kat arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca bu değerler, sigara içen ve hipertansif hastalarda daha yüksek bulunduğundan, özellikle bu hastalarda hiperhomosisteinemi tedavisinin gerektiği vurgulanmıştır (178).

Boushy ve ark. Yaptıkları bir meta analizde homosisteinin vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 5 µmol/L'lik artışın koroner kalp hastalığı riskini 1.6 kat arttırdığı gösterilmiştir (179).

Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalar; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, platelet trombaksan sentezinin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması olarak sıralanabilir (180).

Homosisteinin yükselmiş değerleri, endotelial disfonksiyona neden olabileceğini gösteren çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma mevcuttur. Bununla birlikte; endotelial disfonksiyon özellikle vaskülojenik ED patofizyolojisinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Homosistein üzerinden meydana gelen endotelial disfonksiyonun; ED patofizyolojisinde rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma da mevcuttur.

2.12. Homosistein ve Endotelial Disfonksiyon

Endotel, kan damarlarını döşeyen tek katlı hücre tabakasıdır. Kan hücrelerin trafiği, damar geçirgenliği, vazomotor tonus ve hemostatik dengenin sağlanması gibi birçok fizyolojik görevi vardır.

Endotel çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılara yanıt olarak vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler üretir. Vazodilatör olarak NO, Prostoglandin (PGI₂) ve EDHF, vazokonstriktör olarak ise ET-1, Ang 2, tromboksan A₂ (TXA₂) ve O₂ radikalleri sayılabilir (181).

Endotelial disfonksiyon, kan damarlarının endotel bağımlı gevşemesinde bozulma olarak tanımlanır. Metioninden zengin diet verilmiş veya CBS geninde delesyon oluşturulan deneysel hayvan modellerinde ve insan çalışmalarında meydana gelen HHcy'de, endotelin vazomotor fonksiyonlarının bozulduğu görülmüştür (182).

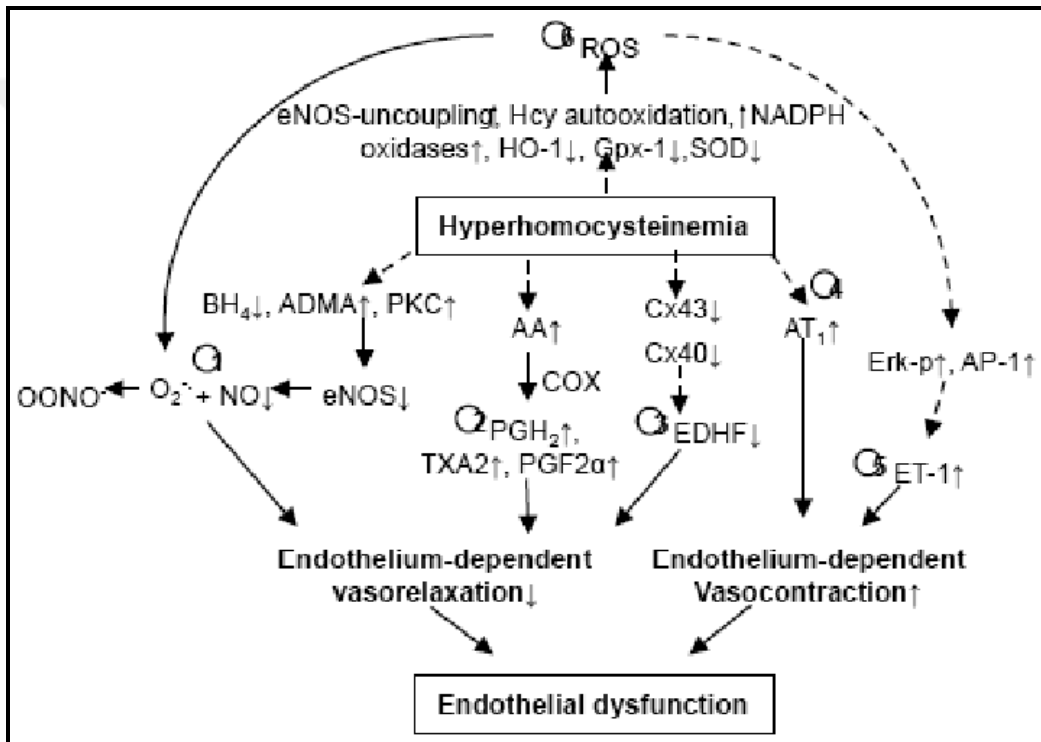
HHcy'nin neden olduğu endotelial disfonksiyonu açıklamak için tanımlanan mekanizmalar, aynı zamanda erektil disfonksiyon patofizyolojisinde

de rol alan mekanizmalar olduğunu gösteren çalışmalar ve bu çalışmaların ortaya koyduğu mekanizmalar bulunmaktadır.



Bu mekanizmalar;

- 1- NO inhibisyonu,
- 2- Prostanoidlerin regülasyonu,
- 3- EDHF inhibisyonu,
- 4- Ang-2 reseptör aktivasyonu,
- 5- ET-1 indüksiyonu,
- 6- Serbest oksijen radikallerinin artması olarak sıralanabilir



Şekil 2.9. HHcy'nin indüklediği muhtemel endotelial disfonksiyon mekanizmaları.

AA: aracidonic acid; AP-1: activator protein-1; AT1: angiotensin II receptor 1; eNOS: endothelial NO synthase; ADMA: asymmetric dimethylarginine, an eNOS inhibitor; BH₄, tetrahydrobiopterin; COX, cyclooxygenase; Cx, connexins; EDHF, endothelium-derived hyperpolarizing factor; Erk-p, phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase; ET-1: endothelin-1; Gpx-1, glutathione peroxidase, an antioxidant enzyme; HO-1: heme oxygenase-1; O₂^{•-}: superoxide anion; OONO⁻, peroxynitrite anion; BH₄: tetrahydrobiopterin, a cofactor of eNOS; NADPH, a cofactor of eNOS; NO, nitric oxide; PKC, protein kinase C; PGH₂, prostaglandin H₂; PGF₂α, prostaglandin F₂α; ROS, reactive oxygen species; SOD, superoxide dismutase; TXA₂, thromboxane A₂,

Nitrik oksit daha önce bahsedildiği gibi güçlü bir vazodilatatördür. Vasküler düz kasta, sGC aktive ederek ve cGMP birikimine yol açarak vasküler kas

tabakasında gevşemeye neden olur. HHcy vasküler dokuya etkisi, NO ilişkili vazodilatasyonu azaltarak olmaktadır (183, 184).

HHcy anjiopatik etkilerinin esas olarak otooksidasyon ve süperoksit ile H_2O_2 'in içinde bulunduğu ROS oluşumuyla ilgili olduğu gösterilmiştir (185, 186).

Homosistein plazmaya katılınca hızlıca disülfid homosistein veya homosistein tiolactona okside olur. Bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit (hidroksil radikali ile), damar endotelinde hasara neden olurken, süperoksit radikalleri de hem endotel hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır (187, 188, 189).

Normal endotel hücreleri, homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan NO salgılar. NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Bu bozulmanın nedeni; homosisteinin lipid peroksidasyonuna neden olarak endotelial NO sentaz salınımını azaltmasıdır. Sonuçta, NO'nun endotelial üretimindeki bozulma; endoteli homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (187, 188, 190).

Homosisteinin artışı, süperoksitin radikalinin artışına ve bu durumda NO'nin inaktive olmasına neden olur ve bu etkileşimin aterogenenezde önemli rol oynadığı genel olarak kabul görmüştür. Süperoksit ve NO'nin birleşimiyle oluşan peroksinitritin de kavernal vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon etkisi bulunmaktadır. Buna karşılık, peroksinitritin bu etkisi NO'dan daha az potettir. Peroksinitrit yine reaktif hidroksil radikallerini oluşturarak endotelial hasara katkıda bulunur. NO seviyelerinde düşme vasküler duvara trombosit ve lökositlerin adezyonunu arttırmakta ve yine bu hücrelerin salgıladıkları tromboksan A2, lökotrienler ve serotonin vazokonstrüksiyona neden olmaktadır.

Süperoksitin kendisi, kalsiyum mobilizasyonuna neden olarak vazokonstrüksiyona neden olabilmektedir (11). Süperoksit ve peroksinitrit aynı zamanda endotel hücreleri üzerinde apoptotik etki ile endotelde zayıflama ve buna bağlı NO bağımlı gevşemede azalmaya neden olmaktadır (191, 192, 193).

Homosisteinin vasküler sisteme etkileriyle ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen penis dokusundaki etkileriyle ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Hiperhomosisteineminin korpus kavernosum (KK) düz kasında da benzer etkilerinin olduğu, dolayısıyla HHcy'nin ED için ek bir vasküler risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Mevcut iki çalışma tavşan korpus kavernosum doku banyoları kullanılarak yapılmış ve Hcy seviyeleri her iki çalışmada da 100 µmol/L ve üzerinde tutulmuştur. Bu çalışmaların sonuçları; HHcy'nin vaskülojenik erektil disfonksiyon için risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur.

Khan ve ark., tavşan kavernal düz kasında bakır ve Hcy'nin etkisini araştırmışlardır (194). Hcy (100 µmol/L) karbakol aracılı, endotel bağımlı kavernal düz kas gevşemesini azaltmıştır ve bu etki Cu iyonları eklenmesi ile artırılmıştır. Homosisteinden süperoksit oluşturulması bakır iyonları tarafından katalize edilir, yine bakırın kendisi de Feton reaksiyonu ile süperoksit oluşturabilir. Bakır iyonları aynı zamanda lipid peroksidasyonu ve hidroksil üretimini artırarak oksidatif stresi artırır. Bu inhibitör etki süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) eklenmesi ile kısmi olarak azaltılmıştır. Bu durum süperoksit ve hidrojen peroksidin bağımsız olarak NO aracılı gevşemede etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlara göre; Hcy ve bakırın, süperoksit üzerinden, ED için bağımsız bir risk faktörü olabilecekleri belirtilmiştir.

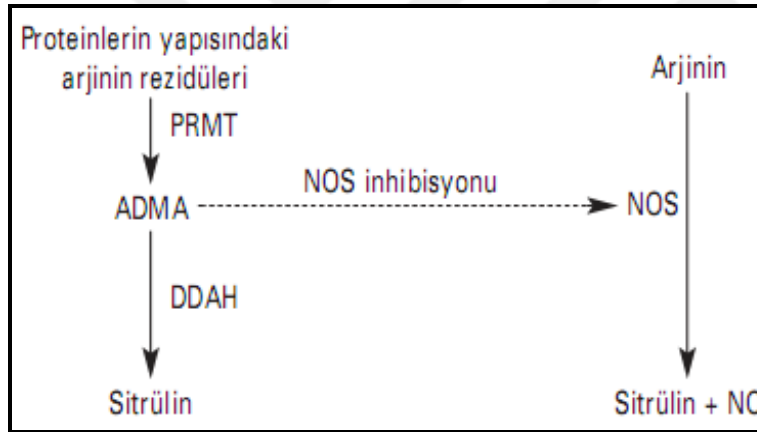
Jones RW ve ark. metiyoninden zengin diyet (%2) ile tavşanlarda erken fakat kalıcı HHcy gelişmesini sağlamışlardır. Ek olarak, hayvanların kavernal şeritleri normal beslenen grubun kavernal şeritleri ile Hcy düzeyleri ve fonksiyonel olarak karşılaştırılmıştır. Bir ay sonundaki Hcy seviyeleri kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı olarak artış olarak saptanmıştır (HHcy grubunda ortalama 214 µmol/L, kontrolde grubunda 16 µmol/L). Dört hafta sonrası yapılan çalışmada karbakole belirgin bozulmuş gevşeme yanıtı saptanmış ve bu bulgunun, endotel kaynaklı NO aracılı kavernal gevşemenin Hcy nedeniyle azalmaya işaret edeceği bildirilmiştir. Ek olarak, bozulan gevşeme fonksiyonu SOD veya katalaz inkübasyonları ile geriye döndürülmüştür. Endotelden bağımsız NO aracılı gevşemeyi ifade eden Sodyum nitroprussid ile oluşturulan gevşeme veya NANC aracılı elektriksel alan stimülasyonu ile oluşturulan gevşeme HHcy'den etkilenmemiştir. Yine aynı çalışmada, kavernal cGMP seviyelerinde belirgin

azalma saptanırken, kavernal dokudaki süperoksit düzeylerinde 5 kattan fazla artış bildirilmiştir.



Akingba ve Burnett immünohistokimyasal olarak rat penil vasküler ve sinüsoidal endotelinde eNOS varlığını belirlemişlerdir. Western blot analizi ile rat penil shaftında nNOS ve eNOS mevcudiyetini göstermiş, nNOS için protein ekspresyonu öncelikle nöronal dokuda lokalize iken, eNOS'un kavernal düz kas ve endotele lokalize olduğu bulunmuştur (195). Oskay ve ark. yaptığı çalışmada orta ve yüksek derecede Hcy oluşturulan rat modelinde eNOS değerleri anlamlı olarak azaldığı saptanmış, nNOS değerleri ise yüksek derecede HHcy oluşturulan grupta azalmış olarak saptanmıştır.

Endotel disfonksiyon ve NO ilişkili bir diğer protein Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)'dir. ADMA, NOS'ın kompetitif bir inhibitörü olup, NOS'u inhibe ederek NO oluşumunu azaltır (196, 197) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. ADMA metabolizması.

Aterosklerotik rat modellerinde DDAH (Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz)'nın azalmasının ED'den sorumlu olduğu daha önce gösterilmiştir. Dikkat çekici olarak; arteriojenik orijinli ED'si olan hastalarda ADMA konsantrasyonu non-arteriojenik orijinli ED'si olanlara göre yüksek bulunmuştur ve bu iki subgrupta ADMA konsantrasyonu kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (198).

Yapılan başka bir çalışmada ADMA seviyeleri ve IIEF skorları arasında negatif korelasyon saptanmış. ADMA'nın, ED için bağımsız bir risk faktörü olabileceğinden bahsedilmiştir (199).

ADMA, DDAH proteini ile metabolize edilir. DDAH-1 ve DDAH-2 olarak 2 tipi tanımlanmıştır ve 1. tip nNOS, 2. tip ise daha çok eNOS ile ilişkilendirilmiştir (200).

ADMA sentezi için iki metil grubu transferine ihtiyaç vardır ve bu reaksiyondan yan ürün olarak iki homosistein oluşur. Plazma homosistein ve ADMA seviyeleri arasında pozitif korelasyon varlığı bildirilmiştir (201). Bununla birlikte HHcy'nin endotelial hücre kültürlerinde DDAH aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (202). Ek olarak, Zhang ve ark. yaptığı rat çalışmasında, DDAH-2 proteinin, HHcy grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olduğu da bulunmuştur (203).

2.13. Homosistein ve KBY

Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda soluble homosistein-sistein mix disülfidlerinin arttığı 1970 yılı başlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (204). Hafif böbrek yetmezliği olanlarının normal sağlıklı vakalardan iki kat yüksek, ciddi böbrek yetmezliği hastalarının ise normallerden dört kat daha yüksek plazma homosistein düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur. Daimi hemodiyalize giren vakaların ise normalin üç katı daha yüksek homosistein düzeylerine sahip oldukları ve bu yüksekliğin hemodiyaliz sonrası yaklaşık %25-50 oranında azalma gösterdiği saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansı folik asit, B6 ve B12 tedavisi alan hastalarda %80-85; bu tedavileri sürekli almayanlarda ise %90-100 arasında bulunmuştur. Özellikle yüksek akımlı membran kullanımlarında plazma homosistein azalması daha belirgin olmaktadır. Diyaliz yeterliliğinin Hcy düzeylerine etkisi henüz kesin belli olmamakla birlikte etkisi olabileceği düşünülmektedir (205). Periton diyalizi yapan hastalarda hiperhomosisteinemi, hemodiyaliz hastalarına göre daha düşük düzeylerde olup bunun en önemli nedeni; periton diyalizi yapan hastalarda, renal rezidüel rezervin varlığı, diyalizata homosistein geçişinin daha iyi olması ve folik asit kayıplarının daha az olmasıdır (206).

KBY’de görülen hiperhomosisteineminin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber olası mekanizmalar Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Renal hastalıklarda homosistein yüksekliğinin olası mekanizmaları.

Azalmış sistemik klirens
Bozulmuş renal metabolizma
Enzim inhibisyonu
MTHF redüktaz enzim polimorfizmi
B ₆ ve B ₁₂ eksikliği
Folik asidin absolut ya da relatif eksikliği
Azalmış folat absorpsiyonu
İntrasellüler folat inhibisyonu
Hemodiyaliz hastalarında artmış folat kaybı

Homosisteinin renal yolla atılımı çok az miktarda olsa da, böbrek yetmezliğinin başlamasıyla birlikte azalan kreatinin klirens ile doğrusal bir orantı içinde artış gösterdiği saptanmıştır (207). KBY’li hastalarda Hcy klirensinin %70 oranında azaldığı ve bu azalmış klirensin, Hcy’nin böbreklerde tutulma ve metabolize edilmesindeki bozukluğa bağlı olduğunu gösteren deneysel kinetik kanıtlar vardır (208). Buna rağmen böbrek yetmezliğindeki hiperhomosisteinemiden tek başına kreatinin klirens azalması sorumlu görülmemektedir. Böbreklerde homosistein metabolizmasında rol alan enzimler bulunmakla birlikte, böbreklerin Hcy metabolizmasında önemli düzeyde rolünün olmadığı gösterilmiştir (209).

Üremik hastalarda remetilasyon-transsülfürasyon arasında bir imbalans mevcuttur ve bu durum transsülfürasyon yolu lehine artmıştır. Ancak bu artmış transsülfürasyon aktivitesi dahi hiperhomosisteinemi düzeltememektedir (204). Bocock ve Zlotkin KBY’li ratlarda metionin S-adenosil transferaz aktivitesinin arttığını ve böylece fazla miktarda oluşan SAM’in remetilasyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir (209). Diğer yandan üremik hastalarda öncelikle folik asit metabolizmasındaki (intestinal azalmış emilim, artmış folat konjugaz inhibitörleri, bozulmuş hücrel transmembran transportu) ve B6 metabolizmasındaki bozuklukların (bozulmuş intestinal absorpsiyon, artmış klirens, pridoksin kinazın

üremik ortamda inhibisyonu...) ve azalmış B₁₂ düzeylerinin de hiperhomosisteinemiye katkısı olduğu açıktır.

KBY'li hastalarda transsülfürasyon reaksiyonunun son ürünleri olan metilmalonik asit ve metil sitrik asit düzeyleri yüksek bulunmuş olup, bu bireylerde transsülfürasyon yolunun intakt olduğu, üremik ortamda daha henüz tanımlanamamış toksinlerin etkisiyle remetilasyonun bozulduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle yeterli B₆ ve B₁₂ desteğinde yüksek doz folik asit tedavisine rağmen Hcy düzeylerinin normalleştirilemediği düşünülmektedir (210). MTHF redüktaz enzimindeki C677T homozigot polimorfizmi hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastalarında normal sağlıklı bireylerdekine benzer şekilde bulunmuş ve normal bireylerde olduğu gibi TT homozigot polimorfizmin hiperhomosisteinemi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (204). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda plazma serin düzeyleri de genel olarak düşüktür. Serin hem transsülfürasyon, hem de remetilasyon reaksiyonları için gerekli bir aminoasittir. Bu hastalarda serin eksikliğinin hiperhomosisteinemiden sorumlu olabileceği düşünülmüş ve serin tedavisi uygulanmıştır. Bununla birlikte, serin düzeyleri normalleşmesine karşın homosistein düzeylerinin düşmediği saptanmış ve serin eksikliğinin hiperhomosisteinemiden tek başına sorumlu olamayacağı sonucuna varılmıştır. Kronik böbrek yetmezliği hiperhomosisteineminin bir nedeni olup onun bir sonucu değildir. Hiperhomosisteinemi ile seyreden homosistinürik bireylerde artmış KBY insidansı tariflenmemiştir (211).

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Hasta ve kontrol grubu

Çalışmamızda, 25-65 yaşları arasında (ortalama $48,47 \pm 11.25$) toplam 92 erkeğin, IIEF anketleri ile erektil fonksiyonları sorgulanmıştır. Katılımcılardan 34 tanesi süre olarak en az 3 ay olmak şartı ile düzenli hemodiyaliz programındaydı. Diğer 58 hastayı üroloji polikliniğine erektil disfonksiyon (ED) şikayetiyle başvuran erkekler oluşturdu. Katılımcılara verilen sorgulama formları ile hemodiyalize giren KBY'li hastalar ve böbrek fonksiyonları normal sınırlar arasında olan katılımcılar 2 ana gruba bu gruplar da ED olup olmamasına göre yine kendi arasında 2'şer gruba ayrıldı.

Alt gruplardan birincisi KBY ve ED olan hastalardan, ikincisi KBY'li olan ve ED bulunmayan hastalardan oluşturuldu. KBY'si olmayan kişilerde aynı şekilde ED olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayrıldı.

Gruplar oluşturulurken, IIEF anket skoru 22 ve üstü olan kişilerde ereksiyon fonksiyonu normal değerlendirilip, kontrol grubu olarak isimlendirildi. IIEF skoru 22'nin altı olan kişiler ise ED olan grubu oluşturuldu. Bu grup IIEF skoru 12'nin altı ve 12-22 arası olarak 2 alt gruba ayrıldı. 12 ve altı olan grup şiddetli+orta derecede ED, 12-22 arası skoru sahip hastalar ise hafif derecede ED'a sahip hastalar olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin özellikle diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, tiroid hastalıkları gibi ED etyolojisinde rol oynadığı bilinen kronik hastalıklara sahip olmamasına dikkat edildi. Ayrıca hastaları daha öncesinde geçirilmiş ürolojik veya pelvik cerrahi öyküleri sorgulandı. Geçirilmiş cerrahi öyküsü olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma gruplarından alınan açlık venöz kan örneklerinden; açlık kan şekeri, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, testosteron düzeyleri ölçüldü. Değerleri normal sınırlar dışında olanlar çalışma dışı bırakıldı. HD programında olan hastalardan alınan kan numuneleri diyaliz öncesi alındı. Hastaların boy, kilo ve tansiyonları ölçülerek kaydedildi.

Homosistein düzeyini ölçmek amacıyla alınan kan örnekleri standart EDTA'lı tüplere 5 cc olarak alınmıştır. Örnekler buz aküleri ile muhafaza edilerek ölçüm amacıyla laboratuvara teslim edilmiştir. 4000 RPM'de 5 dakika santrifüj edilen numunelerin plazma bölümü ayrılarak; -20°C'de analiz edilene kadar saklanmıştır. Homosistein değerleri Siemens N Latex HCY kitleri ile Siemens Bn-2 cihazında çalışılmıştır.

İstatistiksel olarak karşılaştırılan verilerin normallik varsayımı sağlanamadığı için, gruplar arası farkın önem kontrolünde Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. ED düzeylerini etkileyen faktörleri bulmak için sıralı lojistik regresyon analizi SPSS 18 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 92 katılımcının ortalama yaşı 48,47±11,25 idi. Katılımcılar demografik ve laboratuvar sonuçları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik özellikleri ve laboratuvar analiz sonuçları.

Kişi sayısı	92
Yaş	48,47±11,25
Hcy	9,98±5,33
Total test.	3,26±1,42
LDL	99±2,7
Total kolesterol	164±35,7
Glukoz	90,3±12,77
VKİ	25,89±3,44
HDL	39,7±8,98
Trigliserit	144,1±61,5
HD'ye giren sayı	33
KBY etyoloji	Hipertansiyon (11 kişi) Polikistik böbrek hast. (3 kişi) Glomerülonefrit (3 kişi) Amiloidoz (1 kişi)

Katılımcılar; Hemodiyalize giren ED'si olan, Hemodiyalize giren ED'si olmayan, hemodiyalize girmeyen ED'si olan, hemodiyalize girmeyen ED'si olmayan olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Gruplar'dan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; ED bulunan gruplarda ortalama Hcy değeri, erektil disfonksiyonu olmayan gruplara göre yüksek olduğu gözlemlendi. Buna karşılık Kruskal Wallis testi ile yapılan değerlendirme sonucu; gruplar arasında saptanan Hcy değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi. Buna karşılık gruplar arasında yaş, total testosteron ve VKİ değerleri arasında anlamlı bir farklılığın olduğu saptandı (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Gruplandırma sonucu Kruskal Wallis test değerlendirmesi.

	1. Grup HD(+)/ED(+)	2. Grup HD(+) ED(-)	3. Grup HD(-) ED(+)	4. Grup HD(-) ED(-)	p değeri
Yaş	48,2±10,6	36,4±9,5	52,2±10,3	45,5±9,3	0,01
Hcy	12,36±7,4	9,00±7,05	9,36±3,72	8,67±2,59	0,260
Total Test.	2,58±0,98	3,05±0,7	3,74±1,65	2,88±1,00	0,012
LDL	94±26	94±28	103±29	102±24	0,681
Total Kolesterol	155,8±36,9	159,2±41	172±36,5	164,2±25	0,597
Glukoz	94±15,05	90±10,4	88,2±12,9	89±9,3	0,711
VKİ	24,3±3,8	24±2,8	27,1±3	25,7±3,07	0,004
Trigliserit	157±65	148,8±54	136,5±68,8	136±36,1	0,393
Sigara	%43	%45	%55	%41	
Hasta sayısı	23	11	45	12	

Ek olarak gruplardan elde edilen değerler Mann Whitney-U testi kullanılarak istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildi. Buna karşılık gruplar arasında ortalama Hcy değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı. Buna karşılık Grup-1 ve Grup-3 arasında serum testosteron düzeyleri açısından anlamlı bir farklılığın olduğu tespit edildi (Tablo 4.3). Diğer grupların ikili karşılaştırması sonrası serum testosteron düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.3. Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırması.

HD(+) ED(+) / HD(-) ED(+)	Hcy	Testosteron
Mann-Whitney U	413,000	262,000
Wilcoxon W	1494,000	515,000
Z	-1,477	-3,020
P değeri	,140	,003

ED olan hastalar kendi aralarında; IIEF skorlarına göre 12-21 hafif ve 5-11 orta+şiddetli şeklinde 2 gruba ayrılıp toplamda 6 grup oluşturulduğu ve veriler

tekrar değeriendirildiğinde; Gruplar arasında Hcy değerieleri açıısından anlamlı olarak farklı olduğu saptandı (Tablo 4.4).



Tablo 4.4. 6 grup sonrası değerlendirme.

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup
	HD(-) ED(-)	HD(-) ED (Hafif)	HD(-) ED(Orta+ Şiddetli)	HD(+) ED(-)	HD(+) ED (Hafif)	HD(+) ED(Orta+ Şiddetli)
Yaş	45,5±9,35	53,9±10,1	50,4±10,5	36,4±9,5	44,5±10,4	54±8,4
Hcy	8,67±2,5	9,49±3,62	9,2±3,91	9±7,05	9,61±6,54	16,63±6,9
Testosteron	2,88±1	3,61±1,65	3,86±1,67	3,05±0,7	2,5±0,96	2,7±1,07
VKİ	25,7±3,07	26,9±2,57	27,3±3,4	24,0±2,8	24,6±4,36	23,8±3,08
Kişi sayısı	12	24	22	11	14	9

Mann-Whitney U testi ile ikili gruplar halinde karşılaştırma yapıldığı zaman orta+şiddetli derecede ED'si olan gruplar karşılaştırıldığı zaman HD hastalarının Hcy değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. (p:0,003). (Tablo 4.5). Yine aynı şekilde KBY hastalarında, orta+şiddetli derecede ED'si olanlar ve ED'si olmayanlar arasında anlamlı şekilde Hcy değerlerinin(p:0,016) ED'li grupta yüksek olduğu görüldü. Bu durum orta+şiddetli düzeyde erektil disfonksiyonun KBY'li hastalarda homosistein ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. ED'si olmayan gruplar arasında Hcy değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 4.6)

Tablo 4.5. HD(-) ED(+) ve HD(+) ED(+) gruplarının karşılaştırılması

HD(-) ED(+) / HD(+) ED(+)	Hcy
Mann-Whitney U	30,000
Wilcoxon W	283,000
Z	-3,003
P değeri	,003

HD(-) ED(-) / HD(+) ED(-)	HCY	TEST
Mann-Whitney U	129,000	70,500
Wilcoxon W	207,000	125,500
Z	-,108	-1,606
P değeri	0,929	0,129

Tablo 4.6. HD(-) ED(-) ve HD(+) ED(-) gruplarının karşılaştırılması

Kruskal Wallis testi uygulandığında KBY'li HD'ye giren grup ile KBY'si olmayan grup karşılaştırıldığı zaman ortalama Hcy; HD'ye giren grupta ortalama olarak daha yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4.7 ve Tablo 4.8). Bu gruplar arasında yaş, total testosteron ve VKİ arasında anlamlı fark bulunmuştur. Total testosteronun, KBY grubunda düşük saptanması güncel literatürle uyumlu görülmektedir.

Tablo 4.7. KBY ve KBY olmayan hastaların karşılaştırılması.

	Yaş	Hcy	Testost eron	LDL	T.Koles trol	Gluk	BMI	Trigliserit
Chi-square	6,942	,622	6,326	1,494	1,380	1,217	11,272	2,599
df	1	1	1	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	,008	,430	,012	,222	,240	,270	,001	,107

Test Statistics^{a,b}

a. Kruskal Wallis Test, b. Değişken grup: HD

Tablo 4.8. KBY ve KBY olmayan grubun Hcy karşılaştırılması.

	HD(+)	HD(-)	P değeri
Hcy	11,27 7,37	9,22 3,51	0,430

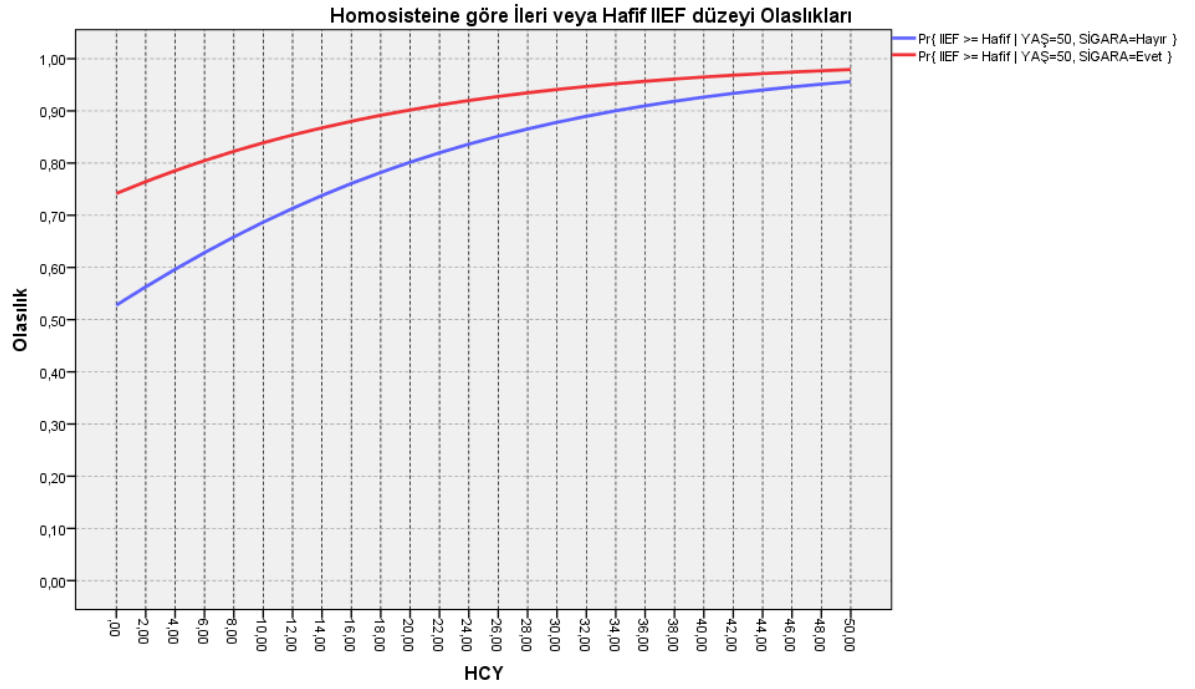
Çalışmada uygulanan bir diğer analiz yöntemi de sıralı lojistik regresyon modeli olmuştur. ED dereceleri açıklanan değişken olarak alınmıştır. Yaş, HD'ye girip girmeme durumu, Hcy, sigara ve testosteron açıklayan değişken olarak alınmıştır. Analiz sonucu Hcy (p:0,011) yaş (p:0,05) ve sigara (p:0,09) açıklayıcı değişken (Tablo 4.8) olabilmesi için anlamlı bulunmuştur. Sıralı lojistik regresyon modeli uygulanmıştır.

Tablo 4.8. Hcy, yaş ve sigara açıklayıcı değişken karşılaştırılması.

	Katsayı	P değeri	Alt sınır (CI)	Üst sınır (CI)
Yaş	,037	,005	,011	,063
Hcy	,077	,011	,018	,136
Testosteron	,147	,171	-,064	,358
[Sigara=0]	-,777	,009	-1,357	-,197
[Sigara=1]	0 ^a	.	.	.
[HD=0]	,382	,224	-,234	,998
[HD=1]	0 ^a	.	.	.

Yapılan analizde, yaş 50 sabit alındığında, Hcy değerlerinin artmasının, sigara içen ve içmeyen, her iki grupta da ED riskini artırdığı yönünde sonuçlar

elde edilmiştir. Sigara içen hastalarda, ED riskinin içmeyen gruba göre daha fazla olduğu görüldü. Sigara içmeyen hastalarda da aynı şekilde ,Hcy değerlerinde ki artmanın ED riskini arttırdığı görüldü. (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Sigara içmeyen grupta Hcy değerleri ve ED arasında ilişki.

5. TARTIŞMA

Erektıl disfonksiyon (ED), başarılı bir cinsel ilişki için gerekli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sağlansa bile sürdürülememesi olarak tanımlanır.

ED, prematür ejakulasyonun ardından en sık karşılaşılan ve kişinin hayat kalitesini azaltan bir cinsel sağlık sorunudur (212). ED etyolojisinde, vasküler, hormonal, nörolojik, psikolojik rahatsızlıklar, yaşlanma ve yaşam tarzı ile ilgili birçok faktör rol oynamaktadır (213).

Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve yaşlanma ile ilgili klinik ve preklinik çalışmalar, vaskülojenik ED gelişiminde endotelial disfonksiyonun kritik bir faktör olduğunu göstermiştir (214). Erektıl fonksiyon mekanizmasında vazodilatatör ve vazokonstriktör ajanlar arasında hassas bir denge gerektiğinden, endotelial fonksiyondaki herhangi bir değişiklik ya da bozulma ED sürecine katkı yapmaktadır.

Endotelial disfonksiyon, bozulmuş vazodilatasyon ile yakından ilişkilidir. Endotelial hücreler, güçlü bir vazodilatatör nörotransmitter olan ve özellikle peniste olmak üzere vasküler duvar fonksiyonlarının regülasyonunda rol oynayan NO'nın primer kaynağıdır (19). Endotelial disfonksiyon hücresel düzeyde bozulmuş NO salınımı ile sonuçlanır (19).

Oksidatif stresin, endotel hasarı ve NO yıkımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144). Bu durum, hücreler aşırı miktarda reaktif oksijen radikallerine (ROS) maruz kaldığında, antioksidanların koruyucu etkileri ile pro-oksidanlar arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak meydana gelmektedir (144). Süperoksit (O_2^-) bir ROS türevidir ve NO ile etkileşime girerek onun biyoyararlanımını azaltır ve peroksinitrit ($ONOO^-$) formasyon oluşumuna sebep olur (215). Peroksinitrit ve süperoksitin kavernöz düz kas endotel dokusunda apoptoz insidansını artırdığı ve bunun sonucu olarak endotelin bozulduğu ve NO biyoyararlılığının daha da azaldığı gösterilmiştir (146).

Vasküler endotel genel anlamda kendi kendini onarabilme yeteneğine sahip olsa da, penil endoteldeki dengenin bozulması, erektıl fonksiyon dinamiklerini etkiler. Normal ereksiyon için fonksiyonu bozulmamış, normal bir endotel varlığı

gereklidir. Kavernozal endotelyal disfonksiyon, vaskülojenik ED'un en önemli nedenidir (216).

KVS hastalıkları ile yüksek prevalans gösteren ED, geleneksel olarak KVS hastalıklarının erken belirteci olarak ortaya çıkmaktadır. Güncel literatürde yer alan birçok çalışmada, KVS hastalıklarının erken göstergesinin ED olduğu ve ED tanısı konulduktan sonra kardiyovasküler hastalık açısından ayrıntılı incelemelerin yapılması gerektiği kabul edilmektedir (148, 149, 150).

Hiperhomosisteineminin ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler morbidite/mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (217).

Öte yandan Hiperhomosisteineminin sağlıklı popülasyon ve kronik böbrek yetmezliği hastaları için kardiyovasküler risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. KBY olan hastalarda %85-90'a varan hiperhomosisteinemi prevalansı ve diğer pek çok predizpozan faktör nedeniyle aterosklerotik hastalıklar açısından oldukça yüksek morbidite/mortalite riski söz konusudur (174).

Arnadottı ve arkadaşları glomerüler filtrasyon hızı 5- 105 ml/dk arasında olan 77 hastada total homosistein düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızının ters orantı gösterdiğini saptamışlardır.(224) Böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla homosistein düzeyinde progressif yükselmeyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.

Homosisteinin yükselmiş değerleri, endotelyal disfonksiyona neden olabileceğini gösteren çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma mevcuttur. Bununla birlikte, homosistein üzerinden meydana gelen endotelyal disfonksiyonun ED patofizyolojisinde rol oynadığını gösteren çok sayıda klinik ve deneysel çalışma da bulunmaktadır (171, 172, 194, 220 219). HHcy vasküler dokuya etkisi, NO ilişkili vazodilatasyonu azaltarak olmaktadır (183, 184). Yapılan hayvan çalışmalarında HHcy nin kavernozal düz kasta NO aracılı gevşemeyi azalttığı gösterilmiştir. (194,221)

HHcy ve ED ilişkisini sorgulayan klinik çalışmalar incelenirse; 2006 yılında Demir ve ark. yapmış olduğu bir araştırmada, nondiyabetik, erektil disfonksiyonu penil doppler ultrasonografi ile doğrulanan hastaların, homosistein düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca ED'si

mevcut grubun %80'inin Hcy değerleri 12.1 mmol/L'ün üzerinde saptanmıştır (171).

Diğer yandan, KBY hastalarında da ED sık karşılaşılan bir patolojidir. Navaneethan ve ark. (90) kendi meta-analiz çalışmalarında KBH'li hastalarda ED'nin prevalansının %70 dolayında olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak Mesquita ve ark. (91) KBH evre 3, 4 ve 5 olan bireylerdeki ED prevalansını sırasıyla; %72.3, %81.5 ve %85.7 olarak raporlamışlardır. Nassir ise diyaliz programına alınan bireylerdeki ED prevalansını %82.7 olarak bildirmiştir (92). Tüm bu veriler, ED'nin KBH'li hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir patoloji olduğunu ortaya koymuştur.

KBY'li hastalarda ED'nin fizyopatolojisi tek bir nedene bağlı olmayıp birden çok organik ve psikolojik faktörlerle ilişkilidir. Organik faktörler arasında nöroendokrin bozukluklar, üremi, vasküler yetmezlik, venöz yetersizlik ve hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, anemi, v.b eşlik eden ko-morbid faktörlerin varlığı sayılabilir(225). Sözü edilen fizyopatolojik yollar; hipotalamik-pitüiter-gonadal eksendeki nöroendokrin kontrol sistemindeki anormalliklere, sekonder hiperparatiroidizm ve penisin korporal düz kaslarının disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Sonuç olarak KBY ile ilişkili ED'da penisin gevşetici uyaranlara yanıtında azalma, arteriyel beslenmesinde veya penisin venöz drenajında bozukluklar ile de karşılaşılmaktadır (226).

Usta ve ark. tarafından yapılmış olan bir deneysel çalışmada; KBY'li grupta, kontrol grubuna göre penil dokuda ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (AGEs) arttığı gösterilmiştir. (227) AGEs'nin de endotelial disfonksiyon üzerinden NO biyoyararlanımını azalttığı rapor edilmiştir.

Vaziri ve ark. KBY de, NO substratı L-arginin biyoyararlanımında azalma, NO izoformlarının ilgili organlarda azalmış ekspresyonu, NOS'un üremik inhibitörlerinin birikiminin ED'ye yol açabileceğini bildirmiştir.(228)

Ek olarak, KBY'li hastalardaki yüksek ADMA düzeyleri nedeniyle NOS enzim inhibisyonu üzerinden NO-c GMP yolağının bozulduğu ve kavernoza relaksasyon yeteneğinin bu duruma bağlı olarak bozulabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.(229)

Tüm bunların dışında; artmış plazma homosistein düzeyleri ve ADMA seviyeleri arasında pozitif korelasyon varlığı bildirilmiştir (201). Bununla birlikte HHcy'nin endotelyal hücre kültürlerinde, ADMA'nın yıkımında yer alan DDAH aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (202). Ek olarak, Zhang ve ark. yaptığı rat çalışmasında, DDAH-2 proteinin, HHcy grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olduğu da bulunmuştur (203). Bu sonuçlara göre HHcy 'nin ED ile ilişkilendirilebileceği düşünülebilir.

Güncel literatür gözden geçirildiğinde; KBY'li hastalarda homosistein değerlerinin yüksek olduğu gösteren çok sayıda çalışma mevcut olup, buna karşılık; KBY ile ilişkili erektil disfonksiyon ve artmış homosistein düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili herhangi bir çalışmanın olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda homosistein değerleri, KBY'li grupta KBY olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, gruplar arası farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmamıştır. Bu bulgu; HD programında yer alan hastalara rutin olarak folat ve vitamin B12 tedavisinin uygulanması olabilir.

Vitamin B12 ve folat, homosisteinin intrasellüler remetilasyonunda ve yıkımında önemli kofaktörlerdir. Selhub ve ark.(222) homosistein seviyeleri ve vitamin B12 ile folat seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde, Lombarda ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, MTHFR gen mutasyonu bağlı olarak HHcy olan kişilere, folat ve vitamin B6 tedavisi sonrası yapılan değerlendirmede, tedavi öncesi ve sonrası homosistein değerlerinin düştüğü ve IIEF anketleriyle sorgulanan, ED şikayetlerinin ise anlamlı olarak gerilediği saptanmıştır (223).

Çalışmamızda ,folat ve vitamin B12 almayan bir grup oluşturulması, KBY 'li hastalarda daha yüksek homosistein değerleri elde etmemize olanak sağlayabilirdi. Bu durumun da, HHcy'nin , ED ile olan ilişkisini ortaya koymak açısından, daha sağlam sonuçlar elde etmemize imkan verebileceğini düşünmekteyiz. Buna karşılık bu tarz bir yaklaşımın genel etik kuralları açısından uygulanması olanaklı görülmemektedir.

Çalışmaya alınan hastaların testosteron düzeylerinin normal değer aralıklarında olmasına dikkat edilmekle birlikte; KBY'li olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; testosteron değerleri arasında ,KBY'li grupta ortalama

testosteron deęerinin anlamlı olarak dūřuk olduęu gözlendi. Bu sonuç güncel literatürle uyumlu olarak deęerlendirildi.

Çalışmamızda, ED si olan KBY hastalarıyla ve ED si olan KBY si olmayan hastalar karşılaştırıldığında ; Hcy değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Buna karşılık; ED grupları şiddetli+orta ve hafif olarak sınıflandırıldıktan sonra yapılan karşılaştırmada; Hcy düzeyi, şiddetli+orta düzeyde ED si olan KBY'li ve KBY olmayan gruplar arasında, KBY'li grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Ek olarak, bu iki grup arasında testosteron seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı bulunmadı. Bu sonuç, KBY hastalarda, homosistein düzeylerinin artmasının, şiddetli ve orta düzeyde ED gelişiminde etkisi olabileceği yönünde yorum yapmamıza olanak vermektedir. Bununla birlikte, geniş hasta sayısı içeren ileri çalışmaların istatistiksel açıdan daha güvenilir yorumlar yapılmasına katkı sağlayacağı açıktır. Ek olarak, Ayrıca erektil disfonksiyonun şiddetinin değerlendirilmesinde tek başına kullanılan IIEF sorgulama formuna ek olarak penil doppler ultrasonografi vbg daha detaylı testlerin kullanılmasının tanısıl doğruluk oranını artırdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Sıralı lojistik regresyon modeli uygulanarak yapılan analizde; homosisteinin yükselmesinin, yaş ve sigaradan bağımsız olarak, ED riskini artırdığı görülmüştür. Bu sonuçlarda literatürde mevcut olan ,HHcy nin ED gelişmesi yönünde bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

Son olarak prospektif olarak gerçekleştirilen araştırmamızda; çalışma grupları arasındaki hasta yaşlarının homojen olarak dağılmamış olması, çalışmamızın eksik yönlerinden biri olarak kabul edilebilir. Buna karşılık çalışmanın prospektif yapısı; yaş gruplarının homojenizasyonunu güçleştirmiştir. Çalışmanın devamında hasta sayılarının arttırılması ile bu tartışmalı bulgunun da giderilmesi mümkün olabilir.

7. ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Erektile Disfonksiyon ve Hiperhomosisteinemi İlişkisi

Erektile disfonksiyon (ED), tatmin edici bir cinsel aktiviteye için gerekli olan ereksiyonun sağlanamaması ya da sağlansa bile devam ettirilememesidir. Ereksiyon fizyolojisinde nitrik oksit (NO) aracılı kavernoöz düz kas gevşemesi primer rol oynamaktadır. Homosistein (Hcy), esansiyel bir aminoasit olan metiyoninden sentezlenen sülfür içeren bir amino asittir. Deneysel modellerde, ateroskleroz ve bozulmuş kavernoöz kan akımına neden olan hiperhomosisteineminin (HHcy) ED gelişiminde bağımsız bir faktör olabileceği açıklanmıştır. Öte yandan, ED kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalar arasında sık karşılaşılan bir patolojidir. Hemodiyalize giren hastalarda HHcy prevalansı %90 oranında görülür.

Bu çalışmanın amacı: KBY olan hastalarda ED ve serum HHcy düzeyleri arasındaki olası ilişkinin araştırılmasıdır. Çalışmaya 25-65 yaş arası 34 tanesi KBY nedeniyle Hemodializ (HD) hastası olan 92 erkek katıldı. Hastalar prospektif olarak; HD'e giren ED'si olan (Grup-1), HD'e giren ED'si olmayan (Grup-2), KBY'si olmayan ED'si olan (Grup-3), ve KBY'si olmayan ED'si olmayan (Grup-4) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Grupların ED sınıflaması IIEF sorgulama formu ile yapıldı. ED ile ilgili ko-morbiditesi olan ya da ED nedeni olabilecek cerrahi girişim öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalarda serum Glukoz, Total Testosteron ve Homosistein ile ED ile ilişkili olabilecek diğer parametrelerin ölçümü yapıldı. ED ile ilişkili ko-morbid hastalığı olan ya da cerrahi girişim geçiren hastalar çalışmaya alınmadı.

Sonuçlar karşılaştırıldığında bu dört grup arasında Hcy düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Buna karşılık ED grupları hafif-orta ve ileri olarak sınıflandırıldığı takdirde; HD'ye giren şiddetli+orta ED'si olan grup ile, HD'ye girmeyen şiddetli+orta ED'si olan grup arasında Hcy seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı (p:0,003). Çoklu

lojistik regresyon analizi yapıldığında artmış Hcy seviyelerinin ED gelişimde yaştan bağımsız risk faktörü olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler:Homosistein,erektil disfonksiyon, kronik böbrek yetmezliği



8. ABSTRACT

Correlation Between Erectile Dysfunction and Hyperhomocysteinemia among men with Chronic Renal Failure

Erectile dysfunction (ED) is the inability to achieve and maintain an erection sufficient for satisfactory sexual intercourse. Relaxation of cavernous smooth muscle mediated by nitric oxide (NO) plays a primary role in the physiology of penile erection. Homocysteine (Hcys) is an essential amino acid containing sulfur and is synthesized from methionine. Experimental models have elucidated the role of hyperhomocysteinemia (HHcy) as a strong and independent predictor for atherosclerosis progression and impaired cavernosal perfusion, which leads to ED. On the other hand, ED is a common condition among men with chronic renal failure (CRF). The prevalence of hyperhomocysteinemia is more than 90% in men who undergo hemodialysis (HD).

The aim of this study is to determine if there is a correlation between ED and HHcy among men with CRF. A total of 92 men between 25-65 years of age participated in the study, from which 34 of them were HD patients caused by CRF. Four groups of patients were utilized including: CRF-HD patients with ED (Group-1), CRF-HD patients without ED (Group-2), Patients with ED (Group-3) and patients without ED (Group-4). ED has been evaluated by using the Turkish version of International Index of Erectile Function questionnaire (IIEF). Patients with any co-morbidity related to ED or patients who underwent surgical intervention related to postoperative ED development were excluded from the study. Serum glucose, total testosterone and homocystein and other parameters which suppose to cause ED were measured in all patient groups.

The results of the present study showed that there was no statistically significant difference for serum homocystein levels between the study groups. On the other hand, when ED groups are categorized as severe+moderate and mild, a significant difference concerning Hcy levels has been found between the groups

with advanced ED either having CRF-HD and patients without CRF-HD(p:0,003). Additionally, by using ordinal logistic regression analysis it has been found that increased Hcy levels is an independent risk factors for erectile dysfunction.

9. KAYNAKLAR

1. Seth EL, Arnold M, George J, Christ. A review of erectile dysfunction. New insights and more questions. The J Urology 1993; 149: 1246-55.
2. Williams IL, Chowienczyk PJ, Wheatcroft SB. Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans. Diabetes Obes Metab 2006; 8: 296-301.
3. Uçar G. Karotid arter intima-media kalınlığı ve brakial arter akıma bağlı genişleme testinin birlikte kullanımının damarsal kökenli erektil disfonksiyonu saptamadaki rolü. Dokuz Eylül Üni Tıp F Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir 2006.
4. Jackson G. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. Int J Clin Pract 1999; 53: 363-8.
5. Levine LA, Kloner RA. Importance of asking questions about erectile dysfunction. Am J Cardiol 2000; 86: 1210 -3.
6. Pickard RS, Powell PH, Zar MA. The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. Br J Pharmacol 1991; 104: 755-9.
7. Tanagho EA. Anatomy Of The Genitourinary Tract. In: McAnich EATAJW, ed. Smith's General Urology. California: Lange Med Pub 2000; 10-11.
8. Chuang AT, Steers WD. Neurophysiology of penile erection. In Textbook of erectile dysfunction, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors. ISIS Medical Media, Oxford 1999; 59-72.
9. Nitahara KS, Lue TF. Microscopic anatomy of the penis. In Textbook of erectile dysfunction, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors. ISIS Medical Media, Oxford 1999.
10. Newman HF, Northup JD. Mechanism of human penile erection: an overview. Urology 1981; 17: 399-408.

11. Benson GS, Boileau M. The penis: Sexual function and dysfunction. In Gillenwater JJ, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): Adult and Pediatric Urology, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2002; 1935-6.
12. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 2005; 32: 379-95.
13. Sattar AA, Salpigides G, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E. Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: relation and function. J Urol 1995; 154: 1736-9.
14. Ayta 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: 50-6.
15. Hafez ES, Hafez SD. Erectile dysfunction: anatomical parameters, etiology, diagnosis, and therapy. Arch Androl 2005; 51: 15-31.
16. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7: 445-75.
17. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. CMAJ. 2004;170: 1429-37.
18. Leite R, Giachini FR, Carneiro FS, Nunes KP, Tostes RC, Webb RC. Targets for the treatment of erectile dysfunction: is NO/cGMP still the answer? Recent Pat Cardiovasc Drug Discov 2007; 2: 119-32.
19. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Nitric oxide and penile erectile function. Pharmacol Ther 2005; 106: 233-66.
20. Steers WD, McConnell J, Benson GS. Anatomical localization and some pharmacological effects of vasoactive intestinal polypeptide in human and monkey corpus cavernosum. J Urol 1984; 132: 1048-53.
21. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. Hypertension 1990; 16: 477-83.
22. Burnett AL, Tillman SL, Chang TS. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. J Urol 1993; 150: 73-6.
23. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 682-5.
24. Alexandre B, Lemaire A, Desvaux P, Amar E. Intracavernous injections of prostaglandin E1 for erectile dysfunction: patient satisfaction and quality of sex life on long-term treatment. J Sex Med 2007; 4: 426-31.

25. Saenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S. Physiology of erectile function. *J Sex Med* 2004; 1: 254-65.
26. Albersen M, Mwamukonda KB, Shindel AW, Lue TF. Evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Med Clin North Am* 2011; 95: 201-12.
27. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 4061-6.
28. Andersson KE. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 417-50.
29. Granchi S, Vannelli GB, Vignozzi L. Expression and regulation of endothelin-1 and its receptors in human penile smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 1053-64.
30. Wingard CJ, Husain S, Williams J, James S. RhoA-Rho kinase mediates synergistic ET-1 and phenylephrine contraction of rat corpus cavernosum. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: 1145-52.
31. Ari G, Vardi Y, Hoffman A, Finberg JP. Possible role for endothelins in penile erection. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 69-74.
32. Hirano K. Current topics in the regulatory mechanism underlying the Ca²⁺ sensitization of the contractile apparatus in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Sci* 2007; 104: 109-15.
33. Andersson KE. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 170: 6-13; discussion 13-4.
34. Jin L, Burnett AL. RhoA/Rho-kinase in erectile tissue: mechanisms of disease and therapeutic insights. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 153-65.
35. Chitaley K, Wingard CJ, Clinton Webb R. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nat Med* 2001; 7: 119-22.
36. Chitaley K, Webb RC, Mills TM. Rho-kinase as a potential target for the treatment of erectile dysfunction. *Drug News Perspect* 2001; 14: 601-6.
37. Sawada N, Itoh H, Yamashita J. cGMP-dependent protein kinase phosphorylates and inactivates RhoA. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 798-805.
38. Sauzeau V, Le Jeune H, Cario-Toumaniantz C. Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca²⁺ sensitization of contraction in vascular smooth muscle. *J Biol Chem* 2000; 275: 21722-9.
39. Nunes KP, Rigsby CS, Webb RC. RhoA/Rho-kinase and vascular diseases: what is the link? *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 3823-36.

40. NIH: NIH Concensus Conference. Impotence. NIH Concensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993; 83: 270.
41. Montague CK, Barada JH, Belker AM. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. J Urol 1996; 156: 2007-11.
42. Wagner G, Saenz de Tejada I. Clinical review: Update on male erectile dysfunction. BMJ 1998; 316: 678-82.
43. Melman A, Gingel JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J Urol 1999; 161: 5-11.
44. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. Urology 1993; 42(4): 468-81.
45. Pryor JP. Editorial comment on erectile dysfunction. BJU 2001; 88(Suppl)3: 1-2.
46. National Center for Health Statistics: National Hospital Discharge Survey, 1985. Department of Health and Human Services 1989.
47. Banet AE, Melmen A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995; 22: 699-709.
48. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and dysfunction in middle-aged Danish men. Arch Sex Behav 1993; 22: 51-8.
49. Spector Kr, Boyle M. The prevalence and perceived etiology of male sexual problems in a non-clinical sample. Br J Med Psychol 1989; 59: 351-8.
50. Guliano Fa, Kneleson S, Paturand JP. Epidemiologic study of erectile dysfunction in France. Eur Urol 1996; 30(Suppl.2): 250.
51. Braun M, Wasmer G, Klotz T, Engelman U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res 2000; 12: 305-11.
52. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. Eur Urol 2000; 37: 43-9.
53. Lui DL, Ng ML. Sexual dysfunction in China. Ann Acad Med Singapore 1995; 24: 728-31.
54. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, Krane RJ. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61.
55. Akkus E, Kadioglu A, Esen A. Prevalence and Correlates of Erectile Dysfunction in Turkey: A Population-Based Study. European Urology 2002; 41: 298-304.

56. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res* 1999; 11: 141.
58. Foremann MM, Doherty PC. Experimental approaches to the development of pharmacological therapies for erectile dysfunction. In: Riley AJ, Peet M, Wilson CA, eds. *Sexual Pharmacology*. Oxford: Oxford Medical Publications 1993; 87: 113.
59. Junemann KP, Persson-Junemann C, Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Semin Urol* 1990; 8(2): 80-93.
60. Crowe M, Jones M. Sex therapy: The successes, the failures, the future. *Br J Hosp Med* 1992; 48: 474-9.
61. Williams DE. Impotence: Psychologic contributions to etiology and management. *Prob Urol* 1991; 5: 510-8.
62. Levine FJ, Greenfield AJ, Goldstein I. Arteriographically determined occlusive disease within the hypogastric-cavernous bed in impotent patients following blunt perineal and pelvic trauma. *J Urol* 1990; 144: 1147.
63. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG. Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. Young Investigator's Award. *Radiology* 1990; 174: 1043.
64. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 1: 181.
65. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999; 43: 658.
66. Rajfer J, Rosciszewski A, Mehninger M. Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *J Urol* 1988; 140: 69.
67. Metz P, Ebbehøj J, Uhrenholdt A. Peyronie's disease and erectile failure. *J Urol* 1983; 130: 1103.
68. Christ GJ, Maayani S, Valcic M. Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in alpha-adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 375.
69. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 517.
70. Graham C, Regan J. Blinded clinical trial of testosterone enanthate in impotent men with low or low-normal serum testosterone levels. *Int J Impot Res* 1992; 44.

71. Özbilen O. Sıçanlarda medikal ve cerrahi kastrasyon sonrası penil kavernöz doku ve tunika albugineada gelişen histopatolojik değişiklikler ve erektil disfonksiyon mekanizmasındaki rolü. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Bölümü 2008.
72. Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol* 1997; 15: 21-6.
73. Gooren LJ, Saad F. Recent insights into androgen action on the anatomical and physiological substrate of penile erection. *Asian J Androl* 2006; 8: 3-9.
74. Zhang XH, Morelli A, Luconi M. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. *Eur Urol* 2005; 47: 409-16.
75. Yassin AA, Saad F. Dramatic improvement of penile venous leakage upon testosterone administration. A case report and review of literature. *Andrologia* 2006; 38: 34-7.
76. Leonard MP, Nickel CJ, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 1989; 142: 992.
77. Corona G, Wu FC, Forti G. Thyroid hormones and male sexual function. *Int J Androl* 2012; 35: 668-79.
78. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol* 2001; 166: 1368-71.
79. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 379-400.
80. Ryder RE. Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: a comparative study. *Diabet Med* 1996; 13: 916.
81. Colakoglu Z, Kutluay E, Ertekin C, Altay B, Killi R, Alkis A. Autonomic nerve. Involvement and venous leakage in diabetic men with impotence. *BJU Int* 1999; 83: 453-6.
82. Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, Marino L, Nappo F. Erectile and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: a possible link. *Diabetologia* 2001; 44: 1155-60.
83. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. *N Engl J Med* 1989; 321: 1648-59.
84. Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Br J Clin Proc* 1976; 30: 153.
85. Azadzo KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991; 146: 238-40.

86. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87: 67-72.
87. Juenemann KP, Lue TF, Luo JA. The effect of cigarette smoking on penile erection. *J Urol* 1987; 138: 438-41.
88. Dorey G. Is smoking a cause of erectile dysfunction? A literature review. *Br J Nurs* 2001; 10: 455-65.
89. Chitale K, Kupelian V, Subak L. Diabetes, obesity and erectile dysfunction: Field overview and research priorities. *J Urol* 2009; 182: 45-50.
90. Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW, Saglimbene V, Graziano G, Pellegrini F, et al. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 670-85 [PMID: 20801572 DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.06.016]
91. Mesquita JF, Ramos TF, Mesquita FP, Bastos Netto JM, BastosMG, Figueiredo AA. Prevalence of erectile dysfunction in chronic renal disease patients on conservative treatment. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67: 181-183 [PMID: 22358245 DOI:10.6061/clinics/2012(02)15]
92. Nassir A. Erectile dysfunction risk factors for patients entering dialysis programme. *Andrologia* 2010; 42: 41-47 [PMID:20078515 DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00954.x]
93. Prem AR, Punekar SV, Kalpana M, Kelkar AR, Acharya VN. Male reproductive function in uraemia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation. *Br J Urol* 1996; 78: 635-8 [PMID: 8944524 DOI:10.1046/j.1464410X.1996.14624.x]
94. Lim VS, Fang VS. Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1370-7 [PMID: 1002820 DOI: 10.1210/jcem-43-6-1370]
95. de Vries CP, Gooren LJ, Oe PL. Haemodialysis and testicular function. *Int J Androl* 1984; 7: 97-103 [PMID: 6539303 DOI: 10.1111/j.1365-2605.1984.tb00765.x]
96. Levitan D, Moser SA, Goldstein DA, Kletzky OA, Lobo RA, Massry SG. Disturbances in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male patients with acute renal failure. *Am J Nephrol* 1984; 4: 99-106 [PMID: 6426305 DOI:10.1159/000166785]
97. Stewart-Bentley M, Gans D, Horton R. Regulation of gonadal function in uremia. *Metabolism* 1974; 23: 1065-72.[PMID: 4608466 DOI: 10.1016/0026-0495(74)90073-0]

98. Dunkel L, Raivio T, Laine J, Holmberg C. Circulating luteinizing hormone receptor inhibitor(s) in boys with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 777-84 [PMID: 9067910 DOI: 10.1038/ki.1997.109]
99. Chryssicopoulos A, Koutsikos D, Kapetanaki A, Agroyannis B, Tzanatos H, Rammos G, et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary axis in uremic males using dynamic tests. The possible role of testicular inhibin: a preliminary report. *Ren Fail* 1996; 18: 911-921 [PMID: 8948525 DOI: 10.3109/08860229609047717]
100. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* 1999; 140: 1861-8 [PMID: 10098525 DOI:10.1210/endo.140.4.6655]
101. Shen ZJ, Zhou XL, Lu YL, Chen ZD. Effect of androgen deprivation on penile ultrastructure. *Asian J Androl* 2003; 5: 33-6 [PMID: 12647000]
102. Gómez F, de la Cueva R, Wauters JP, Lemarchand-Béraud T. Endocrine abnormalities in patients undergoing long term hemodialysis. The role of prolactin. *Am J Med* 1980; 68: 522-30 [PMID: 6768290 DOI: 10.1016/0002-9343(80)90296-X]
103. Isaac R, Merceron RE, Caillens G, Raymond JP, Ardaillou R. Effect of parathyroid hormone on plasma prolactin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 18-23 [PMID: 233660 DOI:10.1210/jcem-47-1-18]
104. Caticha O, Norato DY, Tambascia MA, Santana A, Stephanou A, Sarlis NJ. Total body zinc depletion and its relationship to the development of hyperprolactinemia in chronic renal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 441-8 [PMID: 8884538 DOI: 10.1007/BF03349889]
105. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med* 2013; 10: 661-77 [PMID: 22524444 DOI:10.1111/j.1743-6109.2012.02735.x]
106. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65 [PMID:14604997 DOI: 10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c]
107. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305 [PMID: 15385656 DOI: 10.1056/NEJMoa041031]

108. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000; 83: 205-9, 1189-97 [PMID: 11390719 DOI:10.1093/ndt/16.6.1189]
109. Yilmaz MI, Stenvinkel P, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3537-43 [PMID:21378154 DOI: 10.1093/ndt/gfr081]
110. Campese VM, Procci WR, Levitan D, Romoff MS, Goldstein DA, Massry SG. Autonomic nervous system dysfunction and impotence in uremia. *Am J Nephrol* 1982; 2: 140-3 [PMID: 7180910 DOI: 10.1159/000166629]
111. Zucchelli P, Sturani A, Zuccalà A, Santoro A, Degli Esposti E, Chiarini C. Dysfunction of the autonomic nervous system in patients with end-stage renal failure. *Contrib Nephrol* 1985; 45: 69-81 [PMID: 3979055]
112. Schaefer RM, Kokot F, Wernze H, Geiger H, Heidland A. Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin: a possible role for prolactin. *Clin Nephrol* 1989; 31: 1-5 [PMID: 2914405]
113. Bommer J, Kugel M, Schwobel B, Ritz E, Barth HP, Seelig R. Improved sexual function during recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5:204–207.
114. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *JAMA* 1990; 263: 825-30 [PMID: 2404150 DOI:10.1001/jama.263.6.825]
115. Schaefer RM, Kokot F, Kuerner B, Zech M, Heidland A. Normalization of serum prolactin levels in hemodialysis patients on recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs* 1989; 12: 445-9 [PMID: 2767790]
116. Watschinger B, Watzinger U, Templ H, Spona J, Graf H, Luger A. Effect of recombinant human erythropoietin on anterior pituitary function in patients on chronic hemodialysis. *Horm Res* 1991; 36: 22-6 [PMID: 1667642 DOI:10.1159/000182100]
117. Steffensen G, Aunsholt NA. Does erythropoietin cause hormonal changes in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1215-8 [PMID: 8302458]
118. Schaefer F, van Kaick B, Veldhuis JD, Stein G, Schärer K, Robertson WR, Ritz E. Changes in the kinetics and biopotency of luteinizing hormone in hemodialyzed men during treatment with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1208-15 [PMID: 7873731]

119. Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W, Klin M. Influence of erythropoietin treatment on follitropin and lutropin response to luteal phase and plasma testosterone levels in haemodialyzed patients. *Nephron* 1990; 56: 126-9 [PMID: 2123018 DOI: 10.1159/000186119]
120. Allaf ME, Hoke A, Burnett AL. Erythropoietin promotes the recovery of erectile function following cavernous nerve injury. *J Urol* 2005; 174: 2060-4 [PMID: 16217394 DOI:10.1097/01.ju.0000176808.94610.dd]
121. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, Masuda S, Morishita E, Nagao M, Sasaki R. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4635-40 [PMID: 9539790 DOI: 10.1073/pnas.95.8.4635]
122. Sirén AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4044-9 [PMID: 11259643 DOI: 10.1073/pnas.051606598]
123. Moon C, Krawczyk M, Ahn D, Ahmet I, Paik D, Lakatta EG, Talan MI. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11612-7 [PMID: 14500913 DOI: 10.1073/pnas.1930406100]
124. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, Riel RU, Pascal LS, Walton GB, Thompson RB, Petrofski JA, Annex BH, Stamler JS, Koch WJ. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003; 112: 999-1007 [PMID: 14523037 DOI: 10.1172/JCI18200]
125. Anagnostou A, Lee ES, Kessimian N, Levinson R, Steiner M. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5978-82 [PMID: 2165612]
126. Anagnostou A, Liu Z, Steiner M, Chin K, Lee ES, Kessimian N, Noguchi CT. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3974-8 [PMID: 8171022]
127. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C, et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003; 102: 1340-6 [PMID: 12702503 DOI: 10.1182/blood-2003-01-0223]
128. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, Boehm SM, Menne J, Haller H, Fliser D. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004; 103: 921-6 [PMID: 14525788 DOI: 10.1182/blood-2003-04-1284]

129. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-7 [PMID: 9020076 DOI: 10.1126/science.275.5302.964]
130. Foresta C, Caretta N, Lana A, Cabrelle A, Palù G, Ferlin A. Circulating endothelial progenitor cells in subjects with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2005; 17: 288-90 [PMID: 15729373 DOI: 10.1038/sj.ijir.3901311]
131. Baumhäkel M, Werner N, Böhm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells correlate with erectile function in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2184-8 [PMID: 16926179 DOI: 10.1093/eurheartj/ehl202]
132. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano F, Autorino R, De Sio M, Jannini E, Lenzi A, Giugliano D. Circulating CD34+ KDR+ endothelial progenitor cells correlate with erectile function and endothelial function in overweight men. *J Sex Med* 2009; 6: 107-14 [PMID: 19170841 DOI:10.1111/j.1743-6109.2008.01042.x]
133. Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1599-613 [PMID: 11260433 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041599.x]
134. Lopes AA, Bragg J, Young E, Goodkin D, Mapes D, Combe C, Piera L, Held P, Gillespie B, Port FK. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62: 199-207 [PMID: 12081579 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00411.x]71 Chilcot J, Wellsted D, Da Silva-Gane M, Farrington K. Depression on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c256-c264 [PMID: 18401193 DOI: 10.1159/000124749]
135. Peng YS, Chiang CK, Hung KY, Chiang SS, Lu CS, Yang CS, Wu KD, Yang CC, Lin RP, Chang CJ, Tsai TJ, Chen WY. The association of higher depressive symptoms and sexual dysfunction in male haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 857-61 [PMID: 17121784 DOI: 10.1093/ndt/gfl666]
136. Fernandes GV, dos Santos RR, Soares W, de Lima LG, de Macêdo BS, da Fonte JE, et al. The impact of erectile dysfunction on the quality of life of men undergoing hemodialysis and its association with depression. *J Sex Med* 2010; 7: 4003-4010 [PMID: 20807331 DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01993.x]
137. Antoniou LD, Shalhoub RJ, Sudhakar T, Smith JC. Reversal of uraemic impotence by zinc. *Lancet* 1977; 2: 895-8 [PMID: 72240 DOI: 10.1016/S0140-6736(77)90832-7]
138. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. A double-blind study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 357-61 [PMID: 7051913 DOI: 10.73]

139. Rosen CR, Riley A, Wagner G. The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49: 822.
140. Cappelleri JC, Siegel RL, Glasser DB. Relationship between patient self-assessment of erectile dysfunction and the sexual health inventory for men. *Clin Ther* 1997; 23: 1707-19, 30.
141. Watts GF, Chew KK, Stuckey BG. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 263-73.
142. Yassin AA, Akhras F, El-Sakka AI, Saad F. Cardiovascular diseases and erectile dysfunction: the two faces of the coin of androgen deficiency. *Andrologia* 2011; 43: 1-8.
143. Jeremy JY, Angelini GD, Khan M. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 50-4.
144. Agarwal A, Nandipati KC, Sharma RK, Zippe CD, Raina R. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J Androl* 2006; 27: 335-47.
145. Zalba G, Beaumont J, San Jose G, Fortuno A, Fortuno MA, Diez J. Vascular oxidant stress: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol Biochem.* 2000; 56: 57-64.
146. Khan MA, Thompson CS, Mumtaz FH. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on rabbit cavernosal smooth muscle relaxation. *World J Urol* 2001; 19: 220-4.
147. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027-33.
148. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moynour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005; 294: 2996-3002 [PMID: 16414947 DOI: 10.1001/jama.294.23.2996]
149. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi 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. *Eur Urol* 2003; 44: 360-4; discussion 360-364 [PMID: 12932937 DOI: 10.1016/S0302-2838(03)00305-1]
150. Baumhäkel M, Böhm M. Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high-risk patients. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 361-6 [PMID: 17313601 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01274.x]

151. Kumar J, Bhatia T, Kapoor A, Ranjan P, Srivastava A, Sinha A, et al. Erectile dysfunction precedes and is associated with severity of coronary artery disease among Asian Indians. *J Sex Med* 2013; 10: 1372-9 [PMID: 23347017 DOI: 10.1111/jsm.12041]
152. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, Fratino P, Solerte SB, Garzaniti A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004; 110: 22-6 [PMID: 15210604 DOI:10.1161/01.CIR.0000133278.81226.C9]
153. García-Malpartida K, Mármol R, Jover A, Gómez-Martínez MJ, Solá-Izquierdo E, Victor VM, Rocha M, Sanmiguel D, Hernández-Mijares A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients with no known macrovascular complications. *J Sex Med* 2011; 8: 2606-16 [PMID: 21699670 DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02365.x]
154. Finkelstein JD. Homocysteine: A history in progress. *Nutr Rev* 2000; 58: 193-204.
155. Erol MK, Keleş MS, Açikel M, Kocatürk H, Memişoğulları R, Bozkurt E, et al. Akut koroner sendromda plazma homosistein düzeyi ile iskemik miyokardiyal hasarın ilişkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001; 29 (Özel ek): SB 74.
156. Dekou V, Whincup P, Papacost O. The effect of C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British region heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 659-66.
157. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1993; 43: 72-7.
158. Blom HJ, Vriese SD. Why are homocysteine levels increased in kidney failure? A metabolic approach. *J Lab Clin Med* 2002; 139: 262-8.
159. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of hemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142-6.
160. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50(suppl 57): 11-7.
161. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181-9.
162. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteinemetabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181-9.

163. Vychytil A, Födinger M, Wolf G. Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1775-82.
164. Guldener CV, Robinson K. Homocysteine and Renal Disease. *Sem Thrombos Hemostasis* 2000; 26(3): 313-24.
165. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in endstage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int*.
166. Chauveau P, Chadeaux B, Cude M. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43: suppl41: 72-7.
167. Taylor LM. Elevated plasma homocysteine as risk factor for peripheral arterial disease. *Seminars in Vascular Surgery* 2003; 16: 215-22.
168. Still RA, McDowell IF. ACP Broadsheet No 152: March 1998. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *J Clin Pathol* 1998; 51: 183-8.
169. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 181-90.
170. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factor for systemic atherosclerosis. *Jama* 2001; 285: 2481-5.
171. Demir T, Comlekci A, Demir O. Hyperhomocysteinemia: a novel risk factor for erectile dysfunction. *Metabolism* 2006; 55: 1564–8.
172. Giovannone M. Hyperhomocysteinemia as an Early Predictor of Erectile Dysfunction *Medicine Baltimore* 2015; 94(39): e1556. doi: 10.1097/MD.0000000000001556
174. Fan SLS, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000; 57: 684–90.
175. Emsley AM, Jeremy JY, Gomes GN, Angelini GD, Plane F. Investigation of the inhibitory effects of homocysteine and copper on nitric oxide-mediated relaxation of the rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1999.
176. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 386.
177. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 324–32.
178. Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I. Cost effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease effect of grain fortification and beyond. *Jama* 2001; 286(8): 22-9.

179. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274(13): 1049–57 [PubMed: 7563456]
180. Harmon DL, Doyle RM, Meleady R. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10- methylenetetrahyd-rofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 208-11.
181. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med* 2004; 32(5 Suppl): 271–9. [PubMed: 15118530]
182. Jiang X, Yang F, Tan H. Hyperhomocystinemia impairs endothelial function and eNOS activity via PKC activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(12): 2515–21 [PubMed: 16210565]
183. McDowell I, Lang D. Homocysteineand endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000; 130(Suppl. 2): 369–72.
184. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu J, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119–21.
185. Emsley AM, Jeremy JY, Gomes GN, Angelini GD, Plane F. Investigation of the inhibitory effects of homocysteine and copper on nitric oxide-mediated relaxation of rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1999; 26: 1034–40.
186. Lang D, Kraden MB, Moat SJ. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aortas. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 422–7.
187. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 181-90.
188. Mcdowell IFW, Long D. Homosisteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000; 130: 3695-725.
189. Hanratty CG, Mcgrath LT, Mcauley DF. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart* 2001; 85: 326-30.
190. Pullin CH, Wilson JF, Ashfield-Watt PAL. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. *Clin Sci* 2002; 102: 45-50.
191. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good the bad and the ugly. *Am J Physiol* 1996; 40: 1424-37.
192. Darley-USmar V, White R. Disruption of vascular signaling by the reaction of nitric oxide with superoxide: implications for cardiovascular disease. *Exp Physiol* 1997; 82: 305-16.

193. Warnholtz A. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 2027-33.
194. Khan M, Thompson C, Elmsley A. The interaction of homocysteine and copper markedly inhibits the relaxation of rabbit corpus cavernosum: new risk factors for angiopathic erectile dysfunction? *BJU Int* 1999; 84: 720-4.
195. Akinga AG, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase protein expression, localization, and activity in penis of alloxan induced diabetic rat. *Mol Urol* 2001; 5: 189-97.
196. Pope AJ, Karuppiiah K, Cardounel AJ. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. *Pharmacol Res: Official J Ital Pharmacol Soc* 2009; 60: 461-5.
197. Boger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 2006; 38: 126-3.
198. Paroni R, Barassi A, Ciociola F, Dozio E, Finati E, Fermo I, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and L-arginine in patients with arteriogenic and non-arteriogenic erectile dysfunction. *Int J Androl* 2012; 35(5): 660-7.
199. Asymmetrical dimethylarginine and severity of erectile dysfunction and their impact on cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome By: Aktoz, Meryem; Aktoz, Tevfik; Tatli, Ersan; et al. *Archives Of Medical Science* 2010; 6(2): 168-175 Published: APR 2010.
200. Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 159-78.
201. Holven KB, Haugstad TS, Holm T. Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. *Br J Nutr* 2003; 89: 359-63.
202. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104(21): 2569-75 [PubMed: 11714652]
203. Zhang Z, Zhu LL, Jiang HS, Chen H, Chen Y, Dai YT. Demethylation treatment restores erectile function in a rat model of hyperhomocysteinemia. *Asian J Androl* 2016 Jun 5.
204. Guldener CV, Robinson K. Homocysteine and Renal Disease. *Sem Thrombos Hemostasis* 2000; 26(3): 313-24.
205. Chauveau P, Chadeaux B, Cude M. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43: suppl41: 72-7.

206. Moustapha A, Gupta A, Robinson K. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 1470-5.
207. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysell H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56(1): 41-6.
208. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52: 495-502.
209. Bococ MA, Zlotkin SH. Hepatic sulfur amino acid metabolism in rats with chronic renal failure. *J Nutr* 1990; 120: 691-9.
210. Vychytil A, Födinger M, Wolf G. Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1775-82.
211. Mudd SH, Skovby F, Levy HL. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37(1): 1-31.
212. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
213. Derosa G, Romano D, Tinelli C. Prevalence and associations of erectile dysfunction in a sample of Italian males with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 108: 329-35.
214. Watts GF, Chew KK, Stuckey BG. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 263-73.
215. Prieto D, Kaminski PM, Bagi Z, Ahmad M, Wolin MS. Hypoxic relaxation of penile arteries: involvement of endothelial nitric oxide and modulation by reactive oxygen species. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: 915-24.
216. Li H, Xu Y, Guan R. Icariside II prevents high-glucose induced injury on human cavernous endothelial cells through Akt-eNOS signaling pathway. *Andrology* 2015; 3: 108-416.
217. Scott JM. Homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 333-4.
218. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.
219. Yan WJ, Yu N, Yin TL, Zou YJ, Yang J. A new potential risk factor in patients with erectile dysfunction and premature ejaculation: folate deficiency. *Asian J Androl* 2014. doi: 10.4103/1008-682X.

220. Cartledge IJ, Eardley I, Morrison JFB. Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin. *BJU Int* 2000; 85: 735-41.
221. Robert WA, Jamie J, Jeremy J, Koupparis A, Persad R, Shukla N. Bristol Heart Institute University of Bristol, and Department of Urology, Bristol Royal Infirmary, Bristol UK.
222. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
223. Lombardo F, Tsamatropoulos P, Piroli E. Treatment of erectile dysfunction due to C677T mutation of the MTHFR gene with vitamin B6 and folic acid in patients non responders to PDE5i. *J Sex Med* 2010; 7 (1 Pt 1): 216–23.
224. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysell H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest.* 1996 Feb;56(1):4
225. Carson CC, Patel MP. The epidemiology, anatomy, physiology, and treatment of erectile dysfunction in chronic renal failure patients. *Adv Ren Replace Ther* 1999; 6: 296-309.
226. Schrier RW. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
227. Usta MF, Tuncer M, Baykal A, Ciftcioglu MA, Erdogru T, et al. Impact of chronic renal failure and peritoneal dialysis fluids on advanced glycation end product and iNOS levels in penile tissue: an experimental study. *Urology* 2002; 59: 953–7.
228. Vaziri ND, *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4 Suppl 1):S74-9.
229. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 186–202

