

Yüksek Homosistein Seviyelerinin Eretil Disfonksiyon Süresi ve Şiddeti Üzerine Etkileri

The Effects of High Homocystein Levels on Duration and Severity of Erectile Dysfunction

✉ Murat Topcuoğlu¹, ✉ Murat Çakan²

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Yüksek serum homosistein düzeyleri ile erektil disfonksiyon (ED) şiddeti, süresi ve aynı zamanda vasküler patoloji içeren diabetes mellitus (DM), aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH), metabolik sendrom, hipertansiyon gibi hastalıklarla olan ilişkisini klinik ve laboratuvar değerleri ile göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: ED şikayeti ile başvuran 82 hasta, serum homosistein değerlerine göre, 15 µmol/L'den düşük hastalar (Grup 1) ve 15 µmol/L'den yüksek hastalar (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup yaş, ED süresi ve şiddeti, eşlik eden sistemik hastalıklar öyküsü DM, ASKH, hipertansiyon ve laboratuvar [açlık kan şekeri, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), trigliserit, total testosteron] değerleri açısından karşılaştırıldı. Hastaların ED şiddeti Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi anketinin kısa formu ile değerlendirildi.

Bulgular: Grup 2 hastalarda ED şiddeti ve süresi ortalaması, Grup 1 hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu. Grup 2'de, DM ve ASKH eşlik eden hasta oranı Grup 1'e göre anlamlı yüksek iken hipertansiyon oranı açısından gruplar benzerdi. Laboratuvar değerleri açısından, her iki grup, serum total kolesterol ve HDL değerleri açısından benzerken, LDL, VLDL, trigliserit değerleri açısından izlenen fark istatistiksel açıdan Grup 1 lehine anlamlı idi.

Sonuç: ED'nin temel nedenlerinden biri olan endotelial disfonksiyonun tanı ve takibi için biyokimyasal belirteçlerin rolü birçok çalışmada incelenmiştir. Bu amaç doğrultusunda ilgi gören ve ED ile ilişkisi araştırılan parametrelerden bir tanesi de serum homosistein seviyeleridir. Homosistein, ED için varsayılan bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. Bulgular daha fazla olgu sayılı çalışmalarla desteklenirse, ED gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesinde ve medikal tedavi yanıtının takibinde bir belirteç olarak katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, Eretil Disfonksiyon, Vasküler Patoloji

Abstract

Objectives: We aimed to demonstrate the relationship between high serum homocysteine levels and severity, duration of erectile dysfunction (ED), also the diseases including vascular pathologies like diabetes mellitus (DM), atherosclerotic heart disease (ASHD), hypertension, and metabolic syndrome with clinical and laboratory values.

Materials and Methods: Eighty-two patients admitted with ED were divided into two groups based on serum homocysteine values, as patients with a homocysteine value of less than 15 µmol/L (Group 1) and patients with a homocysteine value of more than 15 µmol/L (Group 2). Both groups were compared in terms of age, duration and severity of ED, history of concomitant systemic diseases like DM, ASHD, hypertension and laboratory values [fasting blood sugar, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL), triglyceride, total testosterone] values. The severity of ED in patients was evaluated with the short form of the International Index of Erectile Function questionnaire.

Results: Severity and duration of ED were statistically more significant in the patients in Group 2 than in the patients in Group 1. While the ratio of patients with DM and ASHD was significantly higher in Group 2 than in Group 1, the groups were similar for ratio of hypertension. In terms of laboratory values, both groups were similar for serum total cholesterol and HDL while the difference observed for LDL, VLDL and triglyceride was statistically significant in favor of Group 1.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat Topcuoğlu

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 505 643 61 42 E-posta: muraturo@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2155-5171

Geliş Tarihi/Received: 04.10.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 02.03.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: The role of biochemical markers in the diagnosis and follow-up of endothelial dysfunction, which is one of the main causes of ED, has been investigated in many studies. For this purpose, one of the parameters that has been investigated for its relationship with ED is serum homocysteine level. Homocysteine remains as a putative risk factor for ED. If results are supported by studies with larger number of cases, it may contribute as a marker in the prevention of ED development and progression and also in the follow-up of medical treatment response.

Key Words: Homocysteine, Erectile Dysfunction, Vascular Pathology

Giriş

Eretil disfonksiyon (ED), tatmin edici cinsel ilişki için yeterli penil ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi olarak tanımlanır. ED, ilerleyici bir hastalıktır ve 2025 yılına kadar yaklaşık 300 milyon erkeği etkileyeceği tahmin edilmektedir (1). Kırk ile 70 yaş arasındaki erkeklerin %10'unda total impotans mevcutken, bu hastalarda %50'ye varan oranlarda farklı şiddetlerde ED gösterilmiştir (2). ED, yüksek insidansının yanı sıra, hastalar ile birlikte partnerlerini de etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. ED patofizyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda, yaşlanma, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bilinen risk faktörlerinin benzer şekilde ED için de risk faktörü oldukları gösterilmiştir (3). Metabolik sendrom ED gelişimi için temel risk faktörlerini barındırmaktadır ve bu risk faktörlerine bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyon metabolik sendromda izlenen temel komponettir ve gelecekteki KVH'leri belirlemede prediktif değeri vardır (4). Penise kan akımı sağlayan arteriyel sistem de dahil olmak üzere tüm vasküler sistemi etkiler (5). Metabolik sendromla ilişkili risk faktörlerinin sonucu olarak gelişen endotel disfonksiyon ve dolayısıyla vasküler yapıda meydana gelen hasar, ED'nin etiopatogenezinde en belirgin ve en sık araştırılan faktördür (6,7).

Bu doğrultuda ED ve KVH patofizyolojinde rol oynayan, tanı ve tedavi takibinde kullanılabilecek vasküler belirteçlerle ilgili çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Vasküler hasarı göstermede kullanılan serum belirteçleri, erken hastalık gelişiminin göstergeleri olarak kullanılarak, ED gelişiminin veya ilerlemesinin önlenmesinde rol oynayabilir (8). Homosisteinin de dahil olduğu farklı serum biyobelirteçleri, vasküler hastalıklar ile ED gelişimi ve ilerlemesinin potansiyel göstergeleri olarak araştırılmıştır. Homosistein, hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan, diyet ile alınan metionininden demetilasyonu yoluyla üretilen, sülfhidril içeren bir amino asittir (9). KVH gelişimi ile ilişkili bir faktör olan homosistein aynı zamanda ED için de bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (10). Mekanik olarak, homosisteinin anjiyopatik etkisinin, endotel hücrelerinde işlev bozukluğu ile sonuçlanan serbest oksijen radikalleri yoluyla olduğuna dair önemli kanıtlar vardır (11). Bu verilerle birlikte, ED patogenezinde homosistein seviyelerin mutlak bir risk faktörü olabileceğine yönelik kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda ED hastalarında serum homosistein düzeylerini değerlendirdik ve yüksek serum homosistein düzeylerinin ED şiddeti, süresi ve metabolik sendrom gibi vasküler patoloji içeren hastalıklarla ilişkisini klinik ve laboratuvar olarak göstermeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Bu prospektif çalışmaya, üroloji kliniğimize ED şikayeti ile başvuran 82 erkek dahil edildi. Araştırmanın etik kurul onayı hastanemizin klinik araştırmalar etik kurulundan 21/03 numarasıyla alındı. Hastaların çalışma için yazılı onamını takiben detaylı anamnez alındı ve eşlik eden sistemik hastalıklar [diabetes mellitus (DM), aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH), hipertansiyon] ayrıntılı olarak sorgulandı. Takiben genitouriner sistemin muayenesini de içeren detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Hastalarda periferik kandan, homosistein ($\mu\text{mol/L}$), açlık kan şekeri (AKŞ), (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) (mg/dL), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) (mg/dL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL) (mg/dL), trigliserit (mg/dL), total testosteron (ng/dL) düzeyleri ölçüldü. Homosistein düzeyi standart ölçümü için, 12 saatlik açlıktan sonra alınan venöz kan örnekleri bir saat içinde 2000 devir/dk hızda 15 dakika santrifüj edildi. İmmünoassay yöntemi ile ölçüldü. Hastalar homosistein değerlerine göre iki gruba ayrıldı: homosistein değeri $15 \mu\text{mol/L}$ 'den düşük hastalar (Grup 1), homosistein değeri $15 \mu\text{mol/L}$ 'den yüksek hastalar (Grup 2) (Tablo 1). Her iki grup yaş, ED süre ve şiddeti, eşlik eden sistemik hastalıklar (DM, ASKH ve hipertansiyon) ve biyokimya değerleri açısından karşılaştırıldı. Hastaların ED şikayetlerinin değerlendirilmesi amacıyla UUSlulararası Eretil Fonksiyon İndeksinin (IIEF) Türkçe versiyonu verildi. Hastaların IIEF anket formunun 1, 2, 3, 4, 5 ve 15. sorulara verdiği cevaba göre toplam erektil fonksiyon skoru belirlendi. Hastalar puanlarına göre: "1-10: Ağır, 11-16: Orta, 17-21: Hafif-Orta, 22-25: Hafif, 26-30: ED" yok olarak kategorize edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, United States for Windows 11.5) istatistik paket programında yapıldı.

Tablo 1: Homosistein seviyelerine göre hastaların gruplandırılması

	Grup 1 (n=51)	Grup 2 (n=31)	p-değeri
Ortalama kan homosistein seviyesi (mg/dL)	8,0 (4,9-13,4)	17,0 (14,4-76,4)	0,012

Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı "Shapiro Wilk" testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında normal dağılan değişkenler yönünden farkın önemliliği "Student's t-testi" ile normal dağılmayan değişkenler yönünden farkın önemliliği ise "Mann-Whitney U" testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak yaş farklılığını daha fazla hesaba katmak için, hastaların yaşa göre eşleştirilmesinden sonra ayrı bir eşleştirilmiş analiz yapıldı ($n=15$ /grup) ve eşleşen iki alt grup arasındaki farkları değerlendirmek için eşleştirilmemiş bir t-testi kullanıldı (Tablo 2).

Bulgular

Her iki grup hastaların yaş ortalamaları Tablo 3'te gösterilmiştir. Grup 2 hastalarda ED süreleri ve IIEF skorları Grup 1 lehine istatistiksel anlamlı bulundu. Gruplarda ED hastalarına eşlik eden ASKH ve DM oranı grup 1 hastalarda istatistiksel anlamlı fazla bulunurken, hipertansiyon oranı açısından gruplar benzerdi (Tablo 2). Hastaların serum biyokimya rakamsal değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Her iki grup, serum total kolesterol, HDL ve testosteron değerleri açısından benzer iken Grup 2 hastalarda AKŞ, LDL, VLDL ve trigliserit değerleri istatistiksel anlamlı daha

Tablo 2: Yaş eşleştirilmiş örneklem t-test değerleri

Yaş eşleştirilmiş analiz	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	p-değeri
Yaş	54,9 \pm 10,2	55,0 \pm 11,1	0,980
Ortalama kan homosistein seviyesi (mg/dL)	8 \pm 5,6	17,4 \pm 13,2	0,018
ED süresi (ay)	11 \pm 3,9	44 \pm 7,9	0,036
IIEF skor	10,6 \pm 4,1	7,9 \pm 3,6	0,041

ED: Erektel disfonksiyon, IIEF: Uluslararası Erektel Fonksiyon İndeksi

Tablo 3: Grupların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar açısından dağılımları

	Grup 1 (n=51)	Grup 2 (n=31)	P-değeri
Ortalama yaş (yıl)	49 \pm 8,2 (44-74)	57 \pm 9,2 (42-71)	0,034
ED süresi (ay)	12 (3-120)	48 (6-120)	0,021
IIEF skor	11 (3-18)	8 (3-13)	0,043
Diabetes mellitus	18 (%35,3)	16 (%51,6)	0,046
ASKH	13 (%25,5)	14 (%45,2)	0,032
Hipertansiyon	15 (%29,4)	9 (%29)	0,987

ED: Erektel disfonksiyon, IIEF: Uluslararası Erektel Fonksiyon İndeksi

yüksek bulundu. Gruplar arası yaş farklılıklarını hesaba katmak için hastaların bir alt grubu ($n=30$) (her grup için 15 hasta) eşleştirildi. Eşleştirilmiş analizden elde edilen sonuçlar test edilen parametreler için çalışma kohortunun istatistiksel olarak ayarlanmış analizi ile uyumluydu.

Tartışma

Bu çalışmamızda öncelikle yüksek serum homosistein seviyeleri ile ED şiddeti ve süresi arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. Serum homosistein seviyesi yüksekliğini tanımlanmasında literatürde farklı eşik değerleri önerilmiştir. Hiperhomosisteinemi tanımındaki farklı değerler etnik, genetik, yaşam tarzı, çevresel, beslenme ve diyet faktörlerindeki farklılıklara bağlı olmakla beraber literatürde hiperhomosisteinemi genellikle bir kontrol popülasyonunun 90 veya 95 yüzdeleri dilimindeki serum homosistein seviyesinin üstü olarak tanımlanmıştır; çoğu çalışmada bu serum değeri yaklaşık 15 μ mol/L'ün üstüdür (12). Biz de çalışmamızda ED hastalarını, hiperhomosisteinemi için genel literatürde eşik değer olarak belirlenen 15 μ mol/L üstü ve altı değerine göre gruplandırdık. Yüksek homosistein seviyeleri olan grupta erektil disfonksiyon süresini uzun ve şiddetini daha yüksek belirledik. Ereksiyon, temel mekanizması vasodilatasyon olan nörolojik ve vasküler kökenli bir olaydır dolayısıyla vasküler hasar gelişimine neden olan yaş, DM, dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi risk faktörleri doğal olarak ED etiolojisinde de önemli bir yere sahiptirler (13). Bu risk faktörlerin, endotelial disfonksiyon ve nitrik oksit (NO) ile ilişkili kavernoza relaksasyonda bozulmaya sebep olarak ED oluşumuna yol açtıkları gösterilmiştir (14). ED'nin temel nedenlerinden biri olan endotelial disfonksiyonun tanı ve takibi için biyokimyasal belirteçlerin rolü birçok çalışmada incelenmiştir. Meigs ve ark. (15) yaptıkları çalışmalarında E-selectin, intersellüler adezyon molekülü-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü gibi

Tablo 4: Grupların serum laboratuvar değerlerinin dağılımları

	Grup 1 (n=51)	Grup 2 (n=31)	P-değeri
Glukoz (mg/dL)	100 (70-280)	149 (80-400)	0,026
Kolesterol (mg/dL)	199,8	213,6	0,235
HDL-Kolesterol (mg/dL)	44 (22-150)	38 (17-70)	0,215
LDL-Kolesterol (mg/dL)	104 (38-163)	149 (50-185)	0,021
VLDL-Kolesterol (mg/dL)	38 (23-74)	49 (23-85)	0,043
Trigliserid (mg/dL)	124 (89-211)	178 (90-256)	0,031
Testosteron (ng/dL)	425 (220-940)	475 (186-800)	0,719

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

adezyon molekülleri ile endotel disfonksiyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu amaç doğrultusunda ED ile ilişkisi araştırılan parametrelerden bir tanesi de homosistein molekülüdür. Temel mekanizması vazodilatasyon ve düz kas gevşemesi olan penil ereksiyonun bozukluğu KVH'lerle aynı risk faktörlerini paylaşmaktadır. Aynı zamanda ED'nin, KVH için potansiyel öncü bir hastalık olma özelliği de vardır. Bu noktadan yola çıkarak KVH için ispatlanmış bir risk faktörü olan homosisteinin benzer şekilde ED için de bir risk faktörü olacağı düşünüyoruz. Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar, homosisteinin direkt veya dolaylı olarak ED'ye neden olabileceğini göstermiştir (16,17). Homosistein, doğrudan aterosklerotik süreci hızlandırır, endotelial onarım kapasitesini bozar, devam eden aterosklerotik süreç ile penis kavernoöz arter kan akımı giderek bozulur (18). *In vitro* olarak homosisteinin tavşan korpus kavernozumda asetilkolin kaynaklı gevşemeyi ve cGMP üretimini inhibe ettiği, *in vivo* olarak ise hem kavernoöz sinüsün hem de damarların iç duvarında endotelial NO sentaz ekspresyonunu azaltarak ereksiyon sayısını ve kalitesini düşürdüğü gösterilmiştir (16,19). Khan ve ark. (16) ise homosisteinin, tavşan kavernoözal düz kasında kربول ile uyarılan gevşemesini (NO'ya bağımlı bir mekanizma) inhibe ettiğini bildirdi. Homosistein yüksekliğinin vasküler yapılarda meydana getirdiği hasarın moleküler seviyede gösterildiği bu çalışmaların yanı sıra, klinik etkileri ve ED, DM ASKH ve metabolik sendrom gibi vasküler kaynaklı klinik patolojilerle olan ilişkisi literatürde araştırılmıştır (20). Çalışmamızda hasta gruplarını ED gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin oranını ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırdık. ED gelişimi için geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek homosistein seviyelerinin bir risk faktörü olduğu ilk olarak Demir ve ark. (21) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada ED'li hastaların plazma homosistein seviyeleri kontrol deneklerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ve plazma homosistein seviyesi ile ortalama IIEF skoru arasında anlamlı bir negatif korelasyon bildirildi. Biz de bu çalışmaya benzer olarak serum homosistein seviyeleri yüksek olan grupta IIEF skorlarını istatistiksel anlamlı düşük bulduk. Benzer şekilde, homosistein seviyeleri yüksek olan grupta ED ortalama süresini belirgin olarak daha uzun bulduk. Çalışmamızda hiperhomosisteinemisi olan grupta ED riski diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak fazla bulundu. Sonuçlarımız hafif orta homosistein yüksekliğinde vasküler hastalıklar için artış bildiren çalışmalar ve hiperhomosisteinemisi olan gruplarda ED riskini diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak fazla bulan Demir ve ark.'nın (21) bulgularıyla benzerdi uyumlu idi (22). Yüksek olgu sayılı kontrol gruplarının da yer aldığı diğer klinik çalışmalarda da bulgularımıza paralel olacak şekilde ED'nin tüm dereceleri için yüksek homosistein değerlerinin önemli bir bağımsız risk faktörü olabileceği rapor edilmiştir (7,23).

Çalışmamızda yüksek homosistein seviyeleri olan grupta ASKH oranı, düşük homosistein seviyeleri gruba göre anlamlı yüksek izlendi. Klinik olarak, koroner arter hastalarının, anormal

homosistein metabolizmasına sahip olduklarından ilk kez Wilcken ve Wilcken (24) bahsetmiştir. Hiperhomosisteinemi ve ASKH ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, koroner kalp hastalığı gelişme riskinin hiperhomosisteinemili hastalarda normal popülasyona göre 24 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (25). Toplam 27 araştırmayı içeren bir meta-analizde ise toplumda görülen koroner kalp hastalığının %10'unun homosisteine bağlı olduğu belirtilmiştir (26). ASKH ile yüksek birliktelik gösteren ve ED için mutlak risk faktörü olan metabolik sendrom, merkezi obezite, yüksek glukoz, dislipidemi ve yüksek kan basıncının ile karakterizedir (27). Metabolik sendrom, endotelial disfonksiyon ve aterosklerozdan sorumlu olan bir grup risk faktörüdür (28). Metabolik sendromlu hastalarda ED'nin daha yaygın ve şiddetli olduğu gösterilmiştir. ED için genel risk faktörlerini içeren metabolik sendrom ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (29,30). Hajer ve ark. (31) ileri vasküler hasar eşlik eden metabolik sendromlu hastalarda yaş, kreatinin klerensi ve cinsiyet için ayarlama yapıldıktan sonra kontrol grubuna göre homosistein açlık plazma seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada metabolik sendromlu hastalarda izlenen yüksek homosistein seviyelerinin KVH riskini artırmadığı vurgulanmıştır. Bunu destekleyen başka bir çalışmada ise homosistein seviyelerinin tedaviyle düşürülmesinin kardiyovasküler riski düşürmede pozitif etkisinin olmadığı gösterilmiştir (32,33). Bu çalışmalara göre, metabolik sendrom hastalarında vasküler risk, temel olarak bireysel metabolik sendrom bileşenleri ve insülin direnci ile ilişkili olan diğer vasküler risk faktörleri tarafından belirlenir ve homosistein yüksekliğinin ilave bir katkısı yoktur.

Metabolik sendromun diğer bir önemli bir bileşeni açlık serum glikoz yüksekliği veya tedavi gerektiren glikoz yüksekliğidir. Yüksek homosistein seviyeleri olan grupta anlamlı serum glikoz yüksekliği ve DM oranı gözlemledik. Hayvan modellerinde bildirildiği gibi, yüksek homosistein plazma seviyeleri, hiperinsülineminin sonucu olabilir (34,35). Öte yandan literatürde homosisteinin *in vitro* olarak insülin-reseptör kinaz aktivitesi inhibisyon yoluyla insülin direncine ve DM'ye yol açabileceği de gösterilmiştir (36). Bu sonuçlara göre hiperhomosisteinemi, insülin direncinin bir nedeni veya aynı zamanda sonucu olabilir.

Laboratuvar bulgularımızda homosistein yüksek grupta LDL, VLDL ve trigliserit seviyelerinin istatistiksel anlamlı yüksek olduğunu belirledik. Bulgularımıza benzer olarak, 750 olgu ve 800 kontrol grubundan olan bir çalışmada hiperhomosisteinemi ile LDL, total kolesterol, trigliserit, apoprotein A1, apoprotein B seviyelerinin yüksekliği arasında yakın ilişki gösterilmiştir (37). Başka bir çalışmada LDL ile yapısal benzerlik gösteren lipoprotein (a) seviyeleri, hiperhomosisteinemisi olan gruplarda yüksek oranda rapor edilmiştir (38). Homosistein ve hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi destekleyen bu çalışmalara karşıt olarak Gao ve

ark. (39), homosistein seviyeleri ile serum lipid seviyeleri arasında anlamlı ilişki olmadığını ifade etmişlerdir. Biz de lipid profilinde gruplar arasında izlediğimiz bu farklılıklara karşın serum kolesterol ve HDL seviyeleri açısından bir fark gözlemedik. Literatürde testosteron seviyeleri ile homosistein arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı azdır ve bu ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bu ilişkiyi inceleyen 400 olgu sayılı bir çalışmada homosistein seviyelerinin genel olarak seks hormonları üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir (40). Hasta gruplarımızda, homosistein seviyeleri ile testosteron seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki izlemedik.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın zayıf yönü nispeten düşük hasta sayısı ve hastaların ED için birçok risk faktörlerini barındırmaları nedeniyle sadece hiperhomosisteineminin erektil fonksiyon üzerine olan etkilerini saptamadaki oluşturduğu güçlüğüdür.

Sonuç

Hiperhomosisteinemi olan grupta, ED şiddeti ve süresinin istatistiksel anlamlı fazla olduğunu gözlemedik. DM ve ASKH gibi vasküler nedenlere bağlı gelişen hastalıklar da yüksek homosistein değerleri olan grupta belirgin olarak fazlaydı. Homosistein, ED için varsayılan bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. ED gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesi ve takibinde prediktif bir belirteç olarak katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, hiperhomosisteinemi ile ED arasındaki nedensel ilişkinin ortaya konulması ve kan homosisteinin seviyesinin ED'de gelişen vasküler hasarı göstermede rutin bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha yüksek sayıda hasta ve kontrol grupları içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırmanın etik kurul onayı hastanemizin klinik araştırmalar etik kurulundan 21/03 numarasıyla alındı.

Hasta Onayı: Hasta onamı alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.T., M.Ç., Konsept: M.T., M.Ç., Dizayn: M.T., M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.T., Analiz veya Yorumlama: M.T., Literatür Arama: M.T., Yazan: M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. 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;84:50-56.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151:54-61.
3. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1405-1411.
4. Hsueh WA, Lyon CJ, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med.* 2004;117:109-117.
5. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, et al. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc Med.* 2002;7:213-225.
6. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Int.* 2001;87:838-845.
7. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, et al. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2005;2:96-103.
8. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
9. Faeh D, Chioloro A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly.* 2006;136:745-756.
10. Zhang Z, Xu Z, Dai Y, et al. Elevated serum homocysteine level as an independent risk factor for erectile dysfunction: a prospective pilot case-control study. *Andrologia.* 2017;46.
11. Emsley AM, Jeremy JY, Gomes GN, et al. Investigation of the inhibitory effects of homocysteine and copper on nitric oxide-mediated relaxation of rat isolated aorta. *Br J Pharmacol.* 1999;126:1034-1040.
12. Finkelstein JD, Martin JJ. Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32:385-389.
13. Sanchez E, Pastuszak AW, Khara M. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. *Transl Androl Urol.* 2017;6:28-36.
14. Pickard RS, Powell PH, Zar MA. Nitric oxide and cyclic GMP formation following relaxant nerve stimulation in isolated human corpus cavernosum. *Br J Urol.* 1995;75:516-522.
15. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2004;291:1978-1986.
16. Khan MA, Thompson CS, Emsley AM, et al. The interaction of homocysteine and copper markedly inhibits the relaxation of rabbit corpus cavernosum: new risk factors for angiopathic erectile dysfunction? *BJU Int.* 1999;84:720-724.
17. Jones RW, Jeremy JY, Koupparis A, et al. Cavernosal dysfunction in a rabbit model of hyperhomocysteinemia. *BJU Int.* 2005 ;95:125-130.
18. Katsiki N, Perez-Martinez P, Mikhailidis DP. Homocysteine and Non-Cardiac Vascular Disease. *Curr Pharm Des.* 2017;23:3224-3232.
19. Jiang W, Xiong L, Bin Yang, et al. Hyperhomocysteinemia in rats is associated with erectile dysfunction by impairing endothelial nitric oxide synthase activity. *Sci Rep.* 2016;6:26647.
20. Sreckovic B, Sreckovic VD, Soldatovic I, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11:179-182.
21. Demir T, Comlekçi A, Demir O, et al. Hyperhomocysteinemia: a novel risk factor for erectile dysfunction. *Metabolism.* 2006;55:1564-1568.
22. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 1999;159:38-44.

23. Sansone M, Sansone A, Romano M, et al. Folate: a possible role in erectile dysfunction? *Aging Male*. 2018;21:116-120.
24. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest*. 1976;57:1079-1082.
25. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991;324:1149-1155.
26. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274:1049-1057.
27. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-689.
28. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis*. 2007;192:197-203.
29. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, et al. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis*. 1998;139:197-198.
30. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, et al. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:719-723.
31. Hajer GR, van der Graaf Y, Olijhoek JK, et al. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. *Heart*. 2007;93:216-220.
32. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1578-1588.
33. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567-1577.
34. Fonseca V, Dicker-Brown A, Ranganathan S, et al. Effects of a high-fat-sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat. *Metabolism*. 2000;49:736-741.
35. Oron-Herman M, Rosenthal T, Sela BA. Hyperhomocysteinemia as a component of syndrome X. *Metabolism*. 2003;52:1491-1495.
36. Najib S, Sánchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin-stimulated DNA and protein synthesis: possible role of mitogen-activated protein kinase (MAPK), glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) and p70 S6K phosphorylation. *J Mol Endocrinol*. 2005;34:119-126.
37. Daly C, Fitzgerald AP, O'Callaghan P, et al. Homocysteine increases the risk associated with hyperlipidaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:150-155.
38. Foody JM, Milberg JA, Pearce GL, et al. Lipoprotein(a) associated with coronary artery disease in older women: age and gender analysis. *Atherosclerosis*. 2000;153:445-451.
39. Gao W, Jiang N, Meng Z, et al. Hyperhomocysteinemia and hyperlipidemia in coronary heart disease. *Chin Med J (Engl)*. 1999;112:586-589.
40. Nakhai Pour HR, Grobbee DE, Muller M, et al. Serum sex hormone and plasma homocysteine levels in middle-aged and elderly men. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:887-893.