

Hiperlipidemi ve Eretil Disfonksiyon

Hyperlipidemia and Erectile Dysfunction

Dilek TÜZÜN

¹ Doç. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD, KAHRAMANMARAŞ

Öz

Normal erektil fonksiyon, birçok düzenleyici sistemin varlığı ve koordinasyonunu, ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin etkileşimini gerektirir. Bu faktörlerin herhangi birinde oluşan değişiklik, erektil disfonksiyonun oluşması için yeterli olmakla beraber; birçok vakada bu etkenlerin değişiklikleri kombine şekilde bulunmaktadır. Hiperlipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, kalp hastalığı, aile hikayesi, hayat tarzı, obezite ve diyabet gibi damarsal risk faktörleri arttıkça, erektil disfonksiyon görülme olasılığı da artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Eretil disfonksiyon, hiperlipidemi, Fosfodiesteraz 5 inhibitörü

Abstract

Normal erectile function requires the presence of many regulatory systems and coordination, as well as the interaction of physiological, hormonal, neurological, vascular, and the cavernous factor. Alterations in any of these factors is enough on the occurrence of erectile dysfunction, but in many cases, changes of these factors is present in combined form. Increase in vascular risk factors such as hyperlipidemia, smoking, hypertension, heart disease, family history, lifestyle, obesity and diabetes, increases the incidence of erectile dysfunction.

Key Words: Erectile dysfunction, hyperlipidemia, Phosphodiesterase 5 inhibitor

GİRİŞ

Eretil disfonksiyon (ED) 1993 yılında en az 6 ay süre ile cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede yetersizlik olarak tanımlanmıştır (1). Paris'te Temmuz 1999'da yapılan Birinci Uluslararası Konsultasyon toplantısında ise, erektil disfonksiyon 3 aylık cinsel performans sürecinde gerekli olan penil ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede kalıcı veya tekrarlayıcı yetersizlik olarak tanımlanmıştır (2).

Penil ereksiyon, nöral ve vasküler fonksiyonların birlikte hareket etmesi ile gerçekleşir. Penil ereksiyon için parasempatik aktivasyon ile sinir uçlarından salınan nitrik oksit (NO) kavernoza düz kas hücrelerine girerek siklik guanilat monofosfat (cGMP) ve siklik adenilat monofosfat (cAMP) oluşumunu arttıran guanilat siklaz ve adenilat siklaz enzimlerini aktive eder. Bu sayede potasyum ve kalsiyum kanallarının fosforilasyonu gerçekleşerek hücre içinde kalsiyum miktarı düşürülür. Böylece düz kas relaksasyonu gerçekleşerek kavernoza cisimler kan ile dolarak genişler. Oluşan ereksiyonun devamı için penise gelen kan akımının penisten dolaşıma geri dönen kan akımından daha fazla olması esastır. Bu durum, trabeküle düz kas gevşemesi ile hem kavernoza cisme gelen kan akımının artması hem de sağlanan distansiyon sonucu emisser venlere yapılan kompresyon aracılığı ile dolaşıma dönen kan miktarının azalması yolu ile gerçekleşmektedir (3, 4)

Aterosklerotik lezyonlar; intimal proliferasyon, medial fibrozis ve kalsifikasyon sonucu lümenin daralması ve damarların trombotik obliterasyonudur. Bu lezyonlara bağlı olarak arteriyel kan akımı azalır. Bu durumda; hastanın libidosu normal olmasına rağmen, ereksiyon gerçekleşmemekte veya yetersiz olmaktadır. Peniste rijid ereksiyonunun olabilmesi için, birim zamanda penis içine dolan kanın istirahatte olan akımın beş katına çıkması gerekmektedir. Bu akımı bozan nedenler; yaşlılık, diyabetes mellitus (DM) ve tek kavernoza veya ince kavernoza arter gibi intrapenil nedenler veya aorta,

iliak arter ve pudendal arterdeki aterosklerotik olaylar, pelvik travmalara bağlı damar yaralanmaları gibi ekstrapenil nedenler olabilir (2, 5).

Normal bir ereksiyon işlevi için veno-öklüzyon, iyi arteriyel akım, trabeküler düz kasların sağlamlığı ve gevşeme yeteneği, sağlıklı tunika albuginea ve uygun mediyatör varlığı gereklidir. Bu bölümlerin birinde bile sorun olursa, subtunikal venüllerin kapanması için gerekli kavernoza cisim iç basıncı oluşamaz ve emisser venlerde akımın devam etmesi sonucu ereksiyon gerçekleşmez (5). Ayrıca kavernoza arterleri ve trabeküle düz kasları innerve eden S2-S4 kaynaklı parasempatik tonusun artması ile T12-L2 kaynaklı sempatik tonusun azalması da bu vasküler değişime eşlik etmelidir. Bu innervasyon, kas gevşemesi için gerekli olan NO'un yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşmasını sağlamaktadır (3,6). Bahsedilen bu kompleks mekanizmanın her hangi bir yerindeki bozukluk ED'a yol açmaktadır (7).

Özellikle 40 yaş ve üzerinde görülen ve prevalansı yaş ile birlikte artış gösteren ED yine bu yaşlarda görülen birçok hastalığa eşlik etmektedir. ED insidansı yıllık 1000 erkekte yaklaşık 26 vakadır ve bu durum düşük eğitim, diyabet, kalp hastalıkları ve hipertansiyon ve yaşla birlikte artar (8). Sağlıklı erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansı 40'lı yaşlarda % 5 iken 70'li yaşlarda %15'lere kadar çıkmaktadır (9). Kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi komorbiditeler ED için primer risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (10). Bu komorbiditelere ek olarak düşük fiziksel aktivite, sigara, alkol, obezite gibi faktörler de ED'a neden olabilir (11).

ED ile Hiperlipidemi Arasındaki İlişki

İletişim: Dr. Dilek Tüzün, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.393397

Tel : 0 505 318 81 88

E-Posta : tuzund@gmail.com

Geliş Tarihi : 12.02.2018

Kabul Tarihi : 26.06.2018

Patofizyolojik ve prelinik datalar yanı sıra epidemiyolojik ve klinik datalar ile ED ve hiperlipidemi arasındaki ilişki ortaya konmuştur (12-15). Hiperlipidemi ve ED arasındaki ilişki hipogastrik-kavernöz arter yatağındaki ateroskleroz ve bunun sonrasında olan penil arteriyel akımda azalmaya bağlanmıştır (16). Son zamanlarda erektil süreçte kavernoza relaksasyonun önemi daha çok ortaya çıkmaktadır. Hiperkolesterolemisi olan erkeklerde endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu kanıtlanmıştır (17-19). Bu bozulmanın lipit düşürücü tedavilerle geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (20). Vaskülojenik empotansı olan hastalarda nonvaskülojenik olanlara kıyasla düşük dansiteli lipoprotein kolesterolde (LDL-K) belirgin bir artış ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) fraksiyonlarında ise belirgin bir azalma olduğu rapor edilmiştir (21).

1-Epidemiyolojik Kanıt

1994 yılında Feldman ve ark. Massachusetts Male Aging Study (MMAS) çalışmasının bulgularını yayınlamışlardır. Bu çalışmada 40-70 yaş arası erkeklerde empotansın medikal ve psikososyal durumu değerlendirilmiş. MMAS skalası kullanılarak ED'nin minimal, orta ve komplet prevalansı % 52 bulunmuştur. Çalışma göstermiştir ki düşük HDL-kolesterol ile ED arasında ters korelasyon mevcuttur (22). Seftel ve arkadaşları ulusal datalarını incelemişler ve 272 binden fazla hastanın %48,4'ünde organik ED, %17,4'de organik olmayan ED saptamışlardır. %38'de tanı tam konulamamış ama ED için tedavi almışlar. Hastaların %41,6'sında hiperlipidemi, %20,2'de DM, ve %11,1'de depresyon saptamışlardır (10). Diğer epidemiyolojik çalışmalarda HDL-K, LDL-K ve total kolesterol (TK) / HDL-K'ün ED'nin prediktörleri olduğu ortaya konmuştur (Tablo 1) (22-25).

2- Klinik Kanıt

Atahan ve arkadaşları, yüksek periferik ve kavernoza plazma lipoprotein-A ve total kolesterol düzeylerinin vaskülojenik ED için indikatör olduğunu bulmuşlardır (26). El Melegi ve arkadaşları, 16 organik ED, 16 psikojenik ED ve 15 sağlıklı erkekte, venöz ve kavernoza kanda plazma endotelin-1, anjiyotensin II, NO ve prostoglandin E2 düzeylerine bakmışlardır. Organik ED'li hastalarda venöz ve kavernoza kanda anlamlı artmış endotelin-1 ve anlamlı azalmış NO seviyeleri göstermiştir ki, artmış endotelin-1 aktivitesi ile beraber artmış kolesterol düzeylerinin diffüz endotelial hastalık ile ortaya çıkan ED'nin klinik göstergeleridir. (Tablo 2) (27-31).

Kendirci ve arkadaşları, hiperlipidemisi olan ED'li hastalarda LDL oksidasyonu, süperoksit redüksiyon oluşumu ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) yapımında fonksiyonel bozukluk olduğunu ortaya koymuşlardır (32). Diğer bir çalışmada, ED semptomu olan hastalarda artmış kolesterol düzeyleri (>120 mg/ dL) %74 oranında saptanmıştır. Bu hastaların %44'ünde hipertansiyon ve %23'de DM mevcuttu (33). Yapılan retrospektif bir çalışmada ateroskleroz belirteçleri ile ED arasında bir ilişki saptanmıştır. Eretil fonksiyonlarında da zayıf veya çok zayıf bozukluk olanlarda, olmayanlar ile karşılaştırıldıklarında TK/ HDL-K oranında 2 kat artmış risk saptanmıştır (p=0,020) (34).

Sullivan ve arkadaşları ED'si olan ve olmayan erkeklerde lipit düzeyleri ve fibrinojen ve lipoprotein-A prevalanslarını araştırmışlardır. Serum total kolesterol ve plazma fibrinojen düzeyleri ED'si olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (29). İskemik kalp hastalığı insidansı, LDL-kolesterol ve plazma fibrinojen düzeyleri beraber artarlarda sadece LDL-K düzeyleri artarlara göre iki kat daha yüksek bulunmuştur (35).

Tablo 1. Eretil disfonksiyon ve hiperlipidemi arasındaki ilişki: epidemiyolojik kanıt

Çalışma	Çalışma Dizaynı (n)	Bulgular	Sonuçlar
Feldman ve ark. 1994	Toplum bazlı bir çalışma (n = 1,290)	ED, kalp hastalığı, HT, DM ile direkt korele ve HDL-K ile ters korele bulunmuş	ED major sağlık problemidir. Vasküler hastalık gibi multipl risk faktörleri ve yaş ile güçlü derecede bağlantısı mevcuttur
Wei ve ark. 1994	İlk vizitte ED olmayan hastalar 6-48 ay, serum kolesterol ve ED arasındaki ilişkiyi saptamak için takip edildiler (n = 3,250)	İzlem sırasında erkeklerin %2,2 'de ED gelişti. Kolesterolde her 1 mmol/L artış, ED riskinde 1,32 kat artışa sebep oldu. (95% confidence interval [CI], 1.04-1.68); (95% HDL-K 'de her 1 mmol/L artış, ED riskinde 0,38 kat artışa sebep oldu. (95% CI, 0.18-0.80)	Yüksek total kolesterol düzeyleri, düşük HDL düzeyleri ED için önemli risk faktörleridir
Rosen ve ark. 2004	8 ülkede ED prevalansı ve sağlık konuları ile ilgisi araştırılmış (n = 27,839)	Ortalama ED prevalansı: %16; Amerika'da %22, İspanya'da %10 saptanmış. ED'li hastalarda hiperkolesterolemi (%29) dahil olmak üzere komorbiditelerin prevalansı ED olmayan hastalara göre yüksek bulunmuş	Komorbiditeleri olan erkeklerde ED prevalansı yüksek bulunmuş. ED'si olan erkeklerde komorbidite prevalansı da yüksek saptanmış
Selvin ve ark. 2007	Amerika'da yapılan kesitsel bir çalışmada ED prevalansı araştırılmış	20 yaş üstü erkeklerde ED prevalansı ortalama 18.4% (95% CI, 16.2-20.7) ; ED süresi 20 yıldan fazla olanlarda hiperkolesterolemi %23, ED süresi 40 yıldan fazla olanlarda %49,6 saptanmıştır	ED ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki bulunmuştur

Tablo 2. Erektile disfonksiyon ve hiperlipidemi arasındaki ilişki: klinik kanıt

Çalışma	Çalışma Dizaynı (n)	Bulgular	Sonuçlar
Sullivan ve ark 2001	45-70 yaş arası ED nedeniyle polikliniğe başvuran hastalarda vasküler olay prediktörlerinden fibrinojen ve lipoprotein A düzeyi araştırılmış (n = 138)	TK düzeyi düzeyi ED'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Sigara içen ED'li grupta, sigara içen kontrol grubuna göre fibrinojen düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, lipoprotein-A düzeyleri açısından fark bulunmamıştır	.Bulgular göstermektedir ki, kardiyovasküler risk faktörleri ED'nin prediktörleridir.
Bodie ve ark 2003	ED'si olan erkeklerde retrospektif olarak laboratuvar verileri değerlendirilmiştir (n = 3,547)	ED'si olan hastaların %48'inde total kolesterol düzeyi >200 mg/dL	Risk faktörlerini belirlemek için laboratuvar taraması yapılmalıdır
Roumeguere ve ark 2003	ED'si olan erkeklerde tanı almamış dislipidemi prevalansı prospektif çalışma ile araştırılmış. (n = 215)	ED'si olan erkeklerin %70,6'sında hiperkolesterolemi saptanmış. ED'si olan hastaların %56,6 'sında ED'si olmayan hastaların %32,6'sında artmış 10 yıllık KAH risk saptanmış	Hiperlipidemi ED'si olan erkeklerde çok yaygın saptanmış
El Melegly ve ark 2005	1 yıldan fazla sürede ED'si olan hastalarda plazma endotelin-1, anjiyotensin II, NO ve prostoglandin E2 (PGE2), venöz ve kavernoöz kanda bakılmış (ED n=32, Kontrol n=15)	ED'si olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek endotelin-1, anjiyotensin II ve anlamlı olarak düşük NO ve PGE2 saptanmış	Sonuçlara göre endotelin-1 ED ile ortaya çıkan diffüz endotelial hastalığın göstergesi olabilir
Nikoobakht ve ark 2005	ED ve serum lipidleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (n=100)	ED ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama plazma kolesterol (p=0,04) ve LDL (P = 0.02) açısından anlamlı fark bulunmuş	TK ve LDL-K düzeyleri ile ED arasındaki ilişki lipid düşürücü tedavilerin ED'den korunma ve tedavide faydalı olabileceğini düşündürmektedir

Saltzman ve arkadaşları yaptıkları gözlemsel çalışmalarında; hiperlipidemi ED için tek risk faktörü ise erektil disfonksiyonun atorvastatin ile düzelebileceğini göstermişlerdir (36).

Hiperkolesterolemi için oluşturulan hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarında endotel ve norejenik bağımlı kavernoöz relaksasyonda eksiklik gösterilmiştir Bu değişikliklerin diyetle kolesterol seviyelerinin normalize edilmesi ile reverzibl olduğu gösterilmiştir (12, 37).

Ateroskleroza olan hastalarda erektil disfonksiyon sık görülmesine rağmen serum lipid profili ile ED arasındaki bağımsız ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total kolesteroldeki her 1 mmol/ litre artışın ED riskini 1.32 kat, HDL-K'deki her 1 mmol/ litre artışın ED riskini 0.38 kat arttırdığı gösterilmiştir. (95% CI, 0,18– 0,80) HDL-K düzeyi 60 üstünde ve 30'un altında olan erkeklerde ED riskinin 0.30 kat arttığı gösterilmiştir. (95% CI, 0,09– 1,03) Total kolesterol düzeyi 240 üstünde ve 180 altında olan bireylerde ED riskinin 1,83 kat arttığı gösterilmiştir. (95% CI 1,00–3,37). Bu nedenle otörler yüksek total kolesterol ve düşük HDL kolesterolün ED için önemli risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (25).

Manning ve arkadaşları yüksek LDL-K ve ED arasında anlamlı korelasyon ve yüksek LDL-K ile kavernoöz yetersizlik arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (38). Kim tarafından yapılan çalışmada erektil disfonksiyonu olan grupta, kontrol grubuna göre LDL-K seviyesinde anlamlı bir yükseklik izlenmiştir. Ancak total kolesterol, trigliserit ve HDL-K açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (39).

Atahan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; lipoprotein A ve total kolesterol düzeylerini vaskülojenik olan grupta vaskülojenik olmayan gruba göre daha yüksek bulmuşlardır. HDL-K ve trigliserit düzeylerinde fark saptamamışlardır (26). Pinnock ve arkadaşları yüksek kolesterol seviyesinin empotans için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Yaşlı erkeklerde kardiyovasküler risk faktörlerinin ED için prediktör olduğunu belirtmişlerdir (40). Nikoobakht ve arkadaşları, total kolesterol ve LDL-K ile ED arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır (27).

Roumeguere ve arkadaşları, ED hastalarında hiperlipidemiyi ve koroner arter hastalığı riskini araştırmışlardır. HDL-K ve TK/HDL-K oranının ED'nin prediktörleri olduğunu belirtmişlerdir (31). Hiperkolesterolemiye bağlı genellikle endotel bağımlı gevşeme bozukluğu ile ilişkili olarak ereksiyon sürecinde peniste gevşeme azalır. Hiperkolesterolemisi olan erkeklerde NO üretiminde bir azalma ED gelişimi için bir sebep olarak gösterilebilir (41). Yaşa bağlı ED de yer alan mekanizmalar, esas olarak ateroskleroz lezyonlarından kaynaklanmaktadır (42).

Nitrik oksit endoteliumdan salındığı bilinen en potent vazodilatatördür. NO, endotelial enzim olan nitrik oksit sentaz tarafından L-argininden sentezlenir. NO biyoyararlanımı değişik mekanizmalarla azalabilir (azalmış yapım, artmış oksidatif strese bağlı NO yıkımı veya her ikisi birlikte). eNOS deaktivasyonu genellikle endojen bir inhibitör olan asimetrik dimetil-L-arginin (ADMA)'in artan plazma seviyeleri ile ilişkilidir (43). Artan ADMA seviyeleri endotelial disfonksiyon

ve artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Yükselen ADMA seviyeleri hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi, hiperhomosistinemi ve renal yetmezlik gibi değişik durumlarda gözlenebilir ve endotelial disfonksiyonun bu durumların tek nedeni olduğuna inanılır. Plazma ADMA konsantrasyonlarındaki artışlar insülin rezistan bireylerde görülen endotelial disfonksiyona katkıda bulunabilirler (44-46). Plazma ve doku ADMA seviyelerindeki yüksekliklerin de ED yapabileceği, Masuda ve arkadaşları tarafından hayvan çalışması ile ortaya konmuştur. Tavşanlarda parsiyel damar oklüzyonu ile uyarılmış kavernoöz iskemiden 2 hafta sonra kavernoöz dokuda artmış ADMA seviyelerini göstermişlerdir (47).

ED ile hiperlipidemi arasındaki korelasyonu göstermesi açısından yapılan bir çalışma, 4 ay boyunca kolesterol düşürücü günlük atorvastatin kullanımının ED'de düzelleme sağladığını göstermiştir. Ancak bu düzelenin direkt lipit seviyesinin düşmesiyle mi veya indirekt olarak endotelial disfonksiyondaki iyileşme sonucu mu olduğu net değildir (36). Hiperlipidemi/dislipidemi, aterosklerotik lipoprotein partiküllerinin artan üretimi veya azalmış yıkımı ve koruyucu lipoproteinlerinin sentezinin azalması ve yıkımının artması ile karakterize olan metabolik hastalıklar ile karakterizedir. Endotel disfonksiyon, tromboz ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ED'nin derecesi ile ilişkili bulunmuştur (48). İnflamatuar biyomarker olan C-reaktif protein ile penil doppler ile saptanmış artmış penil vasküler hastalık arasında korelasyon gösterilmiştir (49). DM, sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi hastalıklar vasküler hasar oluşturarak endotel disfonksiyona sebep olurlar. Endotel disfonksiyon bozulmuş vazodilatasyon ile ilişkili olup ateroskleroz gelişimine sebep olur (50-52).

Lipit Düşürücü Tedavilerin Eretil Disfonksiyon Üzerine Etkileri

Bazı çalışmalarda, ED'si olan erkeklerde lipit düşürücü tedavilerin etkileri araştırılmıştır (36,53-58). Saltzman ve arkadaşları yaptıkları gözlemsel çalışmada, risk faktörü olarak hiperlipidemi olan erkeklerde (n=9), statin kullanımı ile erektil disfonksiyonda düzelleme olup olmadığını araştırmışlardır. Ortalama 3,7 ay statin tedavisi sonrası ortalama total kolesterol ve LDL-K düzeyinde azalma ile ereksiyonda klinik düzelleme izlenmiş ($p < 0.001$) (36). Bank ve arkadaşları yaptıkları randomize, çift kör bir çalışmada (n=35), plasebo, atorvastatin, kinapriline 3 aylık sürede ED üzerine etkilerini araştırmışlardır. Atorvastatin ile erektil fonksiyonda anlamlı düzelleme izlenmiş, kinapriline ise fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörü ile birlikte erektil disfonksiyonda düzelleme izlenmiş ($p < 0.05$) (53). Hong ve arkadaşları prostat kanseri nedeniyle retropubik prostatektomi yapılan 50 kişide preoperatif statin kullanımının erektil fonksiyonda erken düzelmeyi sağlayıp sağlamadığını araştırmışlardır. Birinci gruba sadece sildenafil, ikinci gruba atorvastatin ve sildenafil beraber vermişlerdir. Atorvastatin ve sildenafil beraber alan grupta diğer gruba göre 6.ayda erektil fonksiyonda anlamlı derecede düzelleme izlenmiştir ($p=0.003$) (54). Bruckert ve arkadaşları yaptıkları gözlemsel bir çalışmada (n=339), ED ile lipit düşürücü tedavi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Lipit düşürücü tedavi alan grupta %12 oranında, kontrol grubunda %5 oranında ED saptamışlardır ($P=0,0029$). Fibratların 1,46 kat statinlerin 1,51 kat ED'i arttırdığını göstermişlerdir (55). Solomon ve arkadaşları, statinler dahil olmak üzere spesifik ilaç tedavilerinin erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler

risk faktörleri ile olan ilişkilerini prospektif gözlemsel bir çalışmada araştırmışlardır (n=93) Statin tedavisi öncesi ortalama internasyonal indeks erektil fonksiyon (IIEF) skoru 18,7 ve ED oranı %57 iken, statin tedavisi sonrası ortalama IIEF skorunu 10,4 saptarken %22 hastada da yeni başlayan ED saptamışlardır (56). Nurkalem ve arkadaşları, 90 hiperlipidemi olan erkek hastanın 44'üne rosuvastatin, 46'sına atorvastatin vermişlerdir. 6 ay takip sonrasında atorvastatinin erektil disfonksiyonu artırdığı rosuvastatinin ise erektil disfonksiyon üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (57). Başpınar ve arkadaşları, LDL-K seviyesi 160mg/dl olan 11 erkek hastada, değişen dozlarda atorvastatin tedavisinin adrenokortikal hormonlar, seksüel fonksiyonlar ve serum nitrik oksit seviyeleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında, farklı doz atorvastatin tedavisinin neden olduğu LDL-K düzeylerinin azalmasının, adrenal hormon düzeylerindeki anlamlı değişikliklerle ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Aksine, statin tedavisi ile elde edilen LDL-K ile total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Elektrofizyolojik olarak, LDL-C düzeyi 100'ün altında olan hasta grubunda elde edilen anormal penil somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP) yanıtları, erektil fonksiyonda rol oynayan somatosensoryel yolun bütünlüğü üzerinde olumsuz bir etkiye işaret etmektedir. Statin ile LDL-C'nin azaltılması hem azalmış testosteron seviyeleri hem de erektil disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (58). Ancak lipit düşürücü tedavilerin erektil disfonksiyon üzerine gerçek etkilerinin araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hiperlipidemi veya Dislipidemi Olan ED'li Erkeklerde PDE-5 İnhibitörlerinin Rolünün Değerlendirilmesi

ED'deki tedavi seçenekleri özellikle PDE-5 inhibitörlerinin ortaya çıkmasıyla genişlemiştir. Sildenafil ED tedavisinde klinik kullanıma giren ve etkinliği FDA tarafından onaylanan ilk PDE-5 inhibitörüdür. Bu grupta Tadalafil, Vardenafil ve Udenafil de bulunmaktadır. Tüm bunlar potent ve selektif cGMP spesifik PDE-5 inhibitörleridir. cGMP'nin yıkımını önler ve seksüel stimulasyona bir cevap olarak korporal düz kas relaksasyonunun iyileşmesini ve sürdürülmesini sağlar (59). PDE-5 inhibitörleri, dislipidemi/ hiperlipidemi gibi ek hastalığı olan ED'li hastalarda önemli ilk tedavi seçenekleridir (60). NO yapımı çok azalmış ise PDE5 inhibitörlerinin etkili olmaları olası değildir. Yapılan çalışmalar sildenafilin direkt olarak endotel fonksiyonunu düzelttiğini ortaya koymuştur (61).

On bir randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmaların retrospektif analizinde, hiperlipidemi olan subgrupta tadalafil 10 mg ve 20 mg dozlarında erektil disfonksiyonu plaseboya göre istatistiksel açıdan anlamlı biçimde düzelttiği gösterilmiştir (62). PDE-5 inhibitörlerinin dislipidemi/ hiperlipidemi ve ED'si olan erkeklerde gerçek klinik etkinliğinin değerlendirilmesi için prospektif, randomize, çift kör ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (63).

SONUÇ

Hiperlipidemi /dislipidemi gibi vasküler risk faktörlerinin erektil disfonksiyonu olan erkeklerde erektil fonksiyon üzerinde önemli etkileri mevcuttur. Hiperkolesterolemisi olan erkeklerde endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu kanıtlanmıştır. Bu bozulmanın lipid

düşürücü tedavilerle geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. PDE-5 inhibitörleri, erektil disfonksiyonu ve hiperlipidemisi olan erkeklerde ilk basamak tedavilerdir.

KAYNAKLAR

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence.; JAMA. 1993; 7;270(1):83-90.
2. Lewis R, Hatzichristou D, Laumann E, McKinlay J. Epidemiology and natural history of erectile dysfunction; risk factors including iatrogenic and aging. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R (eds). Erectile Dysfunction. First International Consultation on Erectile Dysfunction. Health Publications, Ltd. Plymouth, 2000, pp 21–52.
3. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000; 342: 1802-13.
4. Tuncel A, Özer G, Atan A. Erekttil disfonksiyonda rol oynayan risk faktörlerini belirleme. Androloji Bülteni. 2013; 54:158-163.
5. Anafarta K, Penil ereksiyon ve empotans. Ozdiler E, Aydos K (eds): Klinik Androloji Ankara Üniversitesi Basımevi, 2000, 337-377, Ankara.
6. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection.; Physiol Rev.1995; 75: 191-236.
7. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. CMAJ 2004; 170: 1429-1437.
8. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 2000; 163: 460–463.
9. Broderick GA. Intracavernous pharmacotherapy. Treatment for the aging erectile response. Urol Clin N Am 1995; 23: 111–126.
10. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. J Urol 2004;171:2341–5.
11. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, et al. Definitions/ epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. J Sex Med. 2010; 7: 1598-1607
12. Azadzoi KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. J Urol 1991; 146: 238–40.
13. Sullivan ME, Dashwood MR, Thompson CS, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Down-regulation of endothelin-B receptor sites in cavernosal tissue of hypercholesterolaemic rabbits. Br J Urol 1998; 81: 128–34.
14. Masaki T, Vane JR, Vanhoutte PM. International Union of Pharmacology nomenclature of endothelin receptors. Pharmacol Rev 1994; 46: 137–42.
15. Schulster ML, Liang SE, Najari BB. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. Curr Opin Urol. 2017; 27: 435-440.
16. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MAW. Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU Int 2001; 87: 838–845.
17. Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Lüscher TF. Oxidised low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Circulation 1991; 83: 2012–2020.
18. Rosenfeld ME. Oxidised LDL affects multiple atherogenic cellular responses. Circulation 1991; 83: 2137–2140.
19. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. Nature 1990; 344: 160–162.
20. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. Lancet 1993; 341: 1496–1500.
21. Juenemann KP, Muth S, Rohr G, Siegmund M, Alken P. Does lipid metabolism influence the pathogenesis of vascular impotence? Int J Impot Res 1990; 2 (Suppl 2): 33.
22. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54–61.
23. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. Am J Med 2007; 120: 151–7.
24. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. The multinational men's attitudes to life events and sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. Curr Med Res Opin 2004; 20: 607–17.
25. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. Am J Epidemiol 1994; 140:930–7.
26. Atahan O, Kayigil O, Hizel N, Metin A. Is apolipoprotein-(a) an important indicator of vasculogenic erectile dysfunction? Int Urol Nephrol 1998; 30:185–91.
27. Nikoobakht M, Nasseh H, Pourkasmae M. The relationship between lipid profile and erectile dysfunction. Int J Impot Res 2005;17:523–6.
28. El Melegy NT, Ali ME, Awad EM. Plasma levels of endothelin-1, angiotensin II, nitric oxide and prostaglandin E in the venous and cavernosal blood of patients with erectile dysfunction. BJU Int 2005; 96: 1079–86.
29. Sullivan ME, Miller MA, Bell CR, Jagroop IA, Thompson CS, Khan MA, et al. Fibrinogen, lipoprotein (a) and lipids in patients with erectile dysfunction. A preliminary study. Int Angiol 2001;20:195–9.
30. Bodie J, Lewis J, Schow D, Monga M. Laboratory evaluations of erectile dysfunction: An evidence based approach. J Urol 2003; 169: 2262–4.
31. Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y, Hoffmann P, Schulman CC. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. Eur Urol 2003; 44: 355–9.
32. Kendirci M, Nowfar S, Hellstrom WJ. The impact of vascular risk factors on erectile function. Drugs Today (Barc) 2005; 41: 65–74.

33. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 19–24.
34. Eaton CB, Galliher JM, McBride PE, Bonham AJ, Kappus JA, Hickner J. Family physician's knowledge, beliefs, and self-reported practice patterns regarding hyperlipidemia: A National Research Network (NRN) survey. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 46–53.
35. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54–9.
36. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol* 2004; 172: 255–258.
37. Kim JH, Klyachkin ML, Svendsen E, Davies MG, Hagen PO, Carson CC, et al. Experimental hypercholesterolemia in rabbits induces cavernosal atherosclerosis with endothelial and smooth muscle cell dysfunction. *J Urol* 1994; 151: 198–205.
38. Manning M, Schmidt P, Juenemann KP, Alken P. The role of blood lipids in erectile failure. *Int J Impotence Res* 1996; 8: 167 (D179).
39. Kim SC. Hyperlipidemia and erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2000; 2: 161–166.
40. Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Med J Aust* 1999; 171: 353–357.
41. Junemann K, Aufenanger J, Konrad T, Pill J, Berle B, Persson-Jünemann C, et al. The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. *Urol Res* 1991; 19: 271–5.
42. Wespes E, Moreira de Goes P, Schulman C. Vascular impotence: focal or diffuse penile disease? *J Urol* 1992; 148: 1435–6.
43. Theuma P, Fonseca VA. Novel cardiovascular risk factors and macrovascular and microvascular complications of diabetes. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 477–86.
44. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002; 45: 1609–16.
45. Nash DT. Insulin resistance, ADMA levels, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 1451–2.
46. Yüçetürk CN, Özgür BC. Metabolik sendrom ile erektil disfonksiyon ilişkisi. *Yeni Üroloji Dergisi* 2013; 8: 79–86.
47. Masuda H, Tsujii T, Okuno T, Kihara K, Goto M, Azuma H. Accumulated endogenous NOS inhibitors, decreased NOS activity, and impaired cavernosal relaxation with ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: 1730–8.
48. Eaton CB. Hyperlipidemia. *Prim Care* 2005 ;32: 1027–55.
49. Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, Wetterling RA, Tsai MY, Hanson N, et al. Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003; 15: 231–6.
50. Aoki R, Ikarugi H, Naemura A, Ijiri Y, Yamashita T, Yamamoto J. Endothelial dysfunction precedes atherosclerotic lesions and platelet activation in high fat diet-induced prothrombotic state. *Thromb Res* 2006; 117: 529–35.
51. Baumhake M, Bohm 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.
52. Yetik-Anacak G, Catravas JD. Nitric oxide and the endothelium: History and impact on cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 268–76.
53. Bank AJ, Kelly AS, Kaiser DR, Crawford WW, Waxman B, Schow DA, et al. The effects of quinapril and atorvastatin on the responsiveness to sildenafil in men with erectile dysfunction. *Vasc Med* 2006; 11: 251–7.
54. Hong SK, Han BK, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE. Effect of statin therapy on early return of potency after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007; 178: 613–6.
55. Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, Turpin G. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 89–94.
56. Solomon H, Samarasinghe YP, Feher MD, Man J, Rivas-Toro H, Lumb PJ, et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 141–5.
57. Nurkalem Z, Yildirimtürk Ö, Özcan KS, Kul Ş, Çanga Y, Satılmış S, et al. The effect of rosuvastatin and atorvastatin on erectile dysfunction in hypercholesterolaemic patients. *Kardiol Pol.* 2014;72: 275–9.
58. Baspınar O, Bayram F, Korkmaz S, Aksu M, Kocer D, Dizardar OS, et al. The effects of statin treatment on adrenal and sexual function and nitric oxide levels in hypercholesterolemic male patients treated with a statin. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 1452–1461.
59. Fink HA, Mac DR, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1349–60.
60. American Urological Association. Management of erectile dysfunction. American Urological Association (AUA) Education and Research, Inc. 2005. Available at: <http://www.auanet.org> (accessed August 7, 2007).
61. DeSouza C, Parulkar A, Lumpkin D, Akers D, Fonseca VA. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1336–9.
62. Lewis RW, Sadovsky R, Eardley I, O'Leary M, Seftel A, Wang WC, et al. The efficacy of tadalafil in clinical populations. *J Sex Med* 2005; 2: 517–31.
63. Miner M, Billups KL. Erectile Dysfunction and Dyslipidemia: Relevance and Role of Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors and Statins. *J Sex Med* 2008; 5: 1066–1078.