

## EREKTİL DİSFONKSİYON | ERECTILE DYSFUNCTION

**Alt Üriner Sistem Semptomları/Benign Prostat Hiperplazisi'nin Erektile Disfonksiyon Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi**

## Evaluation of the Effect of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia on Erectile Dysfunction

Fikret Erdemir<sup>1</sup>, Mete Kilciler<sup>2</sup>, Doğan Atılğan<sup>1</sup><sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tokat<sup>2</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

## Özet | Abstract

Erektile disfonksiyon (ED), cinsel performansla yetersiz derecede bir penis ereksiyonu sağlayamama ve/veya devam ettirememeye durumu olarak tanımlanmaktadır ve prevalansı 40 ile 70 yaş arasında %52 olarak bildirilmektedir. Erektile disfonksiyon etiyolojisi multifaktöriyel olup hipertansiyon, kalp hastalıkları, yaşlanma, obezite, dislipidemi, diabetes mellitus, hipogonadizm, pelvik cerrahi, vasküler patolojiler, travma, hipotiroidizm ve hipertiroidizm gibi endokrin nedenler, sigara içimi, psikiyatrik bozukluklar, ilaç kullanımı ve alt üriner sistem semptomları (AÜSS) gibi faktörleri içermektedir. İleri yaşta erkeklerde AÜSS'lerinin en sık nedeni benign prostat hiperplazisidir (BPH). BPH orta yaş ve ileri yaşlardaki erkeklerde en sık görülen bozukluktur. Yaklaşık olarak 50-60 yaş arasındaki erkeklerin %50'sinde, 60-70 yaş arasındaki erkeklerin %60'ında ve de 80 yaş üzerindeki erkeklerinde %90'ına yakınında çeşitli derecelerde BPH bulunmaktadır. Yaşlı erkeklerde AÜSS ve cinsel işlev bozukluğu ortak olarak görülen sorunlardır. BPH ilişkili AÜSS'na bağlı işleme sorunları nedeni ile tedavi alacak olan olgularda ED prevalansı %29 ile %68 arasında bildirilmektedir. Daha önceki çalışmalarda AÜSS varlığı ve derecesinin cinsel işlev bozukluğu ve azalan cinsel aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dahası AÜSS varlığının cinsel işlev bozuklukları için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı literatürler eşliğinde AÜSS/BPH ve erektile disfonksiyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

**Anahtar kelimeler:** Erektile disfonksiyon, alt üriner sistem semptomları, prostat, tedavi

Erectile dysfunction (ED), defined as the inability to achieve or maintain an erection sufficient for satisfactory sexual performance, is a common condition, with a reported prevalence of 52% in men aged 40 to 70 years. The etiology of the ED is multifactorial and is associated with several recognized risk factors, including hypertension, heart disease, aging, obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, hypogonadism, pelvic surgery, vascular pathologies, trauma, endocrine disorders such as hypothyroidism and hyperthyroidism, smoking, psychiatric disease, medications, and lower urinary tract symptoms (LUTS). The most common cause of the LUTS is benign prostatic hyperplasia in elderly men. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disorder among middle-aged and elderly men. Approximately 50% of men aged 50 to 60 years, 60% of men aged 60 to 70 years, and up to 90% of men aged >80 years have some degree of BPH. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunction are both common problems in elderly men. The prevalence of ED has been reported to be 29% to 68% in patients seeking treatment for the voiding problems due to BPH related LUTS. Previous studies have found that the presence and severity of LUTS are associated with sexual dysfunction and decreased sexual activity and satisfaction. Moreover, it has been shown that the presence of LUTS is an independent risk factor for sexual dysfunction. The aim of this review is to evaluate the association between LUTS/BPH and erectile dysfunction with the relevant literature.

**Key words:** Erectile dysfunction, lower urinary tract symptoms, prostate, treatment

**Giriş**

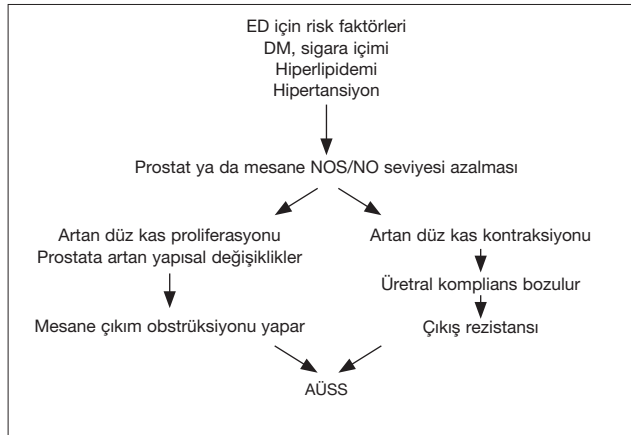
Benign prostat hiperplazisinin (BPH) 40 yaş öncesi oldukça nadir olduğu, 50-55 yaş arası görülme oranının %30-40 ve 80 yaş üzeri görülme oranının ise %80-90 arasında değiştiği bildirilmektedir.(1,2) BPH gelişiminde iki temel mekanizma söz konusudur. Bunlardan biri statik obstrüksiyon olarak da bilinen, prostat kitlesinin büyümesi iken;

diğeri prostat kapsülü, periüretral bölge ve mesane boynunda bulunan düz kasların adrenerjik aktiviteye ikincil ortaya çıkan kontraksiyonuna bağlı geliştiği düşünülen dinamik obstrüksiyondur.(3-7) Prostat kapsülünde, mesane boynunda ve periüretral bölgedeki düz kaslarda alfa reseptörlerin olduğu bilinmektedir.(8) Prostat büyümesine bağlı olarak söz konusu bu alfa reseptörlerin uyarılması sonucu prostat

kapsülü, mesane boynu ve periüretal bölgede bulunan düz kaslarda kontraksiyon meydana geldiği ve dinamik obstrüksiyona neden olduğu gösterilmiştir.(9,10)

BPH gibi erektil disfonksiyon (ED) da; yaş ile birlikte görülme sıklığı artan bir patolojidir. ED, en az altı ay süreyle, cinsel performansa yetebilecek derecede penis ereksiyonunun sağlanamaması ve/veya devam ettirilememesi durumu olarak tanımlanmaktadır.(11) Yapılan çalışmalar korpus kavernozumda da alfa1-A ve D reseptörlerin ağırlıklı olarak bulunduğunu göstermiştir. Buna göre alfa-1A, B ve D reseptörleri sırası ile %69, %4 ve %27 oranında bulunmaktadır.(12) Ereksiyon mekanizmasında L-arjinin, nitrik oksit (NO) ve cGMP gibi çok sayıda nörotransmitterin görev aldığı ve bu yapıların herhangi birindeki aksaklığın ED ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir.(12, 13)

Çalışmalarda sistemik ve kronik hastalıkların ED etiolojisinde yer alabileceği bildirilmiştir.(14) Kronik bir hastalık olarak kabul edilen BPH ya da AÜSS ile ED arasında ilişkinin olabileceği de rapor edilmiştir.(15) BPH/LUTS ve ED ilişkisi ilk olarak 1996 yılında Macfarlane tarafından yapılan bir çalışmada ortaya konulmuştur.(16) Bu çalışmayı takip eden dönemlerde farklı ülkelerde yapılan toplum tabanlı çalışmalarda, AÜSS'nin cinsel işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunun ortaya konulduğu anlaşılmaktadır.(17) ED çok iyi bilindiği üzere yaş ile ilişkili bir bozukluktur ve 40'lı yaşlar ile kıyaslandığında 50'li ve 60'lı yaşlarda ED görülme riski sırası ile 2 ve 5 kat daha fazladır. BPH de; ED gibi yaş ile birlikte artan bir patoloji olup ikisinin bir arada bulunma olasılığı yüksektir. Yukarıdaki bilgiler doğrultusunda yapılan çalışmalarda başlangıçta AÜSS ile ED ilişkisinin daha çok yaş ile bağlantılı olduğu ve AÜSS'nin ED için bağımsız bir risk faktörü olmadığı düşünülmüştür. Buna karşın sonraki çalışmalarda AÜSS'nin ED gelişiminde yaştan bağımsız bir faktör olduğu ortaya konulmuştur.(18-20) Ayrıca, MSAM-7 çalışmasında olduğu gibi AÜSS'nin şiddeti arttıkça ED şiddetinin de arttığı da bildirilmiştir.(21,22) Genel olarak bakılacak olursa ED riskinin AÜSS şiddeti ile ilişkili olmak üzere 1,4-9,7 kat arttığı anlaşılmaktadır.(23)



Şekil 1. NO seviyesini azaltan faktörler ve ED ile olan ilişkileri.(39)

AÜSS ile ED ilişkisi daha ön planda çalışılmakla birlikte; AÜSS ve ejakülasyon bozuklukları ilişkisinin daha az değerlendirildiği anlaşılmaktadır. Genel olarak AÜSS olan olgularda ED oranları %41-71 arasında iken ejakülatuvar disfonksiyon oranları ise %38-70 arasında ve hipoaktif cinsel bozukluk oranları ise %32-66 arasında bildirilmektedir. Ejakülasyon sırasında ağrı ise %17-23 arasında olduğu bildirilmektedir. AÜSS şiddeti ile ejakülat hacmindeki azalma, ejakülasyon sırasında ağrı ya da konforsuzluk olma olasılığının korele olduğu anlaşılmaktadır.(24-26)

Alt üriner sistem semptomları ile ED arasındaki ilişkinin hangi mekanizma ile oluştuğu konusu tam olarak bilinmemese de; aşağıda belirtilen teorilerin ileri sürüldüğü anlaşılmaktadır;

### 1. Yaşam Kalitesinin Bozulması

Kronik hastalıkların kişilerin ve partnerlerinin yaşam kalitesini değiştirerek depresyon, anksiyete ve sosyal çekilme gibi psikiyatrik bozukluklara neden olarak cinsel yaşamı da etkilediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda BPH'lı hastalarda yaşam kalitesinin olguların %18-50'sinde bozulduğu ortaya konulmuştur.(27, 28) Yine AÜSS olan olgularda cinsel ilişki sıklığının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Buna göre AÜSS olmayan olgularda aylık cinsel ilişki sıklığı 8,9 iken bu sayının AÜSS'u olan olgularda 50-59 yaş arasında 4,9 olduğu bildirilmektedir.(29)

### 2. Nitrik Oksit Yapımının Azalması

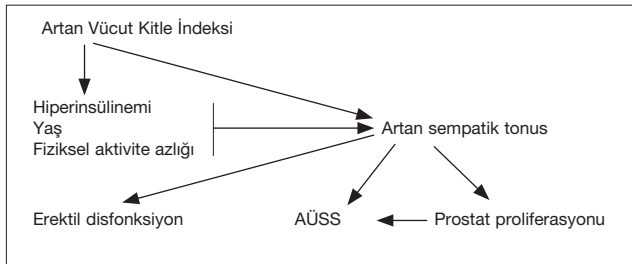
Nitrik oksitin (NO) korpus kavernozumda ereksiyon için temel mediatörlerden biri olduğu oldukça iyi bilinmektedir. (30,31) NO bilindiği üzere düz kaslar üzerinde relaksan etki göstermekte olup, bu mediatörün eksikliği durumunda relaksan etki yerini kontraktil etkiye bırakmaktadır. Yaşlanma ile birlikte sadece korpus kavernozumda değil aynı zamanda prostat, mesane ve üretra dokusunda da Nitrik oksit sentaz (NOS)/NO seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir.(32, 33) NO azalınca prostat stroması ve kapsülünde bulunan düz kaslar ile mesane dokusunda bulunan kaslarda kontraktil etkiler ortaya çıkacak ve sonrasında dinamik obstrüksiyon nedeniyle depolama ve boşaltım semptomlarının artacağı öngörülmektedir. Bu teoriyi destekleyen görüşler özellikle 2000'li yılların başında prostat ve mesanede tip 4 ve özellikle de tip 5 fosfodiesteraz reseptörlerinin ortaya konulması ile daha da ağırlık kazanmıştır.(34,35) Sonraki yıllarda bu teoriden hareketle fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin verilmesinin AÜSS ile olan ilişkisi klinik pek çok çalışmada ortaya konulmuştur.(35-37) Yine çalışmalarda NO antagonistlerinin verilmesi ile prostat hücre proliferasyonunun arttığı ve NO agonisti verilmesiyle proliferasyonun azaldığı gösterilmiştir. (38) (Şekil 1)

### 3. Metabolik Sendrom

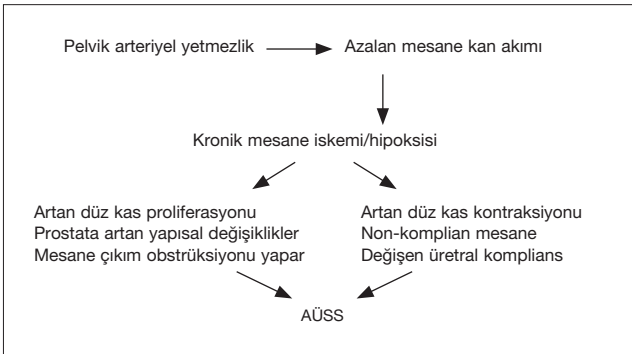
Metabolik sendromda özellikle hipertansiyon durumunda otonomik hiperaktivitenin ortaya çıktığı ve bunun da; korpus kavernozum düz kasları ile prostat düz kaslarında kontraksiyon yaparak AÜSS ve ED'ye neden olduğu ileri

sürülmektedir.(39) Metabolik sendromda artan otonomik hiperaktivitenin prostatta düz kas proliferasyonu ile gittiği de; anlaşılmaktadır.(39,40) Ayrıca, metabolik sendromun kendisinin de NO salınımını bozarak ED ve AÜSS'ye neden olacağı bildirilmektedir. Metabolik sendromu olduğu düşünülen ya da vücut kitle indeksi yüksek olan olgularda AÜSS'nin gelişim riskinin normal popülasyona göre daha fazla olduğu ve yaşam tarzı değişikliklerinin AÜSS riskini azaltacağı bildirilmektedir (Şekil 2). Metabolik sendromlu olgularda AÜSS gelişmesinde testosteron seviyesinin azalmasının da; önemli olabileceği bildirmiştir. Buna göre prostat, mesane boynu ve üretrada bulunan testosteron reseptörlerinin olduğu, testosteronun bu reseptörler aracılığı ile NO üzerinden relaksan etkiye sahip olduğu, aynı mekanizma ile de detrusor düz kası üzerinde süpresör etki gösterdiği ve yetersizliğinin de bu mekanizmalar aracılığı ile AÜSS ve dolayısı ile ED'ye neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmalarda mesane çıkım obstrüksiyonuna ikincil olarak korpus kavernozumda Adenozin trifosfaz aktivitesinin arttığı ve bunun da relaksasyonu güçleştirdiği belirtilmektedir.(41) Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu yapılan ratlarda spontan kavernozaal kontraksiyonların artmasının yanı sıra, obstrüksiyona ikincil olarak mesanede alfa reseptör dağılımında da değişiklikler olduğu görülmektedir. Buna göre normal mesanede sırası ile %70, %5 ve %20 olan alfa 1A, alfa 1B ve alfa 1D reseptör dağılımı obstrüksiyonda %25, %2 ve %75 olan reseptör dağılımı şeklinde gerçekleşmektedir. Noradrenalinin alfa 1D reseptörlerine karşı afinitesinin daha yüksek olduğu düşünüldüğünde obstrüksiyonda sadece artan sempatik aktivitenin değil aynı zamanda



Şekil 2. Otonomik hiperaktivite-metabolik sendrom.(39)



Şekil 3. Ateroskleroz-pelvik iskeminin AÜSS/ED ile olan ilişkisi.(39)

bunun yansımalarının da; önemli bir faktör olduğu görülmektedir. İşte bu aktivasyon artışı hem mesanede etkisini göstermekte, hem de prostat ve korpus kavernozauma yansımaktadır.(42) Yine bir başka çalışmada obstrüksiyona ikincil olarak kavernozaal düz kaslarda düz kas ağır myozin zincir SM-B'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.(42) SM-B alt grubu özellikle kontraktıl uyarıya bağlı düz kas demetlerinin kasılma hızını arttırmaktadır.(43)

#### 4. Ateroskleroz

Aterosklerozun korpus kavernozum ve prostat dokusunda endotel ve düz kas hasarı yaparak hipoksiye neden olması sonrası, TGF- $\beta$  gibi fibrotik prosesi hızlandıran faktörleri arttıracığı ve bunların da düz kasların relaksasyon etkisini azaltarak AÜSS semptomlarını arttıracığı bildirilmektedir (Şekil 3). Ayrıca aterosklerozla bağlı kronik iskeminin prostatta stromal fibrozis, glandüler kistik atrofi ve düz kas kontraktilitesinde artışa, korpus kavernozumda ise fibrozise neden olduğu gösterilmiştir.(44) Kolesterol yüksekliliği ve AÜSS ilişkisi klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur.(45,46)

#### 5. Rho-kinaz

Rho-kinaz düz kas hücrelerini  $Ca^{2+}$ 'a karşı duyarlı hale getirip kontraksiyona neden olmaktadır. Mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan deneysel hayvan modellerinde korpus kavernozumda rho-kinaz aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir.(47-50)

#### Tedavi

AÜSS'nin tedavisi ve ED ilişkisi ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan birinde, BPH nedeni ile alfuzosin alan hastalar arasında özellikle orta ve şiddetli semptom skoru olanlarda ED'nin daha anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir.(51) Sonraki yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla da bu durum doğrulanmıştır.(52-54) Alfuzosinin ayrıca mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı oluşan oksidatif stresi de azaltabileceği gösterilmiştir. Doksazosin ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçların alındığı bildirilmektedir.(55,56) BPH ile ilişkili olan AÜSS yakınmalarında sempatik aktivitenin önemli olduğu alfa blokörlerin kullanılması ile sadece BPH'a ait semptomların düzelmesi ya da hipertansiyonun giderilmesinin değil aynı zamanda penil seviyede sempatik tonusun azalmasının önemli olduğu bildirilmektedir.(57,58) ED nedeniyle penil protez takılan hastalardan elde edilen korpus kavernozum örneklerinde fenilefrin ile sağlanan kontraksiyonların doksazosin ile inhibe edildiği ve korpus kavernozumda relaksasyon sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen en önemli sonuçlardan biri de; alt üriner sistem obstrüksiyonu olan olgularda fenilefrin ile elde edilen kontraksiyonların %70 daha güçlü olduğunun gösterilmiş olmasıdır.(59) Alfa-blokörlerin ereksiyona olan katkıları ED'un BPH komorbiditesi ile birlikte bulunduğu anda anlamlı olabileceği düşünülebilir. Genel olarak alfa-blokörlerin verilmesinin IIEF skorunu yaklaşık %20-35 oranında düzelttiği bildirilmektedir.(60-62)

Alfa-blokörlerin kullanılması ile oluşan ED oranlarının plasebo ile benzer olduğu anlaşılmaktadır. Alfa-blokörlerin mesane boynu ve üretrada bulunan alfa reseptörlerin bloke edilmesi ile retrograd ejakülasyona neden olabilmektedirler.(10) Bundan başka, veziküla seminalis ve vaz deferensteki alfa reseptörleri bloke etmeleri ile ejakülat transportunu bozarak ejakülasyona da etki edebilmektedirler. Yine ejakülat hacminin %70'ni oluşturan veziküla seminaliste alfa reseptörlerin bloke olması ejakülat hacminde azalmaya neden olabilmektedir. Alfa-blokörlerden alfuzosinin ağırlı ejakülasyonu azalttığı gösterilmiştir.(63) Yine çalışmalarda tamsulosin ile ejakülat hacminde %80'lere varan oranlarda azalma saptandığı bildirilmektedir.(64,65) Tüm bunların dışında, alfa-blokerlerin hipotansif etkileri nedeni ile penil kan basıncını azaltarak ED yapabileceği de bildirilmektedir.(66) Avrupa Tamsulosin çalışma grubu 3 yıllık takiplerde %2,9 ED ve %4,3 oranında da ejakülasyon bozukluğu olduğunu bildirmektedir.(67) Bir faz 3 çift kör plasebo kontrollü çalışmada doza bağımlı olmak üzere tamsulosinin 0,4 mg ve 0,8 mg verilmesi ile sırası ile %8 ve %18 oranlarında anormal ejakülasyon olduğu, bu oranın plasebo olunda yalnızca %0,2 olarak tespit edildiği bildirilmektedir.(68) Ancak ilginç olarak bu olguların hiçbirinin bu yakınmalar dolayısı ile tedaviyi yarı bırakmadıkları anlaşılmaktadır.(69) Tamsulosini saymazsak diğer alfa-blokörlerin ejakülatuvar disfonksiyon yapma oranlarının benzer olduğu anlaşılmaktadır.(70)

### İzole PDE5 inhibitörleri

PDE5 inhibitörlerinin mesane boynu ve prostatta NO-cGMP aracılığının eşlik ettiği düz kas relaksasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Otonomik hiperaktiviteye bağlı olarak artan sempatik aktivitenin noradrenalin, endotelin ve diğer ikincil habercileri arttırarak etki ettiği ve PDE5'in buna karşı hareket ettikleri düşünülebilir. PDE5 inhibitörleri genel olarak dokularda kontraksiyonu azaltarak ve prostatik stromal hücrelerin proliferasyonunu önleyerek boşaltım semptomlarını azaltmaktadırlar. Vardenafil ile ilgili bir çalışmada, yaşları 45-64 arasında değişen 222 olgu incelenmiştir.(71) Bu çalışmada IPSS>11 olan olgular 8 hafta boyunca 10 mg vardenafil ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Vardenafil tedavisinin plaseboya göre IPSS skorlarını 16,8'den 11'e gerilediği, plaseboda bu değerlerin 16,8'den 13,2'ye gerilediği anlaşılmıştır. Bu çalışmada yaşam kalitesi, depolama ve boşaltım semptomları ile Uluslararası Ereksiyon İşlevi Değerlendirme Formu- International Index of Erectile Function Questionnaire (IIEF) skorlarında anlamlı düzelmeler sağlanırken Postmiksiyonel rezidü ve Qmax değerlerinin değişmediği bildirilmektedir.(71) Yine benzer tarzda bir çalışma tadalafil ile yapılmış olup, bu çalışmada yaşları 45 üzeri, IPSS değerleri >12 olan toplam 281 BPH'lı olgu incelenmiştir. Bu çalışmada tadalafil, Qmax değeri hariç Uluslararası Prostat Semptom Skoru, International Prostate Symptom Score (IPSS), yaşam kalitesi ve IIEF skorlarını anlamlı olarak düzeltmiştir.(72) Porst ve arkadaşları ise; çalışmalarında günlük verilen tadalafilin ED ve BPH/AÜSS yakınmaları olan hastalardaki etkinliğini araştırmış, 2,5, 5, 10, 20 mg tadal-

afilin plaseboya göre anlamlı olacak şekilde, bütün dozlarda hem IIEF hem de IPSS skorlarını anlamlı olarak düzelttiğini saptamışlardır.(73) Diğer bir çalışmada ise; AÜSS ve ED yakınmaları olan olgulara sildenafil sitrat verilmesi ile olguların %75'inde IIEF ve %62'sinde de IPSS düzelmiştir.(74) Benzer bir çalışmada Sairam ve arkadaşları ED yakınması olan 112 olgunun sildenafil sitrat verilmesi sonrası, olguların üçte birinde düzelmeye sağlandığı ve özellikle orta ya da şiddetli IPSS'i olan olgularda bu başarının belirgin olduğunu belirtmektedirler.(75) Bu çalışmada isteğe bağlı alınan sildenafil sitrat ile ED'nin %81 oranında düzeldiği de belirtilmektedir. Buna göre PDE5 inhibitörü verilmesinin hem AÜSS'ni azaltarak; hem de doğrudan ve dolaylı olarak nitrik oksit ve cAMP üzerinden ED'a olumlu etki ettiği düşünülmektedir.

### Kombine Tedavi

2010 yılında Tuncel ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada BPH ve beraberinde ED yakınması olan olgular; 25 mg sildenafil alanlar, 0,4 mg tamsulosin alanlar ve her iki ajanı beraber alanlar olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirilmiş ve bu çalışmanın sonucunda sildenafil alan grup ile kombine tedavi alan gruptaki cinsel işlev bozukluklarındaki düzelmeye oranları benzer olarak bulunurken; gruplar arasında işleme semptomlarının düzelmeye açısından kombine kol ile yalnızca sildenafil alanların, tamsulosin 0,4 mg bir aylık tedaviye üstünlükleri olmadığı ortaya konulmuştur.(76) AÜSS ve ED'un birlikte görüldüğü olgularda, önceki tedavilere yanıt alınamayan olgulara alfuzosin, sildenafil ve kombine tedavi verilmesi ile toplam 12 hafta sonunda IIEF skorunda alfuzosin ile %16,7, sildenafil ile %49,7 ve kombinasyon tedavisi ile %58,6 oranında iyileşme sağlandığı bildirilmektedir.(77) Yine sildenafille yanıtız ED hastalarına doksazosin eklenmesi ile %72,2 oranında fayda sağlandığı anlaşılmaktadır.(78) Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında ise; yalnızca intrakavernozal enjeksiyon tedavisi yapılarak başarısız olunan olgulara doksazosin oral verilmesi ile %57,9 oranında başarı elde edildiği bunlarda IIEF skorlarında %60'dan fazla düzelmeye sağlandığı bildirilmiştir.(79) Buna göre vasküler dilatasyondaki sinerjistik etki ile sempatik blokaj ana mekanizma olarak görülmektedir. Kombine tedavinin etkinliği sınırlı sayıda da; olsa geniş derlemelerde de belirtilmiştir.(80) Oger ve arkadaşları penil cerrahi ya da sistoprostektomi operasyonu geçiren olgularda prostatik ve kavernoza dokuları temin ederek yaptıkları araştırmalarında, hem PDE5 inhibitörleri hem de alfa-blokör verilmesinin prostatta ve kavernoza düz kaslarda adrenerjik tonusu azaltarak relaksasyon oluşturduğunu kombine tedavi verilen kolda ise bu etkinliğin anlamlı olarak daha fazla olduğunu ve dolayısı ile BPH/LUTS ve ED'nin birlikte olduğu olgularda bu tedavi modelinin düşünülebileceğini belirtmektedirler.(81) Liguori ve arkadaşlarının BPH ve ED yakınmaları nedeni ile tadalafil ve alfuzosin alan olguları inceledikleri prospektif randomize bir çalışmada ise sadece alfuzosin alanlarda IIEF skorlarındaki düzelmeye %15, sadece tadalafil alanlarda düzelmeye %36 olarak bulunurken; her iki ilacı alanlardaki düzelmeye %37,6 olarak saptanmıştır.(82)

## Kaynaklar

1. Özkeçeli R, Satar N, Anafarta K: Üriner sistem taş hastalığı. Bölüm 15, Temel Üroloji Kitabı. 1998:1559-604.
2. Roehrborn CG ve McConnell JD: "Etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia". In Campbell's Urology, 2002;1297-330.
3. Kirby RS: The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade ? Urology. 2000;56:3-6.
4. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ: Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2005;173:1256-61.
5. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. J Sex Med. 2008;5:2917-24.
6. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ: Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2005;173:1256-61.
7. Husmann DA, Wilson CM, McPhaul MJ, Tilley WD, Wilson JD: Antipeptide antibodies to two distinct regions of androgen receptor localize the receptor protein to the nuclei of target cells in the rat and human prostate. Endocrinology. 1990;126:2359-68.
8. Walsh P: Epidemiology, Etiology, pathophysiology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia, in Campbell's Urology, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editor. 1998:1429-52.
9. Caine M: Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1990;17:641-9.
10. Lowe F: Alpha 1-adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Prostatic Disease. 1999;2:110-9.
11. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA 1993;270: 83-90.
12. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism in: Campbell' Urology eight edition, Philadelphia, Saunders. 2005;45:1591-618.
13. Rosetta de la, Alivizatos G, Madersbacher S, Sanz CR, Nordling J. Gon benign prostatic hyperplasia. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları. 26-41,2005.
14. Hidalgo-Tamola J, Chitale K. Review type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. J Sex Med. 2009;6:916-26.
15. Wang C. Phosphodiesterase-5 inhibitors and benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol. 2010;20:49-54.
16. Macfarlane GJ, Botto H, Sagnier PP, Teillac P, Richard F, Boyle P. The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. J Clin Epidemiol. 1996;49:1171-6.
17. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, Fourcade R, et al; UrEpiK Study Group. The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpiK study. BJU Int. 2003;92:719-25.
18. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res. 2000;12:305-11.
19. Schouten BW, Bohnen AM, Dohle GR, Groeneveld FP, Willemssen S, Thomas S, et al. Risk factors for deterioration of erectile function: the Krimpen study. Int J Androl. 2009;32:166-75.
20. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, Richard F, Garraway WM, Sagnier PP, Guess HA, Rhodes T, Boyle P, Lieber MM. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. Urology. 1998;51:428-36.
21. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol. 2003;44:637-49.
22. Akkus E, Kadioglu A, Esen A. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol. 2002;41:298-304.
23. Erdoğan T, Baykara M. Benign prostat hiperplazisi ve cinsel fonksiyon bozuklukları. Erkek ve kadın cinsel sağlığı kitabı. Editörler; Kadioglu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R. 2004;469-90.
24. Wein AJ, Coyne KS, Tubaro A, Sexton CC, Kopp ZS, Aiyer LP. The impact of lower urinary tract symptoms on male sexual health: EpiLUTS. BJU Int. 2009;1033:33-41.
25. Rosen RC, Fitzpatrick JM. Ejaculatory dysfunction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2009;7.
26. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. J Urol. 2003;169:2257-61.
27. Garraway WM, Kirby RS. Benign prostatic hyperplasia: effects on quality of life and impact on treatment decisions. Urology. 1994;44:629-36.
28. Birkhoff JD, Wiederhorn AR, Hamilton ML, Zinsser HH. Natural history of benign prostatic hypertrophy and acute urinary retention. Urology. 1976;7:48-52.
29. Rosen R, Altwein J, Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the ageing male (MSAM-7). Eur Urol. 2003;44:637-49.
30. Burnett AL, Maguire MP, Chamness SL, Ricker DD, Takeda M, Lepor H, et al. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. Urology. 1995;45:435-9.
31. Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. Urology. 1995;45:440-6.
32. Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. World J Urol. 2008;26:603-9.
33. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. Prostate. 1997;15:33:1-8.
34. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. BJU Int. 2006;98:1259-63.
35. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminetsky J, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. J Urol. 2010;183:1092-7.
36. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2009;56:727-35.
37. Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K, Hauzeur C, Schulman C, Vanhaeverbeek M, et al. Is there a rationale for the chronic

- use of phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia? BJU Int. 2009;104:511-7.
38. Guh JH, Hwang TL, Ko FN, Chueh SC, Lai MK, Teng CM. Antiproliferative effect in human prostatic smooth muscle cells by nitric oxide donor. *Mol Pharmacol.* 1998;53:467-74.
  39. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int.* 2006;97:2:23-8.
  40. Yassin AA, El-Sakka AI, Saad F, Gooren LJ. Lower urinary-tract symptoms and testosterone in elderly men. *World J Urol.* 2008;26:359-64.
  41. Chang IH, Oh SY, Kim SC. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. *J Urol.* 2009;182:215-20.
  42. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, Disanto ME. Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via Rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:1124-30.
  43. Mannikarottu AS, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, Disanto ME. Regional alterations in the expression of smooth muscle myosin isoforms in response to partial bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2005;173:302-8.
  44. Burnett AL. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction and erectile dysfunction: association and management. *Curr Urol Rep.* 2005;6:470-5.
  45. Paick JS, Yang JH, Kim SW, Ku JH. Are age, anthropometry and components of metabolic syndrome-risk factors inter-related with lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunction? A prospective study. *Asian J Androl.* 2007;9:213-20.
  46. Kozlowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Azadzo KM. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J Urol.* 2001;165:1019-26.
  47. Lin WY, Mannikarottu A, Chichester P, Neuman P, Johnson A, Pérez-Martínez FC, et al. The effect of chronic partial bladder outlet obstruction on corpus cavernosum smooth muscle and Rho-kinase in rabbits. *Neurourol Urodyn.* 2008;27:826-31.
  48. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, Disanto ME. Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via Rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:1124-30.
  49. Chitale K, Webb RC, Mills TM. The ups and downs of Rho-kinase and penile erection: upstream regulators and downstream substrates of rho-kinase and their potential role in the erectile response. *Int J Impot Res.* 2003;15:105-9.
  50. Park K, Kim SW, Rhu KS, Paick JS. Chronic administration of an oral Rho kinase inhibitor prevents the development of vasculogenic erectile dysfunction in a rat model. *J Sex Med.* 2006;3:996-1003.
  51. Lukacs B, Comet D, Grange JC, Thibault P. BPH group in general practice. Construction and validation of a short form benign prostatic hypertrophy health related quality of life questionnaire. *BJU.* 1997;80:722-30.
  52. Li MK, Garcia L, Patron N, Moh LC, Sundram M, Leungwattanakij S, et al. An Asian multinational prospective observational registry of patients with benign prostatic hyperplasia, with a focus on comorbidities, lower urinary tract symptoms and sexual function. *BJU Int.* 2008;101:197-202.
  53. Rosen R, Seftel A, Roehrborn CG. Effects of alfuzosin 10 mg once daily on sexual function in men treated for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2007;19:480-5.
  54. Gur S, Sikka SC, Chandra S, Koka PS, Agrawal KC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Alfuzosin attenuates erectile dysfunction in rats with partial bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2008;102:1651-7.
  55. De Rose AF, Carmignani G, Corbu C, Giglio M, Traverso P, Naselli A et al. Observational multicentric trial performed with doxazosin: evaluation of sexual effects on patients with diagnosed benign prostatic hyperplasia. *Urol Int.* 2002;68:95-8.
  56. Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction. *BJU Int.* 2005;95:103-9.
  57. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int.* 2006;97:2:23-8.
  58. Zlotta AR, Teillac P, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride. *Eur Urol.* 2005;48:269-76.
  59. Traish A, Kim NN, Huang YH, Goldstein I, Moreland RB. Cyclic AMP regulates mRNA expression of alpha-1d and alpha-2a adrenergic receptors in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Int J Impot Res.* 2000;121:41-7.
  60. Demir O, Ozdemir I, Bozkurt O, Aslan G, Esen AA. The effect of alpha-blocker therapy on erectile functions in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostate hyperplasia. *Asian J Androl.* 2009;11:716-22.
  61. Taylor JM, Desouza R, Wang R. Common approach to managing lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2008;10:45-53.
  62. Palea S, Barras M. Comparison of the relaxant effects of alfuzosin, phentolamine and sildenafil on rabbit isolated corpus cavernosum. *BJU Int.* 2003;91:873-7.
  63. Nickel JC, Elhilali M, Emberton M, Vallancien G; Alf-One Study Group. The beneficial effect of alfuzosin 10 mg once daily in 'real-life' practice on lower urinary tract symptoms (LUTS), quality of life and sexual dysfunction in men with LUTS and painful ejaculation. *BJU Int.* 2006;97:1242-6.
  64. Hisasue S, Furuya R, Itoh N, Kobayashi K, Furuya S, Tsukamoto T. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol.* 2006;13:1311-6.
  65. Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of alfuzosin and tamsulosin on sperm parameters in healthy men: results of a short-term, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Androl.* 2009 Jul;30:469-74.
  66. Orhan I, Onur R, Taşdemir C, Ayar A, Kadioğlu A. Sildenafil citrate inhibits agonist induced contractions in isolated rat seminal vesicles. *J Urol.* 2006;175:2350-3.
  67. Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, Lock TM, Vaage S, Speakman MJ. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. *European Tamsulosin Study Group. Eur Urol.* 1999;36:609-20.

68. Flomax (tamsulosin hydrochloride) prescribing information. Boehringer ingelheim pharmaceuticals and Astellas pharma US. 2007.
69. Roehrborn CG. Efficacy of alpha-Adrenergic Receptor Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Rev Urol.* 2009;11:1-8.
70. Bozlu M, Ulusoy E, Cayan S, Akbay E, Görür S, Akbay E: A comparison of four different alpha1-blockers in benign prostatic hyperplasia patients with and without diabetes. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38:391-5.
71. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2008;53:1236-44.
72. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminetsky J, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol.* 2010;183:1092-7.
73. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2009;56:727-35.
74. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol.* 2007;177:1071-7.
75. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002;90:836-9.
76. Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, Aslan Y, Aydin O, Atan A. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J Urol.* 2010;28:17-22.
77. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2007;51:1717-23.
78. Kaminetsky J. Comorbid LUTS and erectile dysfunction: optimizing their management. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2497-506.
79. Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, Shabsigh R, Te AE. Combination therapy using oral alpha-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction. *Urology.* 1998;52:739-43.
80. Greco KA, McVary KT. The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008;20;3:33-43.
81. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, Lecoz O, Leuret T, Denoux Y, et al. Combination of doxazosin and sildenafil exerts an additive relaxing effect compared with each compound alone on human cavernosal and prostatic tissue. *J Sex Med.* 2009;6:836-47.
82. Liguori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med.* 2009;6:544-52.