TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI OLAN HASTALARDA 5 A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMI FOSFODİESTERAZ 5 İNHİBİTÖRLERİNİN POTENS ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİ AZALTIR MI?

Dr. Mete ÖZKIDIK

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

ANKARA 2016

Düzenleme tarihi: 15/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	**: Dr.Mete ÖZKIDIK**	**Tarih:** 04 /05/ 2016
Anabilim/Bilim Dalı	**: Üroloji Anabilim Dalı**	
Tez Danışmanı	**: Prof.Dr.Önder YAMAN**	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: "Alt Üriner Sistem Semptomları Olan Hastalarda Erektil Disfonksiyon Ve PDE5 İnhibitörlerine Yanıt".			
Tezin Niteliği: Dal Uzmanlık Tezi	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi		☐ Yan
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Tez uzmanlık alanı yönünden literatüre katkı yapar nitelikte bulunmuş ve başarılı kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Çağatay Mehmet GÖĞÜŞ
Jüri Başkanı
Üroloji Anabilim Dalı
Başkanı

Prof.Dr.Önder YAMAN
Jüri Üyesi
Üroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ahmet Hakan HALİLOĞLU
Jüri Üyesi
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı

Scanned by CamScanner

TEŞEKKÜR

5 yıllık Üroloji ihtisas eğitimim boyunca engin mesleki bilgi ve deneyimleri ile sürekli yanımda olan ve bana yol gösteren, mesleki sorunlarımız ile yakından ilgilenen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sıddık Mut Şafak'a; tez konusu seçimimden basım aşamasına kadar herşeyde bana katkıda bulunan ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. M. Önder Yaman'a, eğitim sürem boyunca bilgi ve becerilerinden her zaman istifade ettiğim değerli ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kadri Anafarta, Prof. Dr. Erol Özdiler, Prof. Dr Yaşar Bedük, Prof. Dr. Nihat Arıkan, Prof. Dr. Kaan Aydos, Prof. Dr. Sümer Baltacı, Prof. Dr. Kadir Türkölmez, Prof. Dr. Tarkan Soygür, Prof. Dr. Çağatay Göğüş, Doç. Dr. Berk Burgu, Doç. Dr. Ömer Gülpınar, Yrd. Doç. Dr. Eriz Özden'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım; bana akademik, mesleki ve cerrahi açıdan çok şey katan ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Evren Süer ve Uzm. Dr. M. İlker Gökçe'ye,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

İhtisas süresi boyunca uyum içinde çalıştığım klinik ve ameliyathane hemşire ve personeline,

Son olarak da tüm hayatım boyunca desteğini benden hiç esirgemeyen aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım …

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ……1

GENEL BİLGİLER……....3

YÖNTEM VE GEREÇ…….34

BULGULAR……..36

TARTIŞMA……...46

SONUÇ……...52

ÖZET……..53

İNGİLİZCE ÖZET……...55

KAYNAKLAR…….57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Penisin Anatomisi……..6

Şekil 2 : Penisin Kanlanması……...9

Şekil 3 : Penisin İnnervasyonu……..12

Şekil 4 : Dorsal Penil Arterler , Venler ve Sinirler……..13

Şekil 5 : Alt Üriner Sistem Anatomisi……...26

Şekil 6 : A reseptörlerin Alt Üriner Sistemde Dağılımı……...28

Şekil 7 : BPH ya bağlı obstrüksiyon ve Detrusorda oluşan hipertrofi……..32

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 : A1 Adrenoreseptör Alt Tipleri……28

1. GİRİŞ

Erektil disfonksiyon (ED); seksüel aktivite için yeterli ereksiyonu sağlayamamak ve/veya sürdürememek olarak tanımlanmaktadır. ED sık görülen bir hastalıktır. Kırk-yetmiş yaş arası erkeklerde yapılan çalışmalarda; prevalansı Türkiye'de %69.2 olarak bulunmuştur. [1,2]

ED kişinin ve partnerinin hayat kalitesini negatif yönde etkileyen bir hastalık olmasına rağmen ED şikayeti ile başvuran hasta sayısı görülme sıklığının çok altındadır. [3] Son yıllarda ereksiyonun mekanizmasının anlaşılması ve ED'nin oral tedavisindeki ilerlemeler ED nedeniyle başvuran hasta sayısında bir miktar artışa neden olmakla beraber, ED hastalarının bu nedenle doktora başvurmaması ve ayrıca ED dışı nedenlerle başvurduğunda ED açısından yüksek risk taşısa da bu hastalarda ED'nin sorgulanmaması gibi nedenlerden dolayı hala yeterince ED tanısı koyulamamakta ve tedavi edilememektedir.

Erektil disfonksiyonla ilgili tedavi seçeneklerine bakıldığında PDE-5 inhibitörleri herhangi bir kontrendikasyon yoksa ilk tedavi seçeneğidir. 1998 yılında ilk fosfodiesteraz tip 5 enzimi (PDE-5) inhibitörü olan sildenafilin piyasaya sürülmesini takiben zaman içinde diğer PDE-5 inhibitörlerinin de (tadalafil, vardenafil, udenafil, avanafil vs) ED tedavisinde kullanıma sunulmasıyla birlikte ile bu ilaçlar hızla popülarite kazanmıştır.Günümüzde ED'nin tedavisinde en önemli yeri almışlardır.

Toplum sağlığını etkileyen bir diğer önemli sorun olan benign prostat hiperplazisi (BPH) de özellikle 50 yaşın üzerinde oldukça sık görülmektedir. ED ile benzer yaşta görülmesi, bazı yönlerden ortak bir patogeneze sahip olması BPH ile ED nin tedavisinde ortak ilaç gelişmelerine de ön ayak olmuştur. Tadalafilin alt üriner sistem semptomları (AÜSS) üzerindeki olumlu etkisini gösteren çalışmalar [4] PDE 5 inhibitörlerinin her iki hastalığın tedavisinde kullanılacak ortak ilaç olma potansiyelini ortaya koymuş ve tadalafil bu endikasyonda onay almıştır.

5 a redüktaz inhibitörlerinin ise BPH tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş ve özellikle 40 gr üzerinde prostat ağırlığı olan hastalarda kullanımı onay almıştır. [5]Bu hastalarda üriner retansiyon riski ve cerrahi ihtiyacını azaltan 5 a redüktaz inhibitörlerinin en önemli yan etkileri ED ve libido kaybıdır. İşte bu noktada yine PDE 5 inhibitörlerinin etkisi ön plana çıkmakta ve ilaçların beraber kullanımı gündeme gelmektedir.

Bu çalışmada iki ilacın beraber kullanımının, PDE 5 inhibitörlerinin potens üzerindeki etkisine ne gibi bir etkide bulunduğu değerlendirilmiştir.

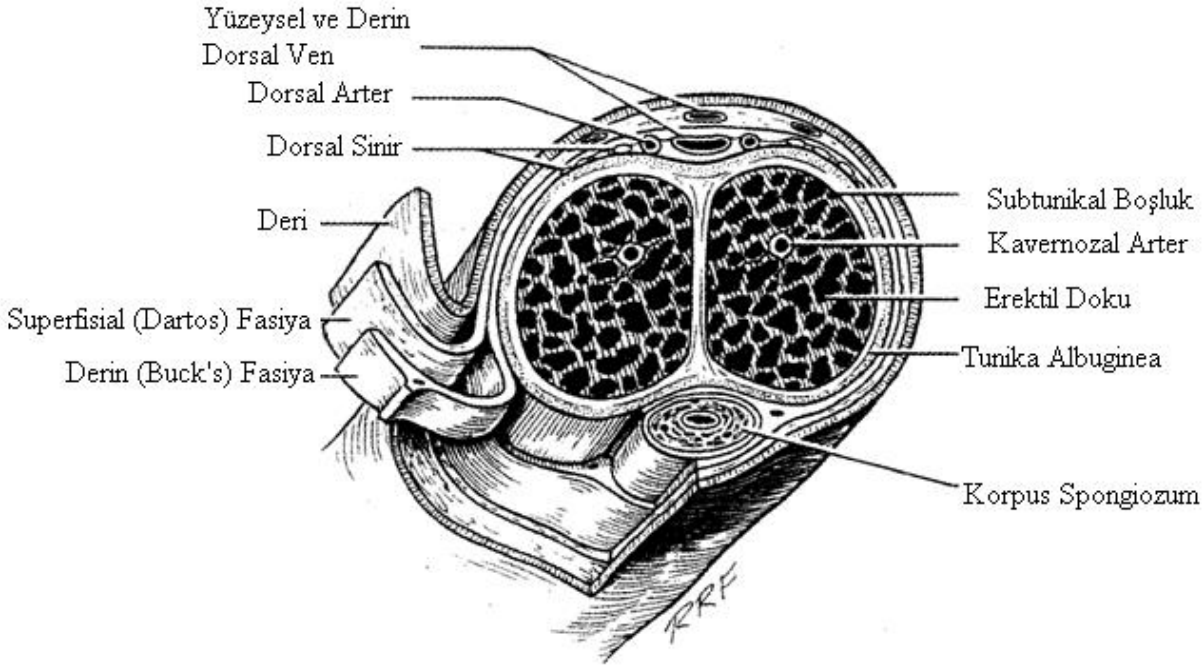
2. GENEL BİLGİLER

Gerek ED gerekse BPH insanlık tarihinin bilinen en eski hastalıkları arasında yer almaktadır. Gelişen teknoloji ve tıptaki ilerlemelere rağmen halen kesin tedavileri olmayıp birçok hastada nüks görülebilmekte ve her iki konuda da araştırmalar hızla devam etmektedir. Hem PDE 5 inhibitörleri hem de 5 a redüktaz inhibitörlerinin temel etki mekanizmalarının anlaşılması prostat, alt üriner sistem ve penis anatomi ve fizyolojisinin anlaşılması ile ilişkilidir.

Penis Anatomisi :

Penis bir cift kavernoz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşur. Penisin tabakaları dıştan içe doğru aşağıdaki gibidir[6]:

1-Deri
2-Superfisiyal tabaka (Dartos tabakası)
3- Tela Subfasiyalis (Eberth tabakası)
4- Buck Fasiyası
5-Tunika Albuginea



Şekil 1 : Penisin Anatomisi

Penis şaftının derisi, bez ve kıl yapısı icermez ve cok elastik yapıdadır. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturan bez yapıları bulunur. Bu deri yapısı yağdan yoksundur ve deri altı Dartos tabakasının, Buck tabakası ile zayıf bağlantısı nedeniyle oldukca oynak yapıdadır. Glansın uzerindeki deri ise, altındaki tunikaya sıkıca bağlı olması nedeniyle immobildir. Deri, distalde glans penisin uzerine katlanarak sunnet derisini (prepisyum) oluşturur ve koronaya yapışır. Penis derisinin damarları erektil yapılardan ayrı olarak, femoral arterin eksternal pudental dalından koken alırlar. Bu damarlar penis kokunde penise girer; Dartos tabakasında longitudinal olarak uzanır ve kendi arasında sık anastomozlar yaparlar. Buck fasiyası dorsalde her iki korpus kavernozumu çevrelerken, ventralde lifleri bolunerek korpus spongiozumu da çevreler. Proksimalde Buck fasiyasının lifleri yukarıda rektus kası kılıfının elastik ve kollajen liflerinden oluşan uzantılar ile birleşerek penisin fundiform ligamanını; distalde pubisten gelen lifler ile birleşerek penisin suspansuar ligamanını oluşturur. Daha derinde ise, Buck fasiyası perinede tunika albuginea ile birleşir ve erektil dokunun kas yapısına kadar uzanır. Distalde ise koronada glans penisin tabanı ile birleşir. [7]

Tunika Albuginea :

Tunika albuginea, duzensiz yapıda bulunan kollajen ve elastik liflerden oluşur.Tunikanın yapısı penise elastikiyet, sertlik, guc ve dayanıklılık sağlar. Tunika albuginea iki tabakadan oluşur. İç tabaka sirküler olarak kavernozal dokuyu çevreler. Bu tabakadan cıkan lifler, kavernoz doku icine radiyal olarak dağılır ve erektil dokuyu ve septumu destekleyen sutunları oluşturur. Dış tunika tabakası ise, longutidunal yapıda olup, glans penisten proksimal kruraya uzanır ve saat 5 ve 7 hizası dışında inferior pubik ramusa yapışır. Tunika albugineanın bu radiyal dağılımı, korpus spongiyozumda yoktur. Bu nedenle de, korpus spongiyozumda ereksiyon sırasındaki basınc, korpus kavernozumdaki basınctan duşuk olmaktadır. [8] Emisser venler tunikanın iç ve dış tabakası arasında kısa bir mesafe seyrettikten sonra, dış tabakayı oblik bir bicimde delerek cıkarlar. Bu şekilde, tunikanın dış tabakası ereksiyon sırasında venleri sıkıştırarak katkı sağlar. Dorsal arterin dalları ise, daha dik acı ile tunikayı gecerler ve periarteriyel fibroz kılıfla sarılıdırlar. Tunikanın dayanıklılığı ve kalınlığı da lokalizasyonuna gore değişmektedir: Saat 5 ve 7 hizasında 0,8 mm, saat 3 ve 9 hizasında 1,2 mm ve saat 11 ve 1 hizasında 2,2 mm. dir. İki tabakalı yapısı dorsal ve lateralde

belirgindir. Ventralde, ozellikle longitudinal liflerin seyrelmesine bağlı olarak, tek tabakalı yapıya donüşür. Saat 5 ve 7 arasında yer alan bu bolge, tunikanın en dayanıksız bolgesidir.

Korpus Spongiyozum , Korpus Kavernozum ve Glans Penis :

Korpus kavernozumlar**;** proksimalde iskiopubik ramusun altında ayrık olarak bulunurlar ve pubisin penil hilum bolgesinde birleşerek penis şaftını oluşturturlar. Her iki korpus kavernozum bir septumla birbirinden ayrılır. Bu septumun distaldeki gevşek yapısı nedeniyle, her iki kavernoz cisim icindeki vaskuler yapılar birbiri ile yakın temas halindedir. Korpus kavernozumlar fibroz bir iskelete sahiptir. Bu iskeleti; tunika albugineadan uzanan sutun şeklindeki lifler, kavernozal fibroz ağ, periarteriyel ve perinoral fibroz kılıflar oluşturur. [8,9] Korpus kavernozumlar, ceperi endotel ile kaplı, birbiri ile bağlantılı sinuslerden oluşur. Bu sinusler merkezde daha geniş, periferde daha dardır ve makroskobik olarak penise süngerimsi gorunum kazandırırlar. Sinuzoidlerin etrafı elastik liflerle cevrili trabekuler duz kas, kollajen ve gevşek gozenekli doku yapısındadır. Duz kas lifleri, erektil dokuya capraz bir şekilde dağılır ve terminal kavernozal sinir lifleri ve heliksin arterler ile yakın ilişki halindedirler. [10]

Korpus spongiozum**,** korpus kavernozumların ventralinde lokalizedir. Penisin bulbusundan sonra, distale doğru incelir ve sonunda genişleyerek şapka şeklini alır. Bu bolum glans penis olarak adlandırılır. Penisin koronası glansın tabanını, penis şaftından ayırır. Korpus spongiosum perineal membrandan başlayarak tum anterior uretrayı cevreler. Yapısı genel olarak korpus kavernozuma benzerdir. Ancak, korpus spongiozumun sinuzoidleri daha geniştir ve tunikası daha incedir. Ayrıca, tunika sadece sirkuler liflerden oluşur.

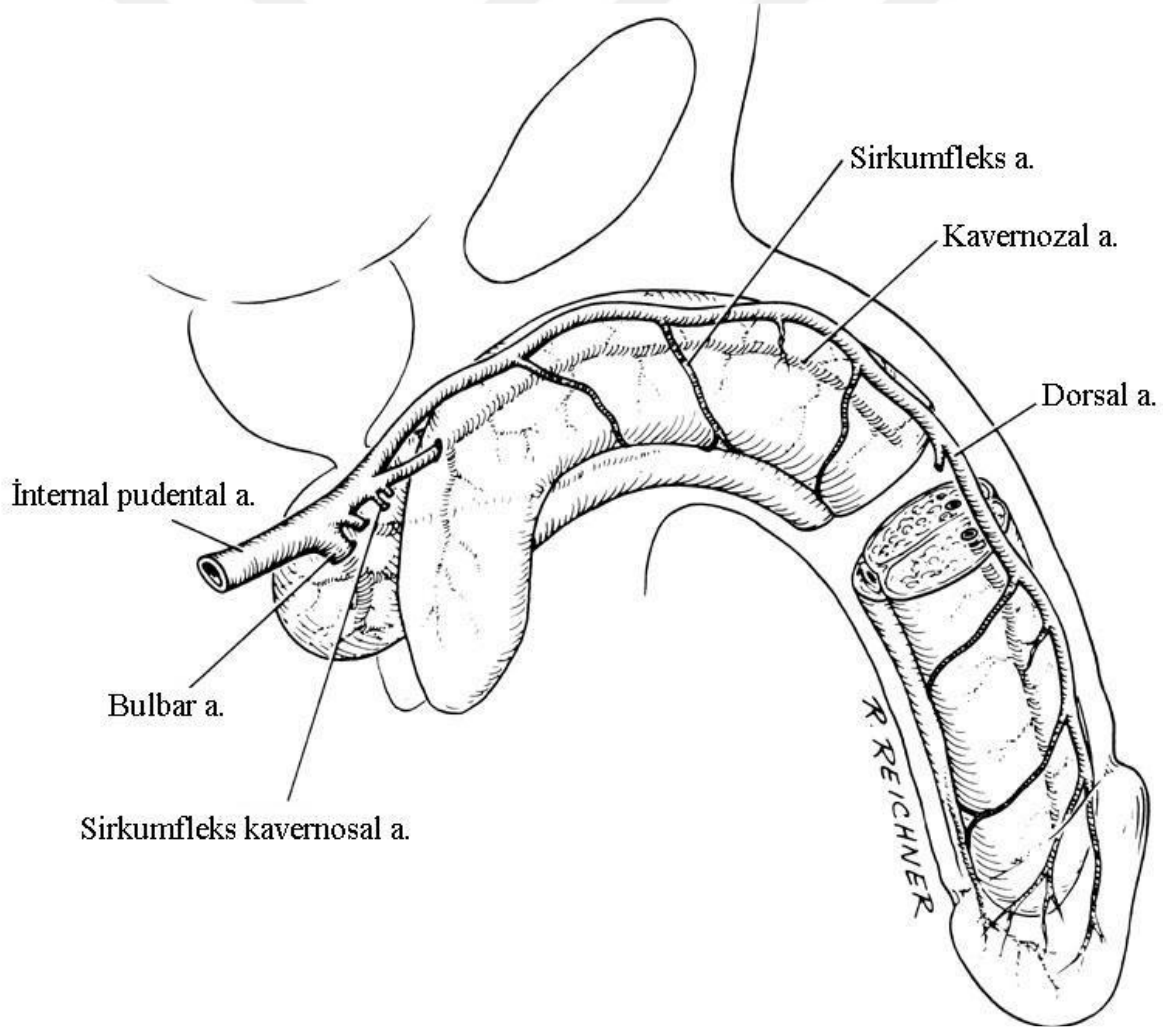
Penisin Arterleri :

İnternal pudental arter; sakrospinal ligaman altından ve sakrotuberoz ligamanın üstünden geçtikten sonra perineal ve penil arter dallarına ayrılır. Penil arter, Alcock kanalında seyrettikten sonra, perineal membranın üzerinde erektil yapıları besleyen 3 dala ayrılır.

1-Bulbo-uretral arter; perineal membranı delerek korpus spongiozuma posterolateral kenardan girer. Uretra, korpus spongiozum ve glansı besler. Kısa ve geniş bir arterdir. Uretrektomi sırasında bulunması ve kontrolu zordur.

2-Kavernozal arterler; korpus kavernozuma penis hilumu bolgesinde girerek, erektil dokunun ortasında ilerler. Seyri esnasında heliksin arterlere ayrılarak, sinuzoidleri ve trabekuler dokuyu beslerler.

3-Dorsal arter; pubis ile penisin krusları arasından gecerek, korpus kavernozumların dorsaline ulaşır ve Buck fasiyası icinde dorsal penil ven ve sinir ile birlikte seyreder. Dorsal arterin glansa kadar olan seyrinde, korpus spongiozum ve uretraya giden sirkumfleks dallar ve kavernozal dallar verir. (Resim–2) Glans ve uretranın bu zengin damar yapısı uretra rekonstruksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Penisin arteriyel yapısı yuksek oranda varyasyon gostermektedir. Tek kavernoz arter gorulmesi nadir değildir. Bunun dışında, penil arter aksesuar olarak pudental arterin daha proksimalinden, obturator veya inferiror vezikal arterden de koken alabilir. Bu durumlarda, penil arterler prostatın icinden veya anterolateralinde seyrederek penise ulaşırlar.



Şekil 2 : Penisin Kanlanması

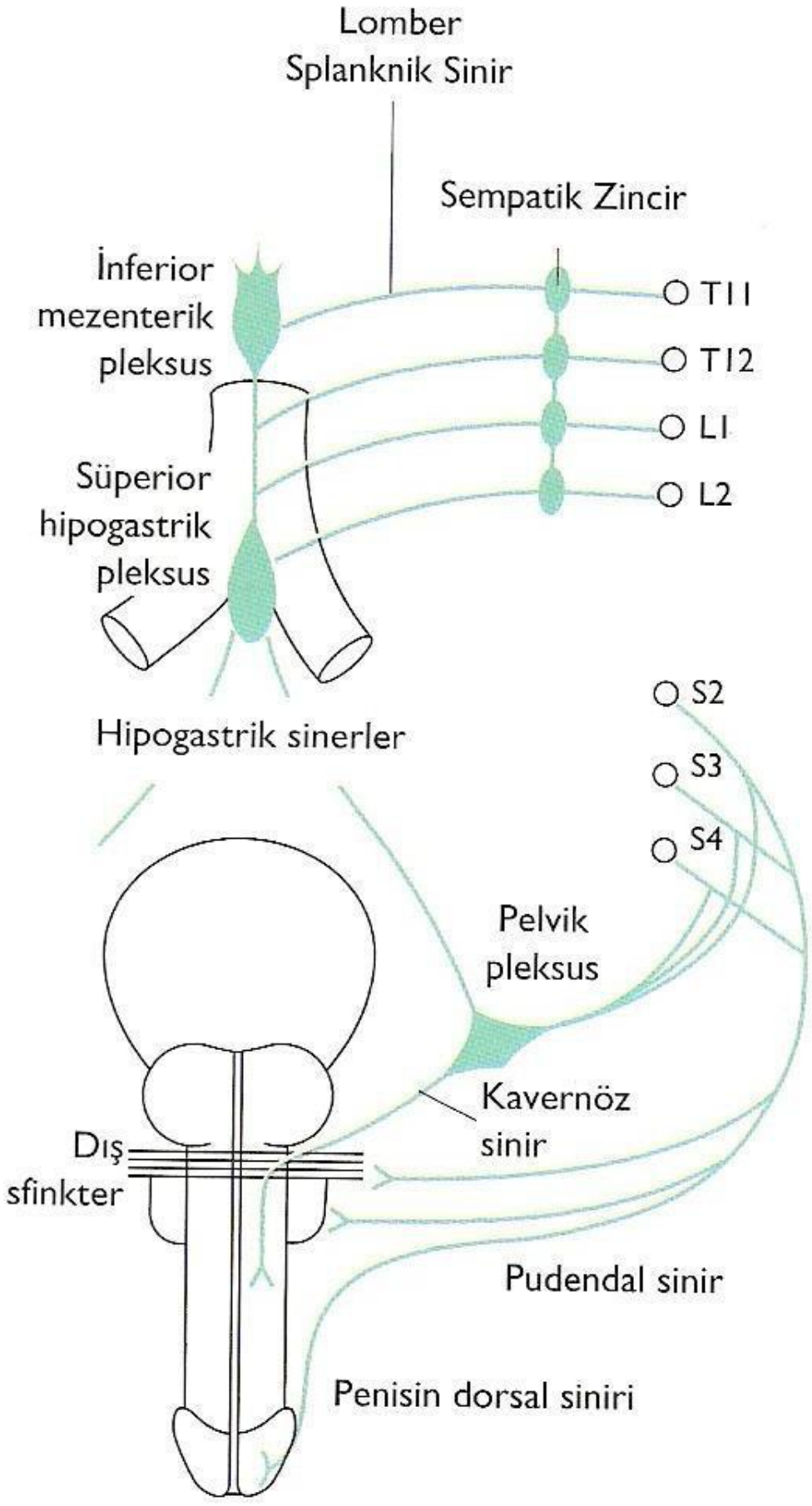
Penisin Venleri :

Kavernoz sinuslerden cıkan intermedier venuller, subtunikal kapiller pleksusa dokulur. Bu subtunikal pleksus ise emisser venleri oluşturur. Emisser venler, tunika albuginea katları arasında oblik olarak seyrettikten sonra sirkumfleks venlere dokulurler. Sirkumfleks venler korpus spongiozumdan ve korpus kavernozumdan koken alırlar. Korpus kavernozumları çevreleyerek, penis şaftının distal 2/3'luk bolumunde derin dorsal vene dik açı ile dökülürler. Derin dorsal ven korpus kavernozumlar arasındaki olukta seyrederek preprostatik pleksusa dokulur. Penisin proksimal 1 /3'luk bolumunde ise emisser venler, dorsomedial yuzeyde birleşerek kavernoz venleri oluştururlar. Genellikle 2–5 adet kavernoz ven vardır. Bu venler, penis hilumunda krura ve bulbus arasında birleştikten sonra,internal pudental vene dokulurler Penisin cilt ve cilt altının venoz donuşu, tek veya iki adet superfisiyal dorsal yen ile safen vene olmaktadır. Bu sistem nadiren korpus kavernozumun drenajına da katkıda bulunur. [11]

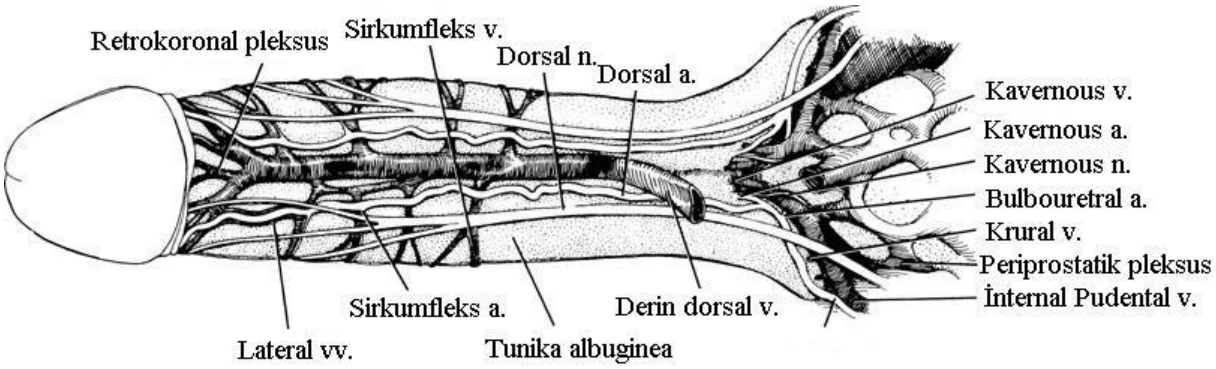
Penisin Sinirleri :

Penisin innervasyonu hem otonomik, hem de somatiktir. Spinal kord ve periferik ganglionlardan koken alan sempatik ve parasempatik lifler, kavernoz sinir aracılığı ile korpus kavernozum ve korpus spongiozuma ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbokavernoz ve iskiokavernoz kasların kasılmasını sağlar ve penil duyuyu iletirler. Sempatik sinir lifleri medulla spinalisin aşağı torasik ve ust lomber bolgesinden çıktıktan sonra retroperitoneal olarak seyrederler. Bu lifler aortik bifurkasyonun altında yoğunlaşarak, superior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluşturur. Superior hipogastrik pleksusu sol ve sağ hipogastrik sinir şeklinde terk eden sempatik lifler, distale doğru ilerleyerek birleşir ve rektumun yan kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar. (Resim 3) Pelvik pleksus govdesi S2 ve S4 spinal kordda olan parasempatik noronlardan da lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılır. [11] Pelvik pleksustan cıkan sinir lifleri penis, alt üriner sistem ve rektumu innerve eder. Korpus kavernozumları innerve eden lifler, pelvik pleksustan sonra kavernozal sinir adını alır. Uretra ve rektum arasında seyreden kavernozal sinir, uretranın komşuluğunda urogenital diyaframa ulaşır. Urogenital diyaframı, uretral sfinkterin 4–7 mm uzağından delerek gecen sol ve sağ kavernoz sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantılar yaptıktan sonra korpus kavernozumların dorsomedialinden kavernoz doku icine girer. (Resim4) Penisin somatosensoryal lifleri; glans, penis cildi, uretra ve korpus kavernozumdan başlar. Glans peniste ince miyelin tabakalı A-delta ve demiyelinize C liflerinin serbest uçları ve korpuskuler reseptorler vardır. [12] Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur.

Diğer sinir lifleri de eklenerek pudental sinir adını alır. Ağrı, ısı ve dokunma pudental sinir ile iletilir. Pudental sinir saf somatik değildir ve aynı zamanda, otonomik sinir lifleri de içermektedir. İskiorektal fossada pudental artere eşlik eden pudental sinir, medulla spinalisin S2-S4 bolgesine ulaşır. Bu noktada bulunan somatomotor Onuf nukleusundan koken alan ve pudental sinir ile iletilen uyarılar iskiokavernoz kasları ve bulbokavernoz kasları da kontrol eder.



Şekil 3 : Penisin İnnervasyonu



Şekil 4 : Dorsal Penil Arterler , Venler ve Sinirler

Ereksiyonun Santral Kontrolü

İnsan vucudundaki tum fonksiyonların kontrolunde olduğu gibi, seksuel fonksiyonların kontrolu de santral sinir sistemi (SSS) tarafından yapılmaktadır. SSS' nin seksuel fonksiyonlar uzerinde muhtemelen cok buyuk etkisi olmasına karşın, bu kontrol mekanizmaları hakkında ki bilgilerimiz kısıtlıdır. Beyin bir butun olarak incelenirse, seksuel fonksiyonlarda etkili olan 5 bölgeden söz edilebilir:

1.) HİPOTALAMUS: Seksuel fonksiyonlar uzerine etkisi en iyi bilinen SSS bolgesidir. Hipotalamus, talamusun hemen altında yer almış bir bolgedir. Ucuncu ventrikulun taban ve alt duvarını oluşturur. Hipotalamus, insanda yaklaşık 4 gr ağırlığındadır ve total beyin ağırlığının yaklaşık %O.3' unu oluşturur. Hipofiz bezi üzerinden gonadotropik hormon (GnTH) salgılanmasını kontrol ettiği çok eskiden beri bilinmektedir. Hipotalamus, seks steroid hormonlarının (Testosteron, Dihidrotestosteron, Ostrodiol) GnTH aracılığı ile gonadlardan salgılanmasını kontrol ederek, libidonun oluşmasını sağlar. Seksuel fonksiyonların başlamasında gerekli olan libido, hormona bağlı bir fonksiyondur. Bunun icin de hipotalamus-hipofiz bağlantısının sağlam olması gerekmektedir. [12]Hipotalamusun tumor veya cerrahi sonrası destruksiyonunda, libido azalması sık rastlanan klinik gozlemdir. Hipotalamus uzerine ic ve dış uyarılar, direkt olarak veya limbik sistem uzerinden indirekt olarak etki gostermektedir. Hipotolamusun da dahil olduğu limbik sistem, neokorteks ile beyin alt bolgelerini sınırlayan ve ayıran bolgedir. Limbik sistem, adını limbus (sınır) kelimesinden almaktadır. Limbik sistem emosyonel beyin olarak kabul edilir ve turlerin ve bireylerin davranışlarını ayarlamak, seksuel davranışları ve seks hormonlarının salgılanmasınıkontrol etmekle yukumludur.[13] Otonom fonksiyonların da merkezi olan

hipotalamus, iç ve dışuyarılara karşı kişinin tepkisini koordine eder ve korteks ile beyin sapı ve alt bolgeler arasıbağlantıyı sağlar. [14]

Hipotolamusun tum bu fonksiyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

—Hipofizden hormon salgılanmasının kontrolu

—Vucut ısısının ayarı

—Beyin saati olması

—Susuzluk ve aclık hislerinin kontrolu

—Seksuel davranışların kontrolu

Dış uyarılar (ışık, ısı, koku vs) direkt olarak hipotalamusa etki edebileceği gibi, korteks ve diğer beyin bolgeleri limbik sistem elemanları uzerinden hipotalamusa da uyarılar gönderebilir. Bu uyarılara yanıt; otonom sinir sistemi ile (kalp hızı, soluk alma hızıdeğişiklikleri vs) hormon salınım ritminin ayarlanması ile ve somatik sisteme etkileri ile olmaktadır. Hipotalamusta bu fonksiyonların kontrol edildiği bircok cekirdek bulunmaktadır. Bu cekirdeklerin fonksiyonları ve hipotalamus icinde bulundukları yerleri daha kolay anlamak için hipotalamus, 1 alan ve 3 zona ayrılarak incelenir.

a)Preoptik alan, medial ve lateral olmak uzere iki bolume ayrılır. Preoptik alandabulunan noronların androjen ve ostrojen reseptorlerinden zengin olduğu bilinmektedir. Sıçandeneylerinde sıklıkla incelenen medial preoptik alanın (MPOA), ozellikle erkek seksuelfonksiyonlar ile olan ilişkisi bilinmektedir. MPOA beyinde, ozellikle diğer limbik alanlar ileaksonal ilişkisi vardır. Olfaktor sistemden amigdala ve stria terminalis uzerinden uyarı alır.Beyin sapının bu bolgeleri ağrının iletilmesi, seksuel davranış, annelik duygusu ve agresifdavranışlardan sorumlu alanlardır. [15,16] Sıcan MPOA' sının bir diğer ozelliği de beyindeki enyoğun androjen reseptorlerinin bulunduğu yer olmasıdır. Erkek sıcanlarda MPOA' nınuyarılması ile ereksiyon ve seksuel ilişkiyi sağlayan uyarılar oluşmaktadır. [17] Bu alan,oksitosin ile de kolay uyarılmakta ve dişi sıcanların ciftleşmesini kolaylaştırmaktadır. [18]Lateral preoptik alan hakkında fazla bilgi yoktur. Bu alanda oksitosin salgılayan noronlarınvarlığı bilinmektedir.

b)Periventriküler hipotalamik zon, III. ventrikulu cevreleyen cok ince bir zondur. Daha cok anterior hipofiz hormonlarının salgılanmasında rol oynar.

c)Medial hipotalamik zon, hipotalamusun hacim olarak en geniş yeri ve cekirdeklerden zengin bir bolgesidir. Daha kolay anlaşılması icin bu zon uc kısma ayrılarak incelenir:

1-Supra-optik kısım; 2-Tuberal kısım ve 3- Mamiller Kısım

1-Supra-optik Kısım; optik kiazmanın hemen ustunde olduğundan bu adı almıştır. Bu bölgede uc tane onemli hipotalamik cekirdek vardır. Para-Ventrikuler Nukleus (PVN); Supra-Optik Nukleus (SON) ve Supra-Kiazmatik Nukleus (SCN). PVN ve SON her ikisi de, oksitosin ve vazopressin ureten cekirdeklerdir. Ozellikle PVN, oksitosin ve vazopressin salgılayarak, amigdala ve hipokampus uzerinden limbik sistemle ile bağlantı kurar. Oksitosin seksuel fonksiyonlarda da rol alan onemli bir mediyatordur. [19,20]Erkek ve kadında seksuel uyarılmayla serum oksitosin seviyelerinin yukseldiği ve orgazm ile en yuksek seviyesine ulaştığı gosterilmiştir. [21] Kadında orgazm sırasında yukselen serum oksitosin seviyesi, uterusun ritmik kasılmalarından sorumlu olabilir. Bu kasılıp-gevşemelerin uterus içinde negatif basınc oluşturarak, vajendeki ejakulatın serviksden uterus kavitesine girmesinikolaylaştıracağı ileri surulmektedir. Orgazm sırasında erkekte pelvik adalelerde ve kadında ise pelvik adaleler ve vajende 10–50 sn sureli, sayısı yirmiye varan ritmik kasılmalar saptanmıştır. [22,23,24]SCN, beynin saati olarak calışan cekirdektir, hormonların sirkadiyan ritim ile salınmasında da etkili olmaktadır.

2-Tuberal Kısım; uc adet cekirdek icerir: Arkuat Nukleus (ARC); Dorso-Medial
Nukleus (DMN) ve Ventro-Medial Nukleus (VMN). Bu kısım cekirdekleri hipofizden salgılanan hormonların kontrolunu yapan duzenleyici hormonları salgılarlar (Gonodotropin Releasing Hormone=GnRH, Cortichotropin Releasing Hormone=CRH). Ayrıca, dopamin salgılayan nöronlar da hipofizden prolaktin salınımını inhibe etmektedirler.

3-Mamiller Kısım; hakkında tam bir bilgi olmamasına rağmen, kişinin emosyon ve
hafızası ile ilgili olduğu sanılan mamiller cismi icerir. [25]

d)Lateral hipotalamik zon; hipotalamusun limbik sistem ile sıkı bağlantıların olduğu kısımlardan biridir. Açlık hissinin oluşmasında etkili olmaktadır. [25]

Özetlemek gerekirse; SSS'nin dolaylı da olsa, bircok bolgesi seksuel fonksiyonlarıetkilemektedir. Fakat direkt etki hipotalamusta olmaktadır. Hipotalamus, seks hormonların salgılanmasını kontrol ederek ve cocukların puberteye girmesinde (muhtemelen leptin hormonunun hipotolamusa olan etkisi ile) başlatıcı rol oynayarak etkili olmaktadır. Ayrıca, seksüel fonksiyonlar uzerine erkekte MPOA'nın ve kadında ise VMN'in etkili olduğuna ait
veriler vardır. İnsan seksuel aktivitesinde oksitosin hormonunun artığı ve orgazmda pik yaptığı gosterilmiştir. Bu bilgilerin artması ile ileride SSS kaynaklı seksuel sistem patolojilerinin daha rahat saptanması ve tedavi olanaklarının bulunması kacınılmazdır. Hayvan deneylerinde hipotalamusda dopaminerjik etkinin uyarıcı ve serotinerjik etkinin ise inhibe edici rol oynadığı gosterilmiştir. İnsanda da benzer etkilerin olduğuna dair klinik

gozlemler mevcuttur. Kadınlarda hipotalamus lezyonlarının coğunlukla libido kaybı ve amenoreye neden olduğu bilinmektedir. [26]

2.) PARASAGİTAL BÖLGE: Genital bolgenin duyu liflerinin beyinde sonlandığıalan parasagittal bolgedir. Genital bolgenin uyarılması (sevişme sırasında okşanma ve uyarılma), seksuel fonksiyonda bu bolge uzerinden etkili olmaktadır. Kısıtlı bulgular olsa da, parasagittal bolge tumorlerinde erkeklerde ereksiyonu devam ettirme zorluğu ile karşılaşılmaktadır.

3.) TEMPORAL LOP: Temporal lop epilepsisinde veya temporal lop epilepsisi cerrahisi sonrası seksuel fonksiyonlarda bozukluk gelişebilir. Ozellikle kadınlarda menstruelbozukluk, erkeklerde ise erektil disfonksiyon gorulmektedir. [27,28]

4.) FRONTAL LOP: Beyinin seksuel fonksiyonlar uzerinde etkisi olan bir diğer bölgesi de frontal lobdur. Frontal lop, kişinin daha cok sosyal davranışlarının kontrolunde roloynamaktadır. Frontal lop lezyonlarında seksuel dürtülerin kontrolunun ortadan kalkmasıyla, etrafındaki insanlara saldırganlık tarzında seksuel fonksiyon bozuklukları ortaya cıkmaktadır.

5.) RİNENSEFALON: Beyinde limbik korteksde bulunan rinensefalonun koku duyusu ile seksuel uyarılar uzerinde dolaylı etkileri olmaktadır.

EREKSİYONUN PERİFERİK KONTROLÜ

Penil ereksiyonunun periferik kontrolu son zamanlarda yapılan calışmalarla daha iyi anlaşılmıştır. Penil ereksiyon, korpus kavernozum duz kasının gevşemesi ve boylece trabekuler boşlukta arteriyel kan akımına karşı direncin azalmasıyla oluşmaktadır. Trabeküler düz kas tonusunun ayarlanması kompleks bir olaydır. Korpus kavernozum ve penise gelen arterlerin duz kasları, intraselluler kalsiyum iyonunun [Ca+2] azalması sonucunda gevşerler. intraselluler [Ca+2] hareketlerini, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) gibi mediyatorler onemli oranda etkilemektedir. Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir sonlanımlarından ve endotelyumdan direkt olarak salınan, kavernozal gevşemede cok onemli bir kimyasal mediyatordur.

A) EREKSİYONUN PERİFERİK NÖRO-ANATOMİSİ:

Penisin sinirlerini otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duyusal ve motor) olarak iki grupta incelemek gerekir. Spinal kord ve periferik gangliyonlardaki nöronlardan oluşan sempatik ve parasempatik sinirler kavernoz siniri oluştururlar. Sempatik yol T11 ile L2 spinal segmentlerden, parasempatik yol ise S2 ile S4 spinal segmentlerden

kaynaklanırlar. Pelvik pleksus ve kavernoz sinirlerin uyarılması ereksiyona neden olurken, sempatik sistemin uyarılması detumesans ile sonuclanır. Somatosensoriyel yoldaki duyu noronlarının uyarılması ile ağrı, ısı ve dokunma duyuları spinotalamik ve spinoretikuler yollarla talamus ve kortekse ulaştırılır. S2 ve S4 sakral spinal segmentlerde bulunan Onuf nukleusu somatomotor penis innervasyonunun merkezidir. Pudental sinir ile iskiokavernoz kasının kasılması rijid ereksiyon fazına neden olur.

B) EREKSiYONUN PERiFERiK NÖRO-FiZYOLOJiSi

a)Perifereral nöro-mediyatörler:

Noradrenalin: Lokal olarak erekte penisin detumesansı adrenerjik sinir bağlantıları aracılığıyla sağlanır. Noradrenalin adrenerjik sinirlerin norotransmitteri olup, penil duz kas membranındaki adrenerjik reseptorleri aktive eder.[29,30] İnsanda α-adrenerjik sinir lifleri ve reseptörleri kavernoz cisim ve etrafındaki kavernoz arterlerde gosterilmiştir. [31–34] İn vitro noradrenalin bir cok hayvan turunde ve insanda kavernoz dokuda kontraksiyona yol acar. [35–39] Bu nedenle, noradrenalin penil detumesansta rol oynayan onemli bir noromediyatordur. [40] Penil ereksiyonun oluşumu sırasında noradrenalin kavernozal kanda belirgin olarak azalırken, adrenalinin periferal ve kavernoz kanda arttığı gosterilmiştir. [41] Sempatik kontraksiyon postsinaptik α1a, α1b, α1c adrenerjik reseptorlerinin uyarılması ile olmaktadır. [42] Korpus kavernozum icine uygulanan α adrenoseptor blokerleri ereksiyona neden olurken, αadrenoseptor agonistleri detumesansa yol acarlar.[43–45] Bu bulgular da, α adrenoseptorlerin penil duz kas kontraksiyonu uzerine olan etkilerini destekler.

Endotelin: Bir peptid olan endotelinin, penil flaksiditenin devamına katkıda bulunduğu savunulmaktadır. [46] Endotelin-l, peptid ailesinin bir uyesi olup, endotel ve muhtemelen trabekuler duz kaslardan da sentezlenen ve detumesansta rol oynayan etkili bir vazokonstriktordur.[46–48] İn vitro endotelin-1, kavernoz duz kas liflerini kasar ve noradrenalin ile sinerjist etki gosterir. [49–51] Endotelinin vaskuler dokular uzerine olan etkisi ET-A ve ET-B adlı iki reseptor aracılığıyla sağlanır. ETA endotelinin konstriktor etkisini sağlayan ana reseptor iken, ET-B endotelyum icinde etkilidir ve endotelyum-bağımlı vazodilatator yanıtısağlar. Her iki reseptor icin de intraseluler transduksiyon mekanizması, intraseluler kalsiyum salınımı ve protein kinaz C' nin (pKC) aktivasyonu ile inozitol fosfat

mekanizmasının aktive olması gerekir. Endotelinin aynı zamanda, penis icindeki duz kas proliferasyonunu da kontrol ettiği bildirilmektedir. [52]

Prostanoidler: Prostaglandin- H2 (PG-H2), Prostaglandin-F2α (PG-F2α) ve tromboksan-A2'nin de dahil olduğu bircok konstriktor prostanoid insan kavernoz dokusu tarafından sentezlenmektedir. In vitro calışmalarda, trabekuler duz kasın spontan aktivitesinden ve tonusundan prostanoidlerin sorumlu olduğu gosterilmiştir. [53] Aynızamanda, in vitro olarak konstriktor prostanoidlerin nitrik oksit (NO) ile eş zamanlısalgılandığı ve onun dilatator etkisini azalttığı belirtilmiştir. [54,55] Lökotrienler ve anjiotensin-II de diğer etkili vazokonstriktorlerdir. [56] Detumesans intrensek miyojenik aktivite, adrenerjik norotransmisyon ve prostanoidler ve endotelinler gibikasıcı faktorlerin etkisi ile sağlanmaktadır. [57] Ekzojen endotelin-1'in kasıcı etkisinin kavernoz dolaşımdaki RhoA/Rho-kinaz yolu ile olduğu gosterilmiştir. [58]

Asetilkolin: Penisin kolinerjik innervasyonu fare ve insan korpus kavernozumunda muskarinik reseptorlerin ve kolinerjik sinir liflerinin varlığı ile kanıtlanmıştır.[59,60] Asetilkolin, insan erektil dokularından elektriksel uyarı sonrası salınabilmektedir. Asetilkolinin penil ereksiyondaki etkisi direkt olmayıp, presinaptik adrenerjik noronların inhibisyonu ve endoteliyal hucrelerden NO salınımını uyarması aracılığı ile indirekttir.

Vazoaktif intestinal Polipeptid (VIP): VIP'in neden olduğu gevşemenin, NO sentez blokoru N-nitro-L-arjinin ile inhibe edildiği, bu nedenle de VIP'in ereksiyondan sorumlu önemli bir noromediyator olduğu bilinmektedir. [61] NO'nun gevşetici etkisinde VIP'in uyardığıdüz kas gevşemesinin onemi vardır. Asetilkolin, VIP ve nNOS parasempatik noronlarda birlikte lokalizedirler. Asetilkolinin α-1 adrenerjik aktivasyonunu inhibe edici etkisi ile VIP ve NO'nun ereksiyondaki sinerjist etkileri gosterilmiştir. [62,63]

Nitrik Oksit (NO): Penis ereksiyonundaki en onemli noromediyatordur. NO'nun ilk kez 1979 yılında periferal vaskuler duz kaslarda guclu bir gevşetici etkisinin olduğu gösterilmiştir. [64] NO, bir serbest radikaldir (cift olmayan elektrona sahip molekul). Bu nedenle, yuksek oranda reaktif ve kimyasal olarak stabil olmayan bir molekuldur. Bu molekülün farklı tip memeli hucreleri tarafından sentezlendiği ve duz kas relaksasyonu, trombosit reaktivitesi, santral ve periferal norotransmisyon ve immun hucrelerin sitotoksik aktiviteleri gibi birbirinden farklı

bir cok fizyolojik olayın regulasyonunda rol aldığı bilinmektedir. Nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile L-arginin aminoasiti ve molekuler oksijen kullanarak, NO ve aminoasit L-sitrulin uretilir. Bu reaksiyon icin, tetrabiopterin ve nikotinamid-adenindinukleotid fosfat (NADPH) gerekmektedir. Birbirleri ile %50–60oranında benzerlik gosteren uc farklı NOS tipi tanımlanmıştır. Benzer iki formdan noronal NOS (nNOS) sinir sisteminde mevcutken, endotelyol NOS (eNOS) vaskuler sistemde bulunur. Her iki izoform da, aktiviteleri icin kalsiyum ve kalmoduline ihtiyac duyar. Üçüncü form; induklenebilir NOS (iNOS) kalsiyumdan bağımsız formdur. İnflamatuar mediyatorlerin ve bakteriyel urunlerin induksiyonunu takiben farklı turdeki hucrelerden izole edilebilir.[65–66]nNOS kolinerjik sinirlerde, eNOS penisin endotelinde bulunur. [67–72] Normal fizyolojik şartlarda, iNOS peniste eksprese olmaz. Bununla birlikte, inflamatuar mediyatorlerle karşılaşıldığında, urogenital duz kasta eksprese olduğu gosterilmiştir. [73]Yapılarında nNOS bulunan ve NO'yu asetil kolin ile kotransmiter olarak salgılayan postganglionik parasempatik (kolinerjik) sinirler, artık nitrerjik sinirler olarak adlandırılmaktadır. [69,74] Kavernoz sinirin uyarılması, nitrerjik sinir liflerini aktive ederek, sinir uçlarından NO salınmasına ve penil duz kas relaksasyonuna neden olur.[75,76] Farklıhayvan modellerinde kavernoz sinirin veya spinal kordun uyarılmasıyla oluşturulan penil ereksiyon NOS inhibitorleri ile inhibe edilebilmektedir.[67,77-79] Dahası, in vitro olarak penil kan damarlarının veya korpus kavernozumun nonadrenerjik/nonkolinerjik uyarılmasıyla oluşan nitrerjik relaksasyon yanıtları NOS inhibitorleri ile bloke edilebilmektedir.[80-83] NO'nun diğer bir kaynağı da, korpus kavernozumun sinuzoidal ve penil kan damarlarıendotelinde bulunan eNOS'dur. eNOS'un erektil fonksiyondaki rolu üç teori ile açıklanmaktadır. Birinci teoride, postganglionik kolinerjik liflerden salınan asetilkolin ile endotelden NO serbestleştiği kabul edilmektedir. Asetilkolinin ekzojen uygulanımı izole korpus kavernozum ve penil arterlerde endotel-bağımlı relaksasyon oluşturur. [84] Bununla birlikte, atropin ve neostigmin kavernoz sinir uyarısıyla oluşan penil ereksiyonu inhibe etmez. [85] Dahası, korpus kavernozumun norojenik relaksasyonu icin fonksiyonel bir endotel gerekli değildir. [82,86] İkinci teori, stres nedeniyle gelişen eNOS aktivasyonudur. [87]Ereksiyon esnasında vaskuler ve sinuzoidal lumenin genişlemesi, eNOS aktivasyonuna ve endotelden NO salınımına neden olan strese yol acabilir.[87] Üçüncü teori, eNOS kardiovasküler sistemdeki vasküler endotelden bazal NO salınımına benzer şekilde, detumesans sırasında bazal NO duzeyine katkıda bulunabileceği goruşudur. NOS inhibitorlerinin sistemik kullanımı, bu bazal NO duzeyinden dolayı sistemik kan basıncınıarttırabilmektedir.[88] Benzer bir durum penil duz kaslarında da gozlenmiştir. nNOS'un katılımını onleyen sinir blokerlerinin varlığında bile, NOS inhibitorleri

penil duz kas tonusunda artışa neden olmaktadır. Böylece ulaşılan sonucta, nitrerjik sinirlerdeki nNOS'dan elde edilen NO, duz kas relaksasyonun buyuk bolumunden ve relaksoyonun başlatılmasından sorumlu iken, eNOS' dan elde edilen NO ereksiyonun devamlılığına katkıda bulunur. nNOS' un penil ereksiyon oluşumundaki rolunun ayrıntılı olarak saptanmasına rağmen, genetik olarak oluşturulan nNOS'dan yoksun fareler fertildirler ve penislerinde sağlam bir nörojenik NO uretimi mevcuttur. [89] Bu celişki, farelerin penislerinde nNOS varyantının (PnNOS=Penil nNOS) varlığının saptanmasıyla çözümlenmiştir. [90] İlginc olarak, nNOS'un santral sinir sistemi varyantı (CnNOS) rat penisinde önemli miktarda saptanmamıştır. Bundan dolayı, PnNOS'un bu hayvanlarda ana sorumlu nNOS varyantıolduğu sonucu cıkarılabilir.[90] nNOS'un insan penisindeki varyantlarını ve bunların erektil disfonksiyonun gen terapisindeki potansiyellerini saptamak icin daha ileri calışmalara ihtiyaç vardır. [91] nNOS'un penisteki aktivitesinin androjenlerle regule edildiği saptanmıştır. Adultratların kastrasyonu, kavernozal sinirin uyarısıyla oluşan erektil yanıtı ve penisteki nNOSaktivitesini azaltır ve her iki değişiklik de, androjen uygulanması ile engellenebilir.[92-95]

b)Penil Ereksiyonda Oksijenin Rolü:

İnsanda korpus kavernozum f1ask iken, Parsiyel oksijen basıncı (p02) venoz kandakine benzerdir. (25–43 mmHg). Ereksiyon sırasında ise anlamlı olarak artar ve arteriyel kandakine eşit olur (65–100 mmHg). [96-104] Molekuler oksijen, L-arginin ile birlikte NOS tarafından NO sentezi icin gerekli bir maddedir. Korpus kavernozum icerisinde NO sentezinin direkt olarak oksijen konsantrasyonu ile regule edildiği gosterilmiştir. [105] In vitro duşuk p02 duzeyleri, bazal cGMP konsantrasyonlarını ve sinir uyarısı sonucu ortaya cıkan cGMP sentezini inhibe eder. Arteriyel vazodilatasyondan sonra, kavernoz cisimlerde NO sentezini sağalamaya yetecek miktarda oksijen konsantrasyonu artar. Kavernoz cisimde NOS' un tam aktiviteye ulaşması icin gerekli minimal oksijen konsantrasyonunun 50–60 mmHg arasında olduğu tahmin edilmektedir. Daha düşük konsantrasyonlar NO' nun parsiyel sentezine, bu da trabekuler duz kasın parsiyel relaksasyonuna neden olur. NOS'a benzer şekilde, PG-H sentetaz da (siklooksijenaz) bir oksijenazdır ve oksijen kullanarak prostanoidleri sentezler. Kavernoz cisimlerdeki oksijen konsantrasyonunun prostanoidlerin sentezini regule ettiği gosterilmiştir. [106] Oksijen basınclarının artması ile birlikte penis duz kasında Prostaglandin-E2 (PG-E2) ve hucre icindeki cAMP seviyelerinin arttığı gosterilmiştir. [107]

c)İyon Kanalları:

Düz kas, iyi gelişmiş sarkoplazmik retikulum ve T tubul sistemi içermediğinden dolayı, ekstraselluler kalsiyum duz kas tonusunda onemli roloynar. Etki potansiyeli sırasında kalsiyum plazma membranından girmek zorundadır. Kalsiyum giriş ve çıkışını ayarlayan uc farklı transmembran proteini bilinmektedir Kalsiyum kanallarıiyon girişini ayarlarken, kalsiyum-sodyum değiştirici protein ve kalsiyum-ATPaz, kalsiyumun duz kastan cıkışını ayarlayan onemli proteinlerdir. Voltaj bağımlı L tip kalsiyum kanalları (yavaş kalsiyum kanalları) izole kavernoz duz kas hucrelerinde de gösterilmiştir. Kavernoz duz kasta potasyum kanallarının 4 alt tipi vardır:

1- Kalsiyuma duyarlıpotasyum Kanalları (maksi-K);
2- Metabolik olarak duzenlenen potasyum kanalları (KATP);
3- Gecikmiş duzeltici ve
4- Hızlı gecici genel A kanalları (IA). Bunların arasında, insan korporal duz kasında K-ATP ve maksi-K alt tipleri fizyolojik olarak önemlidir. Maksi-K kanalları cAMP aracılığı ile olan duz kas gevşemesinde rol oynamaktadır.[108,109]

d)Fosfodiesterazlar:

Fosfodiesteraz (PDE) enziminin 11 izoenzimi bulunurken, sadece PDE5, 6 ve 9
cGMP icin spesifiktir. PDE1, 2, 3, 10 ve 11 hem cAMP, hem de cGMP ile hidrolize olurken, PDE 4, 7ve 8 sadece cAMP ile hidrolize olur. [110-112] Korpus kavernozumda PDE2, 3 ve 4 de bulunmasına rağmen, PDE5 ile karşılaştırıldığında fizyolojik ereksiyonda belirgin rol oynamamaktadırlar. [113] PDE5'inkorpus kavernozum dışında trombosit, akciğerler, spinal kord, kalp, plasenta, aorta, adrenal bez ve pankreasta da olduğu gosterilmiştir. [114]

e)Hücrelerarası Bağlantılar:

Çeşitli calışmalarda, komşu kas hucre membranıarında gap junction'ların bulunduğu gosterilmiştir. Bu hucrelerarası kanallarda kalsiyum ve ikincil haberciler gibi iyonların değişimi olmaktadır. [115] Gap junction'lar, komşu hucreleri birbirine doğrudan bağlayan

duşuk direncli transmembran kanalları iceren plazma membranının özelleşmiş bolumleridir. Konneksin olarak bilinen altı homolog transmembran proteini bir semikanalı oluşturur. Tanımlanmış bircok konneksin olmasına rağmen, insan korpus kavernozumundaki gap junction kanalları esas olarak konneksin 43'ten (Cx 43) oluşmaktadır. [116]

EREKSİYONUN MOLEKÜLER FİZYOLOJİSİ:

A) PENİL DÜZ KAS KONTRAKSiYONU:

Penil duz kas tonusu, hucre ici serbest kalsiyum konsantrasyonu ve hucrenin kalsiyumun kontraktil etkisine olan duyarlılığı ile kontrol edilir. Kontraktil ve relaksan faktorlere etkin olan kalsiyum duyarlılığı ve kalsiyumu artıran mekanizmalara verilen net yanıtlar duz kas tonusunu düzenler.

Düz Kas Kontraksiyon Regülasyonunun intresellüler Mekanizması:

Yukarıda anlatılan eksitator maddeler tarafından penil duz kası aktive edildiğinde, intraseluler serbest kalsiyum konsantrasyonu [Ca+2] artar. [Ca+2]düzeyindeki bu artış, fosfolipaz C ve inozitol trifosfat (IP3) gibi bircok sinyal mekanizmalarının aktivasyonuna sekonder olarak, sarkoplazmik retikulum gibi hücre içi depolardan kalsiyum salınımı ve/veya kalsiyumun ekstraselüler alandan hücre içine geçimini sağlayan düz kas hücre membranı üzerindeki kalsiyum kanallarının açılmasısonucunda oluşur. Bu artış gecicidir ve [Ca+2] duzeyi bazal seviyelerine dönse bile konstriktor aktivite devam eder. Bu gecici fazda, [Ca+2]' daki artış, kalsiyumkalmodulin bağımlı miyozin hafif zincirli kinaz (myosin light chain kinase=MLCK)aktivasyonuna yol acar. Aktif MLCK, miyozin kısa zinciri (myosin light chain=MLC20) fosforize eder ve boylece duz kas kontraksiyonu başlar. [117-118]İntraseluler [Ca+2] düzeyi bazal seviyesine donduğunde, kalsiyum-sensitizasyon yolları ortaya cıkar. Bu mekanizmalardan birisi de, G proteinlerin bağlandığı eksitatör reseptörlerin varlığıdır. Boylece, [Ca+2]' da değişiklik olmadan kalsiyum duyarlılığıarttırılarak kontraksiyon sağlanabilir. Bu yol, Rho-kinazı aktive eden kucuk monomerik bir G protein olan RhoA' yı icerir. Aktif Rho-kinaz fosforile olur ve boylece düz kas miyozin fosfatazının regulator alt birimini (SMPP-l M) inhibe ederek, kalsiyum miyofilamentlerinin sensitizasyonu sağlanır. [119]RhoA ve Rho-kinazın penil duz kasında eksprese olduğu gosterilmiştir. [120-121]
ilginc olarak, RhoA kavernozal duz kasta vaskuler duz kasa oranla 17 kat daha fazla eksprese olmaktadır.[121] Rho-kinazın selektif inhibitorunun in vitro olarak insan korpus

kavernozumunda relaksasyon meydana getirdiği ve hayvan modellerinde ise, penil ereksiyonu induklediği gosterilmiştir. [122-123] Dominant negatif RhoA verilmişolan anestezi altındaki ratlarda, kontrol grubu denekler ile kıyaslandıklarında erektil fonksiyonda artma gorulmuştur. [124] Butun bunların sonucunda, penil duz kasların fazik kontraksiyonunun, [Ca+2]' daki artış ile regule edildiği ve tonik kontraksiyonun ise, kalsiyum sensitizan yollar tarafından yonetildiği sonucuna ulaşılmaktadır. [125]

B)PENİL DÜZ KAS RELAKSASYONU:

Ereksiyon oluşumundaki ilk olay penil arterlerin (kavernoz arter ve helikal arterler) dilatasyonudur. Bunun sonucunda, lakuner alan icine olan kan akımı artar ve kavernoz içi basınc yukselir. Arteriyel dilatasyonu takiben, trabekuler duz kas gevşer ve böylece lakuner alan kompliansı artarak kanın burada yoğunlaşması sağlanır.

Düz kas gevşemesi, sarkoplazmada bulunan serbest kalsiyum seviyesinin azalmasının bir sonucudur. Kalmodulin hafif zincir kinazdan ayrılarak onu inaktive eder. Miyozinin, miyozin hafif zincir fosfataz ile defosforilize olarak aktin filamanından ayrılması kas gevşemesi ile sonuclanır. [126] cAMP ve cGMP düz kas gevşemesindeki ikincil habercilerdir. cAMP ve cGMP, bunlara bağımlı protein kinazları aktive eder. Bu olay sonucu:

1- Potasyum kanalları acılır ve hiperpolarizasyon olur;

2- intraselluler kalsiyum endoplazmik retikulumda sekestre edilir;

3- Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile kalsiyum girişi bloke olur.

Tüm bunların sonucunda da sitozolik serbest kalsiyum duşer ve düz kas gevşemesi olur.

Nitrik Oksit (NO) ve solubl-Guanilat Siklaz (sGC)-siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) Yolu:

Klasik norotransmitterler (asetilkolin, noradrenalin vb) gibi diğer regulator maddelerden farklı olarak, NO hucre icerisinde spesifik bir reseptore bağlı değildir. Gaz molekulu olan NO sitoplazmada bulunan, çözulebilir sGC hedefleyerek hücre membranından gecer. NO' nun sGC' ye bağlanması proteinde değişikliklere neden olur ve aktivitesi artar. [101] Aktive olan sGC, guanosin-5'-trifosfatın (GTP), guanosin-3', 5'siklik monofosfata (cGMP) dönüşümünü katalize eder. Boylece NO stimulasyonu olduğunda intraseluler cGMP konsantrasyonları artar. Artmış cGMP konsantrasyonları, cGMP bağımlı protein kinaz tip 1'in (cGK1=Protein kinaz G=PKG) aktivasyonuna yol açar. Aktif cGK1'in iyon kanalları uzerine etkisi (L-tipi kalsiyum kanallarını kapatıppotasyum kanallarını açar), intraseluler kalsiyum

deposu gibi hizmet veren endoplazmik retikulumda çeşitli reseptörler üzerine etkisi ve Rho-kinaz yolu gibi kalsiyum sensitizan yolların inhibisyonu ile oluşan membran hiperpolarizasyonu sayesinde duz kasta relaksasyona neden olur.[127] cGMP, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) tarafından inaktif GMP'ye metabolize olur. Nitrerjik sinir stimulasyonu veya ekzojen NO uygulaması, korpus kavernozumunda intraselluler cGMP konsantrasyonlarında artışa neden olur. [128-130]Selektif sGC inhibitorlerinin, penil duz kasta nitrerjik relaksasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir.[131-133]Tüm bu bulgular, nitrerjik norotransmisyonun penil duz kasta cGMP konsantransyonlarının artması ve sGC stimulasyonu yolu ile idare edildiğini
desteklemektedir. Moleküler oksijen, androjen, uzun sureli L-arjinin kullanımı ve tekrarlayan intrakavernoz prostaglandinE1 enjeksiyonları NOS aktivitesini ve NO salınımınıartırmaktadır. Kastrasyon, denervasyon, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitusta NOS aktivitesi azalmaktadır.

cAMP Yolu: Otonomik sinirlerdeki vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), VIP reseptörleri (VIP-R) , düz kas tarafından sentez edilen prostaglandin-E (PG-E1 ve PGE2) EP-reseptörleri (EP-R) ve noral veya sirkulasyonda bulunan katekolaminler, Beta-2 reseptörleri uzerinden cAMP oluşumunu katalize eden adenilat siklazın (AC) aktivasyonuna neden olurlar.[134-138]cAMP daha sonra cGK1'le benzer etkilere sahip protein kinaz A'yı (PKA) uyarır. AC-cGMP yolu erektil fizyolojide minör rol oynayabilmekle birlikte, ekzojen olarak stimule edilmesi (erektil disfonksiyon tedavisi için PG-Eı uygulaması gibi) penil düz kasın relaksasyonunda etkili bir yol olduğunu kanıtlamaktadır.[139]

Ereksiyonun fizyolojisinin daha net olarak anlaşılması sayesinde PDE 5 inhibitörlerinin kullanımı da giderek yaygınlaşmış ve tadalafil gibi daha uzun etkili formlar piyasaya çıkmıştır. BPH ise benzer yaş grubunda görülmesi nedeni ile birçok hastada ED ye eşlik etmektedir. Prostatın ve alt üriner sistemin anatomi ve fizyolojisinin anlaşılması BPH patogenezinin anlaşılmasında ve gerek 5 a redüktaz inhibitörlerinin gerekse PDE 5 inhibitörlerinin BPH ya etkisini anlamada önem arz etmektedir.

Prostat Anatomisi :

Normal prostat 18 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genisliğinde ve 2 cm kalınlığında olup içinden prostatik üretra geçer. 16-32 adet kanal ile veru montanumun iki yanından prostatik üretraya açılır. Anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir. Prostat bezi,

kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından olusmus bir kapsülle çevrilidir. Apeksi inferiordadır ve ürogenital diyaframın süperior fasyasının üstünde uzanır. Posterior yüzeyi rektum ampullasından kendi kapsülü ve Denonvillier fasyası ile ayrılmıstır. Apekse doğru, puboprostatik ligamentler, prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Üretra, prostat cismini önden arkaya delerek geçer ve prostat apeksinin anterosüperiorundan çıkar. [140] Prostatın yaklasık % 30'u müsküler doku, kalanı glandüler epitelyumdan olusur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitelyum ile döselidir. Prostatik duktuslar prostatik üretranın posterioruna drene olurlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromüsküler yapıdadır. McNeal glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olarak üç, non-glandüler yapıları ise fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır.

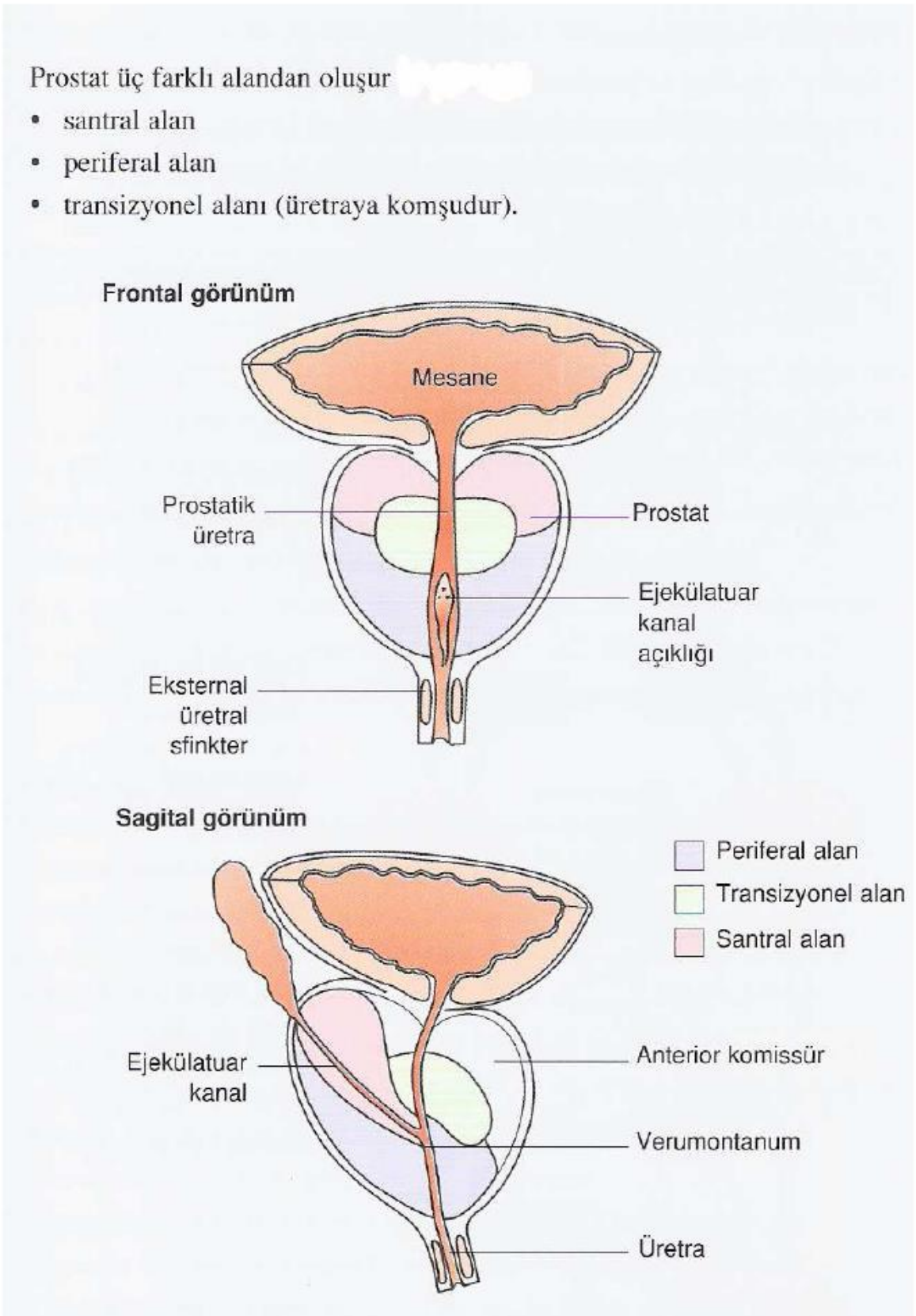
Transizyonel zon, tüm prostatın % 5'inden azını olusturmasına rağmen fonksiyonel önemiçok fazladır. Distal ve proksimal üretranın birlesim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elemandan olusmustur. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı bölge olarak tanımlanmıstır. Santral zon, glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerlesmistir. Periferik zon, glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Prostat karsinomunun sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir. Prostatın temel kan akımı hipogastrik arterin anterior dalının bir parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Arteria pudenta interna ile arteria rectalis media da prostatın arteryel beslenmesine katkıda bulunur. Venöz drenajı ise derin dorsal venle birleserek internal iliak venlere olur. Prostatın primer lenfatik akımı, obturator, internal ve eksternal iliak gruplara doğru olur.

Embriyoloji :

Prostat mezonefrik kanal girisinin hem yukarı hem de asağısındaki üretral epitelyum tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler olusumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelisir ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karısan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanırlar. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelismeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada müsküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelismesini sürdürür. Beşgrup epitelyum tomurcuğundan daha önce bahsedilen beş farklı lob gelismeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirinden oldukça ayrık olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşirler.

Prostat üç farklı alandan oluşur

- santral alan
- periferal alan
- transizyonel alanı (üretraya komşudur).



Şekil 5 : Alt Üriner Sistem Anatomisi

Prostat İnnervasyonu :

İnferior hipogastrik pleksustan gelen sinir lifleri prostatın çevresinde prostatik pleksusu meydana getirirler. Prostatik pleksus prostat bezi ve kapsülündeki düz kas liflerini innerve eden birçok kısa noradrenerjik nöronlar içerir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler hipogastrik (presakral) sinirlerden (T10-L2) köken alır ve muhtemelen tümüyle sekretuardır, fakat bazı lifler preprostatik sfinkteri de inerve ederler. Parasempatikler ise spinal kordun sakral segmentlerinden (S2-S4) kaynaklanarak prostat müsküler stromasında dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler, bu sayede preprostatik üretra için esas üriner fonksiyonu sağlarlar. Gosling'e göre kolinerjik sinirler prostatik kapsül düz kaslarını inerve ederken prostatik stromadaki düz kasları hem kolinerjik hem de noradrenerjik sinirler inerve eder. Prostat içindeki glandüler asinilerin az bir kısmı kolinerjik sekretomotor inervasyona sahiptir. Parasempatik stimulasyonun sekresyonu artırdığı bilinmektedir. Yine in vitro çalısmalarda prostat kapsülünün sinirsel stimulasyona atropine duyarlı kontraktil yanıt veren bir kolinerjik komponente sahip olduğu gösterilmis ancak daha sonraki çalısmalar bu muskarinik kolinoseptörlerin stimulasyonunun prostatta belirgin motor rolü olduğuna dair kanıt sağlayamamıştır. [141]

A1 Adrenoreseptörler ve Alt Grupları :

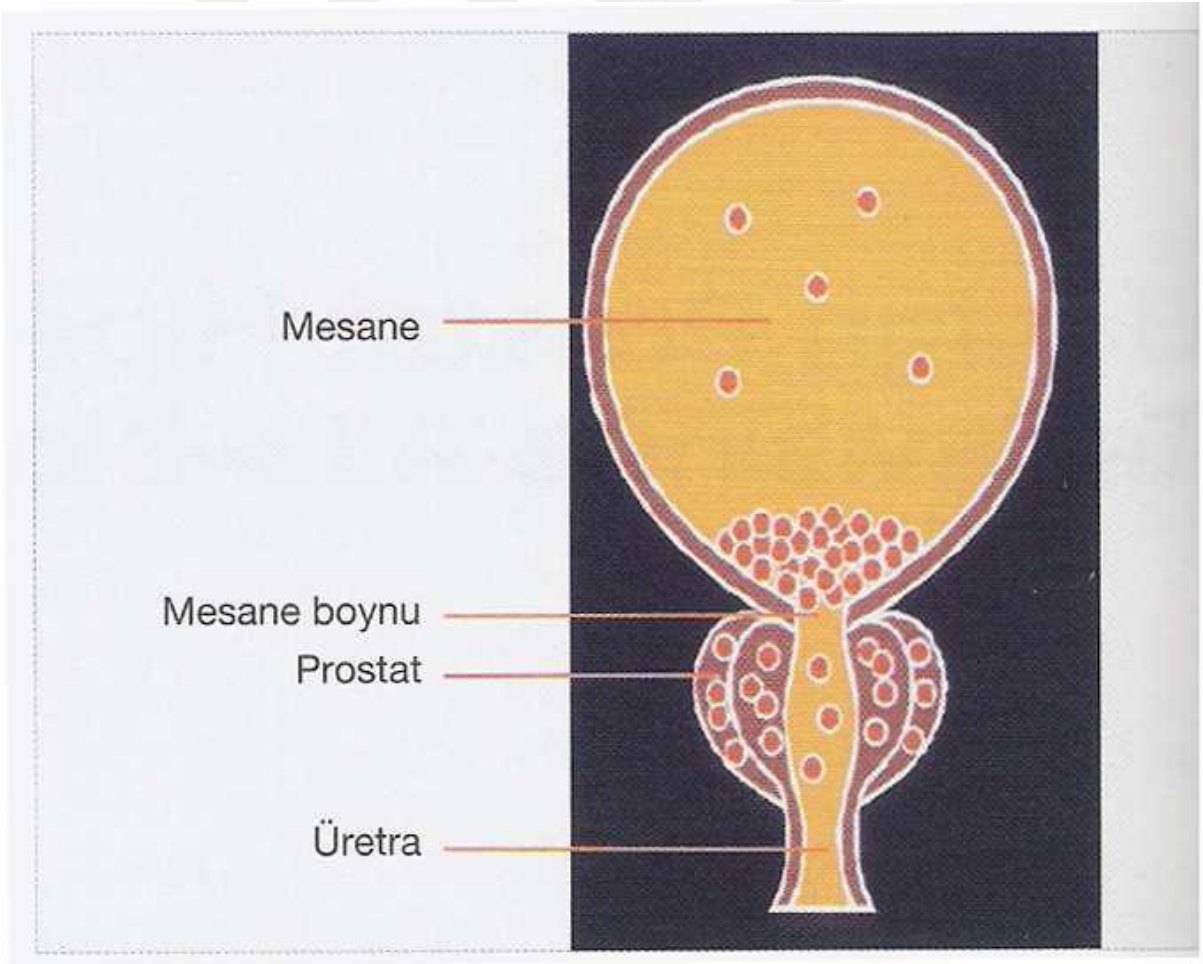
1948'de Ahlquist'in adrenoreseptörleri α ve β subtiplerine ayırmasından sonra 1970'li yılların basında presinaptik α adrenoseptörlerin tanımlanmasıyla pre- ve postsinaptik adrenoseptörlerin farklı farmakolojik karakteristikleri olduğu ortaya çıktı. Langer pre- ve postsinaptik adrenoseptörlerin α1 ve α2 olarak adlandırılmasını önerdi. α1 adrenoseptörlerin farmakolojik özelliklerine göre yapılan ilk sınıflamasında iki alt tip tanımlandı: agonistleri methoxamine ve oxymetazoline ve antagonistleri WB 4101, fentolamin, 5-metiluratidil (5-MU) ve (+)-Niguldipine yüksek afinite gösteren ancak chloroethylclonidine (CEC) ile alkillenmeye dirençli alt tip (α1a) ve yukarıda sayılan agonist ve antagonistlere beilrgin olarak daha düsük afinite gösteren ancak CEC ile alkillenmeye ve inaktivasyona hassas alttip (α1B).4 Reseptör klonlama çalısmaları farklı kromozomlardaki ayrı genlerce kodlanan üç farklı α1 reseptör alttipi olduğunu ortaya çıkarttı. Önce hamster düz kas hücrelerinden daha sonra insan ve ratlardan klonlanan cDNA' nın bilinen tüm α1a selektif droglara düsük afiniteli ve CEC ile kolayca alkillenen bir proteini kodladığı anlasıldı. Bu protein α1B olarak; sığır ve ratlardan kodlanan diğer iki α1 reseptör alttipi de α1c ve α1a/d olarak adlandırıldı. Klonlanmış α1a/d adrenoseptörünün α1A alttipinden farklı olduğunun anlasılmasıyla bu alttip de α1d

olarak adlandırıldı. Adlandırmada farmakolojik alttipler büyük harfle, moleküler biyolojik alttipler küçük harflerle gösterilir.[142,143]

Yeni	Eski	Kromozom Lokalizasyonu
α-1a	α-1c	Kromozom 8
α-1b	α-1b	Kromozom 5
α-1d	α-1a/d, α-1a	Kromozom 20

Tablo 1 : A1 Adrenoreseptör Alt Tipleri

Prostatik adrenoseptörlerin adlandırma ve sınıflamasında baslarda yasanan karmasadan sonra α1 adrenoseptör alt sınıflamasında iki ana alt tip kabul edilmistir: prazosine yüksek afinite gösteren (α1H) , klonlanmıs ve farmakolojisi iyi anlasılmıs (ör. α1A, α1B ve α1D; sekil 1) alttiple prazosine düsük afinite gösteren (α1L), henüz klonlanamamıs ve insan prostatik düz kas hücrelerinin noradrenaline kontraktil cevabında predominant olabilecek alttip (Tablo 1).[144]



Şekil 6 : A reseptörlerin Alt Üriner Sistemde Dağılımı

EPİDEMİYOLOJİ :

Prevalans ve İnsidans

Akı ve arkadasları tarafından 40-79 yaş arası 266 gönüllü erkekte, IPSS ve üroflowmetri kullanılarak yapılmıs olan çalısma, BPH epidemiyolojisi alanında ülkemizdeki ilk çalısmadır. Hiç yakınması olmayan birey oranı %14.8, ortalama IPSS ise 4,5,6,7. dekatlarda sırası ile 2,3,5,6 olarak bulunmustur. Yakınma düzeyi yasla doğru orantılı artarken, yasam kalitesi değeri ile de anlamlı bağlantı saptanmıstır. [145]. Baska bir çalısmada 40 yas üstü erkeklerde IPSS, PVR ve prostat hacmi parametreleri kullanılmıs ve 255 hastanın %19.2'sinde hiç yakınma tespit edilmezken, hafif derecede semptomatik olanlar %77.6, orta derecede semptomatik olanlar %18.8 ve ciddi derecede semptomatik olanlar %3.6 olarak tespit edilmistir. Toplam ortalama IPSS puanı 4,5,6 ve 7. dekatlarda sırası ile 2.2, 4.4, 6 ve 9.7 olarak rapor edilmistir. Noktüri, idrar akımında azalma ve sık idrara çıkma en sık gözlenirken, en az gözlemlenen yakınma, gecikmeli idrara baslamadır.[146-147]

Prostat büyümesi ve histolojik hiperplazi

Prostat, fetal gelisim sırasında, puberte sırasında, çoğu erkekte genç-orta yaslarda da belirgin olarak büyümeye devam eder. Puberte sonunda, prostat yaklasık 26 grama ulasır ve BPH gelismedikçe bu ağırlığını korur. 4. dekadın baslarında erkeklerin sadece % 8'inde histolojik BPH varken 51 ile 60 yas arasındaki erkeklerin % 50' sinde ve 80 yas üzeri erkeklerin % 90'ında benign prostat hiperplazisinin histolojik bulguları vardır. BPH gelismeyecekse 45 yasından sonra atrofi baslar ve prostat giderek küçülür. Otopside histolojik olarak konfirme edilen benign prostat hiperplazisinde prostat ağırlığının 33±16 gr. olduğu tespit edilmistir.[148] Johns Hopkins Üniversitesi Hastanesi'nde enükleasyon ile alınan BPH lezyonlarının lojistik büyüme analizi, büyük ihtimalle benign prostat hiperplazisinin 30 yasından önce basladığını göstermistir. Erkeklerde prostat ağırlığının hesaplanan ikiye katlanma zamanı 31 ile 50 yas arasında 45 yıl, 51–70 yas arası erkeklerde 10 yıl, 70 yas üzeri erkeklerde 100 yıldır. Bu datalar yaslı erkeklerde prostatik büyümenin çok yavas olduğunu ve bu dekattaki semptomların progresyonunun detrüsor disfonksiyonu gibi non-prostatik faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir.[149]

Etyolojik risk faktörleri

Yaşve normal androjen hormon durumu BPH için majör etyolojik risk faktörleridir; hastalık 20 yasındaki erkeklerde veya puberteden önce kastrasyon olan erkeklerde görülmez. Otopsi ve popülasyona dayalı çalısmalar, prostat boyut ve prostatizm prevalansında yasa bağlı artışı açık olarak göstermektedir. Tahminen prostatik yaslanma, ya büyümeyi baslatan etkilerin kazanılması ya da büyümeyi inhibe eden etkilerin kaybı ile beraberdir ki bunların her ikisi de normal androjen seviyesini gerektirir. Japon erkeklerindeki düşük prevalans haricinde, benign prostat hiperplazisinin histopatolojik prevalansında, prostat boyutunda ve klinik olarak tanı konulan benign prostat hiperplazisinde açık ırksal farklılıklar belirgin değildir.[150] Histolojik benign prostat hiperplazisinin yaşa spesifik otopsi prevalansı çok az jeolojik ve ırksal farklılık gösterir.[151] Örneğin Japon erkekleri, Minnesota veya Ðskoçya' daki erkeklere nazaran daha düsük prostat büyüme prevalansına ve üriner sistem semptomlarına sahip bulunmustur.[152]

Epidemiyolojik çalısmalarda sigara ile BPH ve prostatizm arasındaki iliski açık değildir. Eğer sigaranın BPH üzerine negatif bir etkisi varsa bu nikotinin hormonal etkilerine bağlı değildir. Nikotinin insanlarda serum testosteron seviyelerini artırdığı[153] ve köpek prostatında dihidrotestosteronu artırdığı [154] bilinmektedir. Hepatik siroz ve BPH arasındaki iliskiyi inceleyen otopsi çalısmalarının çoğunda siroz olan erkeklerde daha düsük otopsi prevalansı bulunmustur. Yüksek alkol tüketimi plazma testosteron seviyelerini düsürebilir ve östrojen seviyelerini artırabilir, karaciğer hastalığından bağımsız olarak prostat büyümesini negatif olarak etkileyebilir.[155]

ETYOLOJİ :

BPH histopatolojik olarak, prostatın periüretral bölgesinde stromal ve epitelyal hücrelerin sayıca artması olarak ifade edilir. Etyolojisinde, androjenler, östrojenler, stromalepitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler birlikte veya tek basına rol alabilir. Bununla beraber iki faktörün BPH etyolojisinde kesin gerekliliği ortaya konmustur: yaş ve fonksiyonel testis.

PATOFİZYOLOJİ :

Prostatik hiperplazi üretral rezistansı arttırarak, mesane fonksiyonunda kompansatuar değisikliklere sebep olur. Detrüsör fonksiyonunda obstrüksiyonun etkilediği değişiklikler,

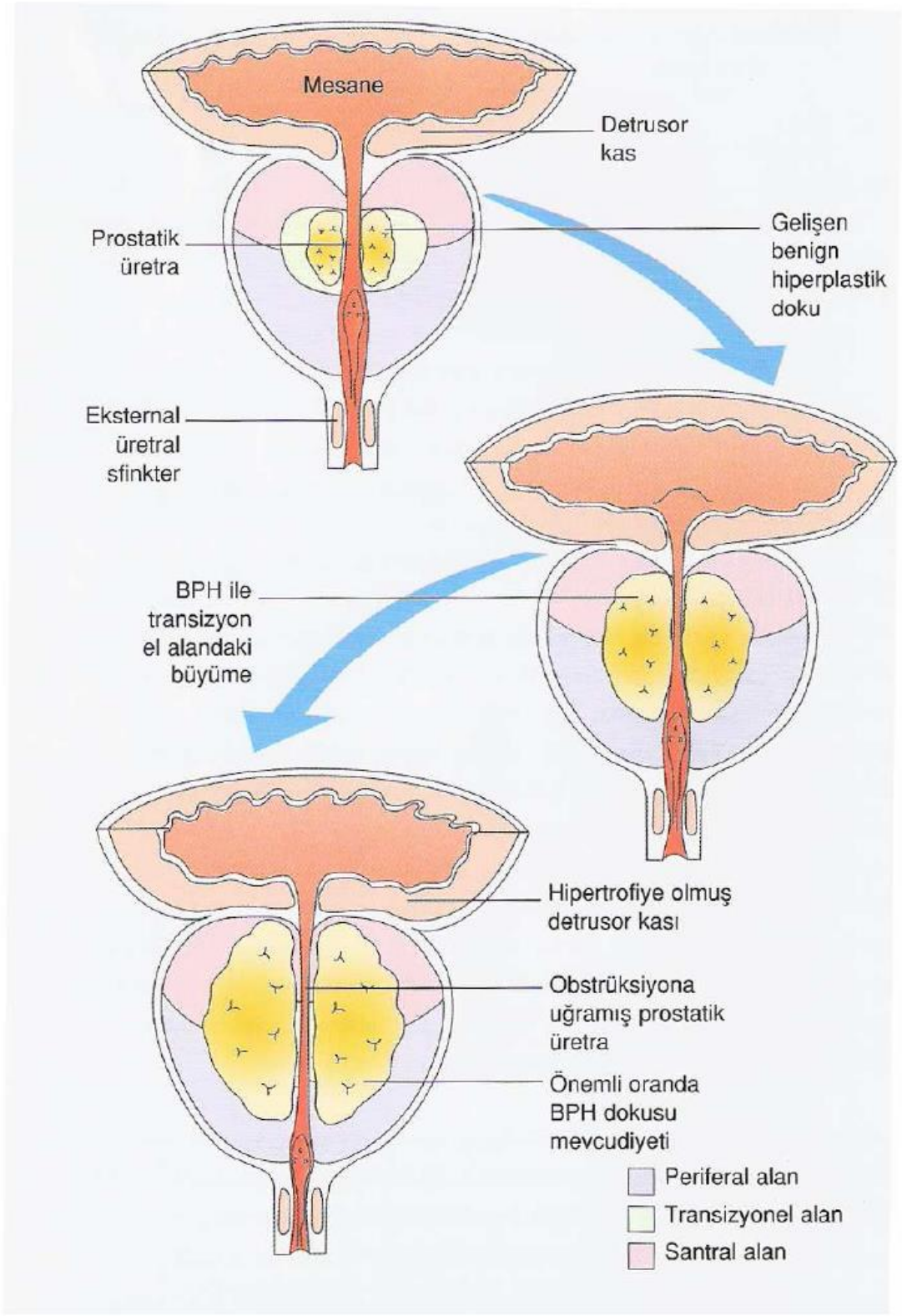
hem mesane hem de sinir sistemi fonksiyonunda yasa bağlı değisikliklerle uyusan ve en çok yakınılan BPH sikayetleri olan pollakiüri, urgency ve noktüriye sebep olur.

Anatomik özellikler

McNeal 1978'de ilk olarak, benign prostat hiperplazisinin prostatın periüretral transisyonel zonundan gelistiğini gösterdi. [39] Transisyonel zon, preprostatik sfinkterin hemen
eksternalinde iki ayrı gland içerir. Transisyonel zonun ana duktusları, verumontanum yakınındaki üretral açılanma noktasındaki üretral duvarın laterallerinden çıkar. Transizyonel zon duktuslarının orijini, üretra aksına uzanan ve preprostatik sfinkter içerisinde tanımlanan periüretral zon glandlarıdır. Tüm BPH nodülleri ya transisyonel zonda yada periüretral bölgede gelişir.[156]

Benign prostat hiperplazisinin erken dönemlerinde transisyonel zon nodülleri preprostatik sfinkterin ya hemen yakınında yada içerisinde olusur görünmesine rağmen, hastalık ilerledikçe ve küçük nodüllerin sayısı arttıkça, transisyonel veya periüretral zonların herhangi bir kısmında bulunabilirler. Bununla birlikte, transisyonel zon, nodüllerin gelisiminden bağımsız olarak yas ilerledikçe de büyür.İnsan prostatının önemli özelliklerinden biri, alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) gelisiminde önemli rol oynayan prostatik kapsülün varlığıdır.[157] Doğal olarak BPH oluşumunun gelistiği bilinen tek diğer cins olan köpekte, prostat kapsülü olmadığı için prostatizm semptomları nadiren gelisir. Olasılıkla kapsül, doku ekspansiyonunun basıncını üretraya iletir ve üretral rezistansta artısa neden olur.

Böylece, insanlarda benign prostat hiperplazisinin klinik semptomları sadece prostatik boyuttaki yaşa bağlı artışa değil aynı zamanda insan glandının anatomik yapısına da bağlı olabilir. Kapsülün öneminin klinik bulgusu; prostatik kapsülün insizyonunu takiben, prostat hacmi aynı kalmasına rağmen, belirgin derecede idrar akım hızı iyileşmesinin gösterilmesi ile açıkça saptanmıstır. Prostatın boyutu, obstrüksüyon derecesi ile ilişkili değildir. Dinamik üretral rezistans, prostatik kapsül ve anatomik pleomorfizm, klinik semptomların olusumunda, glandın boyutundan daha önemlidir. Bazı vakalarda, mesane boynundaki periüretral nodüllerin baskın büyümesi median loba sebep olur. Median lob, periüretral orijinli olmalıdır, çünkü bu alanda transisyonel zon yoktur. Median lob büyümesinin rastgele mi oluştuğu, yoksa bu büyüme paterninde altta yatan bir genetik hassasiyet mi olduğu açık değildir.



Şekil 7 : BPH ya bağlı obstrüksiyon ve Detrusorda oluşan hipertrofi

Obstrüksiyona Mesanenin Yanıtı :

Bulgular obstrüksiyona mesane cevabının büyük oranda adaptif tipte olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, klinik alt üriner sistem semptomlarının çoğu, direkt olarak çıkım obstrüksiyonundan çok, mesane fonksiyonunda ortaya çıkan obstrüksiyonun etkilediği değisikliklere bağlıdır. Yaklaşık olarak hastaların 1/3'ünde, obstrüksiyonun cerrahi olarak kaldırılmasından sonra da miksiyon disfonksiyonu belirgin derecede devam eder. Mesanede obstrüksiyona bağlı ortaya çıkan değisiklikler iki basit tiptedir. İlk olarak, detrüsor instabilitesine veya azalmış kompliyansa yol açan değisiklikler; klinikte pollakiüri ve urgency semptomları ile beraberdir. İkinci olarak da bozulmuş detrüsor kontraktilitesi ile beraber olan değişiklikler; klinikte üriner akım gücünde kötülesme, kesik kesik ve aralıklı miksiyon, artmış rezidüel idrar ve çok az vakada detrüsor yetmezliği ile beraberdir. Akut üriner retansiyon, bu olayın kaçınılmaz bir sonucu olarak görülmemelidir. Obstrüksiyona mesanenin cevabı hakkında çoğu bilgimiz, deneysel hayvan çalışmalarına dayanır. Obstrüksiyona insan mesanesinin cevabı hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Hayvan deneyleri ile mesanenin parsiyel obstrüksiyona cevabı arastırılmış ve üç evreden geçtiği saptanmıştır:

1–Başlangıç,

2–Kompansatuar,

3– Dekompansatuar evre.

İlk olarak mesanede oluşan distansiyonun başlattığı ve çeşitli büyüme faktörlerinin rol aldığına inanılan inflammatuar cevap olusmakta, bunu takiben de tüm mesane duvarını içeren proliferasyon görülmektedir. Üroepitelyal hiperplazi, düz kas hipertrofisi, tip III kollajen sentezi ve depolanması neticesinde mesane ağırlığında belirgin bir artma görülmektedir. Ðlk bastaki mesane kontraktilitesindeki bozulma hızla düzelmekte, mesane basınçtaki artısı karsılayabilmekte ve özellikle bosalma fonksiyonunu yerine getirebilmektedir. Bu fazda adaptatif bir cevap olarak ortaya çıkan kas kitlesindeki artış; detrüsor instabilitesine yol açan düz kas hücresindeki belirgin intraselüler ve ekstraselüler değisiklikler ile beraberdir. Obstrüksiyon, aynı zamanda hücre-hücre iletişiminde, enerji üretiminde ve düz kas hücresi kontraktil protein ekspresyonunda da değişikliklere neden olur. [158] Kompansatuar dönemde kitle artışı stabilize olmakta, mesane normale yakın basınçla ve boşalma fonksiyonu ile çalışabilmekte ise de düz kas ve kollajen dağılımı açısından morfolojik değisiklikler devam etmektedir. Ancak, bir süre sonra mesane normal fonksiyonlarını yerine getirememekte ve dekompansatuar döneme girmektedir. Bu dönemde de kas dokusunun yerini bağ dokusunun almasıyla yeniden mesane ağırlığında hızlı bir artma izlenmektedir. Sonuçta özelikle boşalma

fonksiyonu progresif olarak bozulmaktadır. Mesanede çıkım direncinin artması, mukozadaki fibroproliferatif gelişme ve kollajen depolanması sebebiyle kaybolan vizkoelaztisite sonucu azalan kompliyans, basınçta artmaya yol açmaktadır. Burada en önemli rolü kollajen üretimi oynamaktadır. Her ne kadar tip III kollajen elastik özellik tasımakta ise de, önce fibroblastlarca daha sonra da bizzat kas hücreleri tarafından üretilen kollajen, sonuçta mesanenin viskoelastik yapısını tahrip etmekte ve zamanlarda yapılan biyokimyasal çalışmalarla, detrüsor kollajen içeriğinin kadınlarda da yaş ilerledikçe arttığı ve kontraktilitede azalmaya sebep olduğu ileri sürülmüstür. Detrüsörde kollajen artışının, belirli bir bulgu olmaksızın, çıkış obstrüksüyonu ile değil, benign prostat hiperplazisi olan erkeklerde mesane yaşlanması (Aging Detrusor) ile ilgili olduğu iddia edilmiştir. Aynı zamanda, kolinerjik innervasyonun da yas artısı ile birlikte belirgin derecede azaldığı düşünülmüştür.[159]

Obstrüksiyon ve semptomlar arasındaki ilişki

Yapılan toplumsal çalısmalar, prostatik büyüme ve semptomların gelisimi sırasında herhangi bir açık iliski gösterememistir. Bu sebepten ‘alt üriner sistem semptomları’ (AÜSS) terimi, prostatizme göre daha uygun olabilir. Periüretral dokuda pasif ve aktif tonus derecesi, prostat konfigürasyonu ve prostatik hacim ile birlikte üretral rezistansı olusturur. Verilen bu kompleks iliskiye göre sadece prostatik boyut veya aktif düz kas kontraksiyonuna göre tasarlanan tedavi stratejilerinin etkisinin sınırlı olması doğaldır.

Benign prostat hiperplazisinin komplikasyonları

Prostat cerrahisi geçiren erkeklerin %20-%50’sinde üriner retansiyon vardır. [160] Benign prostat hiperplazili hastalar arasında kronik renal yetmezlik ve obstrüktif üropatinin kümülatif riski hakkında halen çok az sey bilinmektedir. Çok nadir olmasına rağmen; histolojik hiperplazi ve ürodinamik obstrüksiyonu olan, ama sıkıntı verici semptomları olmayan hastalarda sessiz BPH vardır. Hangi hastaların sıkıntı verici semptomları olmadan, ciddi BPH komplikasyonları gelistireceğini tahminde yararlı olabilecek klinik bir belirleyici tanımlamak zordur. BPH nedeniyle tedavi edilen hastaların bir kısmında, üriner sistem enfeksiyonları bulunmaktadır. Bu enfeksiyonların da renal fonksiyonların kötülesmesine zemin hazırladığı bilinmektedir. Prostatektomi ameliyatı olanların yaklasık %7’sinde yüksek kreatinin düzeyleri saptanmıştır. Alt üriner sistem semptomları (LUTS) ile gelen hastaların %5’inde de üst üriner sistem dilatasyonları rapor edilmistir. Yaşlı bir erkekte,

böbrek fonksiyonlarında bozulma söz konusu ise benign prostat hiperplazisine bağlı olarak gelisen infravezikal obstrüksiyon ayırıcı tanıda ilk sırada olmalıdır. BPH nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda mesane taşı prevalansı yaklasık % 1-2 dir. Mesane tasları; mesane çıkım obstrüksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, yabancı cisim ve diyet faktörleri sebebiyle oluşabilir. Semptomatik benign prostat hiperplazisi olan erkeklerde zamanla mesane taşı gelisme insidansı bilinmemektedir. Primer ölüm sebebi olarak BPH ile ilgili gerçek veri , dünyada birçok ülke için net değildir. Ancak, özellikle gelismis ülkelerde, müdahale stratejilerinin gelişmesi ile benign prostat hiperplazisine bağlı ölüm oranları belirgin şekilde azalmıştır. Artık günümüzde çoğu hasta bu komplikasyonlara gitmeden önce BPH tanısı almakta ve 5 a redüktaz inhibitörleri ile medikal tedavi ya da cerrahi tedaviye gitmektedir.

BPH Tedavisi

a) İzlem

Hafif derecede prostatizm yakınmaları olan, rutin fizik muayene ve laboratuar tetkikleri normal olan hastalarda uygulanabilir.

b) Medikal tedavi

BPH'ya bağlı tıkanıklık iki nedenden dolayı oluşur: Bunlar çoğunlukla adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği prostatik üretra ve prostat düz kaslarının kasılmasını içeren bir dinamik bilesen, diğeri ise üretra lümenini baskılayan ve sıkıştıran hiperplazik asiner veya stromal doku kitlesi ile bağlantılı bir mekanik obstrüktif bileşendir. BPH tedavisinde alfa blokör kullanmanın mantığı, prostat düz kasının kontraktil özelliklerinin alfa 1 adrenoseptörlerle düzenlendiği gözlemine dayanmaktadır. Barsch ve daha yakın zamanda da Shapiro ve ark. Normal prostatlarda stromal-epitelyal doku oranının 2:1, buna karşın BPH'lı olgularda 5:1 olduğunu göstermişlerdir. Hiperplazik dokunun %20-30'u epitelyum %70-80'i stromadan oluşmaktadır. Bu stromanın %40'ını düz kaslar oluşturmaktadır. Ayrıca prostat, üretra ve mesane boynu BPH semptomlarına neden olan önemli yoğunlukta düz kas içermektedir. Caine ve arkadaşları 1973 yılında prostat düz kaslarının kontraktil özelliklerinin aslında alfa adrenerjik reseptörler tarafından düzenlendiğini bildirmiştir. Bu nedenle alfa 1 aderenerjik blokerler, detrusör kontraktilitesini bozmaksızın mesane boynundaki direnci selektif olarak azaltabildiklerinden, mesane boynu tıkanıklığının dinamik bileseninin tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hormonal tedavide temel amaç prostat volümünün küçültülmesidir. Prostat büyüme ve gelismesi için belli düzeyde androjene ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Prostatın gelisme ve büyümesi için fonksiyon gören testislere ihtiyaç olduğu ilk kez 1786 yılında John Hunter tarafından gösterilmistir. 1895 yılında White, 1896 yılında ise Cabot orşiektomi sonrası prostatın küçüldüğü ve semptomların gerilediğini saptamıslardır. Hipotalamus-hipofiz-testis aksı ile hipotalamustan pulsatil olarak salınan LHRH, adenohipofizden LH salınımına yol açar. LH ise testis stromasında bulunan leydig hücrelerini stimüle ederek testosteron üretimine yol açmaktadır. Testosteron prostat epitelyum hücreleri içinde 5 alfa redüktaz enzimi tarafından daha potent olan dihidrotestosteron'a (DHT) dönüstürülmektedir. Mitojenik etkiye sahip bu androjenler nükleer reseptörlere bağlanarak DNA sentezinin artmasına ve hücre büyümesine yol açmaktadır. DHT oluşumunu inhibe eden 5 a redüktaz inhibitörleri üriner retansiyon riskini ve cerrahi ihtiyacını azaltma etkileri ile BPH medikal tedavisinde temel yeri teşkil ederler. Ancak androjenler dışında östrojenler, prolaktin ve büyüme faktörlerinin de (epidermal growth faktör, insulin benzeri growth faktör vb) prostat büyümesinde rolü olduğu çok sayıda çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hormonal tedavi seçeneklerindeki temel amaç prostatın glandüler dokusunu küçülterek obstrüksiyona yol açan mekanik bileşenin etkinliğini azaltmaktır. Fakat bu her hastada mümkün olmadığı için de bazı hastalar yine de hayatının belli bir döneminde (bazen ilk tanı anında ancak çoğu zaman izlemde)BPH cerrahisi geçirmektedir.[161]

3.YÖNTEM VE GEREÇ

AnkaraÜniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Polikliniği'ne Ekim 2015 ve Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran 40 yaş üzeri erkek hastalardan alt üriner sistem semptomları veya erektil disfonksiyonu olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Daha önce prostat cerrahisi geçiren ya da erektil disfonksiyona neden olabilecek penil travma, rekonstrüksiyon cerrahileri geçiren hastalar, ED için enjeksiyon tedavisi ya da protez gibi 2. ve 3. basamak tedavileri alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu kriterlere uygun olan toplamda 610 hasta çalışmaya dahil edildi. 5 a redüktaz inhibitörlerinin PDE 5 inhibitörleri ile beraber kullanımın erektil fonksiyona olan etkisini değerlendirmek üzere hastalar 4 ana gruba ayrıldı :

1- Sadece 5 a redüktaz inhibitörü kullananlar
2- Hem 5 a redüktaz inhibitörü hem de PDE 5 inhibitörü kullananlar
3- Yalnızca PDE 5 inhibitörü kullananlar
4- İki ilacı da kullanmayan kontrol grubu

İlaçlar arasında olabilecek muhtemel etkinlik farklarını bertaraf etmek amacıyla PDE 5 inhibitörü olarak sadece tadalafil 5 mg/gün kullanan hastalar, 5 a redüktaz inhibitörü olarak da sadece dutasterid 0.5 mg/gün kullanan hastalar çalışmaya alındı. Dört gruptaki hastaların tamamı yaş, DM(Diabetes Mellitus) , HT(Hipertansiyon), HL(Hiperlipidemi) gibi gerek BPH gerekse ED açısından önemli olan risk faktörleri yönünden karşılaştırıldı. Hastalar tedavi öncesi IIEF ve IPSS formları ile değerlendirilip (pre IIEF ve pre IPSS) tedavi sonrası tekrar IIEF ve IPSS formları doldurduldu. (post IIEF ve post IPSS) Formların birer örneği aşağıda gösterilmektedir:

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

IIEF 5 Formu

Son 1 ay içerisinde;	**Hiçbir zaman**	**5 defada bir (seyrek)**	**Yarıdan az (ara sıra)**	**Yarı yarıya**	**Yarısından fazlasında (sıklıkla)**	**Her zaman**
1- İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
2- İşedikten sonra iki saat içerisinde tekrar işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
3- Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
4- İdrarınız geldiğinde tutamadığınız oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
5- İdrar akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5
6- İdrara başlarken ıkınarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
7- Gecede kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0 (hiç)	1 kez	2 kez	3 kez	4 kez	5 kez

IPSS Formu

Hastaların AÜSS yakınmaları ve ED yakınmalarının tedaviden fayda görüp görmediği bu şekilde değerlendirildi. Verilerin toplanmasında SPSS 22.0 kullanıldı. Gruplar risk faktörleri ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde non parametrik bir test olan Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı.

4.BULGULAR

Toplamda 610 hastadan 382'si (%62.6) 5 a redüktaz inhibitörü kullanmakta olup 271 hasta (%44.4) ise PDE 5 inhibitörü kullanmaktadır. Hastaların dört grup içinde sayı olarak dağılımları aşağıdaki gibidir :

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	5ared=1&pde5=0	278	45,6	45,6	45,6
	5ared=1&pde5=1	104	17,0	17,0	62,6
	5ared=0&pde5=1	167	27,4	27,4	90,0
	5ared=0&pde5=0	61	10,0	10,0	100,0
	Total	610	100,0	100,0	

Tablo 2 : Dört gruptaki hasta sayıları ve oranları

Grupların yaş açısından karşılaştırılmasında, sadece 5 a redüktaz inhibitörü kullanan hastaların yani 1.grubun diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha ileri yaşta olduğu görüldü. Grupların ortalama ve ortanca yaş dağılımları aşağıda gösterilmiştir :

@5AREDİNH_PDE5İNH	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
5ared=1&pde5=0	65,73	278	9,383	65,00	29	88
5ared=1&pde5=1	61,27	104	7,821	61,00	36	76
5ared=0&pde5=1	59,01	167	7,456	59,00	41	74
5ared=0&pde5=0	60,67	61	8,354	61,00	44	82
Total	62,63	610	9,006	62,00	29	88

Tablo 3 : Dört grubun yaş dağılımları

Yalnızca 5 a redüktaz inhibitörü kullananların diğer gruplara göre yaşça ileri olmaları,PDE 5 inhibitörlerinin ileri yaş hastalarda oluşturabileceği potansiyel kardiyak yan etkiler nedeniyle ürologlar tarafından pek önerilmemesinin sonucu olarak değerlendirilebilir.[162]

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
5ared=0&pde5=1-5ared=0&pde5=0	-28,944	26,349	-1,098	,272	1,000
5ared=0&pde5=1-5ared=1&pde5=1	43,188	22,000	1,963	,050	,298
5ared=0&pde5=1-5ared=1&pde5=0	126,038	17,243	7,309	,000	,000
5ared=0&pde5=0-5ared=1&pde5=1	14,244	28,404	,501	,616	1,000
5ared=0&pde5=0-5ared=1&pde5=0	97,094	24,902	3,899	,000	,001
5ared=1&pde5=1-5ared=1&pde5=0	82,850	20,245	4,092	,000	,000

Tablo 4 : Grupların yaşlarının istatistiksel olarak değerlendirimi

DM günümüzde artık hem BPH hem de ED için kabul edilen bir risk faktörüdür.[163]DM bu etkisini arter duvarında kalsifikasyon ve plak oluşumunu kolaylaştırarak yapmakta ve tıpkı koroner arterlerde olduğu gibi pelvik kanlanmayı da bozmaktadır. Gruplar arasında DM görülme oranı açısından karşılaştırma yapıldığında 1. Grupta (sadece 5 a redüktaz inhibitörü alanlar) ve 4. Grupta (her iki ilacı da kullanmayanlar) istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik olduğu görüldü. Ancak klinik olarak bu fark anlamlı bulunmadı. Aşağıdaki tablolarda gruplardaki hastaların DM oranları ve karşılaştırılması gösterilmektedir.

			@5AREDİNH_PDE5İNH		
			5ared=1&pde5=0	5ared=1&pde5=1	5ared=0&pde5=1
DM	0	Count	106	53	88
		% within DM	39,1%	19,6%	32,5%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	38,1%	51,0%	52,7%
	1	Count	172	51	79
		% within DM	50,7%	15,0%	23,3%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	61,9%	49,0%	47,3%
Total		Count	278	104	167
		% within DM	45,6%	17,0%	27,4%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	100,0%	100,0%	100,0%

			@5AREDİNH_...	
			5ared=0&pde5=0	Total
DM	0	Count	24	271
		% within DM	8,9%	100,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	39,3%	44,4%
	1	Count	37	339
		% within DM	10,9%	100,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	60,7%	55,6%
Total		Count	61	610
		% within DM	10,0%	100,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	100,0%	100,0%

Tablo 5: Gruplarda DM oranlarının dağılımı

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	11,526[a]	3	,009
Likelihood Ratio	11,539	3	,009
Linear-by-Linear Association	3,702	1	,054
N of Valid Cases	610		

Tablo 6: Gruplardaki DM oranlarının istatistiksel karşılaştırılması

HT da tıpkı DM gibi arter duvarında plak oluşumuna ve bir inflamatuar yanıta yol açıp benzer mekanizmalarla hem ED hem de BPH için önemli bir diğer risk faktörüdür.[164] Gruplar arasında HT oranı açısından istatistiksel ya da klinik olarak anlamlı herhangi bir fark saptanmamıştır. Aşağıdaki tablolarda HT oranlarının karşılaştırılması gösterilmektedir.

			@5AREDİNH_PDE5İNH			@5AREDİNH_...	
			5ared=1&pde 5=0	5ared=1&pde 5=1	5ared=0&pde 5=1	5ared=0&pde 5=0	Total
HT	0	Count	90	32	69	19	210
		% within HT	42,9%	15,2%	32,9%	9,0%	100,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	32,4%	30,8%	41,3%	31,1%	34,4%
	1	Count	188	72	98	42	400
		% within HT	47,0%	18,0%	24,5%	10,5%	100,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	67,6%	69,2%	58,7%	68,9%	65,6%
Total		Count	278	104	167	61	610
		% within HT	45,6%	17,0%	27,4%	10,0%	100,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 7: Gruplardaki HT oranlarının dağılımı

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,938[a]	3	,176
Likelihood Ratio	4,864	3	,182
Linear-by-Linear Association	1,121	1	,290
N of Valid Cases	610		

Tablo 8: Gruplardaki HT oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

HL(Hiperlipidemi) ise metabolik sendromun bir parçası olarak aterosklerozun ve dolaylı olarak da BPH ve ED nin patofizyolojik sürecinde yer almaktadır.[165] Çalışmamızda gruplar arasında HL oranı yönünden de herhangi bir fark saptanmadı. Aşağıdaki tablolarda HL oranları izlenmektedir.

			@5AREDİNH_PDE5İNH		
			5ared=1&pde 5=0	5ared=1&pde 5=1	5ared=0&pde 5=1
HL	0	Count	154	48	86
		% within HL	48,4%	15,1%	27,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	55,4%	46,2%	51,5%
	1	Count	124	56	81
		% within HL	42,5%	19,2%	27,7%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	44,6%	53,8%	48,5%
Total		Count	278	104	167
		% within HL	45,6%	17,0%	27,4%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	100,0%	100,0%	100,0%

			@5AREDİNH_...	
			5ared=0&pde 5=0	Total
HL	0	Count	30	318
		% within HL	9,4%	100,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	49,2%	52,1%
	1	Count	31	292
		% within HL	10,6%	100,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	50,8%	47,9%
Total		Count	61	610
		% within HL	10,0%	100,0%
		% within @5AREDİNH_PDE5İNH	100,0%	100,0%

Tablo 9: HL'nin gruplar arasında dağılımı

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,916[a]	3	,405
Likelihood Ratio	2,917	3	,405
Linear-by-Linear Association	1,096	1	,295
N of Valid Cases	610		

Tablo 10: HL oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Hasta gruplarının risk faktörleri yönünden genel anlamda benzerlik içermesi bizim gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası IPSS ve IIEF skorları karşılaştırmalarını daha rahatlıkla yapmamızı sağladı. Aşağıdaki tabloda pre-IIEF, post-IIEF skorları ve IIEF değişim

oranları verilmektedir.

@5AREDİNH_PDE5İNH		pre-IIEF	post-IIEF	yd_IIEF
5ared=1&pde5=0	Mean	15,82	8,93	-43,8350
	N	278	278	278
	Std. Deviation	3,223	2,399	7,93538
	Median	16,00	9,00	-44,4444
	Minimum	8	5	-66,67
	Maximum	22	15	-25,00
5ared=1&pde5=1	Mean	17,12	11,22	-34,1146
	N	104	104	104
	Std. Deviation	2,151	2,294	13,84231
	Median	17,00	11,00	-36,8421
	Minimum	13	7	-50,00
	Maximum	21	18	38,46
5ared=0&pde5=1	Mean	13,42	20,55	55,0123
	N	167	167	167
	Std. Deviation	1,931	2,116	18,82051
	Median	13,00	21,00	53,3333
	Minimum	10	16	15,79
	Maximum	19	24	100,00
5ared=0&pde5=0	Mean	16,30	15,28	-5,8574
	N	61	61	61
	Std. Deviation	1,927	2,067	10,21990
	Median	17,00	15,00	-8,3333
	Minimum	11	11	-23,53
	Maximum	19	20	13,33
Total	Mean	15,43	13,14	-11,3185
	N	610	610	610
	Std. Deviation	2,937	5,422	44,14498
	Median	15,00	12,00	-35,1471
	Minimum	8	5	-66,67
	Maximum	22	24	100,00

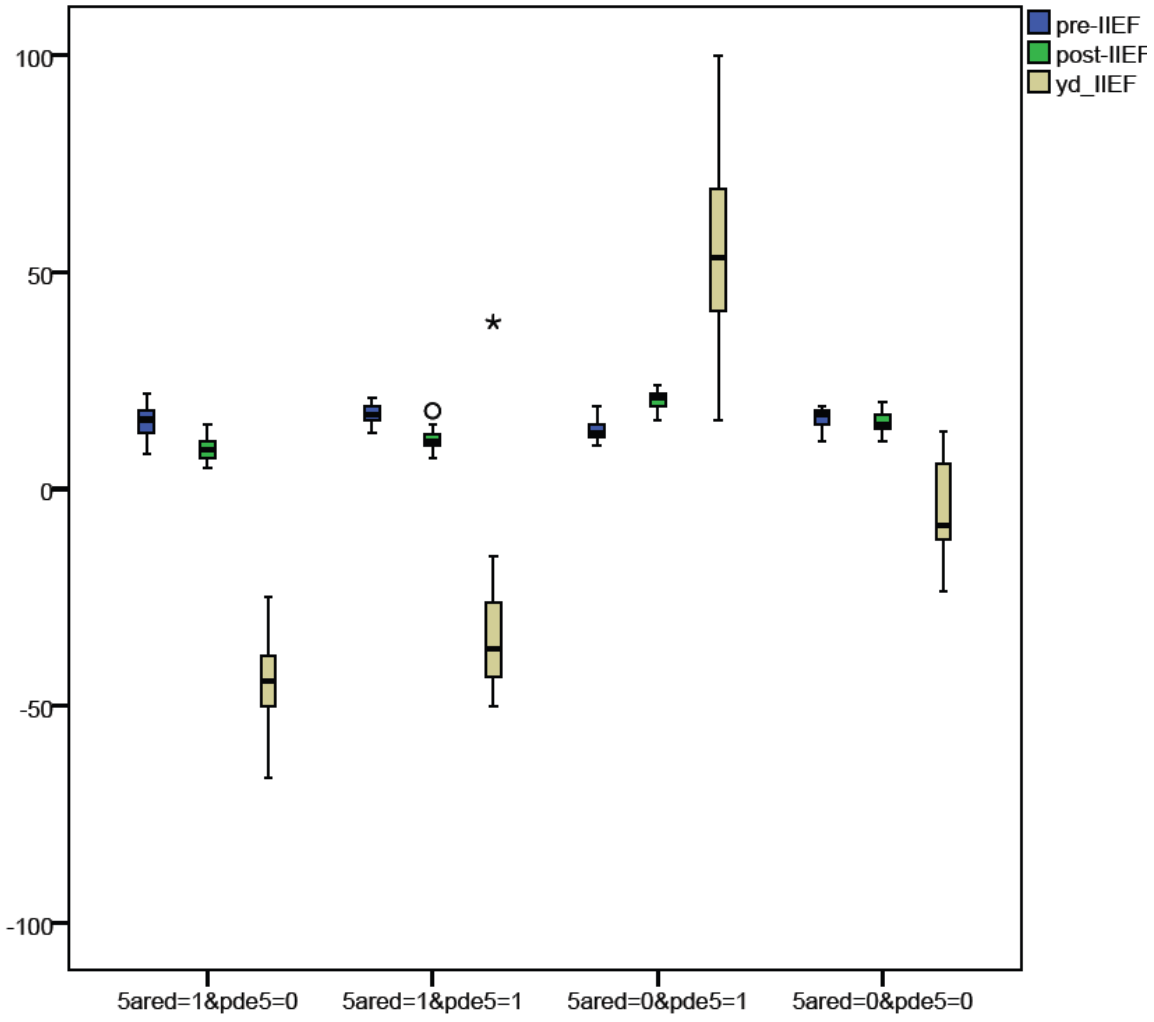
Tablo 11: Tedavi öncesi ve sonrası IIEF skorları ve IIEF değişimi

Tedavi öncesi ve sonrası IIEF skorları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

	pre-IIEF	post-IIEF	yd_IIEF
Chi-Square	133,524	453,921	462,481
df	3	3	3
Asymp. Sig.	,000	,000	,000

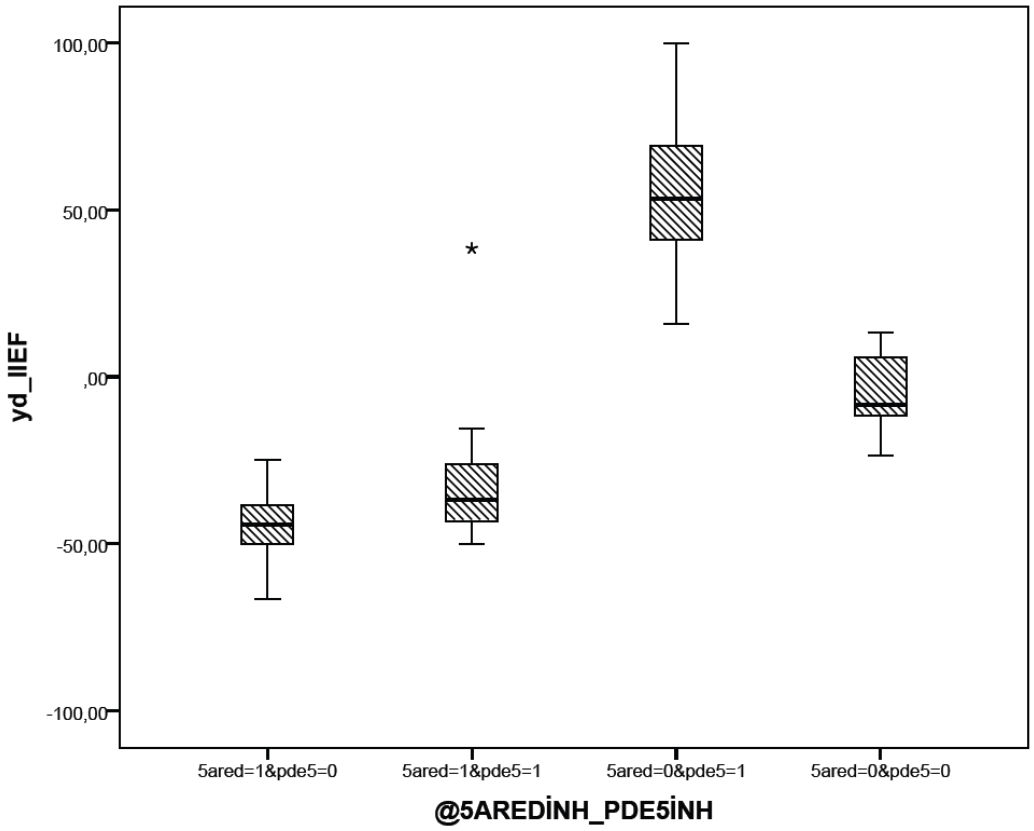
Tablo 12: IIEF skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Yapılan analizde PDE 5 inhibitörü kullananlar kişilerde tedavi öncesine göre IIEF skorlarında artış yani erektil fonksiyonda iyileşme olduğu görüldü.($p<0.0001$) Ancak eğer PDE 5 tedavisine 5 a redüktaz inhibitörü eklenirse bu iyileşmenin belirgin ölçüde azaldığı gözlendi.($p<0.000001$)



Grafik 1 : Pre ve post-IIEF skorlarının gruplar arasında dağılımı

Ancak yine de bu hasta grubu yani her iki ilacı da alan 2. Grup, sadece 5 a redüktaz inhibitörü kullanan 1. Gruba göre daha iyi bir IIEF skoruna sahipti ve aradaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.0001$) İlaç kullanmayan kontrol grubu ise beklendiği üzere PDE 5 inhibitörü kullanan gruptan daha kötü IIEF skorlarına sahipti ve sadece 5 a redüktaz inhibitörü alan 1. gruptan ise daha iyi IIEF skorlarına sahipti. Aynı zamanda kontrol grubunun IIEF skorları 2.gruptan da iyiydi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.($p<0.001$) Yani hastalara dutasterid verilmesi tadalafilin etkisini belirgin ölçüde azaltmaktaydı ya da diğer deyişle dutasteridin potens üzerindeki negatif etkisi tadalafil ile kısmen düzeltilebiliyordu. Bu sonuç çalışmamızın hipotezini doğruladı.



Grafik 2: Gruplar arasında IIEF skor değişimi

PDE 5 inhibitörlerinin IPSS skoruna da olumlu etkisi olduğu çalışmalarda gösterildiğinden[166] hastaların pre ve post-IPSS skorları da karşılaştırıldı ve BPH için kombine tedavinin faydasının olup olmadığı araştırıldı. Aşağıdaki tabloda IPSS skorlarının değişimi görülmektedir.

@5AREDİNH_PDE5İNH		pre-IPSS	post-IPSS	yd_PSS
5ared=1&pde5=0	Mean	20,85	12,40	-40,0138
	N	278	278	278
	Std. Deviation	2,891	2,687	12,44825
	Median	21,00	12,00	-39,5652
	Minimum	14	7	-63,16
	Maximum	29	20	-4,76
5ared=1&pde5=1	Mean	23,68	12,57	-46,8412
	N	104	104	104
	Std. Deviation	4,160	3,458	11,11469
	Median	23,50	12,00	-45,8042
	Minimum	14	7	-67,86
	Maximum	32	23	-27,27
5ared=0&pde5=1	Mean	19,41	11,66	-39,3993
	N	167	167	167
	Std. Deviation	3,109	2,186	9,56975
	Median	20,00	12,00	-38,8889
	Minimum	12	7	-58,33
	Maximum	27	17	-18,75
5ared=0&pde5=0	Mean	17,25	11,56	-33,2158
	N	61	61	61
	Std. Deviation	2,181	2,553	11,30825
	Median	17,00	12,00	-33,3333

@5AREDİNH_PDE5İNH		pre-IPSS	post-IPSS	yd_PSS
	Minimum	11	7	-46,67
	Maximum	21	20	17,65
Total	Mean	20,58	12,14	-40,3298
	N	610	610	610
	Std. Deviation	3,605	2,722	11,89664
	Median	20,00	12,00	-39,1304
	Minimum	11	7	-67,86
	Maximum	32	23	17,65

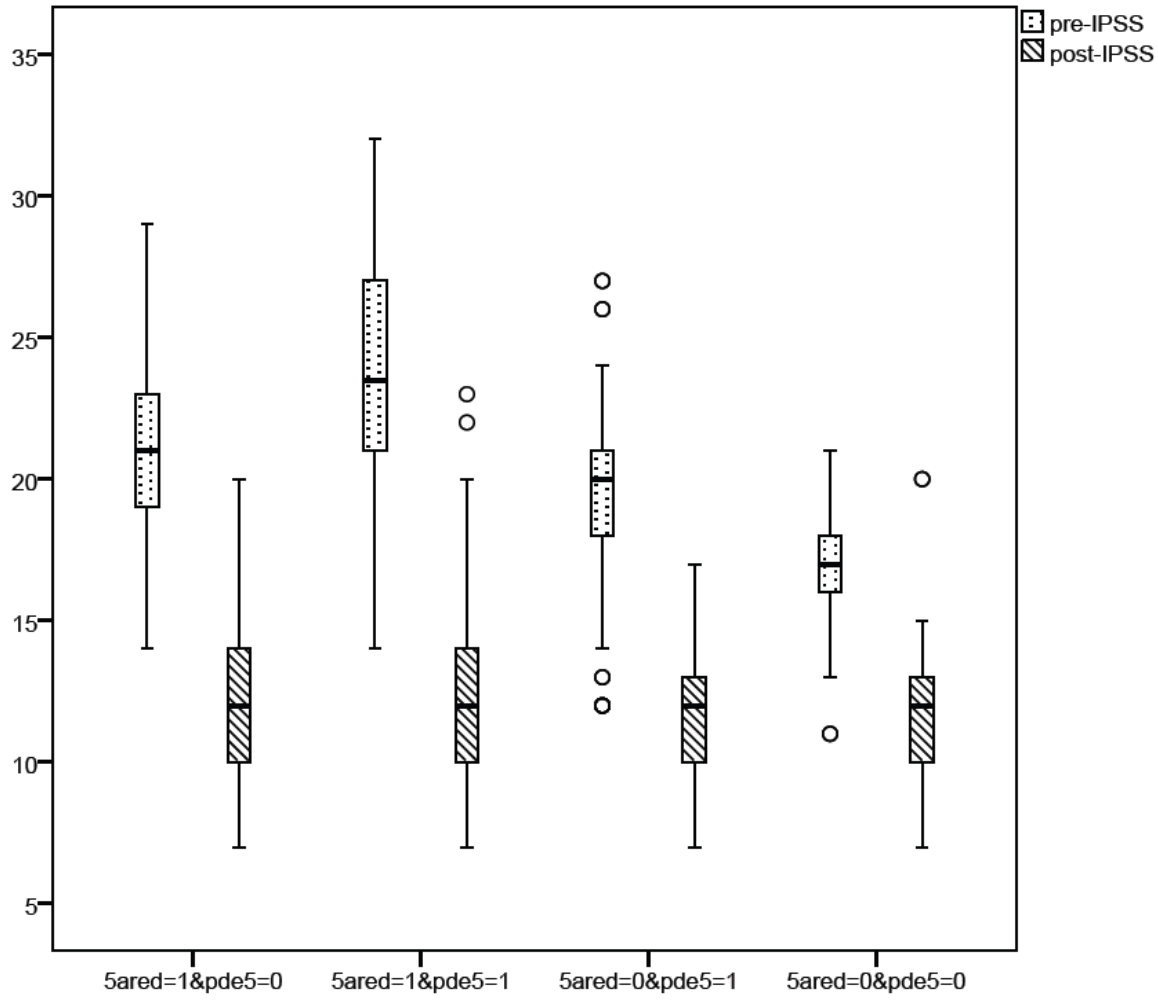
Tablo 13: IPSS skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri

IPSS skorları arasındaki fark gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.00001$) Aşağıdaki tabloda istatistiksel olarak karşılaştırma görülmektedir.

	pre-IPSS	post-IPSS	yd_PSS
Chi-Square	136,728	9,222	50,287
df	3	3	3
Asymp. Sig.	,000	,026	,000

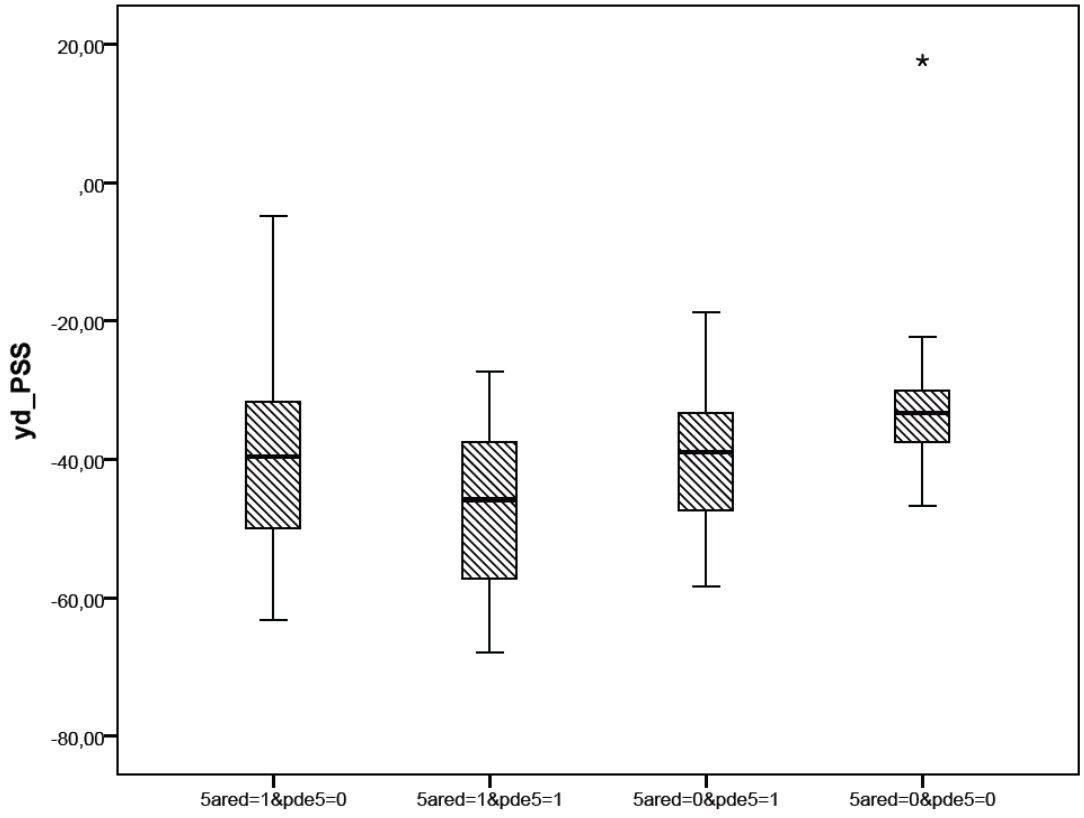
Tablo 14: pre ve post-IPSS skorlarının istatistiksel analizi

IPSS skorları beklendiği üzere gerek PDE 5 inhibitörü gerekse 5 a redüktaz inhibitörü kullanan hastalarda kontrol grubuna göre daha çok gerileme gösterdi yani AÜSS daha fazla oranda geriledi.($p<0.0001$) Ancak en önemli fark kombine tedavi alan grup ile kontrol grubu arasında oluştu.($p<0.00001$) Aşağıdaki grafikte pre ve post-IPSS skorları görülmektedir.



Grafik 3 : Pre ve post-IPSS skorları

Bu sonuçlar bize tadalafilin AÜSS üzerinde de olumlu etki gösterdiği gerçeğini bir kere daha hatırlatmış oldu. Ve tadalafilin kullanımı her ne kadar dutasteridin ED ile ilgili yan etkilerini gideremese de IPSS üzerindeki etkisine katkıda bulunmaktaydı. Zaten güncel çalışmalarda da tadalafilin bu etkisinin IIEF üzerindeki etkisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.[167] Grafik 4'de IPSS değişim oranları görülmektedir.



Grafik 4 : IIEF değişim oranları

Ancak grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.(p:0.18) Her ne kadar grup 1 yani dutasterid kullananların IPSS düşüşleri beklendiği üzere sayısal olarak daha yüksek görünse de istatistiksel olarak bu fark gösterilemedi.

5.TARTIŞMA

PDE5 inhibitörlerinin ilk piyasaya çıkış amacı erektil disfonksiyonun medikal tedavisi de olsa son yıllarda BPH'ya bağlı AÜSS üzerindeki etkileri net olarak anlaşıldı.[168]Çalışmamızdaki esas amacımız 5 a redüktaz inhibitörlerinin PDE 5 inhibitörleri ile beraber kullanımının erektil fonksiyona olan katkılarını değerlendirmekti. Fakat PDE 5 inhibitörlerinin AÜSS tedavisinde de kullanımı, verilecek kombine bir tedavinin BPH ya bağlı AÜSS'de sinerjistik bir etki yaratıp yaratmadığını anlamak ihtiyacını doğurdu. Bu nedenle iki hipotezi de değerlendirdik.

Her ne kadarPDE 5 inhibitörleri AÜSS tedavisinde etkilidir ve IPSS skorunu düşürür desek de, şu safhada bunu bütün PDE 5 inhibitörleri için genellemek pek de mümkün değildir. Sildenafil ve Vardenafil ile yapılan çalışmalarda Tadalafil'de olduğu gibi net yanıtlar alınmamıştır. Ayrıca Udenafil'in FDA onayı olmaması genellikle çalışmalarda tercih edilme şansını azaltmaktadır. Mirodenafil veya Avanafil gibiyarı ömürleri (t1/2) kısa olan PDE 5 inhibitörleri iseAÜSS tedavisinde zaten iyi birer alternatif gibi durmamaktadır. BPH gibi progresif bir hastalığa bağlı oluşan obstrüksiyonun semptomatik tedavisinde etkili olacak bir ilacın uzun yarı ömre sahip olması ve günde bir kez kullanım ile uzun süre güvenle kullanılabilir olması gerekmektedir. Bu temel kriter yine a blokerlerin BPH tedavisindeki gelişiminde de aranmıştır.[169] Bugün halen semptomatik tedavide sıkça kullanılan Tamsulosin, Silodosin, Doksazosin, Alfuzosin gibi ilaçlar günde tek doz olarak uzun yıllar güvenle alınabilmektedir.Biz de bu nedenle çalışmamızda Tadalafil 5 mg/gün şeklinde kullanımı tercih ettik.

Öte yandan Tadalafil 5mg/gün kullanımının AÜSS tedavisinde kullanımına dair itirazlar da mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalar aslında bu etkinin potense olan etki ile ilişkili olduğunu iddia etmektedir. Yani erektil fonksiyonu düzelen hastanın IPSS skorunun da yükseldiği, hastanın AÜSS yönünden de tedavi edildiği gibi yanlış bir kanı doğduğu düşünülmektedir. Tabii ki PDE 5 inhibitörleri mekanik obstrüksiyonu gideren ya da prostat ağırlığını azaltan ilaçlar değildir. Ancak unutulmaması gerekn husus BPH'ya bağlı obstrüksiyonun statik ve dinamik komponentleri olduğudur. 5 a redüktaz inhibitörleri veya cerrahi yöntemler statik komponenti gidermeye çalışan güçlü alternatifler iken buna bağlı olarak yan etkileri de fazla olmaktadır. Ayrıca hastalığın progresif bir karakterinin olması, ortalama insan ömrünün de giderek uzadığı modern çağda halen önemli bir problem oluşturmaktadır. Tedavide 5-10 yıl

süre içinde nüksler oluşabilmektedir.[170] Tüm bu olasılıklar dinamik komponente etki eden ilaçları önemli hale getirmektedir. Bu bağlamda artık tedavide klasik bir yer edinmiş olan a adrenerjik reseptör blokerleri çoğu zaman birçok ileri yaş hastada önemli bir yan etkiye neden olmaksızın güvenle kullanılmaktadır.

Fakat a blokerlerin yapmış olduğu retrograd ejakulasyon özellikle genç hastalarda (<60 yaş) kullanımını kısıtlamaktadır. Bu grup hastalar genellikle seksüel açıdan aktif çağda bulunmaktalar. Hem AÜSS'nı azaltıp hem de seksüel açıdan faydalı bir ilaç olsun dediğimizde karşımıza Tadalafil gelmektedir. Eğer hastanın kardiyak açıdan da tadalafil kullanımını engelleyecek bir durumu yoksa, hastalar için tadalafil 5 mg/gün kullanımı akılcı ilaç kullanımına oldukça uygun bir alternatif gibi görünmektedir.

Öte yandan tadalafilin AÜSS'de kullanımını destekleyen kimi çalışmalarda da bu etkisinin ED'ye olan katkısından bağımsız olduğu vurgulanmıştır.[171] Bu durum aksi yöndeki iddiaları çürütmeye çalıştığı gibi akla ED'si olmayan hastalarda da kullanılma ihtimalini getirmektedir. Ancak böyle bir endikasyon günümüzde henüz net olarak tanımlanmamıştır. Tadalafil biraz da ilk kullanım endikasyonunun ED olması gereği genellikle hafif AÜSS ve ED'si beraber olan hastalara reçete edilmektedir. Ancak mesane boynundakihücreler içinde de PDE 5 enzimi ve diğer bazı PDE türevlerinin bulunduğu gösterildiği için bu grup ilaçların gelecekte daha da geniş endikasyonlarda ve daha yaygın olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.[172] Eğer daha da spesifik enzim alt tipleri tanımlanırsa, sadece AÜSS için ya da sadece ED için endike olan PDE enzim inhibitörlerini gelecekte piyasada görmek çok da şaşırtıcı olmayabilir.

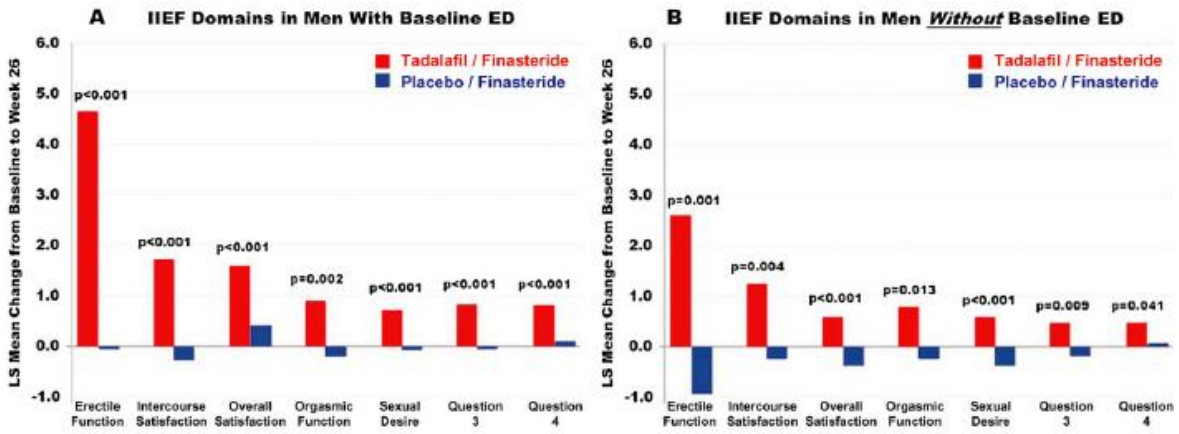
Karşımıza çıkan en önemli sorun bu ilaçların kardiyak yan etkileridir. Nitratlarla beraber kontrendike olduğu iyi bilindiği için beraber kullanıma bazı istisna oluşturan bilinçsiz hastalar dışında günümüzde çok fazla rastlamıyoruz. Birçok hastada hekim önerisi olmadan PDE 5 inh. kullanımı sonucunda angina pectoris gelişimi ve buna bağlı yaşanan myokard infarktüsleri olabilmektedir. Önceden koroner bypass veya anjioplasti geçiren hastalar, MI geçiren veya unstabil anginası olanlarda bu ilaçlar MI için ciddi bir risk oluştururlar. Yine stabil angina pectorisi olan, periferik arter veya mezenterik iskemi öyküsü olan hastalar da kardiyoloji doktoruna yönlendirilmeli, PDE 5 inh. başlanmamalıdır.

5 a redüktaz inhibitörlerine bakıldığında finasterid ve dutasterid karşımıza çıkmaktadır.[173] Dutasterid hem tip 1 hem de prostata spesifik olan tip 2 enzimini

inhibe etmesi nedeniyle DHT düzeyini %90 oranında azaltmakta ve bu sayede prostat ağırlığı üzerinde etkin bir azalma meydana getirmektedir.[174]Biz de bu nedenle çalışmamızda dutasterid kullanan hastaları tercih ettik. Bunu yaparken kullandığı temel mekanizma da prostat bezinin vaskülarizasyonunu azaltmak olduğu için bazen BPH'ya bağlı hematüri durumumunda etkili olmaktadır. Aslında BPH'ya bağlı tekrarlayan makroskopik hematüri cerrahi endikasyonu olsa da genç ve mikroskopik hematürisi olan hastalarda dutasterid kullanılabilmektedir. Hatta cerrahi öncesinde perioperatif kanamayı azaltmak adına kullanımı da önerilmiş, yapılan çalışmalarda hem minimal invaziv hem de transvezikal prostatektomide kanamayı azalttığını gösteren veriler elde edilmiştir.[175]

Dutasteridin a blokerle beraber güvenli kullanımı da net olarak ortaya konduğu için kombine preparatlar dahi Türkiye'de olmasa bile yurt dışında piyasaya sürülmüştür. Ancak dutasteridin tadalafil ile beraber kullanımına ait çalışma sayısı son derece azdır. Ve bu çalışmalar genellikle uzun vadeli takibi olmayan çalışmalardır. Bu noktada bizim çalışmamızın özgünlüğü ortaya çıkmaktadır.

5 a redüktaz inhibitörleri ile PDE 5 inhibitörlerinin beraber kullanımına örnek olarak verilecek çalışmalardan biri Sidney Glina ve ark. Journal of Sexual Medicine'da 2015'de yayınladıkları çalışmadır.[176] Çalışmada finasterid 5 mg/gün ve tadalafil 5 mg/gün beraber kullanılmış, finasterid ve placebo kullanan kontrol grubuyla AÜSS ve erektil fonksiyon yönünden mukayese edilmiştir. 6 aylık takibi olan çalışmada 695 hasta randomize edilmiş ve hem bazal ED'si olan hem de olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonuçları aşağıdaki grafikte gösterilmiştir:

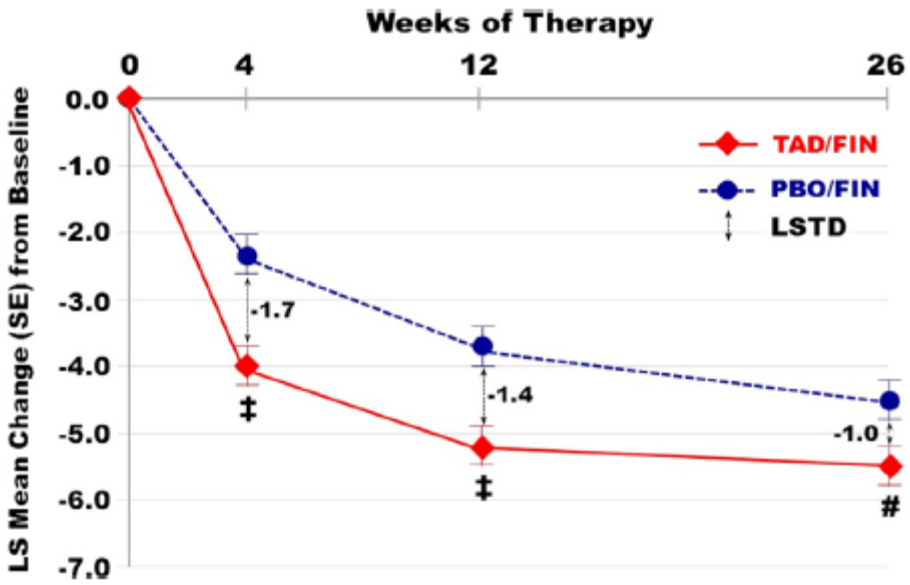


Grafik 5 : Sidney Glina ve ark. Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışması

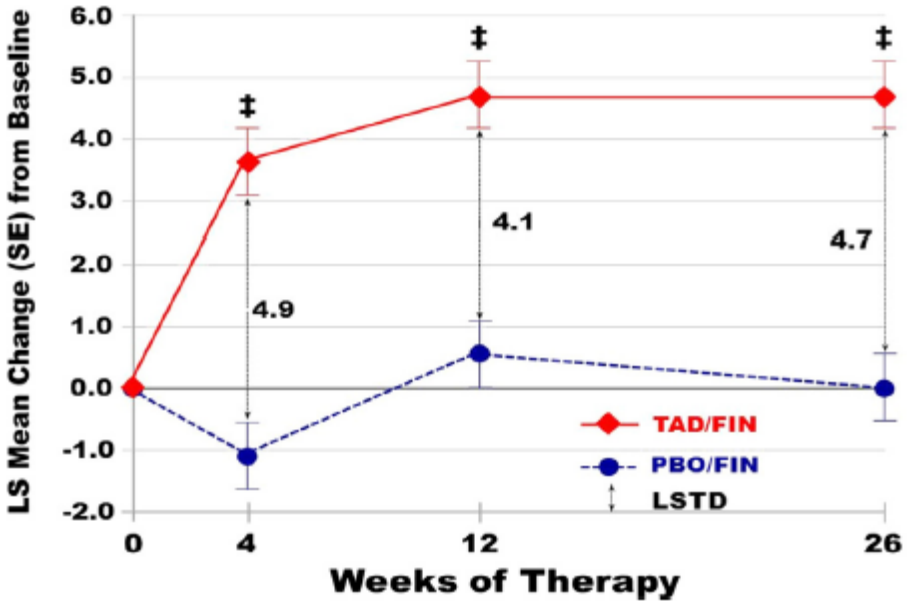
Çalışma sonucunda finasterid kullanımına tadalafil eklenmesi hem AÜSS'de iyileşme sağlamışken hem de erektil fonksiyona katkı sağlamaktadır. Bu durum bizim

çalışmamızın verileri ile de uyumludur. Ayrıca hastaların bazal ED'si olup olmaması bu sonucu etkilememektedir. Yani bazal erektil fonksiyonu kötü olan hastalarda da tadalafil kullanımı IIEF skorunda iyileşme sağlamıştır. Çalışmanın randomize ve prospektif olması iyi yönleri iken kısa bir takip süresi olması dezavantajıdır. Yine IPSS skorları yönünden bir kıyaslama yapılmamış olması da tadalafilin bu etkisini göz ardı etmektedir.

Bahsedilmesi gereken ikinci bir önemli çalışma da Adolfo Casabe ve ark. Journal of Urology'de yayınlanan Mart 2014'te yayınlanan çalışmalarıdır.[177] Çalışma yine randomize ve çift kör olan prospektif bir çalışma olup 695 hastanın 6 aylık takibini içermektedir. Hem IPSS hem de IIEF skorları kıyaslanmış ve tadalafili finasterid ile kombine kullanan grubun plasebo+finasterid grubuna göre IPSS ve IIEF skorları daha iyi bulunmuştur. Bizim çalışmamızın verileri de bunu doğrular niteliktedir. Çalışma sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:



Grafik 6 : IPSS Skor değişimi



Grafik 7: IIEF skor değişimi

Fakat bu çalışmada sadece tadalafil ya da sadece finasterid alan gruplar olmadığı için hangisinin IPSS skoruna daha iyi etki ettiği karşılaştırılmamıştır. Finasteridin etki mekanizması gereği IPSS skorunda daha fazla oranda düşme yapacağı tahmin edilebilir ancak yine de istatistiksel açıdan bir karşılaştırma yapılması modern bilim açısından anlam taşımaktadır.

Bizim çalışmamızın önemli eksikliklerinden birisi retrospektif dizayna sahip olmasıdır. Hasta sayısının 610 olması ise güncel çalışmalar ile mukayese edildiğinde makul gözükmektedir. Zaten çalışma öncesi yapılan güç analizi de bunu doğrulamaktadır. (Alpha:0.05 , Power:0.7 N: 618) Öte yandan daha önce dutasterid ile tadalafilin beraber kullanıldığı bir çalışmanın olmayışı çalışmamızı özgün kılmaktadır. Ayrıca örnek verdiğim iki çalışmada da hastaların takip süresi 6 aydır. 6 ay 5 a redüktaz inhibitörlerinin etkilerinin ortaya çıkması açısından beklenmesi gereken optimum süre olarak kabul edilmektedir. Ancak daha uzun vadeli takipte kombine kullanımın ED'ye etkisinin mutlaka araştırılması gerekmektedir. Çünkü tadalafilin 5 a redüktaz inhibitörlerinin oluşturduğu ED'ye karşı pozitif etkisinin 6 aydan sonra da devam edip etmediği ancak uzun süreli takipte anlaşılabilir. Bu anlamda bizim çalışmamızdaki hastaların en az 1 yıldır ilaç kullanıyor olması anlamlıdır.

Bizim çalışmamızda hastaların dört gruba ayrılmış olması, hiçbir ilaç kullanmayan kontrol grubunun varlığı çalışmanın önemli avantajlarıdır. Çalışmada hem dutasterid hem de tadalafil monoterapisinin kombine terapi ve kontrol grubuyla 1 yılı geçen zamanda IPSS ve IIEF skorları açısından karşılaştırılması sunulmaktadır. Çalışmanın bu anlamda dizaynının güncel çalışmalara göre daha tarafsız bir mukayeseye fırsat verdiği söylenebilir.

Bizim çalışmamızda dutasterid ve tadalafil monoterapilerinin IPSS skoru açısından karşılaştırıldığında, dutasterid grubunun daha iyi sonuçlara sahip olması beklenen bir durum olsa da aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir.(p:0.18) Bunu hasta sayımızın yetersiz olması ile açıklamaktayız.

Yine örnek verdiğim iki güncel çalışmada da 5 a red. İnh. alan hastalar kombine tedavi grubu ile IIEF yönünden karşılaştırılmış ancak sadece tadalafil alan bir grup olmadığı için, ‘ Tadalafilin tek başına IIEF skoruna olan etkisi tedaviye 5 a red. İnh.’ünün girmesi ile ne oranda değişmektedir ? ‘ sorusu yanıtsız kalmaktadır. Bu da bizim çalışmamızın hipotezi olması bakımından önemlidir. 5 a redüktaz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi PDE 5 İnh.’nin erektil fonksiyona olan katkısını belirgin şekilde azaltmaktadır.(p:0.0001)

O halde çalışmamızda elde edilen verilere göre kombine tedavi IPSS skoru açısından hastalara monoterapiye göre ek katkı sağlamaktadır denebilir. Yine IIEF skoru açısından ise en iyi tedavi PDE 5 monoterapisi iken 5 a redüktaz inh. kullanan hastaların tedavisine de PDE 5 inh. eklenmesi erektil fonksiyona katkı sağlayabilir.

Fakat bizim çalışmamıza benzer grup dizaynına sahip prospektif, randomize, uzun takip süresine sahip ve çok sayıda hastayı içeren çalışmaların yapılması bu konuda daha net sonuçlara varılmasını sağlayacaktır.

6. SONUÇ

PDE 5 inh. gerek ED gerekse BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde etkili olan ilaçlardır. Bu etkinlikleri ayrı ayrı çalışmalarda gösterilmiştir. En önemli yan etkilerinin taşikardi ve myokard iskemisi olduğu söylenebilir.

5 a redüktaz inh. ise BPH'ya bağlı mesane çıkım obstrüksiyonunun tedavisinde oldukça etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiş olan, cerrahi ihtiyacını azaltan, BPH komplikasyonlarını önleyen kısacası medikal tedavide altın standart diyebileceğimiz ilaçlardır. En önemli yan etkilerinin ED ve libido kaybı olduğu söylenebilir.[178]

Her iki ilacın beraber kullanımı durumunda ne gibi etkiler ortaya çıkacağı, IPSS ve IIEF skorlarının ne şekilde değişeceği konusunda literatürde net bilgiler olmadığından biz de bu konuda bir çalışma yapmaya karar verdik.

Çalışmamızda kombine tedavinin IPSS skoru açısından hastalara monoterapiye göre ek katkı sağladığı, IIEF skoru açısından en iyi grubun PDE 5 monoterapisi olduğu, 5 a redüktaz inh. kullanan hastaların tedavisine de PDE 5 inh. eklenmesinin erektil fonksiyona katkı sağladığı görüldü.

Ancak çalışmamızın retrospektif dizayna sahip olması ve hasta sayımızın güncel çalışmalardan daha yüksek olmaması çalışmamızın sonuçlarını değerlendiriminde net sonuçlar elde etmemizi kısıtlayan faktörlerdi. Öte yandan daha önce dutasterid ve tadalafil kombine kullanımı ile ilgili literatürde çalışma olmaması, yine güncel çalışmalarda PDE 5 monoterapi grubunun bulunmaması da çalışmamızın özgün tarafları olarak nitelendirilebilir.

Sonuç olarak ED veya AÜSS nedeniyle tadalafil 5 mg/gün kullanan hastaların tedavisine dutasterid eklenmesi IPSS skoruna olumlu katkı sağlasa da IIEF skoru açısından olumsuz etkiler ortaya çıkarabilir. BPH nedeniyle dutasterid 0.5 mg/gün kullanan hastaların tedavisine eğer kardiyak açıdan uygun ise tadalafil 5mg/gün eklenmesi hem IPSS skoruna hem de IIEF skoruna olumlu katkı sağlayabilir.

Bu alanda yapılacak randomize, prospektif ve çok sayıda hasta içeren uzun takip süreli çalışmalar daha net sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

7. ÖZET

5 A Redüktaz İnhibitörlerinin Kullanımı Fosfodiesteraz 5 İnhibitörlerinin Potens Üzerindeki Etkisini Azaltır Mı ?

AMAÇ: Bu çalışmada polikliniğimize BPH'ya bağlı AÜSS veya ED nedeniyle başvuran 40 yaş üzeri erkek hastaların verileri retrospektif olarak incelenerek dutasterid ve tadalafili kombine kullanan hastaların sadece tadalafil alan hastalara göre IIEF-5 skoru yönünden daha geride olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇ: Ankara Üniversitesi Üroloji Polikliniği'ne Ekim 2015 ve Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran 40 yaş üzeri erkek hastalardan BPH'ya bağlı AÜSS veya ED'si olup en az 1 yıl süre ile tadalafil 5mg/gün veya dutasterid 0.5 mg/gün kullanmış olan hastalar çalışmaya alındı.Daha önce prostat cerrahisi geçiren ya da erektil disfonksiyona neden olabilecek penil travma, rekonstrüksiyon cerrahileri geçiren hastalar, ED için enjeksiyon tedavisi ya da protez gibi 2. ve 3. basamak tedavileri alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tamamının tedavi öncesi IPSS ve IIEF-5 skorları dosyalarından temin edildi ve tedavi sonrası durumlarını tespit etmek amacıyla da yeni birer IPSS ve IIEF skoru doldurduldu. Çalışmada bulunan toplam 610 hasta 4 gruba ayrıldı. Bunlar sırayla sadece 5 a red. inh. alanlar, kombine tedavi alanlar, yalnızca PDE 5 inh. alanlar ve son olarak da ilaç kullanmayan kontrol grubu şeklindedir.

BULGULAR: Toplamda 610 hastadan 382'si (%62.6) 5 a redüktaz inhibitörü kullanmakta olup 271 hasta (%44.4) ise PDE 5 inhibitörü kullanmaktadır. Hastaların ortalama yaşı 62.63, ortanca yaşı ise 62'dir. Yaş, DM, HT, HL gibi ED ve BPH açısından risk faktörü olarak kabul edilen parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. IPSS skorunda gerileme açısından değerlendirme yapıldığında tüm gruplar kontrol grubuna göre daha fazla gerileme göstermiş olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.($p<0.0001$) Ancak en iyi IPSS skoru kombine tedavi grubunda görülmekte ve istatistiksel olarak da monoterapi gruplarından anlamlı olarak farklıdır.($p<0.001$) Monoterapi gruplarının kendi arasında karşılaştırılmasında ise dutasterid grubunun IPSS skoru daha iyiyken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0,18) IIEF skorlarına bakıldığında ise en iyi skor artışı gösteren grup tadalafil monoterapisi iken, bunu sırayla kontrol grubu, kombine terapi grubu ve son olarak da dutasterid monoterapi grubu izlemektedir. Aradaki farklar istatistiksel olarak

anlamlıdır.($p<0.001$) Kombine tedavi alan grubun IIEF skoru kontrol grubundan daha düşüktür ve aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlıdır.($p<0.01$)

SONUÇ: ED veya AÜSS nedeniyle tadalafil 5 mg/gün kullanan hastaların tedavisine dutasterid eklenmesi IPSS skoruna olumlu katkı sağlasa da IIEF skoru açısından olumsuz etkiler ortaya çıkarabilir. BPH nedeniyle dutasterid 0.5 mg/gün kullanan hastaların tedavisine eğer kardiyak açıdan uygun ise tadalafil 5mg/gün eklenmesi hem IPSS skoruna hem de IIEF skoruna olumlu katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Erektil disfonksiyon, benign prostat hiperplazisi, dutasterid, tadalafil, kombine tedavi, IPSS skoru, IIEF skoru.

8.SUMMARY

DOES COMBINED THERAPY OF PDE 5 INHIBITORS WITH 5 A REDUCTASE INHIBITORS AFFECT ERECTILE FUNCTION WHEN COMPARISON WITH MONOTHERAPY OF PDE 5 INHIBITORS ?

PURPOSE: İn this study we aimed to evaluate retrospectively the male patients over 40 years old who have ED or LUTS associated with BPH for the effect of combined therapy of tadalafil with dutasterid on erectile function when comparison with tadalafil monotherapy alone. We used IIEF-5 score for the evaluation.

MATERIAL and METHODS: The male patients over 40 years old who have ED or LUTS associated with BPH and who applied to our outpatient clinic between the dates of October 2015 and December 2015 were enrolled in this study if they have used tadalafil 5mg/day or dutasteride 0.5 mg/day for more than one year. Having prostate surgery or penile trauma or reconstruction surgery in the past, using intracavernosal injection therapy or having penile prosthesis were the exclusion criterias of the study. We retrospectively analyzed the IPSS and IIEF-5 scores of the patients and we questionnaired them again for now. We found 610 patients who met our criteria and we divided them into four groups: Only dutasteride, combined therapy, only tadalafil and control group.

RESULTS: 382 (62.6%) of the patients used dutasteride and 271(44.4%) tadalafil totally. Mean age was 62.63, median age was 62. The proportion of the main risk factors of both ED and BPH like age, DM, HT, HL were statistically insignificant between the groups. For the IPSS score all of the therapy groups were statistically better than the control group.($p<0.0001$) The best IPSS enhancement was seen in the combined therapy group and statistically better than the monotherapy groups.($p<0.001$) The comparison between the monotherapy groups showed us dutasteride group was better than the tadalafil group but the difference was statistically insignificant.($p:0.18$) The best IIEF-5 enhancement was seen in the tadalafil monotherapy group, followed by control group, combined therapy group and dutasteride group respectively. The differences between the groups were statistically siginificant.($p<0.001$) The IIEF-5 score of the combined therapy group was lower than the control group and the difference was statistically siginificant.($p<0.01$)

CONCLUSION: If we add oral dutasteride 0.5 mg/day therapy to the patients using tadalafil 5 mg/day for ED or LUTS associated with BPH, we should see an enhancement on the IPSS score but a negative effect on IIEF score. And also if we add oral tadalafil 5mg/day to the patients using dutasteride 0.5 mg/day, we should see an enhancement on both the IPSS and IIEF scores.

Keywords: Erectile dysfunction, benign prostatic hyperplasia, dutasteride, tadalafil, combined therapy, IPSS score, IIEF score.

9. KAYNAKLAR

1)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.

2) Akkus E, Kadioglu A, Esen A, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol 2002; 41:298-304.

3) Willke RJ, Glick HA, McCarron TJ, Erder MH, Althof SE, Linet OI. Quality of life effects of alprostadil therapy for erectile dysfunction. J Urol 1997; 157:2124-8.

4) Claus G. Roehrborn, Christopher Chapple, Matthias Oelke, David Cox, Anne Esler, Lars Viktrup. Effects of Tadalafil Once Daily on Maximum Urinary Flow Rate in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol Vol. 191, 1045-1050, April 2014.

5) Thomas Anthony McNicholas, Roger Sinclair Kirby, Herbert Lepor. Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Campbell Walsh Urology Tenth Edition Vol. 3, sec. 16, p. 2637,2638.

6)Alp T, Vatandaşlar F: Anatomi In Tellaloğlu S, Kadıoğlu A (eds): Erkek seksuel disfonksiyonu. Nobel Kitabevi, Istanbul, 2000, pp 31-38.

7)Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In Walsh PC, Retik BA, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, WB Saunders, Philadelphia,1998, pp 89-130.

8) Goldstein AM, Meehan JP, Morrow JW, Buckley PA, Rogers FA: The fibrous skeleton of the corpora cavernosa and its probable function in the mechanism of erection. Br J Urol 1985; 57: 574-578

9) Goldstein AM, Morrow JW, Meehan JP, Buckley PA, Rogers FA: Special microanatomical features surrounding the intracorpora cavernosa nerves and their probable function during erection. J Uro11984; 132: 44-46.

10) Lue T F: Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp l157-1179.

11) Benson GS, Boileau M: The penis: Sexual function and dysfunction. In Gillenwater JJ, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): Adult and Pediatric Urology, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002, pp 1935-1936.

12) Halata Z, Munger BL: The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. Brain Res 1986; 371: 205-230.
13) Waxman SG,de Groot J: The limbic System. In Correlative Neuroanatomy, 22nd edn,Prentice-Hall Int, New Jersey, 1995, pp: 240-251.
14) Burnstein R: Somatosensory and visceral input to the hypothalamus and limbic system. Prog Brain Res 1996; 107: 257-267.
15) Corodimas KP, Rosenblatt JS, Canfield ME, Morrell JI: Neurons in the lateral subdivision of the habenular complex mediate the hormonal onset if maternal behavior in rats. Behav Neurosci 1993; 107: 827-843.
16) Shipley MT, Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Behbehani MM: Olfaction and brainstem circuits of reprodudive behavior in the rat. In Holstege G, Bandler R, Saper CB (eds): The Emotional Motor System. Mc Graw-Hill, Toronto, 1996, pp: 353-377,1996.61
17) Marson l, McKenna KE: Stimulation of the hypothalamus initiates the uretrogenital reflex in male rats. Brain Res 1994; 638: 103-108.
18) Caldwell JD, Jirikowski GF, Greer ER, Pedersen CA: Medial preoptic area oxytocin and female sexual receptivity. Behav Neurosci 1989; 103: 655-662.
19) Murphy MR, Checkley SA, Seckl JR, lightman Sl: Naloxone inhibits oxytocin release at orgasm in man. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1056-1058.
20) Carmichael MS, Warburton Vl, Dixen J, Davidson JM: Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. Arch Sex Behav 1994; 23: 59-79.
21) Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM:Plasma oxytocin increases in the human sexual response. Clin Endocrinol Metab 1987;64: 27-31.
22) Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO: The male orgasm: pelvic contractions measured by anal probe. Arch Sex Behav 1980; 9: 503-521.
23) Kratochvil S: Multiple orgasms in women. Cesk Psychiatr 1993; 89: 349-354
24) Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Ahlgren A: The female orgasm: pelvic contractions. Arch Sex Behav 1982; 11: 367-386.
25) Clark DL, Boutros NN: Diencephalon: Hypothalamus and Epithalamus. In The Brain and Behavior. Blackwell Science Inc, Malden, 1999, pp: 97-101.
26) Per Olov lundberg: Physiology of female sexual function and effect of neurologic disease. In Fowler CJ (ed): Neurolgy of Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction, Butterworth-Heinemann, Maryland, 1999, pp: 33-46.

27) Savic I, Engel J Jr: Sex differences in patients with mesial temporallobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 910-912.
28) Braid AD, Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM, Reutens DC: Sexual outcome after epilepsy surgery. Epilepsy Behav 2003; 4: 268-278.
29) Hedlund H, Andersson KE: Comparison of responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. J Auton Pharmacol 1985; 5: 81-88.
30) Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, Krone RJ, Goldstein I: Modulation of adrenergic activity in penile cavernosum. J Urol 1989; 142: 1117-1121
31) Costa PM, Soulie-Vassal L, Sarrazin B, Rebillard X, Navratil H, Bali JP: Adrenergic reseptors on smooth muscle cells isolated from human penile corpus cavernosum.J Urol 1993; 150: 859-863.
32) Lvin RM, Wein A.J: Adrenergic alpha-receptors outnumber beta receptors in human penile corpus cavernosum. Invest Urol 1980; 18: 225-226
33) Saenz de Teiada I, Kim N, Lagan \, Krane RJ, Goldstein i: Regulation of adrenergic activity in penie corpus cavernosum. J UroI1989;142: 1117-1121
34) Adaikan PG, Karim SM: Adrenoreceptors in the human penis. J Auton Pharmacol 1981; 1: 199-203
35) Carati CJ, Goldie RG, Warton A, Henry PJ: Pharmacology of the erdile tissue of the canine penis Pharmacol Res Comm 1985; 17: 951-966.
36) Dail WG, McGuffee L, Little S: Responses of smooth muscle strips from penile erectile tissue to drugs and transmural nerve stimulation. J Auton Pharmacol 1987; 7:287-293.
37) Holmquist F, Hedlung H, Andersson KE: Effects of the alpha-1 adrenoceptor antogonist R-YM 12617 on isolated human penile erectile tissue and vas deferens. Eur J Pharmacol 1990; 186: 87-93
38) McConnel J, Benson GS, Wood J: Autonomic innervation of the mammalian penis: a histochemical and physiological study. J Neural Transmission 1979; 45: 227-238 62
39) Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA: Norepinephrine involvement in penile detumescence. J Urol 1990,143:1264-1266.
40) Becker AJ, Uckert Si Stief CG, Truss MC, Machtens S, Scheller F, Knapp WH,Hartmann U, Jonas U: Plasma levels of cavernous and systemic norepinephrine and epinephrine in men during different phases of penile erection. J Urol 2000; 164: 573-577.

41) Traish AM, Gupta S, Toselli P, Saenz de Tejada I,Goldstein I, Moreland RB:Identification of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum tissue and in cultured trabecular smooth muscle cells. Receptor 1995, 5: 145-157.
42) Choppin A, Blue DR, Hegde SS, Gennevois D, McKinnon SA, Mokatrin A, Bivalacqua TL, Hellstrom WJ: Evaluation of oral r070-0004/003, an alpha 1 Aadrenoceptor antagonist, in the treatment of male erectile dysfunction. Int J Impot Res 2001; 13: 157-161.
43) Brindley GS: Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. Br J Psychiatry 1983; 143: 332-337.
44) Blum MD, Bahnson RR, Porter TM, Carter MF: Effect of alpha-adrenergic blockade on human penile erection. J Urol 1985; 134: 479-481.
45) Brindley GS: A new treatment for priapism. Lancet 1984; 2: 220-221.
46) Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H: Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. Acta Physiol Scand 1990; 139: 113-122.
47) Inoue K, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T: The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 2863-2867.
48) Saenz de Tejada I, Carson MP, De Las Morenas A, Goldstein I, Traish AM: Endothelin: Localization, synthesis, activity and receptor types in the human penile corpus cavernosum. Am J Physiol 1991; 261: H1078-1085.
49) Lau LC, Adaikan PG, Ratnam SS: Effect of endothelin-1 on the human corpus cavernosum and penile vasculature. Asia Pacific J Pharmacol 1991; 6: 287-292.
50) Zhao W, Christ GJ: Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction. Calcium mobilization in cultured human corporal smooth muscle cells. J Urol 1995; 154: 1571-1579.
51) Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG: Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. J Urol 1997; 157: 1920-1925.
52) Giraldi A, Serels S, Autieri M, Melman A, Christ GJ: Endothelin-1 as a putative modulator of gene expression and cellular physiology in cultured human corporal smooth muscle cells. J Urol 1998; 160: 1856-1862.
53) Christ GJ, Maayani S, Valcic M, Melman A: Pharmacological studies of human erectile tissue: Characteristic of spontaneous contractions and alteration in alphaadrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. Br J Pharmacol1990, 101: 375-381.
54) Azadzoi KM, Kim N, Brown ML, Goldstein I, Co hen RA, Saenz de Tejada I:

Modulation of penile corpus cavernosum smooth muscle tone by endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products. J Urol 1992; 147: 220-225.
55) Minhas S, Cartledge JJ, Eardley I, Joyce AD, Morrison JF: The interoction of nitric oxide and prostaglandins in the control of corporal smooth muscle tone: evidence for production of a cyclooxygenase-derived endothelium-contracting factor. BJU Int 2001; 87: 882-888.
56) MilIs TM, Chitaley K, Lewis RW: Vasoconstrictors in erectile physiology. Int J Impot Res 2001; 5: 29-34
57) Andersson KE, Wagner G: Physiology of penil erection. Physiol Rev 1995; 75: 191–236
58) Minorsky N, Savage DD, Dail WG: Autoradiographic evidence of muscarinic cholinergic receptors in the corpora cavernosa penis. J Auton Nerv Sys 1988; 23: 1-8.
59) Traish AM, Carson MP, Kim N, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Characterization of muscarinic acetylcholine receptors in human penile corpus cavernosum: studies on whole tissue and cultured endothelium. J Urol 1990; 144: 1036-1040.
60) Kim YC, Kim JH, Davies MG, Hagen PO, Carson CC 3rd: Modulation of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-mediated relaxation by nitric oxide and prostanoids in the rabbit corpus cavernosum. J Urol 1995; 153: 807-810.
61) Hedlund P, Alm P, Andersson KE: NO synthase in cholinergic nerves and Noinduced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. Br J Pharmacol 1999; 127:349-360.
62) Aoki H, Matsuzaka J, Yeh KH, Sato F, Fujioka T, Kubo T, Ohhori T, Yasuda N:Involvement of yasoactive intestinal peptide (VIP) as a humoral mediator of penile erectile function in the dog J Androl 1994; 15: 174-182.
63) Sazova O, Kadıoglu A, Gurkan L, Kayaarasi Z, Bross S, Manning M, Junemann KP:Intracavernous administration of SIN-1 +VIP in an in vivo rabbit model for erectile function. Int J Impot Res 2002; 14: 44-49.
64) Draznin MB, Rapoport RM, Murad F: Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. Int J Biochem 1986; 18: 917-928.
65) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43: 109-142.
66) Moncada S, Higgs EA: Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. FASEB J 1995;9: 1319-1330.
67) Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH: Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. Science 1992; 257: 401-403.

68) Burnett AL, Tiliman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Wals PC: Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. J Urol 1993; 150: 73-76.
69) Hediund P, Alm P, Andersson KE: NO synthase in cholinergic nerves and Noinduced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. Br J Pharmacol 1999; 127:349-360.
70) Hediund P, Ny L, Alm P, Andersson KE: Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. JUrol 2000, 164: 868-875.
71) Stanarius A, Uckert S, Machtens SA, Stief CG, Wolf G, Jonas U:
Immunocytochemical distribution of nitric oxide synthase in the human corpus cavernosum: an electron microscopical study using the tyramide signal amplification technique. Urol Res 2001; 29: 168-172.
72) Dail WG, Barba V, Leyba L, Galindo R: Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. Cell Tissue Res 1995; 282: 109-116.
73) Cellek S, Moncada S: Modulation of noradrenergic responses by nitric oxide from inducible nitric oxide synthase. Nitric Oxide 1997; 1: 204-210.
74) Moncada S, Higgs EA, Furchgott RF: International Union of Pharmacology
Nomenclature in Nitric Oxide Research. Pharmacol Rev 1997; 49: 137-142.
75) Ignarro U, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukoto JM, Rajfer J: Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. Biochem Biophys Res Commun 1990; 170: 843-850.
76) Leone AM, Wiklund NP, Hokfelt T, Brundin L, Moncada S: Release of nitric oxide by nerve stimulation in the human urogenital tract. Neuroreport 1994; 5: 733-736.
77) Holmquist F, Stief CG: Jonas U, Andersson KE: Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit. Acta Physiol Scand 1991; 143: 299-304.
78) Finberg JP, Levy S, Vardi Y: Inhibition of nerve stimulation-induced vasodilatation in corpora cavernosa of the pithed rat by blockade of nitric oxide synthase. Br J Pharmacol 1993; 108: 1038-1042.
79) Trigo-Rocha F, Aronson WJ, Hohenfellner M, Ignarro LJ, Rajfer J, Lue TF: Nitric oxide and cGMP: mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. Am J Physiol 1993; 264: H419-422.

80) Holmquist F, Hedlund H, Andersson KE.: L-N9-nitro arginine inhibits non-adrenergic,non-cholinergic relaxation of human isolated corpus cavernosum Acta Physiol Scand 1991; 141: 441-442.
81) Pickard RS, Powell PH, Zar MA: The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. Br J Pharmacol 1991; 104: 755-759.
82) Kim N, Azadzoi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I: A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-nonchoIinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. J Clin Invest 1991; 88: 112-118.
83) Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro U: Nitric oxide as o mediator of relaxation of the corpus covernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission New Engl J Med 1992; 326: 90-94.
84) Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein I, Azadzoi K, Morenas A, Krane RJ, Cohen RA: Cholinergic neurtransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. Am J Physiol 1988; 254: H468-472.
85) Britney GS: Pilot experiments on the action of drugs injected into human corpus cavernosum of penis. Br J Pharmacol 1986; 87: 495-500.
86) Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda M, Fujimiya M, Toda N: Effects of endothelial impairment by saponin on the responses to vasadilaters and nitrergic nerve stimulation in isolated canine corpus cavemosum. Br J Pharmacol 1999; 127: 802-808.
87) Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, Snyder SH,Burnett AL: Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase mediates penile erection. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:4061-4066.
88) Rees DD, Palmer RM, Moncada S: Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 3375-3378.
89) Burnett AL, Nelson RJ, Calvin DC, Liu JX, Demas GE, Klein SL, Kriegsfeld LJ,Dowson VL, Dowson TM, Snyder SH: Nitric oxide-dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. Mol Med 1996; 2: 288-296.
90) Gonzalez-Cadavid NF, Burnett AL, Magee TR, Zeller CB, Vernet D, Smith N, Gitter J, Rajfer J: Expression of penile neuronal nitric oxide synthose variants in the rat and mouse penile nerves. Biol Reprod; 63: 704-714.
91) Magee TR, Ferrini M, Garban HJ, Vernet D, Mitani K, Raifer J, Gonzalez-Cadavid N.F: Gene therapy of erectile dysfunction in the rat with penile neuronal nitric oxide synthase. Biol Reprod 2002; 67: 1033-1041.

92) Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF: Androgen and pituitary control of penil nitric oxide synthase and erectile function in the rat. Biol Reprod 1996; 55: 567-574
93) Reilly CM, Zamorano P, Stopper VS, Mills TM: Androgenic regulation of NO availability in rat penile erection. J Androl 1997; 18: 110-115.
94) Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS: Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. BJU Int 1999; 83: 327-333.
95) Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M: Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. Biol Reprod 1999, 61: 1012-1016
96) EscrigA, Marin R, Mas M: Repeated PGE 1 treatment enhances nitric oxide and erection responses to nerve stimulation in the rat penis by upregulating constitutive NOS isoforms. J Urol 1999; 162: 2205-2210.
97) Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M: Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. Biol Reprod 1999; 61: 1012-1016.
98) Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, Vohra Y, Sikka SC, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ: A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. J Urol 2000;163: 1992-1998.
99) Magee TR, Ferrini MG, Davila HH, Zeller CB, Vernet D, Sun J, Lalani R, Burnett AL, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF: Protein Inhibitor of Nitric Oxide Synthase (NOS) and the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Are Expressed in the Rat and Mouse Penile Nerves and Colocalize with Penile Neuronal NOS. Biol Reprod 2003; 68: 478-488.
100) Hsieh GC, O'Neill AB, Moreland RB, Sullivan JP, Brioni JD: YC-1 potentiates the nitric oxide/cyclic GMP pathway in corpus cavernosum and facilitates penile erection in rats. Eur J Pharmacol 2003; 458: 183-189.
101) MillerlN, Nakane M, Hsieh GC, Chang R, Kolasa T, Moreland RB, Brioni JD: A-350619: a novel activator of soluble guanylyl cyclase. Life Sci 2003; 72: 1015-1025.
102) Azadzoi KM, Vlachiotis J, Pontari M, Siroky MB: Hemodynamics of penile erection: Measurement of deep intracavernosal and subtunical blood flow and oxygen tension. J Urol 1995; 153: 521-526
103) Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM: Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: a model for ischemic priapism. J Urol 1994; 151: 259-262.

104) Satar AA, Salpigides G, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E: Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: relation and function. J Urol 1995;154:1736-1739

105) Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. J elin Invest 1993; 91: 437-442

106) Daley JT, Brown ML, Watkins MT, Traish AM, Huang YH, Moreland RB, Saenz de Teiada I: Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. Regulation by oxygen tension. J U rOL 1996; 155: 1482-1487

107) Walsh MP: The Ayerst Award Lectuke 1990. Calcium-dependent mechanism of regulation of smooth muscle contraction. Biochem Cell Biol 1991; 69: 771-800.

108) Lee SW, Wang HZ, Christ GJ: Characterization of ATP-sensitive potassium channels in human corporal smooth muscle cells.lnt J Impot Res 1999; 11: 179-188.

109) Fan SF, Wang S, Kao CY: The transduction system in the isoproterenol activation of the Ca(2+) activated K+ channel in guinea pig taenia coli myocytes. J Gen Physiol 1993; 102: 257-275

110) Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, St Denis SH, Cheng JB: Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase. J Biol Chem 1998; 273: 15559-15564

111) Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA,: Identification and characterization of a novel family of cyclic nucleotide phosphodiesterases. j Biol Chem 1998; 273: 15553-15558.

112) Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, McGrouther C, Harrow I, Soderling S, Hetman J, Beavo JA, Phillips SC: Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE 11 A. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 3702-3707.

113) Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM: Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. Uro11998; 159: 2164-2171.

114) Yanaka 1998, Lin CS, Lau A, Tu R, Lue TF: Expression of three isoforms of cGMPbinding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in human penile covernosum.Biochem Biophys Res Commun 2000; 268: 628-635.

115) Christ GJ, Moreno AP, Melmon A, Sproy DC: Gap junction-medioted intercellular diffusion of Ca 2+ in cultured human corporal smooth muscle cells. Am J Physiol 1992; 263: 373-383

116) Compos de Carvolho AC, Roy C, Moreno AP, Melmon A, Hertzberg EL, Christ GJ, Spray DJ: Gap junctions formed of connexin43 are found between smooth muscle cells of the human corpus covernosum. J Uro11993; 149: 1568-1575.

117) Berridge MJ: Inostitol trisphosphate and calcium signalling. Nature 1993; 361: 315-325

118) Himpens B, Missiaen L, Casteels R: Ca2+ homeostasis in vascular smooth muscle. J Vasc Res 1995; 32: 207-219

119) Somlyo AP, Somlyo AV: Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. J Physiol 2000; 522: 177-185

120) Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ, Kell P, Moncada S, Cellek S: Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. Int J Impot Res 2002; 14: 1-7.

121) Wang H, Eto M, Steers WD, Somlyo AP, Somlyo AV: RhoA mediated Ca2+ sensitization in erectile function. J Biol Chem 2002; 277: 30614-30621.

122) Chitaley K, Wingard CJ, Webb CR, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, Mills TM: Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. Nat Med 2001; 7: 119-122.

123) Rees RW, Ralph DJ, Royle M, Moncada S, Cellek S: Y-27632, an inhibitor of Rhokinase,antagonizes noradrenergic contractions in the rabbit and human penile corpus cavernosum. Br J Pharmacol 2001; 133: 455-458.

124) Chitaley K, Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Helıstrom WJ, Mills TM, Webb RC: Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA enhances erectile function in rats. Biochem Biophys Res Commun 2002; 298: 427-432.

125) Cellek S, Rees RW, Kalsi J: A Rho-kinase inhibitor, soluble guanylate cyclase activator and nitric oxide releasing PDE5 inhibitor: novel approaches to erectile dysfunction. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11: 1563-1573.

126) Christ GJ, Spray DC, Brink PR,:Characterizastion of K currents in cultured human corporal smooth muscle cells. J Androl 1993; 14: 319-328

127) Hobbs AJ: Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling. Trends Pharmacol Sci 1997; 18: 484-491

128) Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A: Endothelin-I as a putative modulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips.
J Urol 1995; 153: 1998-2003.

129) Bush PA, Gonzalez NE, Ignarro LJ: Biosynthesis of nitric oxide and citrulline from L-arginine by constitutive nitric oxide synthase present in rabbit corpus cavernosum. Biochem Biophys Res Com 1992; 186: 308-314.

130) Dahiya R, Trigo-Rocha F, Brock G, Narayan P, Lue TF: Sodium nitroprusside and neurostimulation cause increased levels of cyclic guanosine monorhosphate and not cyclic adenosine monophosphate during canine penile erection. Biochem Mol Bio Int 1993; 29: 167-173.

131) Cellek S, Kasakov L, Moncada S: Inhibition of nitrergic relaxations by o selective inhibitor of the soluble guanylate cyclase. Br J Pharmacol 1996; 118: 137-140.

132) Cellek S, Moncada S: Nitrergic control of peripheral sympathetic responses in the human corpus cavernosum: o comparison with other species. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 8226-8231

133) Recio P, Lopez PG, Hernandez M, Prieto D, Contreras J, Garcia-Sacristan A: Nitrergic relaxation of the horse corpus cavernosum: Role of cGMP. Eur J Pharmacol 1998; 351: 85-94

134) Daley JT, Brown ML, Watkins MT, Traish AM, Huang YH, Moreland RB, Saenz de Tejada I: Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. Regulation by oxygen tension. J Urol 1996; 155: 1482-1487

135) Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP, Dandona P: Prostacyclin synthesis by the corpora cavernosa of the human penis: evidence for muscarinic control and pathological implications. Prostaglandins Leukot Med 1986,23: 211-216.

136) Moreland RB, Albadawi H, Bratton C, Patton G, Goldstein I, Traish A, Watkins MT:02-dependent prostanoid synthesis activates PGE receptors on corpus cavernosum smooth muscle. Am J Physiol 2001; 281: H552-558.

137) Angulo J, Cuevas P, La Fuente JM, Pomerol JM, Ruiz-Castane E, Puigvert A,Gabancho S, Fernandez A, Ney P, Saenz de Tejada I: Regulation of human penile smooth muscle tone by prostanoid receptors. Br J Pharmacol 2002; 136: 23-30

138) Adaikan PG, Karim SM: Adrenoceptors in the human penis. J Auton Pharmacol1981; 1: 199-203.

139) Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, Alm P, Hofmann F, Ahmad M, Fassler R, Andersson KE: Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I-deficient mice. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 2349-2354.

140) Baydinç, C., Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı, in Temel Üroloji, G.O. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N., Editör. 1998. p. 3-27.

141) Dixon, J. And J. Gosling, Macroanatomy of the Prostate, in Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia, M.J. Kirby R, Fitzpatrick J, Roehrborn C, Boyle P., Editor. 1996. p. 3-10.

142) Takeda, M., et al., Alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in BPH. Eur Urol, 1999. 36 Suppl

1: p. 31-4; discussion 65.
143) Kenny, B., Prostatic Adrenoceptors, in Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia, M.J. Kirby R., Fitzpatrick J., Roehrborn C., Boyle P., Editor. 1996. p. 75-83
144) Langer, S. Z., History and nomenclature of alpha-1 adrenoceptors. Eur Urol, 1999. 36 Suppl 1: p. 2-6.
145) Akı FT, Aygün C, Bilir N, et al. Prevalence of low urinary tract symptoms in a community –based survey of men in Turkey Int J Urol. 2003;10:364-70
146) Müezzinoğlu T, Lekili M, Gümüs B, Büyüksu C. Manisa ili Selçikli Köyü erkeklerinde alt üriner sistem yakınma prevalansı, prostat ağırlığı ve artık idrar ile bağlantısı; topluma dayalı çalısma Türk Üroloji Dergisi 2000;26(3):332-8
147) Müezzinoğlu T, Lekili M, Gümüs B ve ark. Manisa ili Selçikli Köyü erkeklerinde alt üriner sistem yakınma prevalansı, prostat ağırlığı ve artık idrar ile bağlantısı; topluma dayalı çalısma Türk Üroloji Dergisi 2000;26(3):339-43
148) 1. Berry, S., et al., The Development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol, 1984. 132: p. 474-479.
149) Walsh, P., Epidemiology, Etiology, Pathophsiology and Diagnosis of Benign Prostatic Hyperplasia, in Campbell's Urology, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editor. 1998. p. 1429-1452.
150) Guess, H., Epidemiology and natural history of BPH. Urol. Clin. North Am, 1995. 22: p. 247-261.
151) Isaacs, J., Coffey, DS, Etiology and disease processes of BPH. Prostate, 1989. 2 (2): p. 33-40.
152) Tsukamoto, T., et al, Japanese men have lower increase in prostate growth and greater decrease in peak urinary flow rate with age than American men. J Urol, 1995: p.153: 477A.
153) Dai et al, Cigarette smoking and serum hormones in men. Am. J. Epidemiol, 1998. 128: p.796.

154) Meikle, et al, Nicotine and cotinine effects of 3 hidroxysteroid dehydrogenase in canine prostate. Life SCI, 1998, 43: p.1845.
155) Chopra L. Et al, Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Ann. Intern. Med, 1973. 79: p.198.
156) Akdas A., H. Çam and H. Özveri, Benign Prostat Hiperplazisi, in Temel Üroloji, Anafarta K. et al, Editors. 1998: p. 833-853.

157) Caine M and L Schuger: The capsule in benign prostatic hypertrophy. U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication, 1987.No:87-2881.p.221

158) Levin R et al: Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. Urol Clin North Am, 1995.22:p.263-283

159) Elbadawi A: Pathology and Pathophysilogy of Detrusor in incontinence. Urol Clin North Am, 1995.22-3:p.499-512

160) McConnell J et al: Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline. No:8 AHCPR Publication. 1994. No. 582: p: 36-42

161) Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of The Prostate. N England J Med 1995; 332(2).

162) Hellstrom WJ et al. Safety and tolerability issues in men with erectile dysfunction receiving PDE 5 inhibitors. Int J Clin Pract 2007;61:1547-54.

163) Montorsi F., Adaikan G., Becher E. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J. Sex. Med. 2010;7:3572-88.

164) Montague DK, Jarow JP, Broderick GA et al. The management of Erectile Dysfunction: An AUA update. J Urol 2005;174:230-9.

165) Kostis JB, Jackson G, Rosen R et al. Sexual Dysfunction and cardiac risk. Am J Cardiol 2005; 96:85M-93M.

166) Roehrborn C et al. Erectile dysfunction (ED) and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12-weeks of treatment.BJU Int. 2016 Jan 13. doi: 10.1111/bju.13406.

167) Gerald B. Brock et al. Direct Effects of Tadalafil on Lower Urinary Tract Symptoms versus Indirect Effects Mediated through Erectile Dysfunction Symptom Improvement: Integrated Data Analyses from 4 Placebo Controlled Clinical Studies. J Urol Vol. 191, 405-411, February 2014

168) Chapple C et al. Male lower urinary tract symptoms (LUTS). An international consultation. Montreal, ICUD,2013.

169) Hutchison A et al. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries. Eur Urol 2007;51:207-15.

170) Jacobsen SJ et al. Natural history of prostatism: Risk factors for acute urinary retention. J Urol 1997;158(2):481-7.

171) Gacci M et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia.Eur Urol. 2016 Jan 21.

172) Kohler T et al. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. Eur Urol 2009;55(1):38-48.

173) McConnell JD et al. The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003;349(25):2387-98.

174) Roehrborn C et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatisc hyperplasia and prostatic enlargement: 2 year results from the CombAT study. J Urol 2008;179(2):616-21.

175) Gökçe Mİ et al. Effect of dutasteride treatment on reducing blood loss and in perioperative period of open prostatectomy.Turk J Urol. 2015 Mar;41(1):24-6

176) Sidney Glina et al. Sexual Function in Men with Lower Urinary Tract Symptoms and Prostatic Enlargement Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: Results of a 6-Month, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tadalafil Coadministered with Finasteride. J Sex Med 2015;12:129–138

177) Adolfo Casabe et al. Efficacy and Safety of the Coadministration of Tadalafil Once Daily with Finasteride for 6 Months in Men with Lower Urinary Tract Symptoms and Prostatic Enlargement Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol Vol. 191, 727-733, March 2014

178) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lower Urinary Tract Symptoms: the management of lower urinary tract symptoms in men. London: National Clinical Guideline Centre, 2010.