

Son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda erektil disfonksiyon ve eritropoetin bu hastalıktaki rolü

Dr. Banu Şahin Yıldız¹, Dr. Mustafa Ozan Gürsoy², Prof. Dr. Mustafa Yıldız³

¹Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²Gaziemir Nevvar Salih İşören Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İzmir

³İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Eritropoetin (Epo) esas olarak böbrekler tarafından üretilen ve eritrositlerin üretimini düzenleyen glikoprotein yapısında bir hormondur. Epo sınıf 1 sitokin ailesinin bir üyesi olup, 4 α -heliks bağı içeren, %40 karbonhidrat yapıdan oluşan globüler bir glikopeptiddir (1).

Epo fetal dönemde esas olarak karaciğer hepatositleri tarafından üretilir. Postnatal dönemde dolaşımdaki miktarının büyük kısmı böbrek korteksinde bulunan fibroblast hücreleri tarafından sağlanır. Genel olarak hipoksiye cevap olarak salgılanması artar. Özellikle anemilerde yapımı artar (2). Son yıllarda Epo'nun sinir sisteminde nöroprotektif etkisi olduğuna dair çeşitli çalışmalar ve hayvan deneyleri yapılmıştır. Nöroprotektif mekanizması ile ilgili etkileri henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (3). Reaktif oksijen molekülleri ve glutasyon gibi oksidan moleküllerin üretimini sınırlandırarak, vazospazmı engelleyerek, anjiyogenezi stimüle ederek, apoptozu ve inflamasyonu regüle ederek ve kök hücre onarımını sağlayarak etki ettiği düşünülmektedir. Epo'nun nöronlar üzerine koruyucu etkisinin bu mekanizmaların bir kombinasyonu ile olduğu düşünülmektedir (3).

Ereksiyon ile sonuçlanan süreç cinsel uyarıyla başlar. Buna parasempatik aktivite artışı eşlik eder ve periferik vasküler dirençte azalma gerçekleşir. Nitrik oksit penis ereksiyonundaki en önemli nöromediyatördür. Kavernoza sinirin uyanılması, nitretrjik sinir liflerini aktive ederek sinir uçlarından nitrik oksit salınmasına ve penil düz kas relaksasyonuna ve ereksiyona neden olur (4).

Eretil disfonksiyon bir erkeğin sürekli ya da tekrarlayan şekilde, cinsel performans için yeterli penil ereksiyona ulaşmaması ve/veya bunu koruyamaması hali olarak tanımlanabilir (5). Sağlıklı bir ereksiyon için psikolojik, nörolojik, hormonal, arteriyel, venöz ve sinüzoidal komponentlerin normal olması gereklidir. Bu komponentlerden biri ya da birkaçı aksadığında erektil sorunlar ortaya çıkar.

Epo ile yapılan çalışmalarda Epo proteini ve reseptörünün santral ve periferik sinir sisteminde bol miktarda salgılandığı; beyin, spinal kord ve periferik sinirlerde dejeneratif ya da toksik hasar oluşturulan hayvan modellerinde nöronal hasarı azalttığı gözlenmiştir.

İnsanda nörovasküler demet, penil dokularda dorsal sinirlerde, korpus kavernoza sinüzoidal endotelinde ve dorsal ven ile arterin endotelial hücrelerinde Epo reseptör immünreaktivitesi saptanmıştır. Ekzojen Epo verilmesinin, kavernoza yaralanma oluşturulan rat modellerinde, erektil fonksiyonu iyileştirmede önemli olduğu gösterilmiştir (6-9). Epo'nun bu etkileri genel olarak çalışma düzeyinde olup henüz klinikte kullanıma geçmemiştir.

Son dönem böbrek yetersizliğinde azalan epo sentezi anemiye, bu durum da korpus kavernoza iletilen oksijen düzeyinde azalmaya neden olur. Dokuda azalan oksijen, nitrik oksit sentezini olumsuz etkiler. Bu etki, fosfodiesteraz inhibitörlerinin etkisinde azalmaya ve endotel kaynaklı vazokonstriktör faktörlerin artışına yol açarak kronik böbrek hastalarının yaklaşık yarısında erektil disfonksiyona neden olur (10,11). Renal transplantasyon uygulanan son dönem böbrek yetersizlikli erkeklerde karşılaşılan diğer bir sorun da nakil sonrası görülebilen vasküler erektil disfonksiyondur. Anastomoza bağlı olarak kavernoza kan akımının azalması, rejeksiyon atakları, immünsüpresif tedavinin temelini oluşturan kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri de erektil disfonksiyona yol açan diğer nedenlerdendir (12,13).

Günümüzde son dönem böbrek yetersizliği olan erkeklerde erektil disfonksiyon tedavisi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmaktadır. Öncelikle diyaliz yeterliliği gözden geçirilmeli ve anemi düzeltilmelidir. Rekombinant insan epo verilmesi son dönem böbrek yetersizliğinde cinsel işlevi artırmaktadır. Epo'nun diğer bir olumlu etkisi de hipo-

fiz-gonad aksında regülasyonu sağlayıp serum testosteronunu arttırarak, luteinize hormon ve folikül uyarıcı hormon seviyelerinde azalmaya yol açmasıdır (14).

Kaynaklar

1. Farrell F, Lee A. The erythropoietin receptor and its expression in tumor cells and other tissues. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 5:18-30.
2. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med*. 2004;43:649-659.
3. Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin and the nervous system. *Brain Res*. 2004; 1000:19-31.
4. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol*. 1999;161:5-11.
5. Uluslararası ED Konsültasyon toplantısı önerileri. Jardin A et al, eds. *Erectile Dysfunction*. Plymouth, UK: Health Publication Ltd; 2000:711-726.
6. Liu T, Allaf ME, Lagoda G, Burnett AL. Erythropoietin receptor expression in the human urogenital tract: immunolocalization in the prostate, neurovascular bundle and penis. *BJU Int*. 2007;100:1103-1106.
7. Burnett AL, Allaf ME, Bivalacqua TJ. Erythropoietin promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a retrospective analysis. *J Sex Med*. 2008;5:2392-2398.
8. Angeloni NL, Bond CW, Monsivais D, Tang Y, Podlasek CA. The role of hedgehog-interacting protein in maintaining cavernous nerve integrity and adult penile morphology. *J Sex Med*. 2009;6:2480-2493.
9. Podlasek CA, Meroz CL, Korolis H, Tang Y, McKenna KE, McVary KT. Sonic hedgehog, the penis and erectile dysfunction: a review of sonic hedgehog signaling in the penis. *Curr Pharm Des*. 2005;11:4011-4027.
10. 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 Clin Invest*. 1993;19:437-442.
11. Kilicarslan H, Yildirim S, Bagcivan I, Gokce G, Sarac B, Sarioglu Y. The effect of chronic renal failure on phosphodiesterase inhibitor-induced relaxation responses in rabbit cavernosal strips. *Eur J Pharmacol*. 2003;462:155-160.
12. Abdel-Hamid IA. Mechanisms of vasculogenic erectile dysfunction after kidney transplantation. *BJU International*. 2004;94:497-500.
13. Shamsa A, Motavalli SM, Aghdam B. Erectile function in end-stage renal disease before and after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3087-3089.
14. Schaefer F, van Kaick B, Veldhuis JD, Stein G, Schärer K, Robertson WR, Ritz E. Changes in the kinetics and biopotency of luteinizing hormone in hemodialyzed men during treatment with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5:1208-1215.

Sonuç olarak, son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda erektil disfonksiyon ve Epo'nun bu hastalıktaki rolü ile ilgili yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.