

# Alt üriner sistem semptomları-erektil disfonksiyon ilişkisi; epidemiyoloji, patofizyoloji ve klinik bağlantılar

Op. Dr. Hakan Şirin<sup>1</sup>, Prof. Dr. Muammer Kendirci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Arnavutköy Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

<sup>2</sup>Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Liv Hospital

## Giriş

Benign prostat hiperplazisinin (BPH) yol açtığı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve cinsel fonksiyon bozuklukları, yaşlanan erkekte yaygın olarak birlikte izlenmektedir. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu iki klinik durumun etiyolojisinde yaş, obezite, diyabet gibi ortak risk faktörleri bulunmakta, patofizyolojinin benzer mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. Elde edilen epidemiyolojik ve klinik veriler, her iki hastalığın birlikte değerlendirilmesinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu derlemede AÜSS ve cinsel fonksiyon bozukluklarının patofizyolojisi, epidemiyolojisi ve ortak tedavi yaklaşımları güncel literatür eşliğinde ele alınmıştır.

## Erektil disfonksiyon ve AÜSS ilişkisinin patofizyolojisi

Geçmişte erektil disfonksiyon (ED) ve AÜSS ilişkisinin sadece yaşlanma ile sınırlı olduğu düşünülmüş, ancak yapılan çalışmalarda elde edilen verilerle, aralarındaki kompleks ilişki daha iyi anlaşılmıştır. Bugün patofizyolojik olarak 4 ortak mekanizmadan bahsedilmektedir.

### 1- Nitrik oksit/nitrik oksit sentetaz guanozin monofosfat yolağı

Seksüel uyarıyı takiben parasempatik sistem kontrolünde non-adrenerjik non-kolinerjik sinir uçlarında ve endotelde nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjinin L-strüline dönüştürülür ve bu dönüşüm sırasında NO oluşur. Memeli hücrelerinde NOS 3 izoformda bulunur. nNOS ve eNOS nöron ve endotel hücrelerinde bulunurken iNOS tüm hücre tiplerinde gösterilmiştir. nNOS ve eNOS aracılığıyla oluşturulan NO, kavernoza dokuda düz kas gevşemesini sağlayan ana mediatör olup, ereksiyonun başlatılmasından ve devamlılığının sağlanmasından sorumlu tutulmaktadır (2). NO hücre içinde guanilat siklazı aktive ederek cGMP sentezini sağlar. ED tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olan fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-

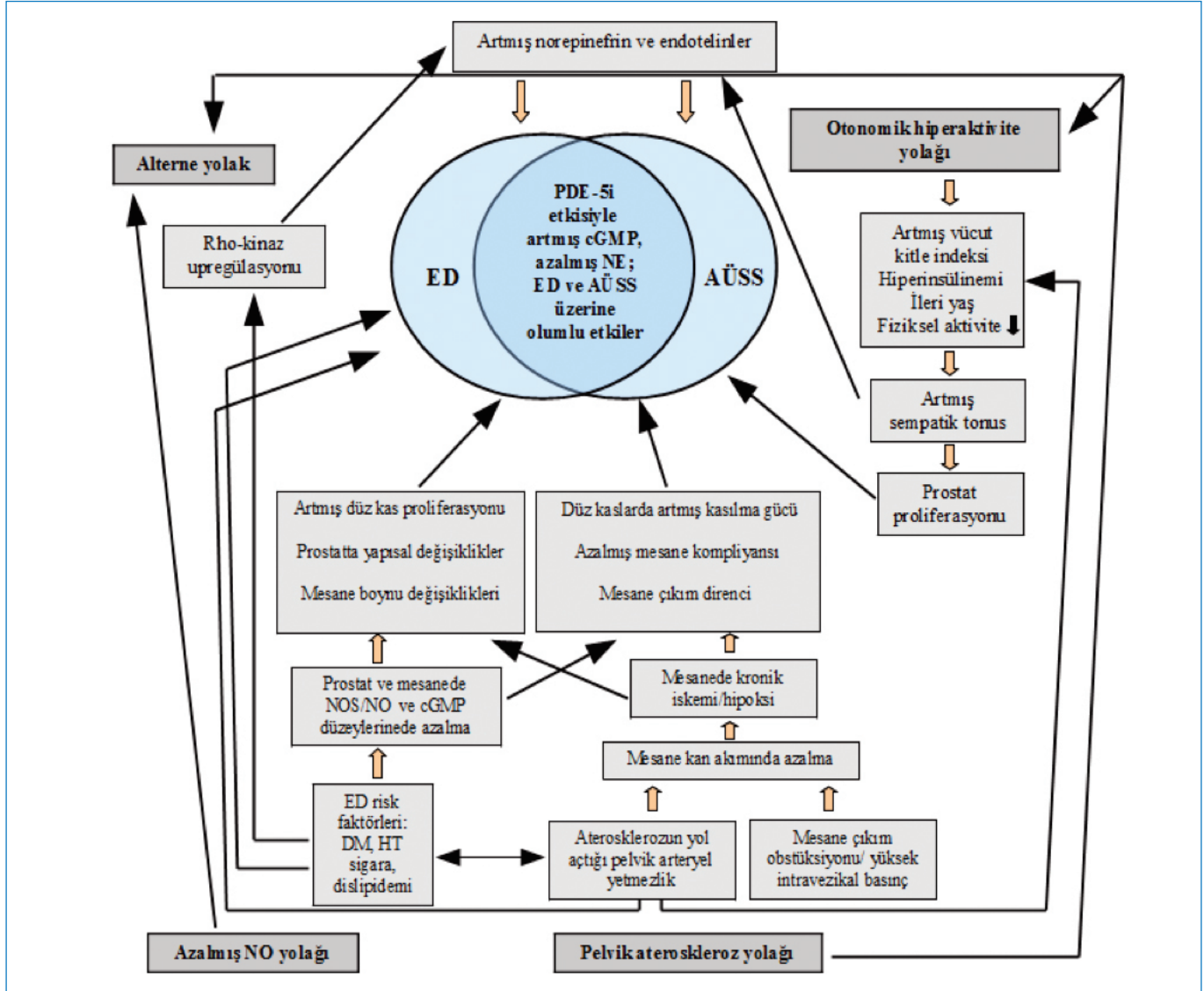
5i) bu aşamada hücre içi cGMP yıkımını inhibe eder ve hücre içi cGMP seviyelerini arttırarak erektil fonksiyonları iyileştirir.

NO tıpkı kavernoza dokuda olduğu gibi prostat, mesane boynu ve üretrada düz kas gevşemesini indüklemektedir. Yapılan çalışmalarda NO'nun prostatik dokunun bütün kompartmanlarının otonomik inervasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (3). nNOS/eNOS oranı -birbirinden bağımsız olarak- ilerleyen yaş ve prostatik dokuda oluşan hiperplastik değişiklikler sonucunda azalmaktadır (4). Tüm bu değişikliklerin NO'nun aracılık ettiği ilişkili düz kas gevşemesini bozarak üretral direncin artmasına ve AÜSS oluşmasına yol açtığı düşünülmektedir (5).

### 2- Rho-kinaz upregulasyonu/ alterne yolların aşırı ekspresyonu

Sitoplazmik kalsiyum artışı sonrasında oluşan miyozin hafif zincir (MLC) fosforilasyonu düz kaslarda kasılmayı oluşturan temel mekanizmadır. Kalsiyum azalmasıyla gerçekleşen MLC defosforilasyonu ise gevşemeye sebep olur. Rho-kinaz yolağı, MLC defosforilasyonunu inhibe eden, kasılmanın devamlılığını hücre içi kalsiyum konsantrasyonu değişikliklerinden bağımsız olarak gerçekleştiren alternatif bir yoldur (6).

Rho, esas olarak küçük bir G proteinidir ve alt efektörü Rho-kinaz memelilerde alfa ve beta olarak 2 izoformda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Rho-kinaz izoformlarının artmış ekspresyon ve aktivitesinin kavernoza dokuda düz kas hücre gevşemesini zorlaştırdığı, Rho-kinaz inhibisyonunun ise ereksiyona katkı sağladığı gösterilmiştir (7,8). Deneysel mesane çıkım obstrüksiyonu (BOO) oluşturulmuş tavşanlarla yapılan çalışmalarda, kavernoza dokuda Rho-kinaz izoformlarının ekspresyonunun arttığı, bunun yol açtığı düz kas tonusu artışının düz kas gevşemesini ve erektil fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (9). Lin ve ark. çalışmalarında BOO oluşturulmuş tavşan-



**Şekil 1.** AÜSS/ED ortak patofizyolojisinde rol oynayan temel mekanizmalar ve üzerinde en fazla durulan 4 muhtemel teori. Köhler-McVary 2009'dan uyarlanmıştır (1).

larda izlenen Rho-kinaz artışının, obstrüksiyonun giderilmesinden 8 hafta sonra normal düzeylere gerilediğini ancak muhtemel kavernoza yapısal değişiklikler sonucunda düz kas gevşeme mekanizmalarının kalıcı olarak hasar gördüğünü bildirmişlerdir (10).

Konuyla ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmada, penil protez implantasyonu uygulanan BOO olan ve olmayan erkeklerden alınan kavernoza doku örneklerinin fenilefrin ile kasılma/alfa blokör (doksazosin) ve Rho-kinaz inhibitörü (Y-27632) ile gevşeme cevapları değerlendirilmiştir. BOO olan grupta diğer gruba kıyasla fenilefrinle indüklenen kasılmanın daha fazla olduğu, alfa blokör ve rho-kinaz inhibitörlerinin ise kavernoza düz kas hücrelerinde diğer gruba göre daha fazla gevşemeye yol açtığı bildirilmiştir (11).

### 3- Otonomik hiperaktivite/otonomik hiperrefleksi

Alfa adrenerjik reseptörlerin 1-a ve 1-d alt tiplerinin prostat ve mesane boynunda varlığı uzun zamandır bilinmektedir. Yaşlanmayla birlikte nitrinerjik reseptörlerde azalma, adrenerjik reseptörlerde ise artış izlenir. Yaşlanmanın kavernoza dokuda fenilefrine kontraksiyon yanıtını arttırdığı, ileri yaş ED hastalarının serum epinefrin düzeylerinin genç hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (12). McVary ve ark. çalışmasında prostat büyümesinin otonomik sinir sisteminin kontrolü altında olduğu ortaya konulmuş, tek taraflı sempatektomi/ parasempatektomi uygulanan deney hayvanlarında aynı taraflı prostat glandüler ve stromal yapılarında atrofi, karşı tarafta ise hiperplazinin geliştiği gösterilmiştir (13). Aynı

araştırmacıların yayınladığı bir diğer çalışmada; sağlıklı bireyler ve AÜSS hastalarının kan basıncı nabız, plazma/idrar katetolamin düzeyleri gibi otonom sinir sistemiyle ilişkili verileri eğik masa testi kullanılarak karşılaştırılmış, artmış otonomik aktivitenin IPSS, yaşam kalitesi ve diğer parametrelerde AÜSS ile korelasyon gösterdiği, serum epinefrin artış düzeyinin prostat hacmini predikte edebileceği bildirilmiştir (5). Genetik bakımdan spontan olarak hipertansif özelliği olan ratlarda, aşırı nöroendokrin aktivitenin spontan BPH oluşumuna yol açtığı ve hiperplaziyle birlikte kronik inflamasyonun oluştuğu bildirilmiştir (14).

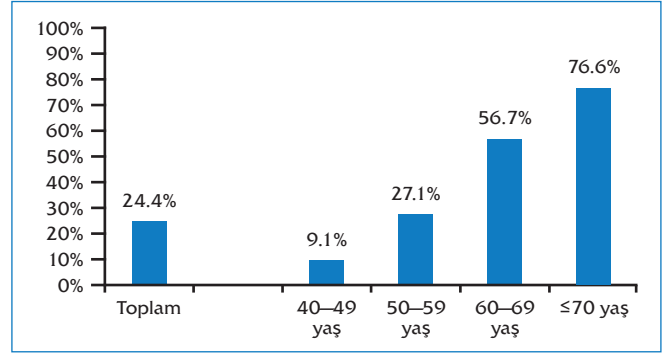
#### 4- Pelvik iskemi/pelvik organ disfonksiyonu

Ateroskleroz ve pelvik iskeminin kavernoza dokuda oluşturduğu fibrotik değişiklikler, bugüne kadar birçok çalışmanın konusu olmuştur. Diyabet, koroner arter hastalığı gibi vasküler risk faktörlerinin varlığında kavernoza yapıların kan akımında erken dönemde değişiklikler izlendiği, azalmış kan akımının fibrozis ve ED ile ilişkili olduğu bilinmektedir (15,16). ED'nin bu hastalarda ciddi sistemik vasküler hastalıklar oluşmadan iskemiye öngörebileceği ve aslında buz dağının görünen kısmı olabileceği ileri sürülmüştür (17). Pelvik iskeminin kavernoza doku haricinde, prostat ve mesane detrusör kasında da fibrozis oluşturduğu ve organ disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Tavşanlarla yapılan deneysel çalışmalarda aterosklerozun indüklediği pelvik iskemiden 16 hafta sonra detrusör düz kasında hacimsel azalma, mesane kompliyansında düşüş ve TGFβ1 ekspresyonunda artış izlenmiştir (18).

Kronik pelvik iskemi prostat ve kavernoza dokuda da detrusör kasında oluşan değişikliklere benzer etkiler oluşturmaktadır. İliyak arter balon injurisi oluşturulan tavşanlarda iskemi sonrası prostat kapsülünde incelleme, glandüller yapılarında atrofi, stromal yapılar ve düz kaslarda fibrotik değişiklikler kaydedilmiş, düz kas tonusunda artış bildirilmiştir (19,20) Eretil dokuda pelvik iskeminin nNOS/eNOS aktivitesini azalttığı, iNOS aktivitesini arttırdığı ve kavernoza yapılarında fibrozis oluşturduğu gösterilmiştir (21).

#### AÜSS ve cinsel fonksiyon bozukluğu epidemiyolojisi

Yaşlanan erkekte AÜSS ve ED epidemiyolojik ilişkisi, bugüne kadar birçok çalışmada kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. İlerleyen yaş her iki patolojik durum için en önemli risk faktörüdür. Ayrıca diyabet, obezite, sigara/tütün bağımlılığı, hipertansiyon vb risk faktörleri ortak etiyolojide rol oynar. AÜSS'nin kendisi de ED için bağımsız risk



**Şekil 2.** Yaş aralıklarına göre Türkiye'de erkek pelvik disfonksiyonu prevalansı. Kendirci ve ark. çalışmalarından alıntılanmıştır (26).

faktörü olarak kabul edilmektedir (22).

Çok uluslu yaşlanan erkek takip çalışması (MSAM-7), batı toplumu genel popülasyonunda AÜSS-ED epidemiyolojik ilişkisini çok yönlü olarak ortaya koyan en önemli çalışmalar arasında gösterilmektedir (23). Yedi ülkeden 14.254 erkeğin dahil edildiği çalışmada; yaşlanan erkeğin, bilinenin aksine seksüel olarak aktif olduğu (50-59 yaş %92, 60-69 yaş %83, 70-79 yaş %65), öte yandan AÜSS şiddetinin yaştan bağımsız olarak cinsel aktivite oranını azalttığı bildirilmiştir. ED-AÜSS birlikteliği sırasıyla 50, 60 ve 70'li yaşlarda %54, %84, %91 olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın çarpıcı bir diğer sonucu ejakülasyon bozukluklarının (EjD) yaştan bağımsız, ancak AÜSS şiddetiyle doğru orantılı olarak kötüleştiğinin anlaşılmasıdır. Aynı çalışmanın Asya ayağında beş farklı ülkeden 1.155 erkek değerlendirmeye alınmış ve aynı yaş aralıklarında benzer oranlar bildirilmiştir (24).

Almanya'da yapılan Cologne çalışmasında; ED'li olgularda AÜSS, diyabet, hipertansiyon, pelvik cerrahi vb. risk faktörleri değerlendirilmiş, AÜSS, ED'li olgularda %72, ED olmayan grupta %37 oranında saptanarak tüm risk faktörleri içinde ED ile en fazla birliktelik gösteren risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25).

Ülkemizde konuyla ilgili en geniş kapsamlı prevalans çalışması Türk Androloji Derneği Erkek Cinsel Sağlığı Çalışma Grubu tarafından yapılmış, sonuçlar Erkek Pelvik Disfonksiyonu başlığı altında bildirilmiştir. On dokuz farklı şehirden 40 yaş üstü 2.730 erkeğin dahil edildiği çalışmada, Kendirci ve ark. tarafından uluslararası sorgulama formları ve ölçeklerle AÜSS, ED ve EjD değerlendirilmiş, erkek pelvik disfonksiyonu prevalansı %24.4 olarak tespit edilmiştir. Aylık ortalama seksüel aktivite sayısının yaş, AÜSS, ED ve EjD ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (26).

### AÜSS—ED ortak tedavisinde PDE-5 inhibitörleri

AÜSS'nin ED ile epidemiyolojik ilişkisi ve ortak patofizyolojisi, klinisyenleri terapötik ilişkiyi araştırmaya yöneltmiş, ED tedavisinde kullanılan preparatların AÜSS'de etkinliği ve kombinasyon tedavileri son 10 yılda birçok farklı araştırmanın konusu olmuştur.

Bir PDE-5i olan ve esas olarak ED tedavisinde kullanılan tadalafilin AÜSS tedavisi için FDA onayı almasıyla birlikte bu ilaçların monoterapi yada kombinasyon tedavilerindeki etkinliğine yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Avrupa kılavuzlarındaki son güncellemede (Mart 2015) tadalafil, ED'li olsun olmasın tüm hasta gruplarında AÜSS tedavisi için önerilmektedir. Her ne kadar kısa etkili PDE-5i (sildenafil, vardenafil) ile yapılan klinik çalışmalarda AÜSS üzerine olumlu etkiler bildirilse de, farmakokinetik kısıtlılıklar nedeniyle bu preparatlar klinik kullanımda yaygınlık kazanamamıştır.

#### Sildenafil

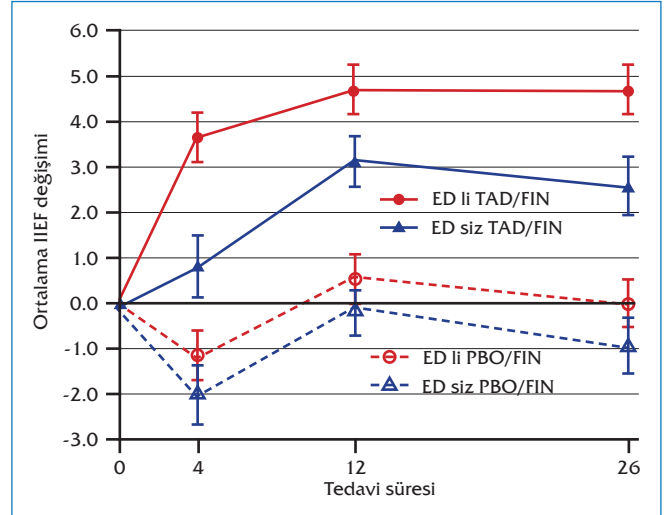
Literatürdeki ilk çalışmalar ED tedavisinde olduğu gibi, AÜSS tedavisinde de sildenafil sitrat ile yapılmıştır. 2002'de yaptıkları çalışmada Sairam ve ark. ED tedavisi için lüzum halinde (on-demand) sildenafil tedavisi verilen olguların 3 aylık IIEF ve IPSS sonuçlarını incelemiş, IPSS skorlarında ağır AÜSS'li olgularda orta, orta AÜSS'li olgularda hafif düzeye gerileme gözlemlemişlerdir. Çalışmanın ilgi çekici yanı, ereksiyonda düzelme izlenmeyen olgularda da IPSS skorunda düzelenin gösterilmesidir (27).

Plasebo kontrollü, çift kör dizayn edilmiş çalışmalarında McVary ve ark., IIEF skoru  $\leq 25$  IPSS skoru  $\geq 12$  olan 45 yaş ve üstü olgularda sildenafilin etkinliğini incelemiş, plaseboya kıyasla hem IIEF hem de IPSS skorlarında anlamlı düzelme gözlemişlerdir (28).

#### Vardenafil

AÜSS olgularında tek başına veya alfa blokör kombinasyonu ile vardenafil tedavisinin etkinliğini inceleyen ilk çalışmada Stief ve ark., Almanya'nın on altı farklı merkezinden olguların dahil edildiği randomize çift kör dizayn edilen araştırmalarında, günlük 10 mg vardenafil ile plasebonun IIEF, IPSS ve Qmax üzerine etkilerini incelemişlerdir. Sekiz haftalık tedavi sonrasında çalışmanın vardenafil kolunda IPSS'te 5.9 düzelme, plasebo kolunda 3,6 düzelme, IIEF ve yaşam kalitesi ölçeğinde istatistiksel anlamlı artış bildirilmiştir. Qmax düzeyinde anlamlı düzelme kaydedilmemiştir (29).

Alfa blokör tedaviye vardenafil eklenmesinin etkinliğini



**Şekil 3.** Finasterid tedavisi verilen, ED olan ve olmayan olgularda tadalafil kombinasyonunun plaseboyla karşılaştırılması. Glin ve ark. 2015'ten uyarlanmıştır (36).

inceleyen bir diğer çalışmada tamsulosin 0.4 mg tedavisine vardenafil 10 mg/plasebo eklenmiş ve sonuçları karşılaştırılmıştır. On iki haftanın sonunda kombinasyon verilen olgularda IPSS'te 3.11, IIEF skorunda 2.61 düzelme, Qmax ve Qave. değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış izlenmiştir (30).

#### Udenafil

Literatürde AÜSS olgularında udenafil kullanımıyla ilgili çalışmalar sınırlıdır ve hâlihazırda randomize kontrollü çalışma bildirilmemiştir. PDE-5'i'leri arasında en sık udenafilin reçete edildiği Güney Kore'de yapılan açık uçlu klinik çalışmada, herhangi bir alfa blokör kullanan 120 olguya haftada en az bir kez 100 mg udenafil tedavisi verilmiş, 8 haftanın sonunda sonuçlar değerlendirilmiştir. Kan basıncı, kalp hızı gibi kardiyak parametrelerde önemli bir yan etki izlenmeyen olgularda başlangıç değerlerine göre IPSS skorunda 2.8, IIEF skorunda 6.37 düzelme bildirilmiştir (31).

#### Tadalafil

PDE-5'i'lerinin AÜSS olgularındaki etkinliğine yönelik çalışmalarda en kapsamlı incelenen molekül tadalafildir. Uzun etki süresi, yüksek biyoyararlanım ve ED tedavisinde yaygın olarak güvenle kullanılmasıyla oluşan klinik tecrübe, bu durumun sebepleri arasında sayılabilir.

AÜSS'de tadalafilin etkinliğine yönelik çok merkezli çift kör plasebo kontrollü ilk çalışma 2007'de yayınlanmıştır. 281 olgunun dâhil edildiği çalışmada, 45 yaş ve üstü AÜSS ve ED'si bulunan olgularda ilk 6 hafta boyunca 5 mg tadalafil verilmiş, sonraki 6 hafta boyunca doz 20 mg'a



yükseltilmiştir. On ikinci hafta daha belirgin olmak üzere hem 6. hem de 12. haftada IPSS skorlarında anlamlı düzelme izlenmiştir (32).

Tadalafilin AÜSS tedavisindeki en düşük etkin dozunun araştırıldığı plasebo kontrollü ilk çalışmada 1.058 olguya 12 hafta boyunca 2.5 mg, 5 mg, 10 mg ve 20 mg tadalafil verilerek sonuçları değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi skorunun tüm gruplarda arttığı, IPSS skorlarındaki düzelmenin 5 mg ve üzeri dozlarda anlamlı düzeyde olduğu, idrar akım parametrelerinde ise anlamlı değişiklik izlenmediği bildirilmiştir (33).

Literatürde tadalafilin Qmax değerlerinde en az tamsulosin kadar düzelme sağladığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur. AÜSS+ED'li olgularda 5 mg tadalafil, 0.4 mg tamsulosin ve plasebonun karşılaştırıldığı, 12 haftalık uluslararası bir çalışmada, tadalafil ve tamsulosin tedavi gruplarında 1. haftadan itibaren IPSS, IIEF yaşam kalitesi ve tedaviden tatmin parametrelerinde anlamlı düzelme kaydedilmiş, tadalafil grubunda izlenen Qmax artışının, tamsulosin grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Tadalafil grubunda 2.4 ml/s; p=0.009, tamsulosin grubunda 2.2 ml/s; p=0.014) (34).

AÜSS'de tadalafil kullanımını inceleyen araştırmaların karşılaştırıldığı bir meta-analiz 2012'de yayınlanmış olup, farklı dozlarda tadalafil ve plasebo verilen olgular BPH ve BPH+ED alt gruplarına ayrılarak değerlendirilmiştir. Plaseboyla karşılaştırıldığında IIEF ve IPSS skorlarında tüm çalışmalarda ve alt gruplarda anlamlı düzelme bildirilmiştir. 5 mg tadalafilin etkinliğinin ele alındığı 4 çalışmada Qmax artışının da anlamlı düzeyde olduğu görülmüş, AÜSS tedavisinde tadalafilin optimum dozunun 5 mg olabileceği sonucuna varılmıştır (35).

5-ARİ tedavisinin erektil fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri son yıllarda daha çok sorgulanmaktadır. AÜSS+ED olgularında 5-ARİ tedavisine PDE-5i eklenmesinin 26 haftalık sonuçlarının değerlendirildiği güncel bir çalışmada 5 mg tadalafil +0.5 mg finasterid kombinasyonu plasebo+finasterid kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. ED olan ve olmayan AÜSS olgularının tamamında IIEF skorlarında artış izlenmiştir. Seksüel yan etki oranı düşük, iyi to-

lere edilen kombinasyon tedavisinin AÜSS'yle birlikte ED tariflemeyen hastalarda da erektil fonksiyonlarda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (36).

Tüm PDE-5i'lerinin tek başlarına yada alfa blokör kombinasyonu ile etkinliğini değerlendiren çalışmaların incelendiği önemli bir meta-analiz 2012'de yayınlanmıştır. PD-5i/plasebo karşılaştırmasının yapıldığı 7, kombinasyon/plasebo karşılaştırmasının yapıldığı 5 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği meta-analizde, PDE-5i'leri, plaseboya kıyasla IPSS'te 2.8, IIEF skorlarında 5.5 puanlık düzelme sağlarken Qmax üzerine anlamlı etkinlik izlenmemiştir. Kombinasyonların plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmalarda ise IPSS'te 1.8, IIEF skorlarında 3.6 puanlık düzelme izlenmiş, Qmax oranında anlamlı artış (+1.5) bildirilmiştir (37).

PDE-5i, AÜSS tedavisinde ED varlığına bakılmaksızın, tek başlarına yada diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılması önerilen, güvenlik ve etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır. Özellikle prostatik büyümenin nispeten daha sınırlı olduğu, genç, vücut kitle indeksi normal olgularda ilaç etkinliğinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (35). Tadalafil 5 mg, Amerika ve Avrupa sağlık örgütlerinin (FDA, EMA) ardından ülkemizde AÜSS tedavisi için ruhsatlandırılmış olup önümüzdeki yıllarda alfa blokör tedavilerinin yanı sıra PDE-5i-5-ARİ kombinasyonlarının, üçlü kombinasyonların, daha fazla çalışmaya konu olacağı öngörülmektedir.

## Sonuç

Son 10 yılda biriken patolojik ve epidemiyolojik verilerle, AÜSS ve cinsel fonksiyon bozuklukları arasında çok daha yakın ve tümleşik bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Her iki patoloji de aynı yaş grubunu etkilemekte, benzer risk faktörleri taşımaktadır. Patofizyolojik ve epidemiyolojik benzerlik, klinik bağlantı sorusunu gündeme getirmiş, her iki patolojinin tedavisinde kullanılan ilaçların kombinasyon uygulamalarında etkinlikleri araştırılmıştır. Bugün global perspektif, AÜSS, ED ve EjD'nin erkek pelvik disfonksiyonu başlığı altında tek bir klinik tablo olarak değerlendirilmesi yönündedir. AÜSS'yle birlikte cinsel disfonksiyonların eşzamanlı tedavisinin de, hastaların yaşam kalitesine daha fazla katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Köhler TS, McVary KT. 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.
2. Hurt KJ et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-

oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Mar 19;99(6):4061-6.

3. Klotz T, et al: Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the hu-

- man prostate by nitric oxide. *The prostate* 1997;33:1-8.
4. Podlasek CA, et al. Morphological changes and altered NOS isoform distribution in the BB/WOR diabetic rat prostate. *J Urol.* 2003;169:396 abstract 1108.
  5. Mc Vary et al. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep.* 2004;5(4):251-257.
  6. Fukata Y, et al. Rho-rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of nonmuscle cells. *Trends Pharmacol Sci:*2001;22:32-39.
  7. Chang S, et al. Increased corpus cavernosum smooth muscle tone associated with partial bladder outlet obstruction is mediated via rho-kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289:R1124-R1130.
  8. Rajasekaran M, et al. Rho-kinase inhibition improves erectile functions in aging male Brown-Norway rat. *J Androl.* 2005; 26(2):182-8.
  9. Chang S, et al. Enhanced force generation by corpus cavernosum smooth muscle in rabbits with partial bladder outlet obstruction. *J Urol* 2002; 167:2636-2644.
  10. Lin WY, et al. Changes in the smooth muscle of the corpora cavernosum related to reversal of partial bladder outlet obstruction in rabbits. *J Androl.* 2008 Mar-Apr;29(2):164-71.
  11. Demir O, Murat N, Aslan G, Gidener S, Esen AA. Effect of doxazosin with and without rho-kinase inhibitor on human corpus cavernosum smooth muscle in the presence of bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2345-9.
  12. Christ GJ, et al. Age-dependent alterations in the efficacy of phenylephrine-induced contractions in vascular smooth muscle isolated from the corpus cavernosum of impotent men. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:909-13.
  13. Mc Vary KT et al. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994;51:99- 107.
  14. Golomb E, et al. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats. *J Androl.* 2000 Jan-Feb;21(1):58-64
  15. Kendirci M, et al. The Effect of Vascular Risk Factors on Penile Vascular Status in Men With Erectile Dysfunction *J Urol* 2007;178:2516-20.
  16. Maas R, et al. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vas. Med.* 2002;7:213-225.
  17. Montorsi P, et al. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur Urol.* 2003 Sep;44(3):352-4
  18. Azadzi KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ. Atherosclerosis- induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and noncompliance in the rabbit. *J Urol* 1999; 161:1626-1635.
  19. Orabi H. Association of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: pathophysiological aspects and implications for clinical management. *Int J Impot Res.* 2011;23:99-108.
  20. Azadzi KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol* 2003; 170:659-663.
  21. Azadzi KM et al. Effect of chronic ischemia on constitutive and inducible nitric oxide synthase expression in erectile tissue. *J Androl.* 2004 May-Jun;25(3):382-8.
  22. Rosen RC. Update on the relationship between sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2006 Jan;16(1):11-9
  23. Rosen R, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6):637-49
  24. Li M.K, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries. *BJU Int* 2005; 96:1339-54.
  25. Braun M, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey. *Int J Impot Res.* 2000 Dec;12(6):305-11.
  26. Kendirci M, Asci R, Yaman O, Cayan S, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kadioglu A. Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. *Andrology.* 2014 Mar;2(2):219-24.
  27. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002;90(9):836-9.
  28. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol.* 2007;177:1071-1077
  29. Stief CG., Porst H, et al. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2008 Jun;53(6):1236-44.
  30. Gacci M et al. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med.* 2012 Jun;9(6):1624-33.
  31. Chung BH et al. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an  $\alpha$ -blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS. *Int J Impot Res.* 2009 Mar-Apr;21(2):122-8.
  32. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177(4):1401-7.
  33. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180:1228-34
  34. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):917-25.
  35. Dong Y, et al. Efficacy and safety of tadalafil monotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *Urol Int* 2013;91:10-18.
  36. Glina S, Roehrborn CG, Esen A, 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.
  37. Gacci M, Giovanni C, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):994-1003.