

# Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon birlikteliği: Artan otonom aktivite

Yrd. Doç. Dr. Murat Tolga Gülpınar, Yrd. Doç. Dr. Alpaslan Akbaş, Yrd. Doç. Dr. Eyüp Burak Sancak, Doç. Dr. Berkan Reşorlu  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

## Giriş

Son on yıl içerisinde erektil fonksiyon ve disfonksiyon konusunda bilgilerimiz artmış olsa bile, bu mekanizmanın patofizyolojisi konusunda netleştirilmesi gereken birçok detay vardır. Bu önemli detaylardan bir tanesi de benign prostat hiperplazisinden (BPH) kaynaklanan alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile erektil disfonksiyon (ED) arasındaki ilişkidir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile AÜSS/ED arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konulmuş olsa da, sebep-sonuç ilişkisi ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

Etiyopatogenezinde birçok ortak risk faktörünü barındıran bu iki patolojik durumun yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (1–5). Hatta geçmiş yıllarda bu ikili arasındaki ilişkinin sadece ilerleyen yaş ile sınırlı olduğu düşünülmüştür. Ancak günümüzdeki bilgi ve bulgular bu ilişkinin çok daha kompleks bir yapıya sahip olduğuna işaret etmektedir (1). Yaş dışında hipertansiyon, diyabet, sigara içimi ve obezite gibi birçok ortak risk faktörünü içermektedirler. Ayrıca AÜSS kendisi de ED için bağımsız bir risk faktördür (6). Ortak risk faktörleri barındıran ve yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkileri olan bu iki durum arasındaki ilişkiyi anlamaya ve ortak patofizyolojik mekanizmaları açıklamaya yönelik güncel çalışmalar devam etmekte bu sayede yeni ve güçlü kanıtlara ulaşılmaktadır.

## Patofizyoloji

AÜSS ve ED arasındaki ilişki henüz net olarak anlaşılmassa da bu ilişkiyi açıklamak üzere 4 patofizyolojik mekanizma kabul görmektedir.

Bu teoriler;

1. NOS/NO teorisi
2. Rhokinaz yolağı
3. Pelvik ateroskleroz
4. Artan otonom aktivite, başlıklarından oluşmaktadır.

Bu derlemenin konusunu artmış otonom aktivite oluşturduğu için diğer mekanizmalara değinmeden doğrudan artan otonom aktivitenin AÜSS/ED birlikteliğindeki rolü üzerinde durulacaktır.

## Artan otonom aktivite

Düz kas kasılması ve vasküler tonusu düzenlemede rolü bulunan  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptörlerin çeşitli alt tiplerinin alt üriner sistem ve genital organlarda da varlığı gösterilmiştir (7).  $\alpha$ 1A ve  $\alpha$ 1D reseptörlerinin prostat stroma dokusunda, üretrada ve mesane boynu detrusör liflerinde;  $\alpha$ 1A ve  $\alpha$ 1B reseptörlerinin ise vasküler düz kaslarda bulunduğu bilinmektedir (6). Korpus kavernozumlarında da adrenerjik reseptörler bulunmaktadır ve bu reseptörlerin baskılanması düz kas relaksasyonuna ve vasküler tonüsün azalmasına yol açarak ereksiyonu sağlamaktadır. Görüldüğü üzere bu reseptörler penis ereksiyonda hayati öneme sahiptir, çünkü ereksiyon tamamen korpus kavernozum düz kasları ve vasküler sistemdeki kasılma ve gevşeme arasındaki dengeye bağlı olarak meydana gelmektedir. Bu reseptörleri uyaran temel mediatör noradrenalin olup korpus kavernozumdaki düz kaslarda ve vasküler yapılarda kontraksiyona yol açmaktadır.

Yaşlanma ile birlikte düz kas relaksasyonunu sağlayan nitrinerjik ve enkefalinerejik sinirlerde azalma,  $\alpha$ -adrenerjik sistemde ise up-regülasyon olduğu bilinmektedir. Artan otonom aktivite teorisinin temelinde de yaşlanma ile birlikte artmış olan  $\alpha$ 1-adrenerjik aktivitenin, hem kavernoöz dokularda düz kas tonusunu arttırarak erektil disfonksiyona yola açtığına, hem de mesane boynu ve prostat stromal hücrelerinde düz kas tonusunu arttırarak AÜSS oluşumuna yol açtığına inanılmaktadır. Bu teoriyi ortaya koyan ve buna destek çıkan birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. McVary ve arkadaşlarının, otonom sinir sisteminin prostat gelişimi üzerindeki etkisini ve kontrolünü araştırdıkları çalışmalarında; otonom sinir sisteminin prostat büyümesini uyardığını, sempatektomi ve parasempatektomi yapılan

ratlarda prostat bezinde küçülme izlendiğini rapor etmeleri bu konuda bir milat olmuştur (8). Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda ise sempatik aktivite artışına bağlı hipertansiyon gelişen ratlarda aynı zamanda mesane, üretra ve prostat dokularında da sempatik aktivite artışının meydana geldiğinin gösterilmesi, otonom aktivitenin bu organlardaki varlığını ve rolünü kanıtlar niteliktedir (9-12). Yine parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu yapılan ratlarda mesanede alfa reseptör dağılımında değişikliklerin olmasının yanısıra, spontan kavernoza kontraksiyonlarında geliştiği gösterilmiştir (13). Bir başka çalışmada ise, mesane boynunda obstrüksiyona sekonder olarak, kavernoza düz kas demetlerinin kasılma hızını arttıran ağır myozin zinciri SM-B'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (14).

Bu deneysel çalışmalar daha sonra BPH ile artmış otonom aktiviteyi ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmalarla da desteklenmiştir (15). Özellikle son onbeş yıl içerisinde yapılan geniş serili epidemiyolojik çalışmalarda AÜSS ile seksüel disfonksiyon arasındaki ilişkiyi gösteren güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Yaş, diyabet ve hipertansiyon gibi çeşitli komorbiditeler ve kişinin yaşam tarzı göz önüne alınarak yapılan analizlerde AÜSS'nin ED için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (16-19). Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaşlanan erkekler üzerinde yapılmış en geniş serili çalışmalardan birisi olan "The Multinational Survey of the Aging Male" (MSAM-7) çalışmasında 12815 erkek değerlendirilerek; yaş, AÜSS, eşlik eden komorbiditeler ve erkek seksüel disfonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, erkeklerde yaşam tarzı ve çeşitli komorbiditelerden bağımsız olarak, ileri yaş, AÜSS ve erektil disfonksiyon arasında kuvvetli bir birliktelik olduğu görülmüştür (19). Yine AÜSS olan hastalar hafif, orta ve ağır dereceli olarak sınıflandırıldığında cinsel işlev bozuklu-

ğu sıklığı sırası ile %43, %66, %83 olarak bildirilmiştir.

Artan otonom aktivitenin disfonksiyonel işeme ile ilişkilendirildiği çalışmalarda otonomal aktivitenin BPH ve ona bağlı semptomlarla ilişkili olduğu tezini güçlendirir niteliktedir (20). Altmış yaşın üzerindeki hastaların korpus kavernozaularından alınan örneklerde fenilefrin olan kontraktıl yanıtın daha fazla olduğunun gösterilmesi, yaşın adrenerjik duyarlılık artışındaki rolünü vurgular niteliktedir (21). Yine başka bir çalışmada ise ileri yaş ED hastalarının serum epinefrin seviyelerinde genç yaş gruba göre yüksek olduğu gösterilmiştir (22). McVary ve arkadaşları ise MTOPS çalışmasının bir parçası olarak yaptıkları çalışmalarda otonom aktiviteyi değerlendirmek için Tilt-table testi kullanmışlar ve artmış sempatik tonus ile AÜSS arasında anlamlı derecede ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (20). Bu bulgular ışığında günümüzde, otonom sinir sisteminin artan aktivitesinin işeme semptomları ve ED üzerinde önemli bir rolü olduğu teorisi kabul görmüştür.

Ancak Umul ve arkadaşlarının yakın zaman önce rapor ettikleri çalışmalarında artan otonom aktivitenin AÜSS/ED ilişkisindeki yerini yeniden sorgulamamıza yol açmıştır (23). BPH'ya bağlı AÜSS saptanan ve ED'nu olan hastalarda alfa bloker tedavisi öncesi ve sonrası periferik ve santral otonom aktivitenin elektromyografi ve elektrokardiografi kullanılarak ölçüldüğü çalışmada, tedavi sonrası otonom aktivitede anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar, AÜSS ve ED arasındaki patofizyolojik mekanizmayı açıklamak için artan otonomik aktiviteden ziyade pelvik ateroskleroz, endotelial azalmış NOS/NO düzeyi veya artmış Rhokinaz aktivasyonu gibi diğer hipotezlerin daha önemli olabileceğini bildirmişlerdir. Umul ve arkadaşlarının çalışması AÜSS-ED ilişkisinin patofizyolojik mekanizmasının açıklanabilmesi için daha çok prospektif randomize çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir.

### Kaynaklar

1. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: Epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006;97:23-28.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
3. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, et al. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990;17:241-6.
4. Guest JF, Das Gupta R. Health-related quality of life in a UK-based population of men with erectile dysfunction. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:109-17.
5. Orabi H, Albersen M, Lue TF. Association of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: pathophysiological aspects and implications for clinical management. *Int J Impot Res* 2011;23:99-108.
6. Şen V, Demir O, Esen AA. Benign prostat hiperplazisi ve erektil disfonksiyon bilikteliliği, benign prostat hiperplazisinde güncel tedavi yaklaşımları: PDE-5 inhibitörleri. *Üroonkoloji Bülteni* 2001;4:62-4.
7. Yassin A, Saad F, Hoesl CE, et al. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS—implications for clinical practice. *Andrologia* 2006;38:1-12.
8. McVary KT, Razzaq A, Lee C, et al. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod* 1994;51:99-107.
9. Tong YC, Hung YC, Lin SN, et al. The norepinephrine tissue concentration and neuropeptide Y immunoreactivity in genitourinary organs of the spontaneously hypertensive rat. *J Auton Nerv Syst* 1996;56:215-8.
10. Hale TM, Okabe H, Bushfield TL, et al. Recovery of erectile function after brief aggressive antihypertensive therapy. *J Urol* 2002;168:348-54.

11. RahmanNU, Phonsombat S,BochinskiD, et al. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: the hyperlipidaemic rat. *BJU Int* 2007;100:658-63.
12. Vikram A, Jena GB, Ramarao P. Increased cell proliferation and contractility of prostate in insulin resistant rats: linking hyperinsulinemia with benign prostate hyperplasia. *Prostate* 2010;70:79-89.
13. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, 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;289:1124-30.
14. Mannikarottu AS, Hypolite JA, Zderic SA, et al. Regional alterations in the expression of smooth muscle myosin isoforms in response to partial bladder outlet obstruction. *Urol* 2005;173:302-8.
15. Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, et al. The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:78-90.
16. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
17. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000;12:305-11.
18. Braun MH, Sommer F, Haupt G, et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical 'Aging Male' symptoms? Results of the 'Cologne Male Survey'. *Eur Urol* 2003;44:588-94.
19. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637-49.
20. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, et al. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174:1327-33.
21. Christ GJ, Stone B, Melman A. 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.
22. Trussell JC, Kunselman AR, Legro RS. Epinephrine is associated with both erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Fertil Steril* 2010;93:837-42.
23. Umul M, Altay AB, Bademkiran F, et al. The relationship between lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: the role of autonomic hyperactivity. *Turk J Med Sci* 2014;44:681-6.