

# Kronik böbrek yetmezliği, diyaliz ve böbrek naklinin cinsel ve üreme işlevleri üzerindeki etkileri

Ferhat Ateş (\*)

## ÖZET

Kronik böbrek yetmezliğinde cinsel işlev bozukluğunun ortaya çıkmasında üremik ortam önemli rol oynar. Üremik erkeklerde yüksek FSH, LH ve düşük testosteron seviyeleri bildirilmektedir ve başarılı böbrek nakli sonrası testosteron seviyesinin normal sınırlara geldiği anlaşılmıştır. Hemodiyaliz hastalarının yaklaşık yarısında, spermatogenik anormallikler ve testosteron biyosentezinde eksiklikle ilişkili libido ve potens kaybı meydana gelir. Üremik erkeklerde hemodiyalizin devamı boyunca sürekli olarak görülen cinsel işlev bozukluklarından libido ve potensin böbrek nakli sonrası geriye döndüğü ortaya konmuştur. Bu derlemede kronik böbrek yetmezliği hastalarında üreme işlevi yetersizliğinin patofizyolojisi öncelikle incelenmiş, sonra erektil işlev bozukluğu ve tedavisi tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek nakli, cinsel işlev, kronik böbrek yetmezliği, spermatogenez

## SUMMARY

### The effects of chronic renal failure, dialysis and kidney transplantation on sexual and reproductive functions

The uremic milieu plays an important role in the development of sexual dysfunction in chronic renal failure. High FSH and LH and low testosterone levels are reported in uremic men and testosterone level returns to normal after a successful kidney transplantation. Spermatogenic abnormalities and loss of libido and potency associated with a defect in testosterone biosynthesis have been reported in about half of hemodialysis patients. It is well established that libido and potency, which are of disorders of sexual dysfunction persisting during hemodialysis in men with uremia resolve after renal transplantation. In this article pathophysiology of sexual dysfunction is firstly reviewed, and later erectile dysfunction and its treatment are discussed.

**Key words:** Kidney transplantation, sexual function, chronic renal failure, spermatogenesis

## Giriş

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tedavisinde asıl amaç hastaların yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Cinsel ve üreme işlevleriyle ilgili sorunların düzeltilmesi yaşam kalitesini etkileyen en önemli konudur. Ekstrahipotalamik, hipotalamik ve hipofiziyal aks anormallikleri sistemik hastalıklarda sık rastlanan durumlardır. Hemodiyaliz hastalarının yaklaşık yarısında, spermatogenik anormallikler ve testosteron biyosentezinde eksiklikle ilişkili libido ve potens kaybı meydana gelir. Üremik erkeklerde hemodiyalizin devamı boyunca sürekli olarak görülen cinsel işlev bozukluklarından libido ve potensin böbrek nakli sonrası geriye döndüğü ortaya çıkmıştır (1,2).

Hormonal dengesizliğin mekanizması ve üreminin empotans patogenezindeki rolü açıkça anlaşılamamıştır. Bu hormonların serum seviyeleri ile empotansın korelasyonuna ilişkin girişimler başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Empotansın patogenezinin karmaşık olmasından dolayı bu durum sürpriz olarak kabul edilemez. Üremik erkeklerde yüksek FSH, LH ve düşük testosteron seviyeleri bildirilmektedir ve başarılı böbrek nakli sonrası testosteron seviyesinin normal sınırlara geldiği anlaşılmıştır. Kronik böbrek yetmezlikli birçok erkek hastada empotans, libido kaybı ve infertilite sıklıkla görülen problemlerdir. Bu problemler düzenli diyalizle nadiren normalleşir ve sıklıkla da yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar (3-5).

Fonksiyone nakil böbreğin cinsel aktivitenin düzelmesinde daha fazla rol oynaması olasıdır, ancak üreme işlevinin bazı özellikleri hala yetersiz kalabilir. KBY'de cinsel işlev bozukluğunun ortaya çıkmasında üremik ortam önemli rol oynar. Psikolojik ve fiziki stresler KBY olgularında sıklıkla mevcuttur ve cinsel işlevin bozulmasına katkı sağlar (5,6). Bu derlemede KBY hastalarında üreme işlevindeki yetersizliğin patofizyolojisi öncelikle incelenmiş, ardından erektil işlev bozukluğu ve tedavisi tartışılmıştır.

\*GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi

**Aynı basım isteği:** Dr. Ferhat Ateş, GATF Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi, Üsküdar-34668, İstanbul

**E-mail:** drferhatates@yahoo.com

**Makalenin geliş tarihi:** 11.09.2008 • **Kabul tarihi:** 27.11.2008

## **Kronik böbrek yetmezliğinde üreme işlevindeki yetersizliğin patofizyolojisi**

KBY, spermatogenezin bozulması ve testiküler hasarla birliktedir (5-7). Semen analizinde tipik olarak ejakülat hacminde azalma, oligospermi veya azospermi ve hareketli sperm oranında azalma görülür. Testis histolojisi matür spermatosit sayısında azalmadan germinal epitelin tamamen yokluğuna kadar değişik derecelerde bozulmuş spermatogenez gösterir (8).

Üremide testis hasarından sorumlu faktörler tam olarak anlaşılmış değildir. Üremi gonadal steroidogenezisi de etkiler. Serum total ve serbest testosteron seviyeleri tipik olarak azalır, bağlama kapasitesi ve seks hormon bağlayıcı globulin konsantrasyonu normal kalır (7).

Serum LH konsantrasyonu üremik hastalarda artmıştır, bu da testosteron geri beslemesinin azalmasından kaynaklanır. FSH sekresyonu çok değişken derecelerde artmıştır. Artmış FSH seviyesi muhtemelen testosteron ve Sertoli hücresinin ürünü olan inhibinin azalmasından kaynaklanır. Plazma FSH konsantrasyonu seminifer tübül hasarının en fazla olduğu ve muhtemelen inhibin seviyesinin en düşük olduğu üremik hastalarda en yüksek seviyelerde olma eğilimindedir. Artmış FSH seviyelerinin spermatogenik işlevin böbrek nakli sonrası düzelmesi konusunda kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (5).

Serum prolaktininin bazal seviyesi üremik hastaların çoğunda artar ve tiotropin serbestleştirici hormona yanıt azalmış veya gecikmiştir (9). Kronik böbrek yetmezliğinde hiperprolaktineminin mekanizması çok iyi tanımlanmamıştır. Prolaktinin otonom üretiminin artması hiperprolaktineminin asıl mekanizmasıdır. Fakat azalmış metabolik klirens oranı da rol oynuyor olabilir. Üremik hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında serum testosteron, FSH, LH ve prolaktin seviyelerindeki dengesizlikler bildirilmiştir (1). Diyaliz süresince serum testosteron seviyesi düşük kalmaktadır. Leydig hücre işlevinde bozulma (5,10), LH serbestleştirici hormonun (LHRH) regülasyonunda rol alan hipotalamus seviyesinde santral defekt veya bu etkilerin kombinasyonu düşük testosteron seviyesinden sorumlu tutulabilir (11,12). Düşük testosteron seviyeleri sıklıkla LH seviyesinde artışa neden olur.

Böbrek naklinden sonra bu hormon profili tersine dönmüş, testosteron artmış, LH azalmış ve normal sınırlara yaklaşmıştır. Olasılıkla hemodiyaliz ve böbrek nakli ile oluşan fark ilerlemiş üremide hipofizer Leydig hücre aksındaki işlev bozukluğunun düzelmesi ile mümkün olmaktadır.

Procci ve ark. serum FSH seviyesinin sıklıkla normal olduğunu bildirmişlerdir, fakat bazı hastalar hemodiyaliz süresince yüksek seviyelere sahip olabilirler (1). Üremik hastalarda prolaktin seviyeleri artar, sebebi muhtemelen sekresyonun artışı veya uzamış yarılanma ömrüdür (13). Bir çalışmada FSH ve prolaktin seviyeleri hemodiyaliz süresince normalden yüksek bulunmuştur, böbrek naklinden sonraki 6. ayda FSH ve prolaktin seviyesi anlamlı olarak düşmüştür (14).

## **Kronik böbrek yetmezliğinde erektil disfonksiyon**

Erektil Disfonksiyon (ED) doyurucu bir cinsel ilişkiye erişmek için gerekli ereksiyonu sağlamak ve sürdürmekte yetersizlik olarak tanımlanır (15,16). Genel popülasyonda görülme sıklığı 40-70 yaşları arasındaki erkeklerde yaklaşık %50 civarındadır (17,18). KBY hastaları arasında ED görülme sıklığı beklenenden daha yüksektir ve %40-75 arasındadır (19,20).

ED psikolojik, nörolojik, hormonal, arteriyel veya kavernoözal yetersizlik veya bu faktörlerin kombinasyonu sonucu olabilir (21). KBY'li hastalarda ED tek bir sebebe bağlanamaz, birçok organik ve psikolojik faktörlerle ilişkilidir. Organik faktörler arasında nöroendokrin bozukluk, üremi, vasküler yetmezlik, venöz yetersizlik ve birlikte olan kronik hastalıklardır (hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, anemi, v.b.) (22). Bunlardan bazıları hipotalamik-pitüiter-gonadal aksdaki nörohormonal kontrol sistemindeki anormallikler, sekonder hiperparatiroidizm ve penisin korporal düz kaslarının disfonksiyonudur. Penisin gevşetici uyarılara yanıtı ve/veya arteriyel beslenmesinde veya penisin venöz drenajında bozukluk olması da bunlar arasındadır (23).

Böbrek hastalığı başlamadan önce normal erektil işlev öyküsü olan hastalarda nöropati veya periferik vasküler hastalık gibi ikincil nedenler olabilir. Nörojenik mesane varlığı altta yatan bir nöropatiyi akla getirirken, periferik vasküler hastalık bulguları penisin kan akımının yetersiz kalmasına neden olur. Sekonder seks karakteristiklerinin eksikliği ile küçük ve yumuşak testislerin birlikte olması hipogonadizmi destekler. Beta blokerler ve trisiklik antidepressanlar gibi ilaç kullanımı ED sebebi olabilir.

Nöroendokrin bozukluklar sıklıkla böbrek nakli ile düzelir, fakat diyalizle düzelmez. Psikolojik faktörler renal yetmezlikli hastalarda ED sebebi olabilir. Diyaliz gören hastaların dörtte birinde herhangi bir zamanda depresyon varlığı gösterilmiştir (24).

Birçok komorbid durumların sonucu olarak renal yetmezlikli hastalar değişik ilaçlar kullanmak zorunda kalmaktadır, bunlar da hastaların ED'li olmasına zemin hazırlamaktadır. Başlangıç değerlendirmesinden sonra empotans kanıtı olmayan hastalar için

stres ve depresyon gibi psikolojik zorluklar akılda tutulmalıdır. Geniş bir üremik hasta grubunda yapılan nokturnal penil tümesans (NPT) testi (gece uykuda REM döneminde oluşan ereksiyonların sayısı ve şiddetini değerlendirir, ED'nin organik veya psikojenik olduğuna dair fikir verir) normal topluma göre oldukça düşük sonuçlar vermiştir (25).

### **Kronik böbrek yetmezliğinde ED tedavisi**

Cinsel işlev bozukluğu olan üremik hastalarda tedavinin ilk basamağı diyaliz dozunun artırılması, empotansa neden olabilecek ilaçların kullanımının kesilmesi, KBY'nin neden olduğu aneminin düzeltilmesidir. Örneğin rekombinan insan eritropoietini uygulaması hematokriti %33-36 seviyesine yükselterek cinsel işlev bozukluğunu düzeltebilir (26). KBY hastalarında eritropoietin tedavisi serum prolaktin seviyelerinin düşmesine neden olur ve cinsel işlev bozukluğunda düzelmeye görülür (27).

Bromokriptin ile hiperprolaktineminin düzeltilmesi cinsel işlevi düzeltir. Bromokriptinden daha az bulantıya neden olan kabergolin hiperprolaktineminin tedavisinde en az bromokriptin kadar etkilidir ve ilk tedavi olarak denenmelidir (28).

ED tedavisinde birçok farklı seçenek mevcuttur. Sildenafil sitrat, hipertansiyon, pelvik cerrahi geçirme öyküsü, diyabet ve iskemik kalp hastalığı gibi birlikte olan birçok tıbbi durumu içeren geniş spektrumlu etiyoloji içinde ED'li erkeklerin fayda gördüğü ilk oral tedavidir. Bu hastaların tümünde sildenafilin ereksiyonu sağlama ve sürdürmede plaseboya göre başarılı olduğu gösterilmiştir (29-31). ED'li böbrek nakli alıcılarında sildenafili inceleyen az sayıda çalışma vardır. Ancak diyaliz gören hastalarda ilk gözlemler, sayısı az olsa da hastaların %66-80'inin sildenafil tedavisinin ereksiyonlarını iyileştirdiğine inandıklarını göstermiştir (32,33). Hem diyaliz, hem de periton diyalizi gören hastalarda ED tedavisinde sildenafil etkin olarak, psikolojik, vasküler veya nörojenik nedenler için sıklıkla kullanılmıştır (34-37).

Üremik erkeklere testosteron verilmesi, serum testosteron seviyesini normale getirmesine karşın, libido veya potensin düzeltilmesini sağlamaz. Medikal tedaviye yanıt vermeyen üremik empotan erkeklerde vakum tümesans cihazları etkili olabilir. Çinko verilmesi de üremik erkeklerde kabul edilebilir tedavi seçeneğidir (8).

### **Böbrek nakilli olgularda üreme işlevi**

Ciddi böbrek hasarı olan hastalarda sağlığın, cinsel ve üreme işlevlerinin düzeltilmesine yönelik en etkin ve en iyi seçenek böbrek naklidir. Böbrek nakli hastalarının yarısında sperm sayısı ile ölçülen fertili-

te düzelir. Seks hormon seviyeleri normalleşme eğilimi gösterir (38). Bu tip hastalarda cinsel ve üreme işlevinde zorluğa neden olabilen faktörler uzamış periton diyalizi yapılması, nakil öncesi yüksek serum FSH seviyesi ve greftin işlevinin kötü olmasıdır. Böbrek nakli sonrası hastalarda semen kalitesinin üç ana parametrede (spermde sayı, morfoloji ve hareket) arttığı kesin olarak gösterilmiştir (39). Semen kalitesi üremik hastalarda azalır (7,40). Seminal değişkenler diyaliz süresince normalin altındadır ve başarılı böbrek nakli genel olarak kalitede bir artış sağlar (40,41). Bir çalışmada semen hacmi, morfoloji ve yoğunluk anlamlı olarak artmamıştır, fakat sperm hareketi artmıştır (14). Semen kalitesindeki düşüklüğün ana sebebinin ilerlemiş üremenin muhtemelen hormonal dengesizlik sonucu ve ciddi germ hücresi hasarının geriye dönüşsüz olarak meydana gelmesinden kaynaklanan spermatogenezi bozması olduğu ileri sürülmüştür. Hemodiyaliz hastalarındaki anormal testis işlevi libidonun azalması veya kaybolmasına yol açan yüksek östrojen seviyesi nedeniyle olabilir (42). Hemodiyaliz hastalarında anormal testis histolojisi bulunabilir. Hipospermatogenez, seminifer tübül hasarı, matürasyon duraksaması ve germinal aplazi bu hastalarda sık görülür (11,12,43,44). Prem ve ark.na göre hemodiyaliz süresince görülen ilerlemiş germ hücre yetersizliği böbrek naklinden sonra sıklıkla geri dönüşsüzken, orta dereceli germ hücre yetersizliği genellikle sağaltılabilmektedir (43).

Genel olarak, böbrek nakli uygulanan hastalarda sıklıkla kullanılan immünsüpresif ilaçlar hastaların spermatogenezi üzerinde ters etki göstermez veya teratojenik etkileri yoktur (45). Yine de immünsüpresif ilaçların yan etkilerini inceleyen birçok çalışma bunlardan bazılarının potansiyel gonadotoksik olduğunu desteklemektedir, çünkü bunlar testis işlevini etkilemekte ve fertilitiyi azaltmaktadır. Siklosporin A (CsA) en önemli tedavi ajanıdır ve böbrek nakli uygulanan hastalarda en çok kullanılan immünsüpresiftir (45,46). Bazı çalışmalar CsA'nın potansiyel gonadotoksik olduğunu bildirmiştir, insanlarda olduğu gibi deneysel modellerde de üreme kabiliyeti üzerinde yan etkileri görülmüştür. Sprague-Dawley tipi ratlarda Seethalakshmi ve ark. CsA uygulaması ile androjenlerin testis içindeki üretiminin ve spermatogenezin azaldığını, ancak bu azalmanın dışarıdan verilen gonadotropinlerle düzelebildiğini bildirmişlerdir (47). CsA'nın yan etkilerini kısa süreli CsA kullanılan köpeklerde (48) ve ratlarda (49) yapılan testis biyopsisi yoluyla da göstermek mümkün olmuş, spermatogenezde belirgin anormallikler izlenmiştir. CsA'nın testosteron biyosentezini Leydig hücreleri ve germinal hücreler üzerinde doğrudan yıkıcı etki ile azaltması

yanında, hipotalamik-pituiter-gonadal aksın doğru-  
dan yetersizliğine de yol açabileceği ileri sürülmüştür.

İnfertil böbrek nakli alıcılarında bilgisayar yardımı-  
lı sperm analizi ile sperm konsantrasyonu ve düz hatta  
ilerleme hızında her ikisinde birden CsA'nın kan dü-  
zeyi ile ters korelasyon saptanmıştır. Böbrek nakli alı-  
cılarında CsA'nın kan düzeyinin stabilizasyonu hedef  
tedavi dozunun düzenlenmesi ile sağlanarak fertilitate  
potansiyeli arttırılabilir. Böbrek nakli öncesi hemodi-  
yalizin süresi bu konuda önemlidir. Hemodiyalizde  
geçen süre ile hareketli spermatozoa oranı ve lateral  
baş hareketi amplitüdü ters orantılıdır (50).

Azathioprine (AZA) CsA ile kombine kullanılan  
diğer bir ilaçtır, genotoksik olarak kabul edilir (51).  
Ancak insanlarda AZA'nın reproduktif işleve etkisi ile  
ilgili çok az çalışma mevcuttur. Birçok çalışma göster-  
miştir ki, prednizon sperm hücre hasarına etki etmez  
(51). Kaczmarek ve ark sirolimus ile tedavi edilen kalp  
nakilli hastaları kalsinörin inhibitör temelli immün-  
süpresyon grubu ile kıyasladığında, oldukça düşük  
serbest testosteron ve oldukça anlamlı derecede yük-  
sek gonadotropin hormon, LH ve FSH seviyelerine sa-  
hip olarak bulmuşlardır (52). Böbrek nakli alıcılarının  
baba oldukları gebeliklerde yenidoğan malformasyo-  
nu insidansında artış saptanmamıştır (38,53).

### **Böbrek nakilli olgularda cinsel işlev**

Bütün böbrek nakilli olgular oldukça uzun zaman-  
larını diyalizde geçirirler ve sıklıkla hipertansiyon ve  
diyabet gibi komorbid durumları da vardır. Bu ne-  
denle başarılı böbrek nakli erektil işlevi düzeltse ve  
libidoyu normale döndürse de, birçok olguda değişik  
derecelerde cinsel işlev bozukluğu devam eder.

Üremik hastalarda diyaliz öncesi ve diyaliz sırasında  
var olan ED, böbrek nakli sonrası birçoğunda düzelir,  
ancak bir kısmında daha kötü etkilenebilir. Böbrek  
nakli alıcılarında erektil işlevi araştıran çalışmada 65  
hastadan 32'sinde (%49.2) erektil işlevde nakil öncesi-  
ne göre değişme olmamış, 12 hastada (%18.4) erek-  
til işlev geri kazanılmış ve 21 hastada (%32.3) böbrek  
nakli öncesi normal erektil işlev varken, sonrasında  
ED tanımlamışlardır (54). Malavaud ve ark.nın yap-  
tıkları çalışmada, 271 böbrek alıcısında IIEF kullana-  
rak erkek cinsel işlevi araştırılmış ve cinsel yönden  
aktif 212 hastanın %55.7'si ED'den yakınıyor bulun-  
muştur (55). Salvatierra ve ark. başarılı böbrek nakli  
geçiren hastaları incelemişler ve %75'inde potensin  
düzeldiğini bildirmişlerdir (56), ancak böbrek nakli  
sonrası empotansın 6 kat arttığını bildiren başka bir  
çalışma da vardır (57).

Diyabet, hipertansiyon, üremi, ateroskleroz ve hi-  
pogastrik arter oklüzyonunun hepsi de risk faktörü  
olarak tanımlanmış, ancak yalnızca 40 yaşın üzerinde

olmak bile potensi azaltmaktadır (57). Pach ve ark. bu  
hastalarda cinsel işleve etki eden bazı psikolojik fak-  
törleri incelemiş ve psikolojik faktörlerin rol oynadı-  
ğı sonucuna varmışlardır (58). Empotan hastalardaki  
cinsel işlev bu çalışmada böbrek nakli sonrası anlamlı  
olarak (14 empotan hastanın 8'i) düzelmiştir (14).

Böbrek nakli sonrası hastaların normal yaşam ka-  
litesine dönebilmeleri olasılığı son dekatta nakil iş-  
lemlerinin ve greft sağkalımının artmasıyla birlikte  
belirgin olarak artmıştır. Ancak hastaların partnerleri  
ile tam cinsel ilişki yaşamalarının sağlanması alanın-  
da anlamlı ilerleme kaydedilememiştir. Böbrek nakli  
sonrası ED birçok hasta için problem olmaya devam  
etmiştir.

Bir araştırmada KBY'li erkek hastalarda böbrek nak-  
linin cinsel işlevi düzeltip düzeltilmediği incelenmiş-  
tir. Yazarlar geriye dönük olarak böbrek nakli önce-  
si herhangi tip veya seviyede cinsel işlev bozukluğu  
olan ve böbrek nakli geçiren 121 hastayı incelemiş-  
lerdir. Cinsel işlevler erektil, ejakülativ ve orgazmik  
işlevi değerlendiren sorgulama formu ile değerlendiril-  
miştir. Nakil öncesi ve sonrası cinsel ilişki sıklığı  
kaydedilmiştir. Hasta özellikleri, laboratuvar verileri  
ve endokrinolojik profil incelenmiş, cinsel işlevi et-  
kileyen faktörler araştırılmıştır. Hormonal bozukluğu  
olan hastalarda böbrek nakli sonrası sonuçlar esasen  
normalleşmiştir. Ancak böbrek nakli sonrası yalnızca  
43 hastada (%35.5) genel cinsel işlevde düzelme  
olmuş, 34 olguda (%28.1) kötüye gidiş bildirilmiş-  
tir. Böbrek nakli sonrası cinsel ilişki sıklığı değişme-  
mişken, nakil öncesi ilişki bildirmeyen 20 hastadan  
15'inde, sonrasında ilişki başlamıştır. Bu 15 hastanın  
hepsi de 40 yaşından genç böbrek nakli alıcılarıdır.  
Cinsel işlev açısından değişkenler kıyaslandığında  
immünsüpresif tedavi tipi, böbrek nakli sonrası ge-  
çen süre ve serum hemoglobin A1c konsantrasyonu  
açısından anlamlı farklılıklar görülmüştür. Bu çalış-  
manın sonunda yazarların yorumu, böbrek nakli tüm  
hastalarda cinsel işlevi düzeltmezse de, hormonal  
profil genellikle normale döner ve böbrek naklinin  
genç yaşlarda yapılması daha çok tavsiye edilebilir  
şeklinde olmuştur (59).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da böbrek nakli  
sonrası hastalar tarafından bildirilen ED oranı %34.8  
ve objektif ölçütlerle saptanan ED oranı %47.8 olarak  
bulunmuştur. Nakil sonrasında hastaların %61'inde  
sertleşme kalitesi değişmezken, %26'sında ereksiyon  
kalitesinde iyileşme saptanmış ve nakil öncesi uzamış  
hemodiyaliz süresinin ED ile ilişkili olduğu bulun-  
muştur (60).

Hipertansiyon transplant alıcılarında sık görülür,  
CsA önceden var olan yüksek kan basıncını daha da  
belirgin hale getirebilir ve böbrek nakli öncesi kan

basıncı normal olan hastalarda hipertansiyonu başlatabilir. Antihipertansif ilaç kullanımının erkek cinsel işlevine ters etkisi vardır; libido ve ereksiyon etkilenir (61).

Erektile disfonksiyonla ilişkili ilaçlar beta blokerler (propranolol ve labetalol), alfa blokerler (prazosin), sempatotolitikler (klonidin), vazodilatörler (hydralazin) ve diüretiklerdir (tiazidler ve spironolakton). Diğer ilaçlar da transplant alıcılarında ED'de rol oynayabilir: HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (lovastatin ve simvastatin), antidepressanlar (serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklikler ve monoamin oksidaz inhibitörleri) ve H2 antagonistleri (simetidin, ranitidin ve famotidin). Ketokonazol, bazı böbrek nakli merkezlerinde CsA seviyesini artırmak ve kalsinörin inhibitörlerinin maliyetini azaltmak için kullanılır, antiandrojenik etkisinden dolayı ED nedeni olabilir.

Böbrek nakli sonrası düzelmesi beklenen erkek cinsel işlevinde sigara içimi ve alkol alımı gibi ilave faktörler de yetersizliğe neden olabilir. Sigara içimi kavernoöz düz kas üzerindeki kontraktile etkisinden dolayı vazokonstriksiyonu ve penil venöz kaçışı başlatarak etki edebilir (62). Alkol, küçük miktarlarda alındığında vazodilatör ve anksiyeteyi azaltıcı etkisinden dolayı ereksiyonu ve libidoyu artırabilirken, büyük miktarlarda alındığında santral sedasyon etkisi libidoyu azaltır ve geçici ED yapar. Kronik alkolizm hipogonadizme neden olabilir ve polinöropatiye neden olur, bu da penisin sinirsel işlevini olumsuz etkiler (63). Otonomik nöropati erektile işlevi bozar ve hipogastrik arterlerin her ikisinin de kesilmesi vasküler desteği yetersiz hale getirir.

### **Böbrek nakilli olgularda ED tedavisi**

Böbrek nakli sonrası hastaların genel fizyolojik işlevi düzelse de, ED yakınması devam edebilmektedir (54,64,65). Bu bireylerde tedavinin amacı, nakil edilen organa zarar verme riski oluşturmaksızın yeterli cinsel işlevin sağlanmasıdır.

Böbrek nakli geçiren hastalarda ilaç kullanmadan önce immünsüpresiflerle etkileşiminin olmaması ve grefte zarar vermemesi konusunda iyice incelenmelidir. Birlikte olan hastalıkların durumu, renal veya hepatik yetmezlik gibi veya birlikte CYP3A4 izoenzimi sitokrom p450 enzimini inhibe eden ilaçların kullanımını sildenafille sistemik maruziyeti artırır. Böbrek nakli sonrası hastalarda ED tedavisinde etkin bir oral tedavi gerekliliği açıktır. Bu tedavi bu hastalarda kullanılmakta olan immünsüpresif ilaçlarla etkileşim göstermemeli ve greft dokusu üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmamalıdır. Böbrek nakilli olgularda sildenafilin etkinliğini araştıran çalışma, sildenafilin

ED üzerindeki etkinliğini araştıran geniş çalışmanın bir alt kolunu oluşturmaktadır (66).

Erkek hastalar cinsel işlevleri açısından sorgulanmalı ve gerektiğinde ürolojik değerlendirme için yönlendirilmelidir. Tarihsel olarak androjenlerin erkek cinsel işlevi üzerinde olumlu etkisi kabul edilir. Günümüzde daha etkin tedaviler mevcuttur ve testosteron tedavisi hipogonadizmi olmayan ED hastaları için önerilmez (67). Birlikte koroner arter hastalığı olanlar hariç böbrek nakli hastalarında ED için standart tedavi olan sildenafilin kullanılması konusunda özel bir kontrendikasyon yoktur. Bir çalışmada 858 hastanın yalnızca %0.9'unda cinsel aktivitenin miyokard enfarktüsünü tetiklediği belirlenmiştir (68). Bu yüzden cinsel aktivite ile oluşan göreceli risk artışı düşüktür (1 milyon erkekte 1 şans). Nitrat ve sildenafil kombinasyonu ciddi hipotansiyona neden olur ve ABD'de 16 ölüm bildirilmiştir. Bu yüzden nitrat tedavisi sildenafil kullanımı için kesin kontrendikasyon oluşturur (67).

Bir çalışmada renal transplant alıcılarında ED tedavisinde sildenafil sitrat kullanımının etkinliğinin incelenmiştir. Bu çalışma faz 4, açık, çok merkezli 3 aylık doz artırma çalışmasıdır. Tüm hastalar dahil etme kriterlerine uygun olarak alınmış ve ilk seferinde 50 mg sildenafil sitrat denenmiştir. Etkinlik ve toleransa göre doz 100 mg'a çıkılmış veya 25 mg'a düşürülmüştür. Primer etkinlik parametresi hastanın cinsel ilişkiye girecek kalitede ereksiyonu başlatabilmesi ve penetrasyon sonrasında da bunu sürdürebilmesidir. İkincil hedef hastanın tatmininin ölçülmesi ve sildenafilin yaşam kalitesine etkisinin belirlenmesidir. Hastalar sildenafilin yan etkileri, immünsüpresif tedavi ile olan etkileşimleri ve greft işlevine etkileri açısından dikkatle gözlenmiştir. Sonuçta 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Sildenafil hastanın ereksiyonu sağlaması ve ereksiyonu sürdürebilme sıklığını anlamlı olarak artırmıştır. İkincil etkinlik parametrelerinin incelenmesi sonucu hastaların %66'sının tedavinin ereksiyonlarını iyileştirdiğine inandıklarını göstermiştir. Hastaların bildirdiği sonuçlara göre cinsel yaşamlarındaki ve partner ilişkilerindeki düzelleme tedaviden memnuniyet oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Sildenafil ile immünsüpresif ilaçlar arasında bir etkileşim görülmemiştir ve sildenafilin greft işlevine olumsuz etkisi saptanmamıştır. Yazarlar sildenafilin böbrek nakli alıcılarında etkin ve güvenli olduğunu savunmaktadırlar (66).

Sildenafilin etkinliği global etkinlik skorlaması ile değerlendirilebilmektedir. Bu skorlamada hastaya 3 soru sorulmaktadır: 1-Alınan ilaç ereksiyon sorununu iyileştirdi mi? 2-Cinsel ilişki kurulabilmesine katkı sağladı mı? 3-İlaç alındığında cinsel ilişki kurulabilecek ereksiyon ne sıklıkla meydana geldi? İlk 2 soru

olumlu-olumsuz olarak değerlendirilirken, 3. soru 1'den (hiçbir zaman) 5'e kadar (her zaman) skorlanır. Global etkinlik skorlaması ile böbrek nakilli olgularda sildenafil tedavisinin olguların %66'sında erektil işlevi düzelttiği ortaya konulmuştur. Global etkinlik skorlamasının sonucu bir çok değişkene göre incelenmiş ve genel tatmin oranının hastanın yaşından, ED süresinden, nokturnal ereksiyonların varlığından veya yokluğundan bağımsız bulunmuştur (69).

Sildenafil ile hasta memnuniyeti "Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction" (EDITS) sorgulaması ile de yapılmıştır. Yüz üzerinden ortalama 66.8 skoruna ulaşılması hastaların tedaviden memnun olduklarını gösterir. Hastaların haftada ortalama 3.5 kapsül almaya başlaması, böbrek nakli sonrası normal cinsel hayatın ne kadar önemli olduğunu gösterir. Sildenafilin yaşam kalitesine etkisi "Life Satisfaction" (LISAT) sorgulaması ile de gösterilmiştir. Hastanın cinsel yaşamı ve partneri ile ilişkisi skorları genel yaşam kalitesi için iki önemli parametredir ve sildenafil tedavisi ile artmıştır. Başlangıçta ve çalışma sonunda hafif kreatinin artışı meydana gelmiştir. Sildenafilin böbrek işlevi üzerindeki etkisine yönelik çok az bilgi vardır. Rostaing ve ark. sildenafil sitrat alan 10 hastalık küçük bir grupta glomerüler filtrasyon oranının arttığını göstermişlerdir (70). Serum kreatininindeki 5 mikromol/L artış klinik olarak çok sınırlı bir değerdir. Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 ml/dk) sildenafil klirensi de azalmıştır. Sağlıklı bireylere göre plazma konsantrasyonu bunlarda iki kat yüksek bulunmuştur. Hafif (50-80 ml/dk) ve orta (30-49 ml/dk) dereceli renal yetmezlikte sildenafil klirensi farklı bulunmamıştır (71).

Siklosporin ve takrolimus primer olarak sitokrom p450 enzimi CYP3A4 ile ince barsak ve karaciğerde metabolize olur. CYP3A4 enzimi ile etkileşen ilaçlar bu immünsüpresiflerin farmakokinetiğini değiştirir. Sildenafil bu enzimin çok hafif bir inhibitörüdür. Yapılan bir çalışmada ise takrolimus ve siklosporin ile birlikte sildenafil kullanılması bu immünsüpresiflerin kan düzeyinde artışa yol açmamıştır (72).

Alprostadilin transüretal uygulanması (prostaglandin E1'in sentetik formudur) veya intrakavernöz enjeksiyonu ilişki için yeterli ereksiyonun sağlanması ile sonuçlanır ve başarıyla kullanılmaktadır. En etkin intrakavernöz tedavi papaverin, fentolamin ve alprostadil karışımından oluşan üç ilaç karışımıyla başarılabılır (Trimix, Wedgewood Pharmacy, Swedesboro, NJ, USA). Trimix solüsyonunun en sık kullanılan dozu 0.1 ile 0.5 ml arasındadır. Bu solüsyona yanıt oranı %90'lar kadar yüksektir (73).

## Sonuç

İşlev gören böbreği olan erkeklerin çoğu cinsel aktivitelerinin hastalık öncesi seviyesi ile kıyaslanabilir düzeye dönmesi konusunu araştırmaya başlar. Ancak bazı hastalarda böbrek nakli sonrası cinsel yetersizlik devamlı hale gelebilir, bu grup hastalarda daha ileri ve geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kıyaslamalı bir çalışmada KBY'li 27 erkek üzerinde devamlı hemodiyaliz ve böbrek naklinin testis işlevi üzerindeki üremik hasarın geriye dönüşümü iki yıl boyunca incelenmiştir. İki yıllık düzenli hemodiyalize rağmen cinsel aktivitede sadece minör düzeltilmeler olmuştur. Testosteron seviyesinin düzelmesi gerçekleşmemiş ve LH seviyesi hala yüksek kalmıştır. Serum FSH seviyesinin yüksekliği ciddi spermatogenik hasarın devam etmesiyle sonuçlanır (5).

Böbrek nakli olan hastaların cinsel aktivitesinde anlamlı düzeltilme olmuştur, testosteron seviyesi normale dönmüş, LH seviyelerinde anlamlı düşüş gerçekleşmiştir. Sperm sayımı ile ölçülen fertilitede nakil hastalarının %50'sinde düzeltilme görülmüştür. Böylece böbrek nakli KBY'li hastalarda üreme işlevini düzeltebilirken, devamlı hemodiyalizin etkisinin olmadığı görülmüştür (5).

Diyaliz hastalarının yaklaşık yarısı empotandır (20) ve bu birçok faktörle ilişkilidir: testosteron seviyesinin düşük olması, otonomik nöropati, ilerlemiş vasküler hastalıklar, ilaç kullanımı, primer hastalığın kötüye gidişi ve psikolojik stres bunlardandır. Sıklıkla kabul edilen, düşük serum testosteron seviyesinin cinsel isteği azaltması ve ereksiyon gücüne yol açmış olmasıdır. Düşük testosteron seviyesi ejakülasyonun kalitesini, hacmini ve sıklığını azaltabilmektedir. Böbrek nakli yapılan hastalarda cinsel aktivitede anlamlı düzeltilme olur ve testosteron seviyesi normale döner (5).

## Kaynaklar

1. Procci WR, Goldstein DA, Adestein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. *Kidney Int* 1981; 19: 317-323.
2. Chopp RT, Mendez R. Sexual function and hormonal abnormalities in uremic man on chronic dialysis and after renal transplantation. *Fertil Steril* 1978; 29: 661-666.
3. Diemont WL, Vrugink PA, Meuleman EJ, Doesburg WH, Lemmens WA, Berden JH. Sexual dysfunction after renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 845-851.
4. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, et al. Association of decreased quality of life and erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: 232-238.
5. Holdsworth SR, de Kretser DM, Atkins RC. A comparison of hemodialysis and transplantation in reversing the uremic disturbance of male reproductive function. *Clin Nephrol* 1978; 10: 146-150.

6. Toorians AW, Janssen E, Laan E, et al. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2654-2663.
7. Holdsworth S, Atkins R, de Kretser D. The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1977; 296: 1245-1249.
8. Pezeskhi ML, Ghazizadeh S. Sexual and reproductive function in end-stage renal disease and effect of kidney transplantation. *Asian J Androl* 2008; 10: 441-446.
9. Hagen C, Olgaard K, McNeilly AS, Fisher R. Prolactin and the pituitary-gonadal axis in male uraemic patients on regular dialysis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976; 82: 29-38.
10. Handelsman DJ, Spaliviero JA, Turtle JR. Hypothalamic pituitary function in experimental uremic hypogonadism. *Endocrinology* 1985; 117: 1984-1995.
11. Handelsman DJ. Hypothalamic pituitary gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *Endocrinol Rev* 1985; 6: 151-182.
12. Lim VS. Reproductive function in patients with renal insufficiency. *Am J Kid Dis* 1987; 9: 363-367.
13. Peces R, Horcajada C, Lopez-Novoa JM, Frutos MA, Casado S, Hernando L. Hyperprolactinemia in chronic renal failure. impaired responsiveness to stimulation and suppression. Normalization after transplantation. *Nephron* 1981; 28: 11-16.
14. Akbari F, Alavi M, Esteghamati A, et al. Effect of renal transplantation on sperm quality and sex hormone levels. *BJU Int* 2003; 92: 281-283.
15. Rowe SJ, Montague DK, Steinmuller DR, Lakin MM, Novick AC. Treatment of organic impotence with penile prosthesis in renal transplant patients. *Urology* 1993; 41: 16-20.
16. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 83-90.
17. 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.
18. Jackson G, Betteridge J, Dean J, et al. A systematic approach to erectile dysfunction in the cardiovascular patient: a consensus statement. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 445-451.
19. Sherman FP. Impotence in patients with chronic renal failure on dialysis: its frequency and etiology. *Fertil Steril* 1975; 26: 221-223.
20. Rodger RS, Fletcher K, Dewar JH, et al. Prevalence and pathogenesis of impotence in one hundred uremic men. *Uremia Invest* 1984-1985; 8: 89-96.
21. Procci WR, Hoffman KI, Chatterjee SN. Sexual functioning of renal transplant recipients. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166: 402-407.
22. Carson CC, Patel MP. The epidemiology, anatomy, physiology, and treatment of erectile dysfunction in chronic renal failure patients. *Adv Ren Replace Ther* 1999; 6: 296-309.
23. Schrier RW. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
24. Stewart RS. Psychiatric issues in renal dialysis and transplantation. *Hosp Commun Psychiatry* 1983; 34: 623-628.
25. Kwan M, Greenleaf W, Mann J, Crapo L, Davidson J. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory- self-report study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 557-562.
26. Delano B. Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 14-18.
27. Haffner D, Nissel R, Wuhl E, et al. Metabolic effects of long-term growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure and after kidney transplantation. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Res* 1998; 43: 209-215.
28. Biller B, Molitch M, Vance ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2338-2343.
29. Meuleman E, Cuzin B, Opsomer RJ, et al. A dose-escalation study to assess the efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. *Br J Urol Int* 2001; 87: 75-81.
30. Christiansen E, Guirguis WR, Cox D, Osterloh IH. Long-term efficacy and safety of oral Viagra (sildenafil citrate) in men with erectile dysfunction and the effect of randomised treatment withdrawal. Sildenafil Multicentre Study Group. *Int J Impot Res* 2000; 12: 177-182.
31. Montorsi F, McDermott TE, Morgan R, et al. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction of various etiologies. *Urology* 1999; 53: 1011-1018.
32. Rosas SE, Wasserstein A, Kobrin S, Feldman HI. Preliminary observations of sildenafil treatment for erectile dysfunction in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 134-137.
33. Chen J, Mabweesh NJ, Greenstein A, Nadu A, Matzkin H. Clinical efficacy of sildenafil in patients on chronic dialysis. *J Urol* 2001; 165: 819-821.
34. Grossman EB, Swan SK, Muirhead GJ, et al. The pharmacokinetics and hemodynamics of sildenafil citrate in male hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 367-374.
35. Ifudu O. Care of patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1054-1062.
36. Palmer JM, Chatterjee SN. Urologic complications in renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1978; 58: 305-319.
37. Seibel I, Poli De Figueiredo CE, Telöken C, Moraes JF. Efficacy of oral sildenafil in hemodialysis patients with erectile dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2770-2775.
38. Danovitch GM. *Handbook of Kidney Transplantation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
39. De Celis R, Pedrón-Nuevo N. Male fertility of kidney transplant patients with one to ten years of evolution using a conventional immunosuppressive regimen. *Arch Androl* 1999; 42: 9-20.
40. Lim VS, Fang VS. Gonadal dysfunction in uremic men. A study of the hypothalamopituitary testicular axis before and after renal transplantation. *Medicine* 1975; 58: 655-662.
41. Phadke AG, Mackinnon KL, Dossetor JB. Male fertility in uremia: restoration by renal allografts. *Can Med Assoc J* 1970; 102: 607-608.

42. Rodriguez R, Burgos Revilla FJ, Gomez Dosantos V, et al. Endocrine changes and sexual dysfunction in kidney transplantation and hemodialysis: Comparative study. *Actas Urol Esp* 1996; 20: 697-701.
43. Prem AR, Puneekar SV, Kalpana M. Male reproductive function in uremia efficacy of hemodialysis and renal transplantation in India. *Br J Urol* 1996; 78: 635-638.
44. Morely JE, Distiller LA. Effect of renal transplantation on pituitary gonadal function. *Metabolism* 1978; 27: 281-283.
45. Handelsman DJ, McDowell IF, Caterson ID, Tiller DJ, Hall BM, Turtle JR. Testicular function after renal transplantation: comparison of Cyclosporin A with azathioprine and prednisolone combination regimens. *Clin Nephrol* 1984; 22: 144-148.
46. Gates RD. Nonsurgical treatment of infertility: specific therapy. In: Lipshultz LI, Howard SS (eds). *Infertility in the Male*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991: 371-394.
47. Seethalakshmi L, Flores C, Diamond DA, Menon M. Reversal of the toxic effects of cyclosporine on male reproduction and kidney function of rats by simultaneous administration of hCG + FSH. *J Urol* 1990; 144: 1489-1492.
48. Seethalakshmi L, Diamond DA, Malhotra RK, Mazanitis SG, Kumar S, Menon M. Cyclosporine induced testicular dysfunction: a separation of the nephrotoxic component and an assessment of a 60-day recovery period. *Transplant Proc* 1988; 20: 1005-1010.
49. Seethalakshmi L, Flores C, Carboni AA, Bala R, Diamond DA, Menon M. Cyclosporine: its effect on testicular function and fertility in the prepubertal rat. *J Androl* 1990; 11: 17-24.
50. Eid MM, Abdel-Hamid IA, Sobh MA, el-Saied MA. Assessment of sperm motion characteristics in infertile renal transplant recipients using computerized analysis. *Int J Androl* 1996; 19: 338-344.
51. Olshan AF, Mattison DR, Zwanenburg TS. International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens. Cyclosporine A: review of genotoxicity and potential for adverse human reproductive and developmental effects. Report of a Working Group on the genotoxicity of cyclosporine A. *Mutat Res* 1994; 317: 163-173.
52. Kaczmarek I, Groetzner J, Adamidis I, et al. Sirolimus impairs gonadal function in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 1084-1088.
53. Nevins T, Dunn DL. Use of ganciclovir for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: S270-273.
54. Peskircioglu L, Tekin MI, Demirag A, Karakayali H, Ozkardes H. Evaluation of erectile function in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 747-749.
55. Malavaud B, Rostaing L, Rischmann P, Sarramon J-P, Durand D. High prevalence of erectile dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 2121-2124.
56. Salvatierra O, Fortmann JL, Belzer FO. Sexual function of males before and after renal transplantation. *Urology* 1975; 5: 64-66.
57. Nghiem DD, Corry RJ, Mendez GP, Lee HM. Pelvic hemodynamics and male sexual impotence after renal transplantation. *Am Surg* 1982; 10: 532-535.
58. Pach J, Waniek W, Hartmann HG. Changes in male sexual function during hemodialysis and after renal transplantation under psychiatric aspects. *Med Klin* 1977; 72: 216-220.
59. Tsujimura A, Matsumiya K, Tsuboniwa N, et al. Effect of renal transplantation on sexual function. *Arch Androl* 2002; 48: 467-474.
60. Şahin AF, Cihan A, Akgül K ve ark. Erkek hastalarda böbrek nakli sonrası cinsel işlevler. *Türk Üroloji Dergisi* 2009; 35: 23-27.
61. Matthew RW. *Medical Management of Kidney Transplantation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
62. Juenemann KP, Lue TF, Luo JA, Benowitz NL, Abozeid M, Tanagho EA. The effect of cigarette smoking on penile erection. *J Urol* 1987; 138: 438-441.
63. Miller N, Gold MS. The human sexual response and alcohol and drugs. *J Subst Abuse Treat* 1988; 5: 171-177.
64. Dillard FT, Miller BS, Sommer BG, Horchak AM, York JP, Nesbitt JA. Erectile dysfunction posttransplant. *Transplant Proc* 1989; 21: 3961-3962.
65. Reinberg Y, Bumgardner GL, Aliabadi H. Urological aspects of renal transplantation. *J Urol* 1990; 143: 1087-1092.
66. Barroui B, Cuzin B, Malavaud B, et al. Early experience with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 411-417.
67. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 342: 1802-1813.
68. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275: 1405-1409.
69. Pietro Castr RM, Anglada Curado FJ, Reguero Lopez JC, et al. Treatment with sildenafil citrate in renal transplant patients with erectile dysfunction. *Br J Urol Int* 2001; 88: 241-243.
70. Rostaing L, Tran-Van T, Ader JL. Increased glomerular filtration rate in kidney-transplant recipients who take sildenafil. *N Engl J Med* 2000; 342: 1679-1680.
71. Zusman RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999; 83: 35C-44C.
72. Christ B, Brockmeier D, Hauck EW, Friemann S. Interactions of sildenafil and tacrolimus in men with erectile dysfunction after kidney transplantation. *Urology* 2001; 58: 589-593.
73. de Mattos AM, Bennett WM, Barry JM, Norman DJ. HLA identical sibling renal transplantation-a 21-yr single-center experience. *Clin Transplant* 1999; 13: 158-167.