

Eretil disfonksiyon tedavisinde gelecekteki hedefler

Doç. Dr. Ahmet Gökçe, Dr. Yavuz Tarık Atik, Yard. Doç. Dr. Fikret Halis
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Günümüzde dünya üzerinde 150 milyondan fazla insanı etkileyen, hem görüldüğü kişinin hem de partnerinin yaşam kalitesini bozan erektil disfonksiyon (ED); tatmin edici bir cinsel birliktelik için ereksiyonun sağlanamaması ya da devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Yapılan çalışmalarda 40-70 yaş arası erkeklerde ED prevalansı ABD'de %52, Türkiye'de %69.2 olarak saptanmıştır (3, 4). Geçmişte ED'nin primer olarak psikolojik faktörlere bağlı olduğuna inanılsa da günümüzde vakaların büyük bölümünde altta yatan organik bir patolojinin olduğu bilinmektedir (5).

ED etiyojisinde farklı hastalıklar olabilir; ancak organik ED vakaları genellikle vasküler risk faktörü içeren diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi tablolara ilişkilidir. ED'nin bir diğer majör nedeni ise; lokalize prostat kanser için yapılan radikal prostatektomi operasyonlarıdır (6, 7).

Son 20 yılda seksüel tıp araştırmaları genellikle ED patogenezinde rol alan moleküler mekanizmaların tanımlanması üzerine odaklanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda geliştirilen fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i) sayesinde, erektil süreçlerde rol alan biyokimyasal yolların daha iyi anlaşılması sağlanmıştır.

European Association of Urology (EAU) 2014 kılavuzlarına göre ED'nin güncel tedavi algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir (8). ED'li hastaların büyük çoğunluğu PDE5i ile başarılı ve güvenli bir şekilde tedavi edilebilirken özellikle kardiyak nedenlerden dolayı nitrat türevi ilaç kullananlarda görülebilen yan etkiler ile DM ve kavernoza sinirlerin cerrahi olarak hasarlanmasına (genellikle radikal prostatektomi sonrası) bağlı tedaviye dirençli ED gözlenen hastaların ancak %45'inde PDE5i kullanımı ile ilişki için yeterli erektil yanıt elde edilebilmektedir (9). Ek olarak; ED hastaları için en önemli tedavi ölçütü ve sonucunun ED'nin düzeltilmesi ile hastalığın ortadan kaldırılması olduğu bilinmektedir.

Mevcut ED farmakoterapileri semptom rahatlatıcı olup küratif bir yaklaşım getirmezler. Bu sebeple, ideal ED tedavisinin, küratif amaç taşıyan, hastalığa-spesifik ilaçlar olması gerektiği düşünülmektedir. ED tedavisinde diğer bir seçenek olan penil implantlar ise cerrahi riskler nedeni ile bir kısım hasta tarafından olumlu karşılanmamaktadır. İşte tüm bu nedenlerden dolayı günümüzdeki araştırmalar ED'nin patofizyolojisine etki ederek küratif olabilecek seçenekler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Bu derlemede; ED farmakoterapisindeki yeni hedefler, erektil teknolojidaki yenilikler ve gelecekteki tedavi seçenekleri ele alınacaktır.

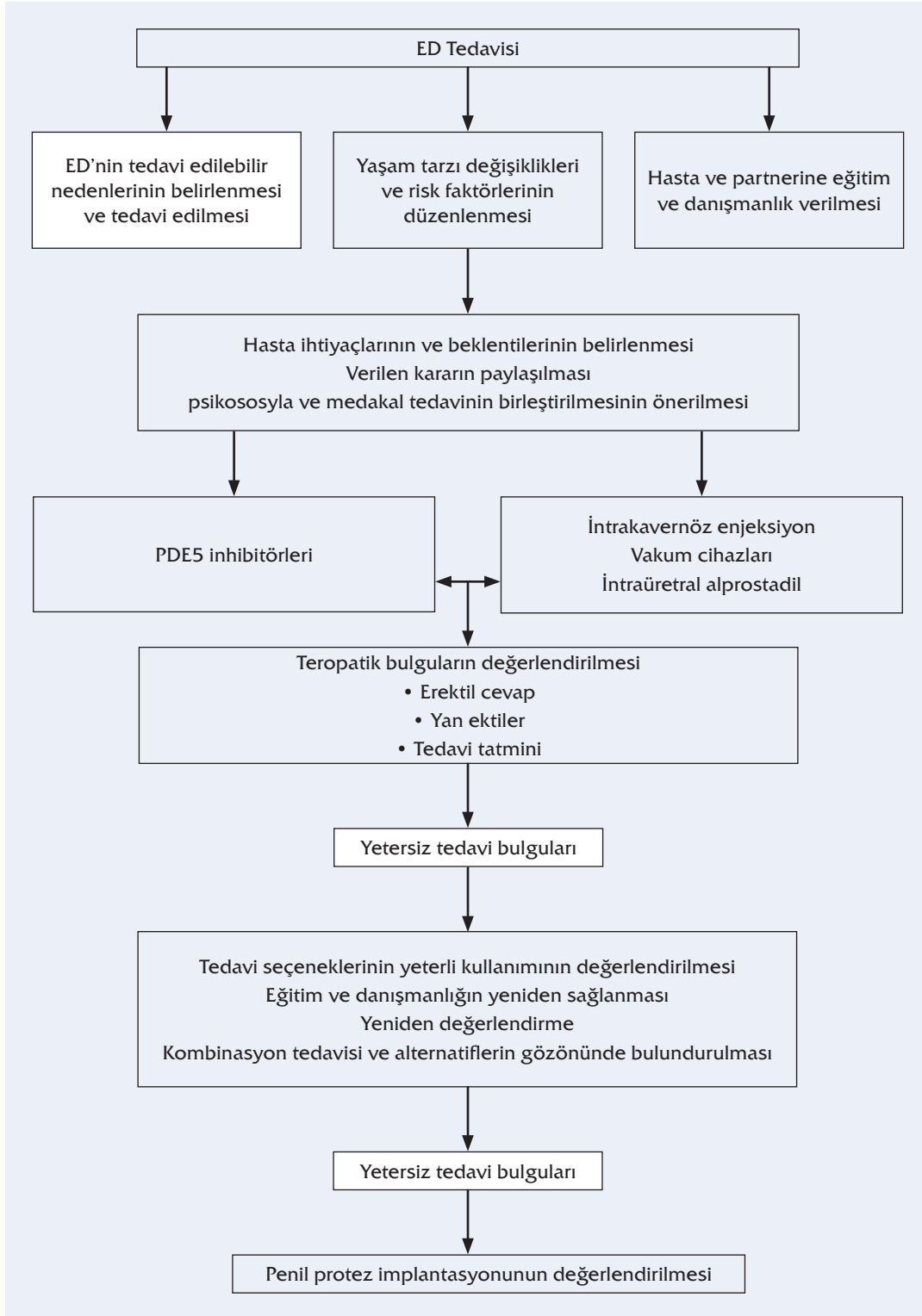
Yeni terapötik hedefler

ED nöral, vasküler ve hormonal sinyal yollarının bozulmasını içeren multifaktöriyel, kompleks bir mekanizmaya sahiptir. Bu mekanizmanın oluşumunda nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), siklik guanozin monofosfat (cGMP) vb. birçok mediatör yer almaktadır (5). ED patofizyolojisi daha da anlaşılır hale geldikçe yeni tedavi rejimleri bu mediatörleri hedef almaktadır. Yenilikçi ED terapilerinin amacı altta yatan mikrovasküler anormallikleri düzeltmek, düz kas kontraktilitesini yeniden düzenlemek, kavernoza fibrozisi önlemek, endotelial revaskülarizasyonu artırmak ve nörohormonal yolları düzenlemektir (10).

A. Vazokontrüksiyon ile ilişkili hedefler

1. Depo kontrollü kalsiyum girişi

Depo kontrollü kalsiyum girişi vasküler düz kas tonusunun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Giderek artan kanıtlar depo kontrollü kalsiyum girişinin fonksiyonel düzenlenmesinde ORAI1 ve STIM1 adlı proteinlerin gerekli olduğunu göstermektedir (11). Yakın zamanda bu proteinler insan kavernoza düz kas hücrelerinde gösteril-



Şekil 1. EAU 2014 kılavuzuna göre ED'nin tedavi algoritması (8).

miştir. ORAI1 ve STIM1'in dominant negatif gen transferi diyabetik ratlarda erektil fonksiyonu iyileştirmektedir (12).

2. Endotelin reseptörleri

Endotelin-1 (ET-1) reseptörü penisteki vasküler endoteliumdan sentezlenmektedir. Organik ve psikojenik

ED'li hastaların venöz kanında ET-1 seviyesi yüksek bulunmuştur (13). Yine ETA reseptör aktivasyonunun down-regülasyonu ED'yi hafifletmektedir. Son dönemde ETA reseptör antagonist tedavisi verilen hipertansif ratlarda ED'nin önlendiği görülmüştür (14, 15).

3. RhoA/Rho-kinaz yolu

Bu sinyal yolunun penil dokudaki aktivasyonu birçok hayvan modelinde tanımlanmıştır. Y27632 gibi Rho-kinaz inhibitörlerinin hipertansif, diyabetik, yaşlı ve kavernoöz sinir hasarı olan ratlarda erektil fonksiyonu iyileştirdiği görülmüştür (16). Selektif Rho-kinaz inhibitörü olan azaindol-1'in ratlarda geç sonlanan erektil aktive sağladığı gösterilmiştir (17). Bu veriler Rho-kinaz inhibitörlerinin ciddi ED tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

4. Adrenerjik reseptörler

α -adrenerjik blokaj tedavisi uzun yıllardan beri ED'de kullanılmasına rağmen adrenerjik reseptörlerin ereksiyondaki mekanizması tam olarak anlaşılamadığından dolayı hala tamamıyla bu tedaviden faydalanılamamaktadır (18). Yine β -adrenoreseptör stimülasyonunun korporal relaksasyonu artırıcı etkisinden dolayı ED tedavisinde kullanışlı bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (19).

5. Anjiyotensin reseptörleri

Yeni geliştirilen kanıtlar artan Ang-2 aktivitesinin AT1 reseptörü üzerinden ED gelişimine neden olabileceğini göstermiştir. Bu etkisini vazokonstrüksiyon, proliferasyon, fibrozis ve oksidatif stres oluşturarak yaptığı düşünülmektedir (20). ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin ereksiyon üzerine faydalı etkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ang-2 reseptör blokeri olan losartan diyabetik hastalarda erektil fonksiyonu olumlu etkilemektedir (21). Son dönemdeki diğer bir çalışma prostektomi sonrası irbesartanın hastaların erektil fonksiyonu geri kazanmasında faydalı olduğunu göstermiştir (22).

B. Vazorelaksasyon ile ilişkili hedefler

1. NO üretiminin artırılması

NO-cGMP yolu korpus kavernozum (KK) düz kas relaksasyonunda ve penil ereksiyonda önemli role sahiptir. Bu yolun aktivasyonunun korunması ve artırılması ED için çözüm olabilmektir. Mevcut yaklaşımlardan bir tanesi NO sentetazın (NOS) substratı olan L-arginin konsantrasyonunu artırmaktır. Bununla birlikte L-argininin kronik kullanımının sağladığı etkinlik üzerindeki belirsizlik devam etmektedir. Yakın zamanda L-arginin-adenozin monofosfat kombinasyonunun hafif ve orta ED'de etkinliği gösterilmiştir (23). Ek olarak, son dönemde yapılan çalışmalar göstermiştir ki Argirein; rhein ve L-arginin salınımını artırmaktadır ve NOS'u düzenleyip korporal inflamasyonu

nu baskılayarak diyabetik ratlarda korporal disfonksiyonu azaltmaktadır (24). Bu bilgiler ışığında; L-arginin özellikle de pro-erektil diğer ajanlarla kombine edildiğinde ED tedavisinde önem kazanmaktadır. Bununla birlikte L-argininin oral alımı yeterli kan seviyesi oluşturamamaktadır. Karaciğerdeki ilk geçiş etkisi ve intestinal bakterilerin L-arginini metabolize etmesi bu duruma neden olmaktadır. Bu noktada L-sitrülinin oral alımı daha efektif olmaktadır. Çünkü KC'de ilk geçiş etkisine uğramaz ve intestinal bakteriler tarafından metabolize edilmez. Sonrasında L-sitrülin böbrekte L-arginine dönüştürülmektedir. Klinik çalışmalarda L-sitrülinin oral alımının ED'nin hafif formunda etkili olduğu görülmüştür (25). Diğer yandan L-arginin hem NOS'un hem de arginazın substratı olarak görev yapmaktadır. Arginaz aktivitesinin artması, NOS aktivitesini sınırlandırarak NO üretimini azaltmakta ve vasküler fonksiyonu zayıflatmaktadır. İn-vivo ve in-vitro olarak arginazın inhibe edilmesiyle endotelial fonksiyonun düzeldiği ve erektil cevabın arttığı gösterilmiştir. Ayrıca arginaz aktivitesi sonucu artan üre ve ornitin üretiminin vasküler hiperplazi ve fibrozise neden olduğu görülmüştür (26, 27).

Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinazların (ERK) büyüme faktörü ile başlatılan hücresel yanıtı aracılık ederek vasküler reaktivitede rol aldıkları düşünülmektedir. İnsan kavernoöz dokusunda eNOS aktivitesini azalttıkları görülmüştür. Buna ek olarak; ED'si olan hastalarda olmayanlara göre kavernoöz düz kasta ERK aktivitesi daha fazladır (28). Ayrıca ERK inhibisyonu diyabetik farelerde kavernoöz relaksasyonu arttırmıştır ve KK'de ET-1'in kontraksiyon etkisini ortadan kaldırmaktadır (29).

İntraselüler NO konsantrasyonunu artırmanın bir diğer yolu da endojen NOS'un kompetitif inhibitörü olan asimetrik dimetilargininin (ADMA) azaltılmasıdır. ADMA yüksek oranda dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile metabolize olmaktadır (30). Aterosklerotik rat modellerinde DDAH'nın azalmasının ED'den sorumlu olduğu daha önce gösterilmiştir. Dikkat çekici olarak; arteriojenik orijinli ED'si olan hastalarda ADMA konsantrasyonu non-arteriojenik orijinli ED'si olanlara göre yüksek bulunmuştur ve bu iki subgrupta ADMA konsantrasyonu kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (31).

Çok düşük dozlarda eNOS antikorlu ile hazırlanan Impaza, NO üretimini düzelterek ED'yi iyileştiren ve penil kavernoözusta cGMP'yi artıran başka bir ajandır. Bildirilen tek yan etkisi tolare edilebilir bir baş ağrısıdır (32). Ek olarak

son dönemdeki çalışmalarda; ED'si olan diyabetik hastalarda Impaza ve Nebido'nun kombine kullanımının faydalı sonuçları bildirilmiştir (33).

Birçok çalışmada serbest radikal temizleyicilerinin ve antioksidanların oksidatif strese bağlı olarak meydana gelen ED üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (34). Yine yaşlı ratlarda E vitamini tedavisinin ED üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (35). Reaktif oksijen türlerinin intravasküler kaynağı olan NADPH oksidazın inhibe edilmesiyle yapılan çalışmalarda erektil fonksiyonda iyileşme sağlanmıştır (36).

Yine yapılan klinik çalışmalar sistemik TNF- α artışının ED ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve anti-TNF- α tedavisinin seksüel fonksiyon üzerine belirgin şekilde olumlu etkisi olduğunu ortaya koymuştur (37, 38).

2. cGMP üretiminin artırılması

Direkt olarak çözünebilir guanilat siklaz (sGC) enzim aktivitesini stimüle eden ajanlar (sGC stimülatörleri) intakt endotelden ve sinir sisteminden bağımsız olarak intraselüler cGMP konsantrasyonunu artırarak ED tedavisinde yeni terapotik hedefler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Farklı hayvan modellerinde in-vivo ve in-vitro olarak sGC stimülatörleri ve aktivatörlerinin erektil fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (39, 40).

Karbon monoksit (CO) ve hem-oksjenaz (HO) indükleyicilerinin erektil fizyoloji ve patofizyolojisi üzerine olan katkısını gösteren sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte CO-salgılatıcı moleküllerin (CORMs) ED tedavisinde faydalı olabileceğini gösteren çalışmalardaki artış son zamanlarda göze çarpmaktadır (41, 42). Tüm bu çalışmalar KK'de CO etkinliğini artıran ajanların gelecekte ED tedavisinde yer alabileceğini göstermektedir.

cGMP üretimini stimüle ederek penil ereksiyonu indükleyen hedeflerden bir diğeri de partikulat guanil siklaz (pGC)'dir. Bu membran bağımlı enzim atrial natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (BNP), C-tip natriüretik peptit (CNP) gibi natriüretik peptitler ve guanilin peptitler ile aktive olmaktadır. pGC aktivasyonu ile hayvan ve insan penil dokusunda relaksasyon oluştuğunu ve ereksiyonu arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (43). Bu çalışmalar natriüretik peptitlerin ED tedavisindeki yeni ilaçların prototipi olabileceğini savunmaktadır.

3. NO-cGMP bağımsız yollar

NO ve CO dışında üçüncü bir transmitter olan hidro-

jen sülfid (H₂S) vasküler hemostazın kontrolünde görev almaktadır. Son birkaç yılda yapılan çalışmalarda insan ve hayvan dokularındaki erektil mekanizmalarda H₂S'in rol aldığı görülmüştür. Eksojen H₂S invitro olarak insan ve hayvan dokularında gevşeme yapmaktadır ve in-vivo hayvan modellerinde ereksiyonu indüklemektedir (44, 45). Hem korporal dilatasyonu desteklemesi hem de penil fibrozisi azaltması, H₂S'in ED tedavisinde umut verici bir ajan olduğunu göstermektedir.

Son dönemde rat ve insan erektil dokusunda ürotensin-2 (U-2) ve G protein bağlı reseptör (UT reseptör) bulunmuştur (46). Bu peptidin intrakavernöz enjeksiyonu anestezi alan ratlarda doz bağımlı olarak sistemik kan basıncında etki göstermeden erektil cevap oluşturması, ED hastalarının U-2/UT yolağını içeren tedavilerden fayda görebileceğini düşündürmektedir (47).

PGE1 agonisti olan alprostadilin ED tedavisinde kullanımıyla, GC-cGMP yolağı dışında adenilat siklaz (AC)-cAMP sinyal yolağı aktivasyonunun da ED tedavisinde faydalı olabileceği kanıtlanmıştır (48). Ayrıca vazointestinal peptit (VIP) de cAMP sinyali ile korporal dokuyu genişletmektedir (18). Adenozinin korporal dokuda ADORA2B reseptör aktivasyonu ile cAMP'yi stimüle ettiğini gösteren kuvvetli farmakolojik ve genetik kanıtlar bulunmaktadır. Yine beklenmedik bir şekilde adenozin deaminaz eksikliği olan farelerde uzamış ereksiyon gözlenmesi adenozinin erektil fonksiyondaki anahtar rolünün önemini vurgulamaktadır (49).

C. Antiinflamatuvar ve antifibrotik tedavi hedefleri

Poli (adenozin difosfat riboz) polimeraz (PARP), DNA tamiri için önemli bir nükleer enzimdir ve son dönemde ED tedavisinde yeni hedef olarak önerilmektedir. Bir çalışmada diyabetik ratlarda PARP'in endotel disfonksiyonu ve korporal apoptoziste önemli rol oynadığı gösterilmiştir (50). Yine PARP inhibisyonu ile KK striplerinde NO-bağımlı relaksasyonun arttığı ve diyabetik hayvanlarda erektil fonksiyonun iyileştiği gösterilmiştir (51).

Erektil fonksiyonu artırmak için antifibrotik ve antiapoptotik yollar üzerinden KK'de kollejen birikiminin ve düz kas hücre kaybının engellenmesine yönelik yeni yaklaşımlardan bir tanesi de TGF- β 1/Smad yolağıdır. Penil fibrozis eşliğinde düz kas hücre sayısının azalması, endotelial bozulma ve nöropati ED'nin önemli patolojik süreçleridir (52). Birçok çalışmada bildirilmiştir ki; TGF- β 1/Smad yola-



Şekil 2. “Global Life Technologies” tarafından geliştirilmiş ve üretilmiş “Erektor” isimli aletin aparatı görülmektedir. Basitçe iki halka ve bunları birleştiren rijit bir çubuktan oluşmaktadır. Penil şaft halkalarının sınırları içerisinde yer almaktadır ve sert çubuklar penisin ventral yüzü boyunca uzanmaktadır. Bu alet takıldığında penil gövde gerilir ve böylece ilişki sağlanabilmektedir. Her cihaz hastanın fallik uzunluğuna göre özelleştirilmektedir. Bu alet eksternal olarak uygulanmakta ve herhangi bir cerrahi girişim gerektirmemektedir. Kaynak: www.erektorforlife.com

ğının upregülasyonu fibromusküler striktürel değişiklikler yaparak ED’de rol oynamaktadır (53). Bu nedenle TGF- β 1/Smad yolağının inhibisyonu ED tedavisinde potansiyel değere sahip olabilir.

Kavernöz sinir hasarının akut fazında majör pelvik ganglionlardaki interlökün 6 (IL-6) seviyesinin artması kavernöz sinir hasarını takiben IL-6 biyoaktivitesinin inhibe edilmesinin ED’yi azaltacağı fikrini doğurmuştur. Yapılan çalışmalar sinir hasarı sonrası erken dönemde inflamatuvar cevabın baskılanmasının ED’yi olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (54).

D. Alternatif tedaviler

Son yıllarda tamamlayıcı ve alternatif tıp giderek popüler hale gelmiş ve bitkisel takviyeler aşırı derecede ön plana çıkmış ve kolay ulaşılabilir hale gelmiştir. Bazı bitkilerin NO-cGMP yolağı üzerinden etki gösterdiği anlaşılmıştır. Fakat bu bitkilerle ilgili yeterli düzeyde klinik çalışma bulunmamaktadır ve klinik pratikte önerilmemektedir. Soya, yeşil çay ve birçok sebze-meyvede bulunan mikrobesein ve resveratrol gibi polifenoller erektil disfonksiyon dahil olmak üzere birçok hastalıkta denenmiştir ancak bu konuda da iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Phoneutria nigriventer örümceği ve Tityus serrulatus akrebi zehirlerinin priapizm ile karakterize olması hayvan zehirlerinin de ED tedavisi için potansiyel ilaç olarak düşünülmelerine yol açmıştır (55). Özellikle Phoneutria nigriventer örümceği zehrinden elde edilen toksin olan Tx2-6’nın

NO üretimini arttırarak normal ratlarda ereksiyonu indüklediği ve penil ereksiyonda gangliyon stimülasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (56).

ED tedavisinde teknolojik yenilikler

ED tedavisinin temel taşlarını oluşturan farmakolojik tedavinin yanı sıra hızla gelişen ve büyüyen yeni teknolojik gelişmeler sayesinde ED tedavisinde teknolojinin rolü gittikçe artmakta ve daha fazla tedavi seçeneği kullanılır hale gelmektedir.

1. Eksternal penil destek aletleri

Yakın zamanda esasen penil şaft rijiditesini ve uzunluğunu idame ettirmek, böylece cinsel birliktelik esnasındaki problemlerin ortadan kaldırılmasını sağlamak üzere eksternal penil destek aletleri piyasaya sürülmüştür (Şekil 2). Bu cihazların etkinliğini göstermek üzere yapılmış herhangi bir araştırma ve deney mevcut değildir. Bununla birlikte, bu yenilikçi yaklaşım nonfarmasötik/noninvaziv tedavi isteyen hastalar için bir seçenek olabilir.

2. Vakum ereksiyon cihazları ve penil vibratör stimülasyonu

Vakum ereksiyon cihazı (VEC) korporal sinüzoidlerde gerilim ve penise giden kan akışını arttırmak için negatif basınç kullanan bir alettir. FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından ilk defa 1982 yılında onay almış ve 1996 yılında AUA tarafından organik ED vakalarında tedavi alternatifi olarak önerilmeye başlanmıştır (57, 58). Ancak penil rehabilitasyon kavramı üroloji pratiğine girene kadar VEC çok popüler bir tedavi olamamıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar; 2011 AUA verilerine göre radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon için en sık kullanılan 2. yöntemin VEC olduğunu göstermektedir (59). Ancak VEC’in post-RP ED vakalarındaki etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmayı ortaya koymak için yakın zamanda yapılan çalışmalarda, ratlar üzerinde vakum tedavisinin penil rehabilitasyondaki rolü üzerinde durulmuştur. Çalışmaların sonuçları; VEC’in penise doğru arteriyel kan akımını arttırarak antihipoksik, antiapoptotik ve antifibrotik mekanizmalarla erektil fonksiyonu sağladığını göstermiştir (60). Bu bilimsel veriler radikal prostat cerrahisi sonrası hastalara VEC tedavisini önermeyi destekleyici niteliktedir.

İlk olarak 1965 yılında tanımlan ve penil ereksiyon ve ejakülasyonun sağlanmasını mümkün kılan penil vibratör

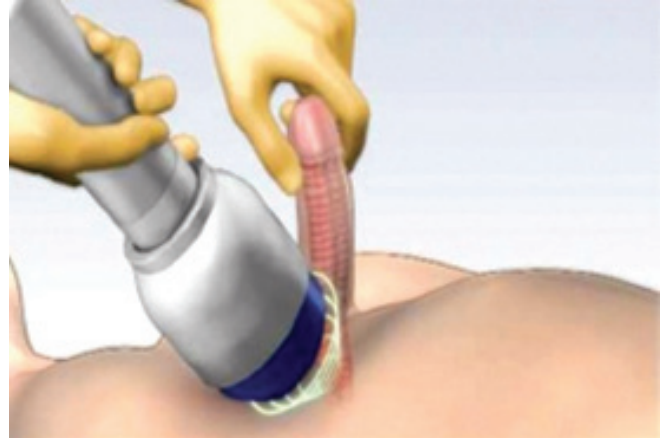


Şekil 3. Viberec, Reflexonic tarafından ABD'de geliştirilen ve FDA onayı mevcut olan ED'li erkeklerde penil ereksiyonu, spinal kord hasarlı erkeklerde ise ejakülasyonu sağlamak üzere geliştirilmiş bir medikal alettir. Aletin etki mekanizması penil gövde boyunca yerleşmiş olan pudental sinir dallarını vibrasyonla stimüle etmektedir. Kaynak: <http://www.reflexonic.com>

stimülasyonu (PVS) teknikteki gelişmeler, teknolojiye ileri adımlar ve portabilite ile ilgili gelişmeler sayesinde 2011 yılında FDA'dan onay almıştır (61). Bu cihaz titreşim sıklıkları ayarlanarak sinir terminal uçlarından NO salınımını ve bu sayede kavernoöz sinir uçlarının eksojen uyarılmasını sağlar (62). Bu cihaz sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrasında, penil rehabilitasyonda bir tedavi seçeneği oluşturabilir. Ancak bu etkinliği net şekilde değerlendirmek için iyi tasarlanmış klinik çalışmalarla bu verilerin kanıtlanması gereklidir (Şekil 3).

3. Düşük yoğunluklu ekstra korporeal şok dalgası

ED tedavisinde düşük yoğunluklu ekstra korporeal şok dalgası (Low intensity extracorporeal shockwave: LI-ESW) kullanımı, ilk olarak 1990'lı yıllarda araştırılmaya başlanmış ve bilim adamları ultrasound kullanarak verilen şok dalgalarının, vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEGF) salgısını artırarak, anjiyogenezi arttırdığını keşfetmişlerdir (63). Söz konusu çalışmada, yeni damar oluşumlarını arttırmada ultrason kullanımı ile, erişkin ratlardan elde edilmiş tam kat deri dokusunda anjiyogenez sağlanmıştır. Hayvan çalışmaları baz alındığında; ED için LI-ESW'nin mekanizması: VEGF artışı ve düz kas ile endotel içeriğinde mezenkimal kök hücrelerinin kullanımı olarak düşünülmektedir. Yakın zamanda Liu ve ark., diyabetik ratlarda ED tedavisi için düşük enerjili şok dalgalarını farklı dozlarda vererek sonuçlarını değerlendirmişlerdir (64). Çalışma bitiminde LI-ESW tedavisi sonrası düz kas ve endotel içeriğinin artışı, KK'da VEGF, von-Willebrand faktör (vWF), alfa düz kas-

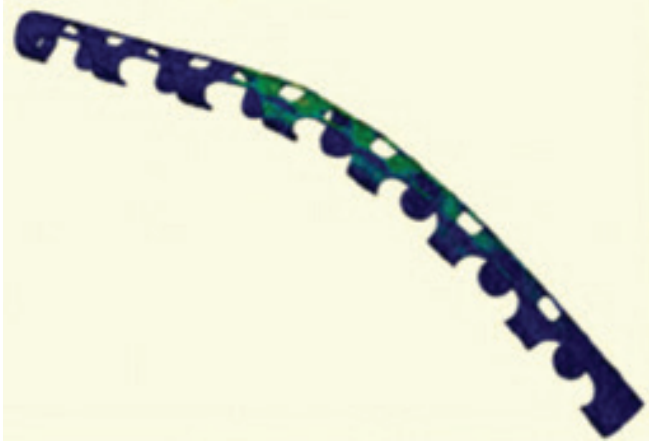


Şekil 4. ED tedavisinde düşük yoğunluklu ekstra korporeal şok dalgası (Low intensity extracorporeal shockwave: LI-ESW) kullanımı (67).

aktin (alfa-SMA) ve nNOS salınımının arttığı belirlenmiştir (64). LI-ESW'nin penil şafta uygulanması ile yapılmış klinik çalışmalarda ise tedavi sonrası kavernoöz hemodinamiklerin iyileştiği, IIEF-EF skorlarında anlamlı artış olduğu ve tedavi bittikten 6 ay sonrasında da bu skorlardaki artışın aynen korunduğu belirlenmiştir (65-67). Sonuç olarak günümüzde ED için LI-ESW tedavisi onay almış bir tedavi olmamasına rağmen bu teknolojinin varlığı ve uygulanabilirliği heyecan vericidir ve ilerleyen dönemlerde, oral farmakoterapiye ek olarak ereksiyonun sağlanmasında kullanılacak bir minimal invaziv prosedür olmaya adaydır (Şekil 4).

4. İmpuls manyetik alan tedavisi

İnsanlarda impuls manyetik alan tedavisinin ED tedavisi için kullanıldığı ilk çalışmada nörojenik ED'si olan 32 hasta ve sağlıklı 20 gönüllü üzerinde araştırma yapılmıştır (68). Simfizis pubis'in çevresinden dolanarak penisin dorsal yüzüne bir manyetik halka yerleştiren Shafik ve ark., 10 dk süreyle %40 yoğunluk ve 20 Hz frekansında, 50 sn uygulama ve 50 sn ara verme suretiyle, giderek artan manyetik uyarı vermişler ve tam ereksiyon sağlanana kadar bu uygulamaya devam etmişlerdir. Çalışma sonucunda manyetik uyarının basit, noninvaziv bir metod olduğuna değerlendirilerek, ED'li hastalarda kullanılabileceği yorumu yapılmıştır. Manyetik akım; vücudun su içeriğini, mitokondrial fonksiyonlarını, membranların fiziksel özelliklerini, besin, oksijen ve aminoasit alımını, enerji üretimini, iyon membran geçirgenliğini ve makrofaj migrasyonunu etkileyerek vücut elektrolitleri akım değişikliği meydana getirir. Uygun formlarda manyetik alan ve dozlar hücrelerin oksijen alımını artırabilir, kan dolaşımını iyileştirebilir ve fonksiyonel



Şekil 5. Nikel-titanyum alaşımlı penil implant (70).

hasarı geriye döndürebilir (69). Manyetik alan impuls tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen bu yöntemin etkilerinin net şekilde anlaşılabilmesi için daha fazla hastayla, daha uzun sürede yapılan, yan etkilerin de değerlendirildiği daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

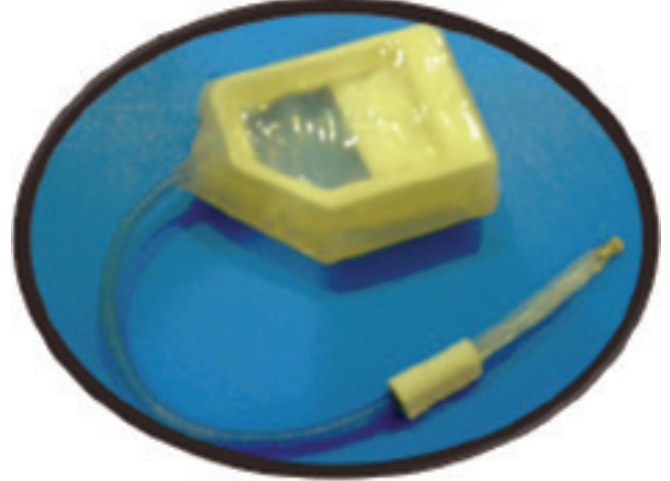
5. Nanoteknoloji

Günümüze kadar yapılmış insan çalışması yoktur ancak nanopartikül uygulaması ile ED'nin lokalize olarak tedavi edilebileceğini düşündüren hayvan çalışmalarında nanopartiküller içerisine konulan tadalafil, sialorfin ve NO'nun topikal bir jelle rat penisine uygulanması sonucunda intrakavernozal basınçta artış ve erektil yanıt elde edilmiştir (70). Bu sonuçlar; ED tedavisinin de sistematikten lokal tedaviye döndürülebileceğini göstermiştir. İleride yapılacak çalışmalar bu nanopartiküllerin optimal doz ve toksisitesi ile ilgili daha fazla bilgi sağlayacaktır.

6. Yeni penil implantlar

Henüz geliştirilme aşamasında olan ve nikel-titanyum alaşımlı bir penil implant ısı uygulaması ile flask ve rijid konfigürasyona dönüşebilmektedir (Şekil 5). Alet ereksiyonu sağlarken pompa ya da rezervuara ihtiyaç duymaz. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bu implantın halen kullanımda olan protezleri ile karşılaştırılmış ve onlara yakın etkinlikte olduğu raporlanmıştır. Bu yeni cihaz geliştirilme aşamasında olup, penil protez teknolojisinde yeni bir seçenek oluşturabilir (71).

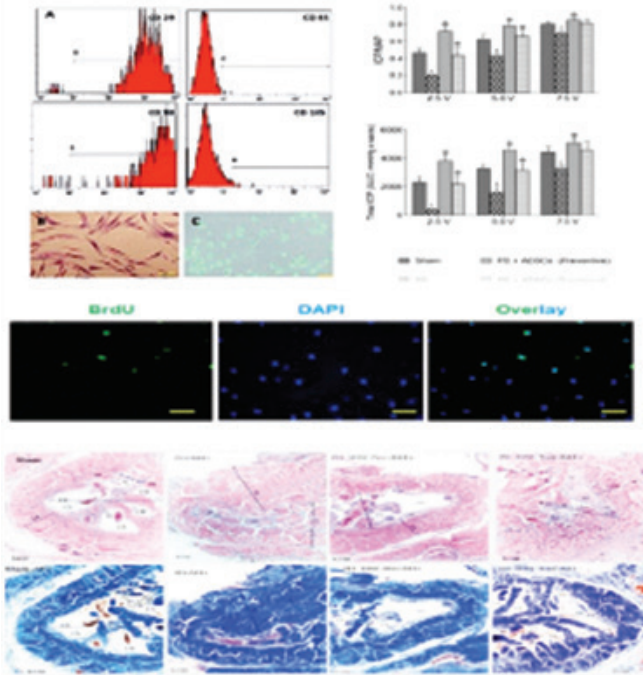
Bir diğer yeni implant ise korpora kavernoza içerisine vazodilatör ajan verebilen ve temelde KK içerisine yerleştirilen bir kanül ve bir skrotal rezervuar olmak üzere birbirine bağlanan iki parçadan oluşan implanttır (Şekil 6) (72). Skrotal pompa içerisinde bulunan vazoaktif ilacın KK'a



Şekil 6. Temelde korpora içerisine sokulan bir kanül ve bir skrotal rezervuar olmak üzere iki parçadan oluşan bu cihaz ile skrotal pompa içerisinde bulunan vazoaktif ilacın korpora kavernoza'ya bolus şeklinde verilmesi sonrasında ereksiyon sağlanması amaçlanmıştır. Her seferinde 0.16 cc (80 mg) sodyum nitroprussid verilebilmektedir. Rezervuarın kendisi ortalama 7 cc kapasitelidir. Rezervuar boşaldıktan sonra tekrar doldurulabilir özelliktedir (72).

bolus şeklinde verilmesi ile ereksiyon sağlanması amaçlanmıştır. Rezervuar boşaldıktan sonra tekrar doldurulabilir özelliktedir. İlaçlı penil implantlar implante edilebilir aletler açısından yeni bir durumdur. Bu cihazlar piyasadaki diğer şişirilebilir protezlere göre daha az göze çarpması, korpora kavernoza'da hasara yol açmaması ve maliyet-etkin olması ile dikkatleri çekmektedir. Bununla birlikte cinsel birliklilik sonrası rezervuar rüptürü, travma ya da enfeksiyon gelişimi sonucunda vazoaktif ilaç vücuda dağılılabılır ve sistematik etki sayesinde ölümcül etkilere yol açabilir. Bu nedenle ilaçlı implantlar ereksiyonun sağlanmasında yeni bir tedavi seçeneği oluşturabilir ancak dikkatle vurgulanmalıdır ki implantın kullanıma girmesinden önce etkinlik ve güvenilirlik testlerinin yapılması son derece önemlidir.

İlaç salgılayan stentler ED'li hastalar için bir diğer yeni tedavi seçeneğidir. Konuyla ilgili ilk çalışma The Zen Trial (Zotarolimus-salgılayan periferik stent sistemi ile PDE5i yanıtı kısıtlı olan ED hastalarının tedavisi)'dir (73). Çalışmanın sonuçları; erektil fonksiyon açısından IIEF skorları baz alındığında, hastaların %50'den fazlasında ortalama 4 puanlık artış sağlamıştır. Yan etki ya da komplikasyon bildirilmemiştir. Çalışmada sadece 30 hasta olması ve takip süresinin sadece 30 gün olması nedeniyle yazarlar bu sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiğini ve daha büyük çalışmalar yapılarak sonuçların doğrulanması gerektiğini bildirmişlerdir.



Şekil 7. Peyronie hastalığında kök hücre tedavisi-hayvan çalışması (84).

Gelecekteki tedaviler

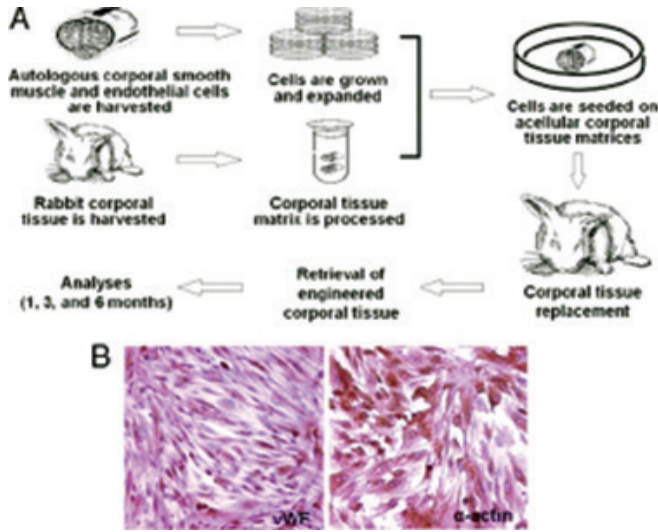
Kök hücre tedavisi

Kök hücreler vücudumuzda bütün doku ve organları oluşturan ana hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreleri (MSC) kolayca kültürlenebilmekte ve ex-vivo ortamda kolayca büyüyebilmektedir. Kemik iliğinden elde edilen MSC'lerin, bütün MSC'lerin esas kaynağı olduğu bildirilmektedir. Ancak MSC'ler; kemik iliğinin yanısıra adipoz doku, karaciğer, kas, amniyotik sıvı, plasenta, umbilikal kord kanı ve dental kök gibi birçok farklı dokudan elde edilebilmektedir. Adipoz dokuda kemik iliğine kıyasla 100 ila 500 kat daha fazladır. Ek olarak kemik iliğini elde etmek için ağırlı bir işlem olan kemik iliği aspirasyonu gerekirken yağ doku izolasyonu daha kolaydır. Yüzlerce gram adipoz doku daha fazla kaynak oluşturur. Kültürlenmemiş hücrelerin kullanılabilirliğini gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (74). ED tedavisinde kök hücre uygulamalarına yönelik araştırmalar kavernoöz sinir hasarı, yaşlanma, DM-metabolik sendrom ve Peyronie hastalığı'na bağlı gelişen ED'nin hayvan modellerinde incelenmiştir.

Kavernoöz sinir hasarı (CNI) sonrası ED'de kök hücre kullanımı; ilk olarak 2004 yılında Dr. Tom Lue ve ekibi tarafından gerçekleştirildi (75). Nöral embriyonik kök hücreler CNI olan ratlarda, ya intrakavernöz ya da majör pelvik

gangliona uygulanmıştır. Tedavi grubunda nNOS'un ve nöro-rejenerasyonun arttığı ve sinirin daha fazla korunduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, kök hücre kullanımı ile erektil yanıtın arttığı ve sinir rejenerasyonunun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. MSC enjeksiyonundan 4 hafta sonra KK'da işaretlenmiş hücreler az sayıda da olsa tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda yazarlar CNI modelinde MSC'lerin parakrin etki ile olumlu etki edebildiği yorumunu yapmışlardır (76, 77). Ek olarak Zhang ve ark. da nöron filizlemesi izlediklerini bildirmiştir (78). Yine Dr. Lue ve ekibi çalışmalarında işaretledikleri hücreleri takip etmişlerdir. İntrakavernöz olarak enjekte ettikleri MSC'lerin penisin dışına çıkarak tercihen kemik iliğine gittiğini ancak hasarlanma varlığında enjeksiyon bölgesinden direkt olarak hasarlı dokuya doğru göç ettiğini göstermişlerdir (79). Yaşlanma ile oluşan endotel disfonksiyonu sonrası görülen ED modelinde MSC uygulaması sonrası erektil fonksiyondaki düzelmeyen, KK'da artmış eNOS ekspresyonu-aktivitesi ve cGMP düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (80). Abdel Aziz ve ark., intrakavernöz olarak enjekte edilen kemik iliği kök hücrelerinin erektil fonksiyonu ortalama 3-4 ayda düzelttiğini bildirmişlerdir. Aynı yazarlar kök hücrelerin erektil dokuda kaldığını ve korporal düz kas hücrelerinin yaşlanma ile meydana gelen hasarlanmalarını düzelttiği yorumunda bulunmuşlardır (81). Dr. Lue ve ark., DM ilişkili ED'yi tedavi etmek için otolog adipoz doku kaynaklı kök hücreleri (ADSC) intrakavernöz enjeksiyonla vermişler ve enjeksiyondan 21 gün sonra ölçülen erektil yanıtların ADSC verilenlerde kontrollerden daha iyi olduğunu göstermişlerdir. İyileşmenin KK'daki endotel ve düz kas hücrelerindeki değişimden kaynaklandığı, ayrıca dorsal penil sinirlerde nNOS ve nöro-filamanların da anlamlı oranda artmış olduğu gözlenmiştir (82).

Peyronie hastalığında (PD) kök hücre tedavisini inceleyen iki önemli çalışma son bir yıl içinde yayınlanmıştır. Bunlardan ilkinde Castiglione ve ark.'nın yaptığı PD modelinde tunika albugineadaki fibrozis kök hücre tedavisi sonrası neredeyse tamamen önlenmiştir ve ED geri döndürülmüştür (83). Bu çalışmada teorik düzeyde de olsa kök hücrelerin PD'de özellikle akut dönemde etkili olduğu kanıtlanmıştır, ancak unutulmamalıdır ki Peyronie hastalarının büyük bölümü, hastalığın son evrelerine doğru doktora başvurmaktadır. Bu yılın başlarında bizim yaptığımız çalışmada ise yine PD modelinde ADSC tedavisinin bu sefer hem akut hem de hastalık geliştikten sonraki kronik dönemdeki etkileri incelenmiştir (84). ADSC'lerin akut dönemdeki etkileri bir kez



Şekil 8. Antony Atala ve ekibi düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinin, 3 boyutlu korporal kollajen matrikse ekilmesi ile iyi bir intrakorporeal basınca sahip, ereksiyonu sağlayabilen yeni bir korpora üretilebildiğini gösterdiler (89).

daha gösterilirken kronik dönemde de etkili oldukları gösterilmiştir. Yine ilk defa bu çalışmayla kök hücrelerin PD'de hangi mekanizmalarla yararlı olduğu konusu aydınlatılmaya çalışılmıştır. Çalışma sonucunda matriks metalloproteinazlar ve onların inhibitörleri arasındaki bozulmuş dengenin kök hücreler tarafından düzeltiliği raporlanmıştır (Şekil 7). Bu çalışmaların sonuçları çok heyecan verici olmasına rağmen kat edilmesi gereken çok uzun bir yol olduğu da aşikârdır.

Doku mühendisliği

Son 10 yılda bilim adamları hasar görmüş, hastalanmış ya da fonksiyonu bozulmuş organların iyileştirilmesi konusunda mühendislik çalışmalarına daha çok ağırlık vermeye başlamışlardır. Üroloji alanına uygulandığında doku mühendisliği konusunda özellikle korporal cisimler ve tunika albuginea onarımı konularında çok fazla araştırma ve geliştirme yapıldığı gözlenebilir. Biyolojik penil protezlerin üretimi üroloji dünyasında gittikçe artan oranda ilgi çekmeye başlamıştır. İmpotans tedavisinde bilinen ilk fallus biyolojik rekonstrüksiyonu, 1936 yılında, kemik kartilajı kullanılarak, post-travmatik penil rekonstrüksiyon için "artifisiyel os penis" yapılması şeklinde gerçekleştirilmiştir (85). Ancak bu ilk uygulamada rekonstrükte yapının fonksiyonu kötü,

kozmetik sonuçları da tatmin edici olmadığı için, bu yöntem giderek gözden düşmüştür. 1998 yılında Yoo ve ark., sığır kondrositlerinden poliglükolikasid polimer kullanarak kartilaginöz (kıkırdakimsi) çubuklar elde etmişlerdir (86). Aynı çalışma grubu, daha sonraki çalışmalarında biyolojik olarak üretilen kıkırdak çubukların, tavşanlarda korporal boşluğa başarılı bir şekilde implante edildiğini bildirmişlerdir (87). İnsan korporal düz kas hücreleri, polimer bir kalıp üzerinde kullanılarak yeni korpora elde edilmesi de, daha sonraki dönemlerde Kershen ve ark. tarafından tanımlanmıştır (88). Chen ve ark. ise, tavşan modelinde düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinin 3 boyutlu korporal kollajen matrikse ekilmesi ile penil korporal kaviteye implante edilen, iyi bir intrakorporeal basınca sahip, ereksiyonu sağlayabilen, NO ve karbakol salarak gevşemeyi sağlayabilen, %83 intravajinal ejakülasyon oranına sahip yeni KK üretilebildiğini göstermiştir (Şekil 8) (89). Bu tip araştırma ve geliştirmeler; konjenital penil anomaliler, penil kanser ve çeşitli penil yaralanmalar sebebiyle ED'si olan hastalarda tedavi konusunda yeni umut ışığı doğurmaktadır. Bu konuda insanlarda yapılmış çalışmalar henüz yoktur, ancak gelecekte bu teknolojiler, mekanik penil protezlere alternatif, iyi bir tedavi yöntemi olarak kullanıma girebilir.

Sonuç

ED tedavisi için yeni farmasötik stratejilere yönelik araştırmaların sayısı hızla artmaktadır. Kaçınılmaz olarak gelecekte ED'nin medikal tedavisi erektil fonksiyonun içerdiği çeşitli santral ve periferik yolları ve NO-cGMP kaskadını etkileyen molekülleri içerecektir. Teknolojik gelişmelerin cinsel tıp alanında geleceği parlak olmakla beraber teknolojinin cinsel tıpta ne derece yer alacağı ise geliştirilecek yöntemlerin etkinlik, güvenilirlik ve hastaya sağladığı tatmin oranı ile doğru orantılı olacaktır. ED tedavisinde doku mühendisliği ve kök hücre bazlı tedavilerin uygulanması heyecan verici gelişmelerdir ancak bu sonuçların halen doğrulanmaya ihtiyacı vardır. İleride yapılacak geniş çaplı klinik çalışmalarla farklı ED gruplarında rejeneratif tedavilerin rolünün belirlenmesi sayesinde ED tedavisi konusunda yeni bir döneme girilebilecektir.

Kaynaklar

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *Jama* 1993;270(1):83-90.
2. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84(1):50-6.
3. 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(1):54-61.

4. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol* 2002;41(3):298-304.
5. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):445-75.
6. Shin D, Pregenzer G, Jr., Gardin JM. Erectile dysfunction: a disease marker for cardiovascular disease. *Cardiology in review* 2011;19(1):5-11.
7. Dubbelman YD, Dohle GR, Schroder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol* 2006;50(4):711-8.
8. EAU Guidelines available at: http://www.uroweb.org/fileadmin/EAUN/guidelines/extended_guidelines_GL_2014_final_April.pdf.
9. Guay AT, Perez JB, Jacobson J, Newton RA. Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors. *J Androl* 2001;22(5):793-7.
10. Chung E, Brock GB. Emerging and novel therapeutic approaches in the treatment of male erectile dysfunction. *Curr Urol Rep* 2011;12(6):432-43.
11. Hewavitharana T, Deng X, Soboloff J, Gill DL. Role of STIM and Orai proteins in the store-operated calcium signaling pathway. *Cell calcium* 2007;42(2):173-82.
12. Sung HH, Kam SC, Lee JH, Chae MR, Hong C, Ko M, et al. Molecular and functional characterization of ORAI and STIM in human corporeal smooth muscle cells and effects of the transfer of their dominant-negative mutant genes into diabetic rats. *J Urol* 2012;187(5):1903-10.
13. Ritchie R, Sullivan M. Endothelins & erectile dysfunction. *Pharmacol Res* 2011;63(6):496-501.
14. Carneiro FS, Nunes KP, Giachini FR, Lima VV, Carneiro ZN, Nogueira EF, et al. Activation of the ET-1/ETA pathway contributes to erectile dysfunction associated with mineralocorticoid hypertension. *J Sex Med* 2008;5(12):2793-807.
15. Carneiro FS, Giachini FR, Lima VV, Carneiro ZN, Nunes KP, Ergul A, et al. DOCA-salt treatment enhances responses to endothelin-1 in murine corpus cavernosum. *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86(6):320-8.
16. Hannan JL, Albersen M, Kutlu O, Gratzke C, Stief CG, Burnett AL, et al. Inhibition of Rho-kinase improves erectile function, increases nitric oxide signaling and decreases penile apoptosis in a rat model of cavernous nerve injury. *J Urol* 2013;189(3):1155-61.
17. Lasker GF, Pankey EA, Allain AV, Murthy SN, Stasch JP, Kadowitz PJ. The selective Rho-kinase inhibitor azaindole-1 has long-lasting erectile activity in the rat. *Urology* 2013;81(2):465 e7-14.
18. Decaluwe K, Pauwels B, Verpoest S, Van de Voorde J. New therapeutic targets for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011;8(12):3271-90.
19. Kam SC, Do JM, Choi JH, Jeon BT, Roh GS, Chang KC, et al. The relaxation effect and mechanism of action of higenamine in the rat corpus cavernosum. *Int J Impot Res* 2012;24(2):77-83.
20. Jin LM. Angiotensin II signaling and its implication in erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009;6 Suppl 3:302-10.
21. Chen Y, Cui S, Lin H, Xu Z, Zhu W, Shi L, et al. Losartan improves erectile dysfunction in diabetic patients: a clinical trial. *Int J Impot Res* 2012;24(6):217-20.
22. Segal RL, Bivalacqua TJ, Burnett AL. Irbesartan promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a retrospective long-term analysis. *BJU int* 2012;110(11):1782-6.
23. Neuzillet Y, Hupertan V, Cour F, Botto H, Lebret T. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled comparative clinical trial of arginine aspartate plus adenosine monophosphate for the intermittent treatment of male erectile dysfunction. *Andrology*. 2013;1(2):223-8.
24. Cheng YS, Cong XD, Dai DZ, Zhang Y, Dai Y. Argirein alleviates corpus cavernosum dysfunction by suppressing pro-inflammatory factors p66Shc and ER stress chaperone Bip in diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2013;65(1):94-101.
25. Cormio L, De Siati M, Lorusso F, Selvaggio O, Mirabella L, Sanguedolce F, et al. Oral L-citrulline supplementation improves erection hardness in men with mild erectile dysfunction. *Urology*. 2011;77(1):119-22.
26. Ilies M, Di Costanzo L, Dowling DP, Thorn KJ, Christianson DW. Binding of alpha, alpha-disubstituted amino acids to arginase suggests new avenues for inhibitor design. *J Med Chem* 2011;54(15):5432-43.
27. Segal R, Hannan JL, Liu X, Kutlu O, Burnett AL, Champion HC, et al. Chronic oral administration of the arginase inhibitor 2(S)-amino-6-boronohexanoic acid (ABH) improves erectile function in aged rats. *J Androl* 2012;33(6):1169-75.
28. Sommer F, Klotz T, Steinritz D, Schmidt A, Addicks K, Engelmann U, et al. MAP kinase 1/2 (Erk 1/2) and serine/threonine specific protein kinase Akt/PKB expression and activity in the human corpus cavernosum. *Int J Impot Res* 2002;14(4):217-25.
29. Nunes KP, Toque HA, Caldwell RB, Caldwell RW, Webb RC. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) inhibition decreases arginase activity and improves corpora cavernosa relaxation in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice. *J Sex Med* 2011;8(12):3335-44.
30. Park NC, Kim TN, Park HJ. Treatment Strategy for Non-Responders to PDE5 Inhibitors. *World J Mens Health* 2013;31(1):31-5.
31. Paroni R, Barassi A, Ciociola F, Dozio E, Finati E, Fermo I, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and L-arginine in patients with arteriogenic and non-arteriogenic erectile dysfunction. *Int J Androl* 2012;35(5):660-7.
32. Petrov VI, Vekel'yan AS, Martyushev AV, Sergeeva SA, Smolenov IV, Epstein OI. Impaza and sildenafil: comparison of clinical effectiveness in patients with erectile dysfunction. *Bull Exp Biol Med* 2003;135 Suppl 7:150-1.
33. Mehtiyev T. The use of drugs Impaza and Nebido in the treatment of erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus of reproductive age. *Georgian Med News*. 2013(219):61-5.
34. Burnett AL, Musicki B, Jin L, Bivalacqua TJ. Nitric oxide/redox-based signalling as a therapeutic target for penile disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10(3):445-57.
35. Helmy MM, Senbel AM. Evaluation of vitamin E in the treatment of erectile dysfunction in aged rats. *Life Sci* 2012;90(13-14):489-94.
36. Liu K, Liu XS, Xiao L, Shang J, Li MC, Xu YJ, et al. NADPH oxidase activation: a mechanism of erectile dysfunction in a rat model of sleep apnea. *J Androl* 2012;33(6):1186-98.
37. Long T, Liu G, Wang Y, Chen Y, Zhang Y, Qin D. TNF-alpha, erectile dysfunction, and NADPH oxidase-mediated ROS generation in corpus cavernosum in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sex Med* 2012;9(7):1801-14.
38. Oh JS, Heo HM, Kim YG, Lee SG, Lee CK, Yoo B. The effect of anti-tumor necrosis factor agents on sexual dysfunction in male patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Int J Impot Res* 2009;21(6):372-5.
39. Lasker GF, Pankey EA, Allain AV, Dhaliwal JS, Stasch JP, Murthy SN, et al. Analysis of erectile responses to BAY 41-8543 and muscarinic receptor stimulation in the rat. *J Sex Med* 2013;10(3):704-18.
40. Lasker GF, Pankey EA, Frink TJ, Zeitzer JR, Walter KA, Kadowitz PJ. The sGC activator BAY 60-2770 has potent erectile activity in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304(12):H1670-9.
41. Abdel Aziz MT, Mostafa T, Atta H, Wassef MA, Fouad HH, Rashed LA, et al. Putative role of carbon monoxide signaling pathway in penile erectile function. *J Sex Med* 2009;6(1):49-60.
42. Abdel Aziz MT, Motawi T, Rezaq A, Mostafa T, Fouad HH, Ahmed HH, et al. Effects of a water-soluble curcumin protein conjugate vs. pure curcumin in a diabetic model of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012;9(7):1815-33.
43. Fonteles MC, do Nascimento NR. Guanylin peptide family: history, interactions with ANP, and new pharmacological perspectives. *Can J Physiol Pharmacol* 2011;89(8):575-85.
44. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Mirone V, Cirino G. Hydrogen sulfide and erectile function: a novel therapeutic target. *Nature reviews Urology* 2011;8(5):286-9.
45. Qiu X, Villalta J, Lin G, Lue TF. Role of hydrogen sulfide in the physiology of penile erection. *J Androl* 2012;33(4):529-35.
46. Bianca R, Mitidieri E, Fusco F, D'Aiuto E, Grieco P, Novellino E, et al. Endogenous urotensin II selectively modulates erectile function through eNOS. *PLoS One* 2012;7(2):e31019.
47. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Cirino G, Mitidieri E, Coletta C, Grassia G, Roviezzo F, et al. Urotensin II: a novel target in human corpus cavernosum. *J Sex Med* 2010;7(5):1778-86.
48. Costa P, Potempa AJ. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs* 2012;72(17):2243-54.
49. Mi T, Abbasi S, Zhang H, Uray K, Chunn JL, Xia LW, et al. Excess adenosine in murine penile erectile tissues contributes to priapism via A2B adenosine receptor signaling. *J Clin Invest* 2008;118(4):1491-501.
50. Li WJ, Zhou J, Li B, Wang H, Peng YB, Wang Z. PARP inhibition restores

- erectile function by suppressing corporal smooth muscle apoptosis in diabetic rats. *J Sex Med* 2011;8(4):1072-82.
51. Li WJ, Peng Y, Zhou J, Li B, Wang H, Zhang J, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition improves erectile function by activation of nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in diabetic rats. *J Sex Med* 2012;9(5):1319-27.
 52. Lin H, Yuan J, Ruan KH, Yang W, Zhang J, Dai Y, et al. COX-2-10aa-PGIS gene therapy improves erectile function in rats after cavernous nerve injury. *J Sex Med* 2013;10(6):1476-87.
 53. Decaluwe K, Pauwels B, Boydens C, Van de Voorde J. Treatment of erectile dysfunction: new targets and strategies from recent research. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;121:146-57.
 54. Yamashita S, Kato R, Kobayashi K, Hisasue S, Arai Y, Tsukamoto T. Inhibition of interleukin-6 attenuates erectile dysfunction in a rat model of nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2011;8(7):1957-64.
 55. Nunes KP, Torres FS, Borges MH, Matavel A, Pimenta AM, De Lima ME. New insights on arthropod toxins that potentiate erectile function. *Toxicol : official journal of the International Society on Toxicology*. 2013;69:152-9.
 56. Nunes KP, Wynne BM, Cordeiro MN, Borges MH, Richardson M, Leite R, et al. Increased cavernosal relaxation by Phosphodiesterase-5 inhibitor, PnTx2-6, via activation of NO/cGMP signaling *Int J Impot Res* 2012;24(2):69-76.
 57. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 1997;15(1):78-82.
 58. Montague DK, Barada JH, Belker AM, Levine LA, Nadig PW, Roehrborn CG, et al. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. *J Urol* 1996;156(6):2007-11.
 59. Tal R, Teloken P, Mulhall JP. Erectile function rehabilitation after radical prostatectomy: practice patterns among AUA members. *J Sex Med* 2011;8(8):2370-6.
 60. Lin HC, Yang WL, Zhang JL, Dai YT, Wang R. Penile rehabilitation with a vacuum erectile device in an animal model is related to an antihypoxic mechanism: blood gas evidence. *Asian J Androl* 2013;15(3):387-90.
 61. Sobrero AJ, Stearns HE, Blair JH. Technique for the induction of ejaculation in humans. *Fertil Steril* 1965;16(6):765-7.
 62. Tajkarimi K, Burnett AL. The role of genital nerve afferents in the physiology of the sexual response and pelvic floor function. *J Sex Med* 2011;8(5):1299-312.
 63. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol* 1990;16(3):261-9.
 64. Liu J, Zhou F, Li GY, Wang L, Li HX, Bai GY, et al. Evaluation of the Effect of Different Doses of Low Energy Shock Wave Therapy on the Erectile Function of Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Rats. *Int J Impot Res* 2013;14(5):10661-73.
 65. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol* 2010;58(2):243-8.
 66. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol* 2012;187(5):1769-75.
 67. Abu-Ghanem Y, Kitrey ND, Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Penile low-intensity shock wave therapy: a promising novel modality for erectile dysfunction. *Korean J urol* 2014;55(5):295-9.
 68. Shafik A, el-Sibai O, Shafik AA. Magnetic stimulation of the cavernous nerve for the treatment of erectile dysfunction in humans. *Int J Impot Res* 2000;12(3):137-41.
 69. Pelka RB, Jaenicke C, Gruenwald J. Impulse magnetic-field therapy for erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study. *Adv Ther* 2002;19(1):53-60.
 70. Han G, Tar M, Kuppam DS, Friedman A, Melman A, Friedman J, et al. Nanoparticles as a novel delivery vehicle for therapeutics targeting erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 1):224-33.
 71. Le B, Colombo A, Mustoe T, and McVary K. Evaluation of a Ni-Ti shape memory alloy for use in a novel penile prosthesis. *J Urol* 2013;189(Suppl.):e502.
 72. Peter Huat-Chye Lim PM, and Robert S. Tan. An overview of erectile dysfunction in aging men. In: *Tan RS ed. Aging Men's Health: A Case-Based Approach*: Thieme, 2011.
 73. R Goldstein LaK, T. The medtronic zotarolimus-eluting peripheral stent system for the treatment of erectile dysfunction in males with suboptimal response to PDE5 inhibitors: 6 month results. *J Sex Med* 2012;9:111.
 74. Albersen M, Kendirci M, Van der Aa F, Hellstrom WJ, Lue TF, Spees JL. Multipotent stromal cell therapy for cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012;9(2):385-403.
 75. Bochinski D, Lin GT, Nunes L, Carrion R, Rahman N, Lin CS, et al. The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernosal nerve injury. *BJU Int* 2004;94(6):904-9.
 76. Kendirci M, Trost L, Bakondi B, Whitney MJ, Hellstrom WJ, Spees JL. Transplantation of nonhematopoietic adult bone marrow stem/progenitor cells isolated by p75 nerve growth factor receptor into the penis rescues erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *J Urol* 2010;184(4):1560-6.
 77. Albersen M, Fandel TM, Lin G, Wang G, Banie L, Lin CS, et al. Injections of adipose tissue-derived stem cells and stem cell lysate improve recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med* 2010;7(10):3331-40.
 78. Zhang H, Yang R, Wang Z, Lin G, Lue TF, Lin CS. Adipose tissue-derived stem cells secrete CXCL5 cytokine with neurotrophic effects on cavernous nerve regeneration. *J Sex Med* 2011;8(2):437-46.
 79. Lin G, Huang YC, Shindel AW, Banie L, Wang G, Lue TF, et al. Labeling and tracking of mesenchymal stromal cells with EdU. *Cytherapy*. 2009;11(7):864-73.
 80. Bivalacqua TJ, Deng W, Kendirci M, Usta MF, Robinson C, Taylor BK, et al. Mesenchymal stem cells alone or ex vivo gene modified with endothelial nitric oxide synthase reverse age-associated erectile dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(3):H1278-90.
 81. Garcia MM, Fandel TM, Lin G, Shindel AW, Banie L, Lin CS, et al. Treatment of erectile dysfunction in the obese type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 1):89-98.
 82. Abdel Aziz MT, El-Haggag S, Mostafa T, Atta H, Fouad H, Mahfouz S, et al. Effect of mesenchymal stem cell penile transplantation on erectile signaling of aged rats. *Andrologia*. 2010;42(3):187-92.
 83. Castiglione F, Hedlund P, Van der Aa F, Bivalacqua TJ, Rigatti P, Van Poppel H, et al. Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2013;63(3):551-60.
 84. Gokce A, Abd Elmageed ZY, Lasker GF, Bouljihad M, Kim H, Trost LW, et al. Adipose tissue-derived stem cell therapy for prevention and treatment of erectile dysfunction in a rat model of Peyronie's disease. *Andrology* 2014;2(2):244-51.
 85. Bretan PN, Jr. History of the prosthetic treatment of impotence. *Urol Clin North Am* 1989;16(1):1-5.
 86. Yoo JJ, Lee I, Atala A. Cartilage rods as a potential material for penile reconstruction. *J Urol* 1998;160(3 Pt 2):1164-8.
 87. Yoo JJ, Park HJ, Lee I, Atala A. Autologous engineered cartilage rods for penile reconstruction. *J Urol* 1999;162(3 Pt 2):1119-21.
 88. Kershen RT, Yoo JJ, Moreland RB, Krane RJ, Atala A. Reconstitution of human corpus cavernosum smooth muscle in vitro and in vivo. *Tissue Eng* 2002;8(3):515-24.
 89. Chen KL, Eberli D, Yoo JJ, Atala A. Bioengineered corporal tissue for structural and functional restoration of the penis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(8):3346-50.