

Eretil disfonksiyon tedavisinde düşük yoğunluklu şok dalga tedavisi

Dr. Murat Üstüner, Dr. Seyfettin Çiftçi
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD

Eretil disfonksiyon (ED) androlojide önemli bir yer tutan ve etkilenen kişi ile partnerinin yaşam kalitesini ciddi bir biçimde etkileyen ve seksüel ilişki için yeterli ereksiyonun sağlanamaması olarak tanımlanan bir sağlık problemidir. Genellikle 40 yaş üstü erkekleri etkilemekte ve 40-70 yaş arası erkeklerde prevalansın yaklaşık %50 olduğu tahmin edilmektedir (1). Etiyolojik nedenleri arasında diabetes mellitus (DM), nöropati, androjen yetersizliği, psikolojik faktörler yer almaktadır (2). ED olan hastaların büyük çoğunluğu PDE5i ve intrakavernozal enjeksiyon gibi cerrahi dışı seçenekler ile başarılı ve güvenli bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Özellikle anjina nedeni ile nitrat türevi vazodilatör kullanan hastalarda görülebilen yan etkiler ile DM ve kavernoza sinirlerin cerrahi hasarlanmasına (genellikle radikal prostatektomi sonrası) bağlı tedaviye dirençli ED nedeni ile hastaların %30'unda medikal ve enjeksiyon tedavi seçenekleri ile başarılı olunamamaktadır (3). Ayrıca hastaların en büyük endişeleri uygulanan tedavinin zaman bağımlı olması ve hastalığın patofizyolojisi üzerine etkili olmamasıdır. ED tedavisinde diğer bir seçenek olan penil protez implantasyonunu ise cerrahi riskler nedeni ile bir kısım hasta tarafından olumlu bulunmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı araştırmacılar ED' nin patofizyolojisine etki ederek küratif rol oynayabilecek seçenekler üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmışlardır. Son dönemlerde, farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan şok dalgaları ile ED tedavisi üzerine araştırmalar yapılarak yayınlanmaya başlanmıştır. Bu çalışmada şok dalga tedavisinin etki mekanizması ve ED tedavisindeki etkinliği ile ilgili çalışmaların özetlenmesi amaçlanmıştır.

Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (EŞDT)

Şok dalgaları 16-20 MHz frekansında olan sürekli iletilen akustik dalgalardır. Şok dalgası oluşturmak için bilinen 4 kaynak mevcuttur. Bunlar elektromanyetik, elektrohidrolik, elektrokondüktif ve piezoelektrik kaynaklardır (4).

Şok dalgaları bir ortamda (genellikle su ortamında) yayılarak nonivaziv olarak hedef alanda mikrotravmalar oluşturmaktadır.

Tıp alanında EŞDT ilk olarak 1980'lerde üriner taş tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (5). Ardından yüksek yoğunluklu şok dalga tedavisi (YY-ŞDT) geliştirilerek safra kesesi, pankreas, mide ve paratiroid taşları ile pseudoartroz, avasküler nekroz, kas, kemik ve ağırlı eklem hastalıklarının tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır (6-8).

1998 yılında tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada EŞDT'de kullanılan enerji akım yoğunluğu (EAY) > 0,28 mj/mm² olduğunda dokularda enflamasyon, nekroz ve fibrozis gibi hasarlanmalara yol açabilmekteyken, EAY < 0,08 mj/mm² iken dokularda ciddi hasara yol açmadan güvenli bir şekilde kullanılabileceği tespit edilmiştir (9). Bu çalışma sonrasında düşük yoğunluklu şok dalga tedavisi (DY-ŞDT) tanımlanmış ve ardından kardiyak iskemi, diyabetik ayak, Peyronie hastalığı, yara iyileşmesi, kilo verilmesi ve ED gibi hastalıkların tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır.

DY-ŞDT etki mekanizması

DY-ŞDT biyolojik etki mekanizmasının ortaya konulması amacı ile birçok hayvan modeli çalışma yapılmıştır. Wang ve ark. 2003 yılında rat kemikleri üzerine DY-ŞDT uygulayarak yaptıkları çalışmada endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve endotelial hücre büyüme faktörleri gibi anjiyogenezis ilişkili büyüme faktörlerinin salınımına yol açtığını tespit etmişlerdir. Bunun sonucunda ise dokuda neovaskülarizasyon gelişerek kan akımının arttığını ileri sürmüşlerdir (10). Aynı ekip 2003 yılında yaptıkları tavşan kemik-tendon bileşkesine DY-ŞDT uygulamaları sonucunda da benzer biyolojik etkilerin ortaya çıktığını tespit etmişlerdir (11). Nishida ve ark. 2004 yılında insan umbilikal veni üzerine uyguladıkları DY-ŞDT sonrası VEGF mRNA ve reseptör düzeylerinde artış tespit etmişlerdir (12). Stoja-

dinovic ve ark. DY-ŞDT etki mekanizmasını ortaya koyabilmek için fareler üzerinde tam kat deri greftlerini kullanmışlardır. DY-ŞDT gurubunda damar sayısında, şeklinde ve yoğunluğunda, anjiyogenezis ilişkili gen ekspresyonunda (ELR-CXC, CXCL1, CXCL2, CXCL5, CCL2, CCL3, CCL4, IL-1 beta, IL-6, G-CSF, VEGF-A) ve inflamatuvar baskılayıcı olarak rol oynayan CD31 düzeylerinde artış tespit ederek DY-ŞDT'nin revaskülarizasyonu ve yara iyileşmesini, anjiyogenezisi artırarak ve inflamatuvar süreci baskılayarak etki ettiğini ileri sürmüşlerdir (13).

Son dönemlerde iskemik dokularda neovaskülarizasyonun sağlanabilmesi için öncül (progenitör) hücre terapisi yeni bir yaklaşım olarak öne sürülmüştür. Akut iskemi durumunda ortama salınan kemoatraktan faktörler (ör: VEGF) dolaşımdaki progenitör hücreler için hedef gösterici faktör olarak görev almaktadırlar. Aicher ve ark. bu etkiyi ortaya koyabilmek için farelerin arka bacaklarında kronik iskemi meydana getirerek, farelerin sağ arka bacak adduktor kaslarına 500 şok dalgası uygulamışlardır. Farelere 24 saat sonrasında işaretli insan progenitör hücreleri enjekte ederek 48 saat sonunda yaptıkları incelemede sağ arka bacakta sola göre progenitör hücre sayısında ve kan akımında anlamlı oranda artış tespit etmişlerdir (14).

ED tedavisinde DY-ŞDT etki mekanizması

DY-ŞDT'nin ED üzerine etki mekanizmalarının ortaya konabilmesi için diyabetik hayvan modelleri oluşturulmuştur. Qiu ve ark. tarafından yapılan çalışmada diyabetik fare modelleri kullanılarak DY-ŞDT uygulanan ve tedavi almayan kontrol grupları oluşturulmuştur. Tedavi grubundaki farelere 0.1 mJ/mm² enerji seviyesinde ve 120/dk frekansında şok dalgaları haftada 3 kez olmak üzere 2 hafta uygulamışlardır. Çalışma sonucunda ise intrakavernozal basınç ölçümü yapılarak ED'yi değerlendirmişlerdir. Tedavi gurubunda ED' de kısmi iyileşme tespit etmişler ve bunun düz kas, nNOS pozitif sinir ve endotelyum rejenerasyonunu uyarması ve hasarlı doku iyileşmesi sağlayan endojen mezankimal kök hücrelerinin güçlenmesi sonucunda ortaya çıkışını ileri sürmüşlerdir (15).

Liu ve ark. ise yine diyabetik fareler üzerinde DY-ŞDT tedavisi ve farklı dozların etkilerini değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışma sonucunda; DY-ŞDT'nin erektil fonksiyonu düzelttiği ve yapılan histolojik incelemede korpus kavernozum düz kas ve endotel içeriğinde artış saptamışlardır. Ayrıca α -SMA, vWF, nNOS ve VEGF üretiminde artış

ve RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) üretiminde ise azalma tespit etmişlerdir. Bu etkilerin doz bağımlı olarak değiştiğini ve maksimum etkinin yüksek doz uygulanarak elde edildiğini bulmuşlardır (16).

ED tedavisinde DY-ŞDT ve klinik çalışmalar

İlk olarak 2010 yılında DY-ŞDT'nin ED üzerine klinik etkinliği değerlendirilmiştir. Vardi ve ark ED tanılı ve PDE5I tedavisine yanıt alınmış olan 20 hasta üzerinde araştırma yapmışlardır. Şok dalga tedavisi öncesi ve tedaviden 3 hafta sonrası hastaların IIEF-5, nokturnal penil tümesans parametreleri ile penil ve sistemik endotelial fonksiyon parametreleri karşılaştırılmıştır. IIEF-5, penil rijidite, ereksiyon süresi ve penil endotelial fonksiyonlarında anlamlı ölçüde artış meydana geldiğini saptamışlardır. Altı aylık takip sonucunda ise 20 hastanın 10'unda PDE5I kullanım gereksiniminin ortadan kalktığını tespit etmişlerdir (17). Yine aynı araştırmacılar tarafından 2012 yılında randomize, çift-kör, plasebo kontrollü DY-ŞDT' nin PDE5I yanıt ED üzerine klinik ve psikolojik etkilerini inceleyen bir araştırma yayınlanmıştır (18). Bu çalışmada kardiyovasküler risk faktörü, kardiyovasküler hastalığı ve DM olan ve PDE5I' lerine yanıt ED' si olan 29 hasta alınmıştır. Tedavi bitiminden 3 ay sonra hastaların % 76'sında IIEF skorunun en az 5 puan arttığı, ortalamada 10 puan artış olduğu ve hastaların % 72'sinde PDE5I' lerine yanıt geliştiğini tespit etmişlerdir. Plasebo gurubuna göre de anlamlı oranda iyileşme sağlandığını saptamışlardır. Ayrıca hastaların hiçbirinde tedavi bağımlı ağrı ve yan etki gelişmediğini belirtmişlerdir.

Bir başka çalışmada Peyronie hastalığı ve ED'si olan 100 hastanın 50'sine DY-ŞDT diğer 50'sine ise DY-ŞDT+Tadalafil (5 mg/gün) uygulanmış ve tedavi bitiminden 12 ve 24 haftalık kontrollerde, erektil fonksiyon (IIEF-5), ereksiyon sırasında ağrı (VAS 0-10), plak ölçüsü (cm²), kurvatür derecesi ve ortalama yaşam kalitesindeki (QoL) değişiklikler incelenmiştir. On iki hafta sonunda her iki grupta da QoL, IIEF-5 ve VAS skorunda anlamlı iyileşme olmuş, plak ölçüsü ve kurvatür derecesinde farklılık saptanmamıştır. Gruplar arası analizde ise kombinasyon tedavisinde ise IIEF-5 ve QoL'da anlamlı ölçüde artış olduğu bulunmuştur. Yirmi dört hafta kontrolünde ise yine aynı şekilde QoL ve IIEF-5' te anlamlı artışın devam ettiğini saptamışlardır (19).

Gruenwald ve ark. PDE5I yanıtı yetersiz ve ciddi ED'si olan hastaların tedavi seçeneklerinde DY-ŞDT bulunması

gerektiğini ileri sürmüşlerdir (20). Bu çalışmada ortalama IIEF skorunda ve penil hemodinamik parametrelerde önemli artış olduğu ve hiçbir hastada yan etki gelişmediği tespit edilmiştir.

DY-ŞDT uygulama doz ve protokolu

ED tedavisi amacı ile DY-ŞDT uygulamalarında Vardi ve ark. 0.09 mJ/mm² enerji yoğunluğunda, 120/dk frekansında ve her seansta 300 şok dalgası uygulamış, haftada 2 seans olacak şekilde, 3 haftalık tedavi periyodu ardından 3 hafta ara vererek 3 hafta daha devam etmişler ve toplamda 6 haftaya tamamlamışlardır. Şok dalgalarını peniste 5 farklı bölgeye (penis shaftında 3, krusta 2 bölgeye) uygulamışlardır (17). Gruenwald ve ark. da çalışmalarında aynı doz ve protokolü uygulamışlardır. Palmieri ve ark. ise 4

hafta boyunca her seansta 2000 şok dalgası vermişlerdir (19).

Sonuç

ED tedavisinde sonuçları tatminkar olan seçenekler bulunmaktadır. Ancak bu seçeneklerin zaman bağımlı olması, hastalık patogenezinde etkili olmaması veya cerrahi seçenekler olması nedeni ile ED tedavisinde DY-ŞDT yeni ve gelecek vaat eden bir tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hayvan modelli çalışmalarda penil hemodinamiği düzeltmesi ve klinik çalışmalarda da tatmin edici sonuçlar ortaya çıkması nedeni ile ED tedavi protokollerinde yer alabilecek bir yöntem olarak düşünülmektedir. Ancak etki mekanizmalarının net aydınlatılabilmesi ve uzun dönem sonuçlarının ortaya konulabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Pushkar D, Kamalov AA, Al'-Shukri S, Erkovich AA, Kogan MI, Pavlov VN, et al. [Analysis of the results of epidemiological study on prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation]. *Urologija*. 2012 Sep-Oct(6):5-9.
2. Patel DV, Halls J, Patel U. Investigation of erectile dysfunction. *The British journal of radiology*. 2012 Nov;85 Spec No 1:S69-78.
3. Dorsey P, Keel C, Klavens M, Hellstrom WJ. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010 May;11(7):1109-22.
4. Rassweiler JJ, Knoll T, Kohrmann KU, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, et al. Shock wave technology and application: an update. *European urology*. 2011 May;59(5):784-96.
5. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*. 1980 Dec 13;2(8207):1265-8.
6. Yasuda I. Management of the bile duct stone: current situation in Japan. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2010 Jul;22 Suppl 1:S76-8.
7. Tandan M, Reddy DN. Extracorporeal shock wave lithotripsy for pancreatic and large common bile duct stones. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011 Oct 21;17(39):4365-71.
8. Rompe JD, Furia J, Weil L, Maffulli N. Shock wave therapy for chronic plantar fasciopathy. *British medical bulletin*. 2007;81-82:183-208.
9. Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Kullmer K, Schwitalle M, Krischek O. Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis. A sonographic and histological study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1998 May;80(3):546-52.
10. Wang CJ. An overview of shock wave therapy in musculoskeletal disorders. *Chang Gung medical journal*. 2003 Apr;26(4):220-32.
11. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2003 Nov;21(6):984-9.
12. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3055-61.
13. Stojadinovic A, Elster EA, Anam K, Tadaki D, Amare M, Zins S, et al. Angiogenic response to extracorporeal shock wave treatment in murine skin isografts. *Angiogenesis*. 2008;11(4):369-80.
14. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation*. 2006 Dec 19;114(25):2823-30.
15. Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue TF, et al. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *The journal of sexual medicine*. 2013 Mar;10(3):738-46.
16. 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. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(5):10661-73.
17. 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. *European urology*. 2010 Aug;58(2):243-8.
18. 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. *The Journal of urology*. 2012 May;187(5):1769-75.
19. Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, Verze P, Fusco F, Mirone V. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *International journal of andrology*. 2012 Apr;35(2):190-5.
20. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *The journal of sexual medicine*. 2012 Jan;9(1):259-64.