

Eretil disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon tedavisi

Prof. Dr. Bilal Gümüş

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Eretil disfonksiyon (ED), bir erkeğin en az altı ay süre ile cinsel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik hali olarak tanımlanmıştır (1). Dünyada ve ülkemizde eretil disfonksiyon görülme prevalansı sahip olunan farklı sosyodemografik özelliklere rağmen yaşla birlikte artış gösterdiği ve eşlik eden sistemik hastalıklarla birlikte bu artışın hızlandığı görülmektedir. Lindau ve ark. larının 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında Amerika Birleşik Devletlerinde ED görülme oranları; 57-64 yaşları arasında %30.7, 64-74 yaşları arasında %44.6 ve 75-85 yaşları arasında %43.5'dir. Ülkemizde yapılan 1982 erkeği kapsayan bir çalışmada da ED prevalansı %69.2 olarak bulunmuştur (1,2).

Ereksiyonun meydana geliş mekanizması bugün için çok açık bir şekilde ortaya konulmuştur. Norömediyatör olarak Nitrik Oksit'in penis kavernoza düz kas hücrelerinde membranı geçip Guanozin trifosfatı siklik guanozin monofosfat haline çevirip hücre içi Ca seviyelerini düşürerek düz kas hücrelerinde relaksasyona neden olmasıdır. Lokal olarak ereksiyonun oluşması ise siklik Adenozin monofosfat yolu üzerinden gerçekleşmektedir (3).

Eretil disfonksiyon yaşla artış gösteren ve hayat kalitesini olumsuz olarak etkileyen bir hastalıktır. Günümüzde tedavi amaçlı olarak devreye giren birden fazla alternatif yollar vardır. Bu yollar ana başlık olarak ikiye ayrılabilir.

A) Medikal tedaviler B) Cerrahi tedaviler

Medikal tedaviler içinde günümüzde kullanılan araçlar fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörü olan ilaçlardır. Bu ilaçların yetersiz kaldığı, kullanılmasının sakıncalı olduğu, veya PDE5 enzim inhibitörlerinin tolere edilemediği durumlarda (kavernozal sinirlerin hasar gördüğü, veno-oklüziv disfonksiyon, zorunlu nitrat kullanımı, PDE5 cevapsızlık hali gibi.) ise devreye intrakavernozal enjeksiyon tedavi alternatifleri girmektedir. Hastaların PDE5 inhibitörlerini bırakma nedenleri içinde ise ilk sırayı hastaları

beklentilerini tam olarak karşılanmaması (%42.3), sonraki nedenler ise sırayla; yüksek fiyat (%37), cinselliğe ilgi azalması (%30.5), ereksiyon yeteneğinin düzelmesi (%15), eşin seksüel ilgi azlığı(%14.6), ilaç yan etkileri (%11,8) olarak bulunmuştur (4).

İntrakavernozal ilaç tedavileri bundan tam 31 yıl önce Virag ve Brindley tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (6,7). Bu araştırmacıların kullandıkları vazoaktif ilaçlar, papaverin ve fenoksibenzamin olmuştur. İntrakavernozal ilaçlar hücre içi siklik Adenozin monofosfat konsantrasyonunu artırarak hücre içi Ca seviyesinin düşmesine ve düz kas hücrelerinin relaksasyonuna neden olmaktadır (5).

İntrakavernozal enjeksiyon tedavisinin endikasyonları

Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin etkili oral tedavi alanına girmesi nedeniyle intrakavernozal enjeksiyon tedavileri ikinci basamak tedavi yolları olarak kalmıştır. Esasında eretil disfonksiyonu olan her hasta (ancak kontrendikasyonlu olanlar hariç) intrakavernozal enjeksiyon tedavisi için potansiyel aday olanlardır. Ayrıca eretil disfonksiyonun etiyolojik kökenini araştıran radyolojik çalışmaların yapılabilmesi için de intrakavernozal enjeksiyonlara ihtiyaç vardır (8,9).

Fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin etkili olmadığı %25-32'lik bir hasta grubunda da tedavi aracı olarak yeri vardır (8). İntrakavernozal enjeksiyon tedavilerinin kümülatif başarı oranları yüksektir.Yapılan bir çalışmada bu oran %78.3 olarak bildirilmiştir. İCİ tedavisi alan bir hastanın bunu başka bir arkadaşına önermesi oranı ise %86 dır (5).

İntrakavernozal enjeksiyon tedavisinin kontrendikasyonları

İntrakavernozal ilaç enjeksiyonlarının kontrendikasyonlarını şöyle sıralayabiliriz (8,10,11).

- a) İntrakavernozal uygulanacak ilaca karşı aşırı duyarlılık
- b) Priapizme eğilimli hasta grubu
- c) Orak hücreli anemi, multipl myeloma, lösemi gibi hematolojik hastalıklara sahip hastalar
- d) Antikoagülan ilaç tedavisi alanlar
- e) Enjeksiyon yapabilme yeteneğine sahip olmayanlar
- f) Enjeksiyon fobisi olan hastalar
- g) Ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığa sahip olan hastalar

Nasıl uygulanır - hasta eğitimi

Hastalar intrakavernozal enjeksiyonun nasıl yapılacağı konusunda eğitilmelidir. Enjeksiyon için insülin iğnesi uygundur. Penisde lokal antiseptiklerle enjeksiyon bölgesi temizlenir. Enjeksiyon penisin üst lateral bölgesinde kavernoza cisimlerden sadece birine yapılmalıdır. İğnenin penis kavernoza dokusuna gireceği bölgede herhangi bir damarsal yapının olmadığı görülmelidir. Enjeksiyonun oturur vaziyetteyken yapılması uygundur. Enjeksiyonlar haftada 2-3 kez yapılabilir. Hastanın eğitimine rağmen herhangi bir aksi durumda hekimine ulaşabileceği bir haberleşme aracının bilgileri verilmelidir.

Hastalar yapılan intrakavernozal ajanların sonucunda gelişebilecek olan uzamış ereksiyon konusunda bilgilendirilmelidir.

İntrakavernozal uygulanan ilaçların etki mekanizması

İntrakavernozal olarak uygulanan ilaçlar birden fazla farklı farmakolojik yollar kullanarak etki göstermektedirler. Bunlar;

- a) Adrenerjik sinirlerden norepinefrin salınımını inhibe ederek
- b) Endotelial hücrelerde anjiotensin reseptör blokajı yaparak
- c) Adenilat siklaz yoluyla ATP den cAMP oluşumuna yol açarak;

hücre içi Ca seviyelerini düşürürler ve endotel hücresinin relaksasyonuna yol açarlar. Bu relaksasyon sonucu kavernoza dokuda gevşeme meydana gelir ve ereksiyon gerçekleşir. Oluşan ereksiyon 30 ile 180 dakika arasında sürebilir (11).

İntrakavernozal ilaç uygulamalarının yan etkileri

İntrakavernozal ilaç tedavisinde en sık oluşabilen yan etkiler (11),

- a) Uzamış ereksiyon / priapizm
- b) Kavernoza doku fibrozisi
- c) Penil hematoma
- d) Enfeksiyon oluşma riski
- e) Enjeksiyon iğnesinin kırılması
- f) Hipotansiyon

Uzamış ereksiyon/priapizm, 6 saati geçen süre ereksiyon oluşacak olursa meydana gelmiş sayılır (12,13). Doza bağlı olarak oluşur. Yayınlanan yazılarda %0.25-7.3 oranında rapor edilmiştir. Kavernoza dokunun serum fizyolojik ile irrige edilmesi ve intrakavernozal sempatikomimetik ilaçların uygulanması ile tedavi edilebilir. Bunun için 0.1-0.5 mg fenilefrin veya 5-20 mg etilefrin kullanılabilir (14).

Penisde enjeksiyon yerinde kanama ve hematoma oluşması da sık görülen istenmeyen patolojilerdir. Bunların yanında daha seyrek olarak görülen komplikasyonlar ise; bazı ajanların kullanımına bağlı olarak (papaverin HCl) karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, enjeksiyon yerinde abse formasyonu, penil kavernoza trombozisi sayılabilir (Tablo 1) (15).

İntrakavernozal tedavide kullanılan ilaçlar

1) Papaverin

Papaver somniferum bitkisinden elde edilen bir non-opiat maddedir. İntrakavernozal olarak erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır (6,15). Hücre seviyesinde, papaverin nonspesifik fosfodiesteraz enzim inhibitörü olarak cAMP ve cGMP düzeylerinin yükselmesine

Tablo 1: İntrakavernozal ajanlarda sık görülen yan etki oranları

| Madde | Priapizm | Fibrozis | Ağrı | Karaciğer enzimlerinin yükselmesi |
|----------------------|----------|----------|-------|-----------------------------------|
| Papaverin | %7.1 | %5.7 | %4 | %1.6 |
| Papaverin+Fentolamin | %7.8 | %12.4 | %11.6 | %5.4 |
| PGE 1 | %0.36 | %0.8 | %7.2 | %0 |

neden olur. Bunun sonucu olarak da korporal düz kas gevşemesi ve penil ereksiyon gerçekleşir. Çift hemodinamik etkiye sahiptir. Hem arteriyel kan akımı hem de venöz akım üzerindeki rezistansı arttırıcı etkiye neden olur (15,16).

Papaverin karaciğerde metabolize edilir ve diğer vazodilatör ajanlardan daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Bundan dolayı karaciğer yetmezlikli kişilerde kullanımında dikkatli olunması gerekir (11). Papaverinin tek başına veya kombine kullanımda kavernoza endotelial hücrelerde artmış hasarlara neden olduğu rapor edilmiştir. Aynı etki Prostaglandin E1 kullanımında ise görülmemiştir (15). Papaverin etkili bir ilaçtır fakat monoterapik ajan olarak uzun süre kullanılmamaktadır. Fibrozis ve priapizme neden olması diğer ajanlara göre daha yüksek orandadır (16).

2) alfa adrenoreseptör antagonistleri

Penil detumesansından sorumlu olan sinir sistemi sempatik sistemdir. Penil kavernoza tonisite noradrenalin vasıtasıyla alfa adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu ile sağlanmaktadır. Bu reseptörlerin bloke edilmesinin ereksiyonu sağlayabileceği düşünülmüştür ve bu ajanlar devreye girmiştir. Bununla birlikte uygulamalarında ise düşünüldüğü kadar başarılı olmamışlardır (16).

a) Phentolamine: Kompetitif, non selektif alfa1 ve alfa2 adrenoreseptör blokeridir. Detümesans hali alfa1 adrenoreseptör aktivitesinin devamlılığı ile sağlanmaktadır (11). Fentolamin aktivitesi aynı zamanda K⁺ kanallarının açılması yönünde etki ile de olmaktadır. İnsanlarda 5 mg intrakavernoza fentolamin uygulanması sadece tümesansa neden olmuştur. Rijid ereksiyon sağlanamamıştır. Bundan dolayı da papaverinle kombine olarak kullanıma girmiştir (11,15,16). Oral fentolamin etkisi minimaldir. Yarı ömrü 30 dk. olmasına rağmen 2.5-4 saat etkinliği vardır. Kardiyak aritmilere ve miyokard enfarktüslerine neden olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (16).

b) Thymoxamine (Moxislyte): alfa1 adrenoreseptörleri üzerinde kompetitif ve selektif bir bloker ajandır. Etki süresi 3-4 saate yakındır. Thymoxamine bir prodrug ilaçtır. Aktif metaboliti deasetilmoxisylate dir. İdrarla vucuttan atılım gösterir. Moksilatın intrakavernoza olarak enjeksiyonu ereksiyona neden olmaktadır. Papaverine kıyasla daha az etkindir. Ereksiyonu ancak tümesans fazına kadar getirebilmektedir. Buvat ve arkadaşlarının çalışmasında kavernoza fibrozise daha az neden olduğu gösterilmiştir (16,17).

3) prostaglandin e1 (alprostadil)

Prostaglandin E1 kavernoza düz kas hücresi yüzeyinde bulunan EP prostaglandin reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. Adenil siklaz yolağı üzerinden ATP den cAMP artışına yol açarak hücre içi Ca düzeyini düşürür ve endotel hücresinde relaksasyon meydana getirir. Bunun dışında adrenerjik sinir liflerinden noradrenalin seviyesini azaltır ve endotel hücresindeki anjiotensin 1-2 reseptör blokajı da yaparak oluşan relaksasyonu arttırır ve ereksiyon oluşmasına katkı sağlar (11,15). Prostaglandin E1 penil dokuda metabolize edilir.

Prostaglandin E1 çeşitli farmakokinetik özelliklere sahiptir. Bunlar; sistemik vazodilatasyon, trombosit agregasyonunu önlemek, intestinal aktiviteyi arttırmak gibidir (16). Klinik çalışmalarda erektil disfonksiyonlu hastaların %40 ile %70'i intrakavernoza enjeksiyon uygulamasından fayda görürler (18).

4) vazodilatör intestinal polipeptid

Vazodilatör intestinal polipeptid, penis dokusunda nöromodulator ve nörotransmitter olarak rol oynayan bir ajandır. Sadece in vitro olarak korpus kavernoza dokusunda ve penil vasküler düz kas hücrelerinde güçlü gevşetici özelliğe sahiptir.

Potent erkeklerde intrakavernoza olarak verilmesi ereksiyona yol açmamıştır (11,16). Tek başına ereksiyon yapıcı özelliği çok zayıf olduğu için kombine tedavi şemaları içinde yer almaktadır. Yarı ömrü 30 dakikadır ve karaciğerden metabolize edilir. Çok sık görülen yan etkileri yüzde kızarma ve baş ağrısı olmakla birlikte priapizm görülme riski çok düşüktür (11).

5) kombine tedaviler

Papaverin + Fentolamin + Prostaglandin E1 kombine tedaviler olarak çok sık bir şekilde erektil disfonksiyon ikinci basamak tedavisinde yer almaktadır.

Papaverin + Fentolamin (Androskat) çeşitli Avrupa ülkelerinde piyasada bulunmaktadır. Her bir ml'de; 15 mg papaverin ve 0.5 mg fentolamin içermektedir. Bu kombinasyonun en çok riskli yan etkisi priapizmdir (15).

Üçlü ilaç kombinasyonu olarak;

Papaverin + fentolamin + PGE1 üçlü kombinasyon olarak kullanılmaktadır. Güçlü bir ereksiyon sağlarlar. İlk olarak 1990 yılında Goldstein tarafından klinik uygulamaya sokulmuştur. Eczanelerde hazır ürün olarak bulunmamaktadır. Kişiye özel

olarak eczacı tarafından hazırlanmaktadır (15). Montorsi ve ark. önerdiği üçlü karışım ve uygulama dozu ise; Papaverin 150mg/mL + PGE 130 mikrogram/mL + Fentolamin 5mg/mL. Uygulanan doz miktarı: 0.18-0.21 mL dir (5).

Vazoaktif intestinal polipeptid + fentolamin (İnvicorp) 1992 den itibaren erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ajanlardır. 25 µg/ 1mg veya 25 µg/2 mg olan ticari

şekliyle bulunmaktadır (15).

Günümüz erektil disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon 2. basamak tedavi modalitesi içinde yer almaktadır. Uzun süreli kullanımı maalesef hastalar tarafından tercih sebebi olmamaktadır. Gelecekte minimal yan etkili ajanların araştırılması bu tedavi metodunu tekrar güncel hale getirebilir.

Kaynaklar:

1. Gürbüz N, Taşçı Aİ: Dünya ve Türkiye'deki erektil disfonksiyonun epidemiyolojisi. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı Edit: A. Kadioğlu, Türk Androloji Derneği Yayını. 2004, 57-74.
2. Lindau ST, Schumm P, Laumann EO, Levinson W, et al: A study of sexuality and health among older adults in the United States, N Engl J Med 2007; 357(8), 762-74.
3. Cellek S: Ereksiyonun moleküler fizyolojisi. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Edit: A. Kadioğlu, Türk Androloji Derneği Yayını, 2004, 39-54.
4. Jian BP, Yu CC, SU CC, Tsai JY: Compliance of sildenafil treatment for erectile dysfunction and factors affecting it. Int J Impot Res. 2006; 181(2): 146-149.
5. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H et al.: SOP Conservative (Medical and Mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2013; 10: 130-171.
6. Virag R. Intracavernosal injection of papaverine for erectile failure. Lancet 1982; 2: 938.
7. Brindley GS. Cavernosal alpha -blockage: A new technique for investigating erectile impotence. Br J Psych 1983; 143: 332-337
8. Usta M, Kuyukcuoğlu U. İntrakavernosal farmakoterapi erkek seksüel disfonksiyonu, Edit: S. Telliöğlu, A. Kadioğlu Nobel Tıp Kitapevi 2000, 153-160.
9. Eardley I, Donatucci L, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzim auratidisk et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction J Sex Med 2010, 7: 524-540
10. Kirby R, Carson C, Goldstein I, Erectile Dysfunction Oxford Oxi 1st UK 1999; 59.
11. Pinsky MR, Chawla A, Hellstrom W. Intracavernosal therapy and vacuum devices to treat erectile dysfunction. Arch Esp Urol. 2010; 63(8): 717-725.
12. Mc Mahon CG. Priapizm associated with concurrent use of phosphodiesterase inhibitor drugs and intracavernous injection therapy. Int J Impot Res 2003, 15: 383-384.
13. Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. BJU int. 2012 (110), 1787-1791.
14. Tsao, Alice K, Nehra A. İntrakavernosal İnjection of Vasoactive Agents. Male Sexual Function A Guide to Clinical Management. Edit. Mulcahy JJ. Humana Pres. Totowa, New Jersey, 2006; 287-300.
15. Porst H, Adaikan G. Self injection, trans-urethral and topical therapy in erectile dysfunction. Sexual Medicine Edit: H. Porst, J. Buvat. 2006 Blac. Publ. 94-108.
16. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. Pharmacol Rev. 2011-63, 811-859.
17. Buvat J, Buvat- Herabaut M, Lemaire A, Marcilin G. Reduced rate of fibrotic nodules in the cavernous bodies following auto-intracavernous injections of moxislyte compared to papaverine. Int J Impot Res 1991, 3: 123-128.
18. Alexandre B, Lemaire A, Desvaux P, Amar E. İntrakavernous injections of prostoglandin E1 for erectile dysfunction: patient satisfaction and quality of sex life on long-term treatment. J Sex Med 2007; 4: 426-431.