

BÖLÜM 5

EREKSİYON FONKSİYON BOZUKLUĞU (EFB) TEDAVİSİNDE KULLANILAN DÜŞÜK YOĞUNLUKLU EKSTRAKORPOREAL ŞOK DALGA TERAPİSİ (EŞDT) İLE YAPILAN DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE SONUÇLARI

Yurdaer KAYNAK¹

GİRİŞ

Ereksiyon fonksiyon bozukluğu (EFB), tatminkâr bir cinsel ilişki için penisin yeterli sertliğe ulaşamaması veya ilişki süresince bu sertliği devam ettirememesi olarak tanımlanır. Özellikle kalp damar hastalığı olan orta yaş grubundaki erkeklerde daha sık görülmektedir. EFB hastasının yaşam kalitesini önemli düzeyde düşüren bir rahatsızlıktır (1).

Epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yüksek insidense sahip olduğunu göstermektedir (2). The Massachusetts Male Aging Study (MMAS) çalışmasına göre hastalığın prevalansı yaşı 40-70 yaş arası olan erkeklerde %52 olarak bildirilmiştir(3). Bu çalışmada hastalığın şiddetine göre prevalansına bakıldığında hafif düzeydeki EFB'nin %17,2, orta düzeydeki ED'nin %25,2 ve ileri düzeydeki EFB'nin %9,6 olduğu rapor edilmiştir. 30-80 yaş arasındaki erkeler arasında yapılan başka bir çalışmada hastalığın ortalama prevalansı %19,2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalığın prevalansının yaşla doğru orantılı olarak %2,3' den %53,4' e kadar çıktığı tespit edilmiştir (4). MMAS çalışmasında hastalığın insidansı %0,26 olarak tespit edilmiştir (5). Enine kesitsel bir çalışmada, yeni oluşmuş ereksiyon bozukluğu nedeniyle tedavi arayan hastaların dörtte birinin 40 yaş altındaki erkeklerden oluşmuş olduğu ve yaklaşık %50'sinde şiddetli düzeyde EFB mevcut olduğu gözlenmiştir (6).

Ereksiyon oluşumu hormonal, sinirsel ve damarsal etkileşimlerin uyum içinde gerçekleşmesiyle meydana gelmektedir. Bu uyumlu çalışmayı bozabilecek faktörler EFB 'ye neden olabilmektedir. Yaşlanma, EFB gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. Pek çok hasta yaşadıkları ereksiyon bozukluğunun yaşlanmanın kaçı-

¹ Op. Dr., Özel Eskişehir Vişnelik Ümit Hastanesi Üroloji Kliniği, yurdaerkaynak@hotmail.com

nılmaz bir sonucu olduğu kanısındadır (7-9). Bununla birlikte, son yapılan bir çalışmada 70 yaşındaki hastaların üçte birinin ereksiyon sorunu yaşamadığını rapor etmiştir (10). Bu yüzden yaşlanmaya bağlı EFB tanısı koymadan önce, hastanın tam bir özgeçmiş ve fizik muayenesi yapılarak hastalığa neden olabilecek diğer sebeplerin dışlanması gerekmektedir. Hastalığın oluşmasına neden olabilecek risk faktörleri arasında sigara, aşırı kilo, hareketsiz yaşam biçimi ve kronik alkol kullanımı sayılabilir (7-9). Testosteron düşüklüğü, tiroit hormonunu yüksekliği veya düşüklüğü EFB gelişimine neden olabilecek hormonal nedenler arasındadır (11). Daha önceden diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi veya depresyon tanısı almış olan erkeklerde EFB gelişimi riski normal erkeklere göre daha yüksektir (7-9). İlaçların yan etkileri dolayısıyla oluşan EFB, tüm EFB sebeplerinin %25'ni oluşturmaktadır. Bu ilaçlar arasında antipsikotikler, antidepresantlar, antihipertansifler, H2 (histamine) reseptör blokerleri, alfa blokerler, beta blokerler, klonidin, digoxine, ketokonazol, metildopa, monoamino oksidaz inhibitörleri, fenobarbital, fenitoin, selektif seratonin re-uptake inhibitörleri, sipranolaktan, tiazid grubu diüretikler ve trisiklik antidepresantlar sayılabilir (12,13).

EFB, çoğunlukla hasta tarafından tespit edilerek bir yakınma olarak hekime bildirilmekle beraber, hekimin hastalığı taşıma riski olan gruplarda hastanın cinsel yaşamını sorgulayarak sorunu tespit etmesi EFB tanısını koymada çok değerlidir. Hastalık tespit edildikten sonra dikkatli bir öykü alınarak hastalığın şiddeti ve hastalığın altında yatabilecek komorbid hastalıklar veya ilaçlar ortaya konmalıdır. Semptomların gelişimi, şiddeti, yaşam kalitesine etkisi ve semptomları artıran dumsal faktörler tespit edilmelidir. Tanı esnasında pek çok hekim the Erection Hardness Score, Sexual Health Inventory for Men, and International Index of Erectile Function gibi geçerliliği kabul görmüş değerlendirme formları kullanmaktadır (14,15). Bu değerlendirmeler hastalığın şiddetini tespit etmede, uygulanacak tedaviye karar vermede ve tedavinin sonuçlarını değerlendirmede önemlidir. Mevut altta yatan muhtemel sebeplere yönelik tam bir klinik ve laboratuvar çalışması yapmak tedavinin planlanması ve takibinde gereklidir.

Tedavideki nihai amaç, hastalığa neden olabilecek kalp ve metabolik hastalıklar gibi yaşamı tehdit edebilecek hastalıklara tanı koyarak ve tedavi ederek genel sağlık durumunu artırmak, ereksiyon bozukluğunu tedavi ederek hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. EFB'de tedavi hastalığın şiddetine, hastanın beklentilerine ve hastanın mevcut sağlık durumuna göre hasta ile birlikte ortak karar verilerek belirlenmelidir. Hastalara öncelikli olarak yaşamlarındaki EFB'ye neden olabilecek ilaçların kesilmesi, olumsuz yaşam biçiminin (sigara içimi, aşırı kilo, sedanter hayat. vb.) değiştirilmesi ve mevcut komorbid hastalıklarının tedavisi önerilir. Pek

çok hasta ilk aşamada fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerini (PDE5i) kullanmayı tercih etmektedir. Oral PDE5i tedavisinden fayda görmeyen veya almak istemeyen hastalar için intrakavernozal veya intrauretral terapiler (Alprostadil) tedavisi bir seçenek olabilir. Medikal tedavilerden fayda göremeyen hastalar için ise vakum cihazı ve penil protez bir seçenek olabilmektedir.

EFB tedavisinde kullanılan yukarıda bahsedilen tüm tedavilerin hastalar için bazı ortak zorlukları vardır: Bu tedavilerin hiçbiri hastalığın altında yatan temel patolojiyi düzeltemez. Penil protez dışındaki tedavilerin hiçbiri kalıcı bir etkiye sahip değildir. Hastalar, tedavilerini cinsel ilişki öncesinden tamamlamalıdır. Cinsel ilişkilerinin ne zaman gerçekleşeceğini de aldıkları tedaviyle uyumlu olarak ayarlama zorunda kalacaklardır. Özellikle PDE5i kullanan hastalarda tedavinin hastaların kendiliğinden doğal bir ilişki yaşamalarını engellediği ileri sürülmüştür (16). Tüm bu tedavi yöntemlerinin ayrıca kendilerine özel yan etkileri ya da komplikasyonları mevcuttur. Dolayısıyla etkin, kalıcı, kür sağlayan ve minimal yan etki ya da komplikasyona sahip yeni tedavi modellerine ihtiyaç vardır ve bu konuda da değişik tedavi modaliteleri son yıllarda geliştirilmektedir. Bu tedavi yöntemlerinden en umut veren tedavi ise Vardi ve ark tarafından tanıtılan ve son yıllarda hakkında pek çok deneysel ve klinik çalışma yapılan ekstra korporeal şok dalga tedavisidir (EŞDT) (low-intensity extracorporeal shock wave therapy = Li-ESWT) (17,18) .

DÜŞÜK YOĞUNLUKLU EKSTRA KORPOREAL ŞOK DALGA TEDAVİSİ

EŞDT tedavisinin geçmişi 1970'lerde Alman Dornier şirketinin Münih Großhadern Üniversite Hastanesi Üroloji Bölümünden Chaussy ve arkadaşlarıyla geliştirmiş oldukları EŞDT cihazına kadar uzanmaktadır (19,20). Bu tedavi ile böbrek ve üreterdeki taşlar cerrahisiz olarak başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ve üriner sistem taş hastalığı tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır. Ardından EŞDT tedavisi ortopedistler tarafından modifiye edilerek kas-iskelet bozukluklarında ve tendon patolojilerinde kullanılmış ve %65'den başlayıp %91'e kadar ulaşan başarılar bildirilmiştir (21).

Vardi ve ark tarafından yapılan öncü bir çalışma ile EŞDT tedavisinin ereksiyon fonksiyonu (EF) üzerinde olumlu etkilerinin olduğu ve EFB'yi düzeltebileceği gösterilmiştir (17,18). İlave olarak tedavi sonrasında daha önceden PDE5i kullanmış fakat yanıt alınamamış hastaların %72'sinde yanıt alındığı tespit edilmiştir (22). Bu çatı çalışmalardan sonra yapılan pek çok deneysel ve klinik çalışmalarla EŞDT tedavisinin EF üzerindeki etkileri incelenmiştir.

EŞDT TEDAVİSİNİN DENEYSSEL SONUÇLARI

EŞDT Tedavisinin Ereksiyon Fonksiyonu Üzerindeki Erken Dönem Etkileri

EFB geliştirilmiş ratlarda yapılan bir çalışmada, EŞDT tedavisi alan grup kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve tedavi alan grupta intrakavernozal basının ortalama arter basıncına oranında hızlı bir artış olduğu tespit edilmiştir. Bu orandaki iyileşme, tedavinin EF üzerine olan erken dönem olumlu etkisini yansıtmaktadır. EŞDT tedavisi alan gruptaki ratlara sildenafil verildiğinde bu etkinin arttığı tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular birlikte ele alındığında, EŞDT tedavisinin kavernoza dokudaki olumlu etkilerini nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentetazın (eNOS) ekspresyonunu ve aktivitesini artırıp cyclic guanozin monofosfat (cGMP) üretimini sağlayarak oluştuğunu göstermektedir. EŞDT tedavisi sonrasındaki 1-2 günlük erken dönemde hastalarda görülen artmış sabah ve koital ereksiyonların sebebinin nitrik oksit yapımındaki ve aktivasyonundaki erken artış sonucunda oluşan kavernoza arter kan akımındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (23).

EŞDT TEDAVİSİNİN EREKSİYON FONKSİYONU ÜZERİNDEKİ ORTA-UZUN DÖNEM ETKİLERİ:

Yeni Damar Oluşumu (Neoangiogenesis)

Yapılan deneysel çalışmaların çoğunda EŞDT tedavisi sonrasında kavernoza dokularında damar oluşumunu aktive eden faktörlerin artmış olduğu tespit edilmiştir. Hem streptozotocin ile diyabetik hale getirilmiş hem de kavernoza sinirleri çift taraflı kesilerek ereksiyon fonksiyon bozukluğu oluşturulmuş ratlarda kavernoza sinuzoidler içindeki endotelial içeriğin azaldığı, EŞDT tedavisi sonrasında ise bu bozulmanın düzeldiği görülmüştür (24,25). Bilateral kavernoza sinir hasarı yaratılarak ereksiyon fonksiyon bozukluğu oluşturulmuş ratlarda EŞDT tedavisi sonrasında endotelial içeriğin artmasına ilaveten kavernoza sinuzoidler içindeki endotelial progenitor hücrelerde de artış olduğu tespit edilmiştir (24). Bu çalışmalarda kavernoza dokuda EŞDT tedavisi sonrasında endotelial öncül hücrelerin (endothelial progenitor cells) ve kök hücrelerin (stem cells) arttığı gözlenmiştir. EŞDT tedavisi gerek endotelial öncül hücrelerin sayısının artırarak gerekse de kök hücre transplantasyonunun proerektel etkilerini artırarak ya da transplante olan kök hücrelerin daha uzun ömürlü olmasını sağlayarak etki etmektedir. Hem vazoaaktif endothelial growth factor (VEGF) ekspresyonunu ve aktivitesindeki artış hem de progenitor hücre sayısındaki artış nihai olarak kliniğe kavernoza arter

kan akımında artış olarak yansır. Yukarıda bahsedilen deneysel çalışmalardan elde edilmiş bu veriler EŞDT tedavisinin vasküler kaynaklı EFB üzerindeki olumlu etkilerini nasıl gerçekleştirdiğini açıklıyor olabilir.

Nöral Rejenarasyon (Yeniden Oluşum) veya Onarımı

EŞDT tedavisinin penisin sinir dokusu üzerindeki etkileri diyabet veya cavernozal sinir hasarı oluşturulmuş ratlarda, *invivo* ve *invitro* çalışmalarla araştırılmıştır.

EŞDT tedavisinin cavernozal sinuslar, dorsal arter ve cavernozal sinirler içindeki nNOS pozitif sinir liflerinin sayısını ve onarımını artırdığı görülmüştür (23-25). Nöral dokudaki bu iyileşmelere ilave olarak tedavi sonrasında Schwann hücrelerinin proliferasyonun aktivasyonuna veya brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stimülasyonuna neden olmaktadır (24-27). Wang ve ark yapmış oldukları çalışmada kavernozaal sinir hasarı yaparak sinir ve doku atrofi oluşturdukları ratlara 4 hafta sonra gecikmeli olarak EŞDT tedavisi uygulamış ve bu gecikmeli tedaviye rağmen zarar görmüş sinir ve doku yapısının rejenerasyonunun sağlanabildiğini göstermişlerdir. Bu sonuçlardan hareketle, klinik olarak EŞDT tedavisinin radikal prostatektomi esnasında zarar görmüş kavernozaal sinirsel yapıyı iyileştirebileceği ve post-prostatektomik impotanslı hastaların tedavisinde bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir (28).

Kavernozal Dokunun Fibrotik Değişiminin Azalması ve Yeniden Yapılanması

Bu konuda yapılan çalışmaların sonucunu özetlersek, İmmunohistokimyasal ve immunofloresan çalışmalarda, EŞDT tedavisinin kavernozaal kas/ kollagen oranında ve elastin liflerinin miktarında artışa neden olduğunu bildirdiğini söyleyebiliriz. Tedavinin, fibrojenik işlemde önemli bir rol oynayan transforming growth factor- β 1/Smad/connective tissue growth factor uyarımını yapan kısa yolu baskılayarak antifibrotik bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (23). EŞDT'nin böylelikle kavernozaal skarlı dokularda remodelling yaptığı gösterilmiştir. Bu bulguları temel olarak, tedavinin sadece radikal prostatektomi sonrası gelişen kavernozaal skarı değil, aynı zamanda yaşlanmayla kavernozaal dokuda gelişebilecek olan skarları da önleyebileceğini veya geciktirebileceğini, böylelikle penisteki küçülme ve ereksiyon fonksiyonundaki bozulmayı iyileştirebileceğini düşünebiliriz.

Sempatetik/ Adrenerjik Tonusun Azaltılması

Yakın zamanda yayınlanmış, yaşlı ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada EŞDT tedavisi sonrasında alfa-1/alfa-2 adrenerjik reseptör oranının alfa-2 reseptör lehine değiştiğini göstermektedir (29). Alfa-2 reseptörler alfa-1 adrenerjik reseptör

terminallerinde bulunmakta ve alfa-1 adrenerjik reseptörlerin yapmış olduğu sempatetik tonusu inhibe ya da modüle ederek kavernoza kasın gevşemesini ve dolayısıyla ereksiyonun daha kolay olmasını sağlarlamaktadır. Bu prelinik araştırmalar daha sonra klinik araştırmalarla desteklenirse EŞDT sadece vasküler kaynaklı ereksiyon bozukluklarında değil, aynı zamanda kalıcı olarak artmış adrenerjik /sempatetik tonus sonucunda performans anksiyetesi ve ereksiyon fonksiyon bozukluğu gelişmiş tüm hastalara da umut olacaktır.

SONUÇ

Sonuç olarak yapılan pek çok prelinik çalışma EŞDT tedavisinin EFB yaşayan erkeklerde hastalık ile ilişkili olabilecek, doğal yaşlanma veya bir takım olumsuz etkiler sonucunda (diyabet, hipertansiyon, radikal pelvik cerrahiler, radikal prostatektomi vb.) arter, sinir ve fibrotik dokuda gelişen olumsuz değişimleri onararak ve de artmış adrenerjik tonusu azaltarak etkili olabileceğini göstermektedir. Bu deneysel çalışmalarla EŞDT tedavisinin klinik kullanımına baz olabilecek çok değerli bilgiler elde edilmiş ve klinik çalışmaların başlamasını sağlayacak zemini hazırlanmıştır. Özellikle son yıllarda pek çok araştırma ve meta analiz yapılarak da tedavinin ümit vaat eden niteliği vurgulanmıştır. Bununla birlikte tedavinin standart bir tedavi haline gelmesi için pek çok bilinmeyen yönlerinin ortaya konulması gerekmektedir. Gelecekte yapılacak çok merkezli randomize prelinik ve klinik çalışmalar bu sorulara yanıt vererek tedavinin hem etki mekanizmasını tam olarak anlamada hem de nasıl bir uygulama ile yapılacağını (şok dalgalarının sayısı, frekansı, enerjisi ve tedavinin hangi zaman aralıklarıyla yapılması vb.) belirlemede yardımcı olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Kloner RA. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors. *The Urologic clinics of North America*. Nov 2005;32(4):397-402. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2005.08.005>.
2. Eardley I. The Incidence, Prevalence, and Natural History of Erectile Dysfunction. *Sexual Medicine Reviews*. 2013 May;1(1):3-16. doi: 10,1002/smrj.2. Epub 2015 Oct 21. PMID: 27.784.558.
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. *The Journal of Urology*. 1994 Jan;151(1):54-61. doi: 10,1016/s0022-5347(17)34871-1. PMID: 8254833.
4. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *International Journal of Impotence Research*. 2000 Dec;12(6):305-11. doi: 10,1038/sj. ijr.3900622. PMID: 11.416.833.
5. Johannes, C.B., et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *The Journal of Urology*, 2000. 163: 460.
6. Capogrosso, P. et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man--worrying picture from the everyday clinical practice. *The Journal of Sexual Medicine*, 2013. 10: 1833.
7. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Archives of Internal Medicine* 2006;166:213.

8. Sasayma S, Ishii N, Ishikura F, et al. Men's health study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circulation Journal* 2003;67:656.
9. Kloner RA. Erectile dysfunction in the cardiac patient. *Current Urology Reports* 2003;4:466.
10. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Urology* 1994;151:54–61.
11. Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJG. The impact of thyroid disease on sexual dysfunction in men and women. *Sexual Medicine Reviews* 2019;7(1):57–70.
12. Saigal CS, Wessells H, Pace J, et al. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Archives of Internal Medicine* 2006;166:207.
13. Bacon C, Mittleman M, Kawachi I, et al. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *The Journal of Urology* 2006;176:217.
14. Mulhall J, Goldstein I, Bushmakin A, et al. Validation of the erection hardness score. *The Journal of Sexual Medicine* 2007;4:1626.
15. Rosen R, Cappelleri JC, Smith M, et al. Development and evaluation of an abridged, 5- item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* 1999;11:319.
16. Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *European Urology* 2013; 63:902-12.
17. Vardi Y, Appel B, Krichevsky A, et al. 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; 187:1769-1775.
18. 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*. Aug 2010;58(2):243–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.04.004>
19. Chaussy C, Schmiedt E, Brendel W. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 1980; 2,1268.
20. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, et al. First clinical experiences with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *The Journal of Urology* 1982;127:417-42.
21. Wang C-J. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2012; 7:11.
22. 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; 9:259-264.
23. Sokolakis I, Dimitriadis F, Teo P, et al. The basic science behind low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic scoping review of pre-clinical studies. *The Journal of Sexual Medicine* 2019; 16:168-194.
24. Li H, Matheu MP, Sun F, et al. Low-energy shock wave therapy ameliorates erectile dysfunction in a pelvic neurovascular injuries rat model. *The Journal of Sexual Medicine* 2016;13:22-32.
25. Qiu X, Lin G, Xin Z, 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;10:738-746.
26. Lin G, Reed-Maldonado AB, Wang B, et al. In situ activation of penile progenitor cells with low-intensity extracorporeal shockwave therapy. *The Journal of Sexual Medicine* 2017;14:493-501.
27. Wang B, Ning H, Reed-Maldonado AB, et al. Low intensity extracorporeal shock wave therapy enhances brain-derived neurotrophic factor expression through PERK/ATF4 signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*.2017;18:433
28. Wang HS, Ruan Y, Banie L, et al. Delayed low-intensity extracorporeal shock wave therapy ameliorates impaired penile hemodynamics in rats subjected to pelvic neurovascular injury. *The Journal of Sexual Medicine* 2019;16:17-26.
29. Sokolakis I, Dimitriadis F, Psalla D, et al. Effects of lowintensity shock wave therapy (LiST) on the erectile tissue of naturally aged rats. *International Journal of Impotence Research* 2019;31:162-169.