

EREKTİL DİSFONKSİYON I ERECTILE DYSFUNCTION

Erektıl Disfonksiyonun Medikal Tedavisinde Apomorfin, Yohimbin ve İntraüretal Tedavilerin Rolü**The Role of the Yohimbine, Apomorphine and Intraurethral Treatments in the Medical Treatment of Erectile Dysfunction****Mesut Tek, Selahittin Çayan****Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Mersin****Özet | Abstract**

Erektıl disfonksiyon (ED) ileri yaş erkeklerin yaklaşık %50'sini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Erektıl disfonksiyon etyolojisinde nörojenik, vasküler, hormonal ve/veya psikojenik nedenler yer almaktadır. Bu nedenle erektıl disfonksiyonun farmakolojik tedavisi bu santral ya da periferik mekanizmalar üzerine yoğunlaşmıştır. Erektıl disfonksiyonun spesifik ve nonspesifik tedavi seçenekleri arasında 1. basamakta oral farmakolojik ajanlar, 2. basamakta intrakavernozal injeksiyonlar, intraüretal ajanlar ve vakum cihazı yer alırken, 3. basamakta ise cerrahi tedavi yer almaktadır. Günümüzde fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri en sık kullanılan farmakolojik ajanlar olup, tüm hasta gruplarında memnun edici etkinlik-güvenilirlik profiline sahiptir. Bununla birlikte erektıl disfonksiyon tedavisinde pek çok farmakolojik ajan (apomorfin, yohimbin vb.) tek başlarına ya da PDE-5 inhibitörleri ile kombineler olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede apomorfin, yohimbin ve intraüretal tedavinin erektıl disfonksiyon tedavisinde kullanımının rolü irdelenmektedir.

Anahtar kelimeler: Alprostadil, apomorfin, erektıl disfonksiyon, yohimbin

Erectile dysfunction (ED) is an important health problem that affects approximately 50% of elderly men. There are several etiologies for ED including vasculogenic, neurogenic, hormonal and/or psychogenic factors. Therefore the pharmacologic therapy of erectile dysfunction focused on these periferic and central mechanism. Both specific and non specific treatments are available for the treatment of erectile dysfunction, with oral pharmacotherapy representing the first-line option, intracavernosal injection, intraurethral agents and vacuum constriction device in the second-line option and surgical management in the third line. Today, The phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors are most common pharmacological agents and have very satisfactory efficacy-safety profile in all patient categories. Also different pharmacologic agents (apomorphine, yohimbine etc.) can be used by alone or combined with PDE-5 inhibitors. In this review, the role of apomorphine, yohimbine and intraurethral treatment of erectile dysfunction is elucidated.

Key words: Alprostadil, apomorphine, erectile dysfunction, yohimbine

Giriş

Erektıl disfonksiyon yeterli seksüel ilişki için gerekli olan rijiditenin sağlanamaması ya da sürdürülememesi olarak tanımlanabilir.(1) Penil ereksiyonda temel olay cinsel uyarı sonrası arteriyel ve korporal düz kasların relaksasyonunu takiben sinüzoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır. Erektıl fonksiyonun mekanizmaları tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte yapılan çalışmalar santral ve periferik mekanizmaların erektıl fonksiyonda rol aldığını göstermektedir.

Düz kas relaksasyonunda en önemli iki mediatör cAMP ve cGMP'dir.(2) cGMP sinyal yolağını kullandığı bilinen başlıca moleküller nitrik oksit (NO) ve natriüretik peptid (NP) ailesidir. Nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından üretilen NO, hedef

hücrelerde sGC'ın hem grubuna bağlanıp cGMP yapımını aktive etmektedir. Artmış cAMP (Siklik Adenozin Monofosfat) ve cGMP (Siklik Guanozin Monofosfat), intrasellüler Ca²⁺ azalmasına, Ca²⁺ konsantrasyonundaki azalma ile voltaj bağımlı K⁺ kanallarının açılarak hücre membranında hiperpolarizasyon ve buna bağlı kavernoza düz kasta gevşeme-yol açar.(3)

Erektıl disfonksiyonun tedavisinde birçok ilaç seçeneği vardır ve oral farmakoterapi birçok hasta için ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Günümüzde fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri en sık kullanılan farmakolojik ajanlar olup, tüm hasta gruplarında memnun edici etkinlik-güvenilirlik profiline sahiptir. Ancak PDE-5 inhibitörlerinin mevcut yan etkileri bazı hasta gruplarında (nitrat kullanan

koroner arter hastaları) PDE-5 inhibitörlerinin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu hasta gruplarında alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Tam anlaşılma ile birlikte santral ve periferik mekanizmaların erektil fonksiyon mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle erektil disfonksiyonun farmakolojik tedavisi bu santral ya da periferik mekanizmalar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada erektil disfonksiyonun cerrahi dışı tedavi yaklaşımlarından olan intraüretral uygulanan farmakolojik ajanlar, dopamin agonisti olan apomorfine ve santral olarak etki gösteren yohimbine tedavileri değerlendirilmiştir.

Apomorfine

Seksüel fonksiyon düzenlenmesinde çeşitli nörotransmitterler (dopamin, norepinefrin, 5HT ve oksitosin) ve nöral hormonların (okitosin, prolaktin) rol aldığı bildirilmiştir. Dopaminerjik (D) ve adrenerjik reseptörlerin seksüel fonksiyonu uyardığı, buna karşılık 5 HT reseptörlerinin ise inhibe ettiği bildirilmektedir.(4) Erkeklerde seksüel uyarıya bağlı olmayan penil ereksiyonu D1 ve D2 reseptörlerini uyaran apomorfine oluşturmaktadır.(5)

Apomorfine kimyasal olarak morfine ilişkili olmayan, non-opioid bir maddedir. Beyinde paraventriküler nükleus üzerinde etkileri vardır. Paraventriküler nükleus memelilerde seksüel kontrol merkezidir.(6) Hayvan çalışmalarında apomorfine agonistlerinin sistemik yolla verilmesiyle D2 dopaminerjik reseptörlerin selektif aktivasyonu seksüel davranışları arttırmıştır. Bu durum artmış parasempatik akım ve NO salınımı ile sonuçlanır ve nihayetinde korporal düz kas relaksasyonu sonucunda tümensans ortaya çıkar. Santral etkili antagonistlerle bu etki ortadan kaldırılabılır.

Apomorfine sublingual (SL) olarak kullanılan 2 ve 3 mg.'lık formları mevcuttur. Henüz FDA onayı alamamıştır. Sublingual yoldan uygulandıktan sonra bukkal mukozadan emilmek suretiyle etki göstermekte olup yutulması halinde etkinliği bulunmamaktadır. İlacın ilk sistemik geçişi karaciğerden bağımsız olduğu için hızlı absorpsiyona bağlı olarak çabuk bir etkinlik göstermekte olup, ereksiyon sağlama süresi ortalama 12-18 dakikadır. Etki süresi 2 saate kadar devam edebilmektedir. Doz öncesi yemek yemek ilacın etkinliğini azaltmaz. Farmakokinetik çalışmalarda yaşa bağlı doz ayarlamasına gerek olmadığı, ancak ileri derecede böbrek yetmezliği olanlarda maksimum dozun 2 mg ile sınırlı olması gerektiği bildirilmektedir. Yine ileri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda 2 mg ile tedaviye başlanması ve doz artırımının dikkatli yapılması önerilmektedir.(7)

Yapılan çalışmalarda apomorfine hafif ve orta dereceli erektil disfonksiyonu olan hastalarda daha etkin olduğu bulunmuştur. Mirone ve arkadaşlarının bildirdikleri çalışmada, Uluslararası Eretil Fonksiyon Değerlendirme Formu (IIEF) ile değerlendirme sonrası cinsel istek artışı ile birlikte erektil fonksiyon, ilişkide tatmin ve orgazma ait parametreler apomorfine

SL sonrası plaseboya oranla anlamlı şekilde artmıştır.(8) Heaton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 3 mg apomorfine SL ile hafif erektil disfonksiyonu olan hastalarda cinsel ilişki için yeterli seviyede ereksiyon gelişme oranlarını %68, orta dereceli erektil disfonksiyonu olanlarda %54 ve ileri derecede ED olanlarda % 28 olarak bildirmişlerdir.(9)

Sildenafil ile karşılaştırmalı çalışmalarda ise etkinliği daha düşük bulunmuştur.(10) Uzun dönem etkinlik açısından incelendiğinde ise 6 ay ve daha uzun tedavi alanlarda ilk ay sonunda %92, 6. ayda %90 ve 12. ayda %98 oranında ilişki için yeterli ereksiyon tanımlanmaktadır. Ayrıca etkisine yönelik tolerans bildirilmemiştir.(11) Eretil disfonksiyon tedavisinde kullanılan diğer oral ajanlar gibi, 4-8 kullanım sonrası hastada öğrenme eğrisi gelişeceği için başarı oranları da artmaktadır. İlk kullanımda başarı oranı %54 olarak bildirilirken, 8. dozdan sonra bu oran %85'lere kadar yükselmektedir.(12)

En sık görülen yan etkileri bulantı (%6.8), baş ağrısı (%6.8), baş dönmesi (%4.4) ve senkop (%0.2) olarak bildirilmektedir. Bulantıya ait yan etkiler ilk dozda %10.7 oranında gözlenirken 2., 3. ve 5. dozlarda sırasıyla %4.6, %3.7 ve %2.7'ye gerilemektedir.(13) Bulantı nedeni ile tedaviyi terk etme oranı ise sadece %1.8'dir.(14) Yüksek doz (6 mg) apomorfine ile %34 oranında bulantı gelişirken, 2-3 mg kullanıldığında bu oran %7'ye gerilemektedir. Bu nedenle apomorfine klinik kullanım dozu 3 mg olarak belirlenmiştir. Klinik çalışmalarda hiçbir ilaç etkileşimi saptanmamış olup özellikle nitrat kullananlarda belirlenmiş farmakolojik bir etkileşime rastlanmamıştır.

Tek başına kullanımlarda yeterli yanıt alınamayan hastalarda etkinliği arttırmak ve yan etkileri azaltmak için, santral ve periferik etkili ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Anderssen ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada apomorfine ile intrakavernozal basınç artışı sağlandığını ve sildenafil uygulaması ile bu etkinliği süresinin uzadığını bildirmişlerdir.(15) Bir başka rat çalışmasında ise apomorfine ile kombine olarak kavernoöz cisimde bulunan α_{-1D} reseptör inhibitörlerinin kullanımı sonrası başarılı sonuçlar bildirilmiştir.(16)

Intraüretral Tedaviler

Oral yoldan alınan ilaçların yaygın olarak kullanılması ve başarılı sonuçlar gözlenmesi tedavi için başvuran erektil disfonksiyonlu hasta sayısında artışa neden olmaktadır. Ancak bu ilaçların sistemik yan etkilerinin olması bazı hastalar için kontrendikasyon oluşturmakta ve bu ilaçların kullanım açısından çekincelere yol açmaktadır. Topikal ya da intraüretral ilaçların kullanım kolaylığının olması, bu ilaçların özellikle, seçilmiş hastalarda uygun bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilmesini sağlar.

Vardi ve arkadaşlarının proksimal üretrayı sıkıştırmak sureti ile yaptıkları retrograd üreterogramlarda korpus spongiosum ve korpus kavernozum arasında damarsal bağlantıların olduğunu gösterilmesi üretradan verilecek ilaçların kavernoöz boşluğa geçebileceğini göstermiştir. Bu nedenle bütün intraüretral ilaçların bu mekanizmayla etki gösterdikleri düşünülmektedir.(17)

İntraüretral yol ile uygulanan ilaçlar arasında prostoglandin E-1, kapsaisin, papaverin, fentolamin, potasyum kanal açıcıları, PDE5 inhibitörleri ve NO vericileri olan diazenyumdiolat sayılabilmektedir.(18) Bu ajanlardan Prostoglandin E-1'in (alprostadil) sentetik formu intraüretral ve intrakavernozal kullanım için onay almış tek ajandır.

Alprostadil adenilat siklaz stimülasyonu ile hücre içi cAMP miktarında artışa yol açarak hücre içi kalsiyum seviyelerini düşürüp arteriyel ve kavernoza düz kas gevşemesine yol açar. İlaç üretral yoldan uygulandığında venöz kanallar (tunika albugineaı delen sirkümfleks ve emisser venler) aracılığıyla önce korpus spongiozuma, oradan da korpus kavernoza ulaşmaktadır.

Alprostadil uygulaması hasta oturur pozisyonda ya da ayakta bir aplikatör yardımıyla (MUSE: VIVUS, Inc Menlo Park, CA.) distal üretrada yaklaşık 3 cm'lik bir bölgeye ufak yarı katı bir içeriğin yerleştirilmesi şeklindedir (MUSE) (Medicated Urethral System for Erection). Uygulama öncesi hastanın idrarını yapmış olması gerekmektedir (miksiyon sonrası üretrada kalan idrar pelletin çözünmesine yardımcı olur). Uygulayıcı üretraya yerleştirilip düğmeye basıldıktan sonra uygulayıcının ucu üretraya sürtülme suretiyle pelletin üretraya düşmesi sağlanır. Daha sonra penise 30-60 saniye masaj yapılması ilacın yayılması ve tamamen emilmesini sağlar.

İntraüretral yolla verilen alprostadilin 10 dakikalık sürede yaklaşık %80 oranında emildiği bildirilmektedir. Hellstrom ve arkadaşları değişik dozlarda (125, 250, 500, 1000 µg) intraüretral pelletleri kullanan 1511 hastada, hastane ortamında %66 oranında yanıt bildirmişlerdir. Hastane ortamında yanıt alınan hastalar tedaviyi evlerinde uyguladıklarında başarı oranı %50.4 olarak bildirilmiştir.(19) Yanıt süresi doza bağlı olarak değişmekte olup, 125 µg ile ortalama ereksiyon süresi 67.2 dakika olarak bildirilirken, 1000 µg ile 79 dakika ereksiyon süresi bildirilmiştir. Padma-Nathan ve arkadaşlarının 996 hastayı içeren çalışmalarında ise etki başlangıcının ve yanıt süresinin aynı olduğu bildirilmiştir.(20)

Alprostadil vazodilatör bir ajan olmasına karşın sistemik yan etkisi fazla değildir. İntraüretral alprostadilin en sık gözlenen yan etkisi %29-41 hastada gözlenen lokal penil ağrı olup, üretral kanama %4-5.5, sersemlik hissi %1.9-14 ve üriner enfeksiyonlar %0.2 ile diğer gözlenen yan etkilerdir. Eşlerde izlenen yan etki nadir olmakla birlikte, en sık izlenen yan etki vajinittir. Ancak gebelik sırasında cinsel ilişkide bulunulacaksa prostaglandinlerin abortusa neden olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.(21) Sersemlik yapma riski olduğundan hastalara uygulama sonrası ilk bir saatte araba kullanmak gibi dikkat gerektirecek aktivitelerde bulunmaları önerilmelidir.

Alprostadil hipersensitivitesi, üretrit, anatomik bozukluk varlığında (şiddetli hipospadias, penil eğrilik, üretral darlık), priapizm riskinin yüksek olduğu durumlarda (polistemi, lösemi, orak hücre anemisi), cinsel aktivitenin önerilmediği hastalıkların varlığında (miyokard infarktüsü) ve gebelik sıra-

sında cinsel ilişkide prezervatif kullanılmadığı takdirde alprostadil kullanımı kontrendikedir.

Erektile disfonksiyon tedavisinde intraüretral olarak kullanılabilen bir diğer ajan ise kapsaisindir. Lazeri ve arkadaşları intraüretral kapsaisin infüzyonunun korpus kavernoza vazorelaksan nöromediatörlerin refleks salınımı sonucu ereksiyon oluşturduğunu bildirmişlerdir.(22)

Peterson ve arkadaşlarının 234 olguda intraüretral alprostadil, prazosin ve alprostadil-prazosin kombinasyon tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada prazosin-alprostadil kombinasyonu (500 µg /2 mg) uygulanan grupta %58.9 oranında tam ereksiyon bildirirken, sadece 500 µg alprostadil kullanılan grupta tam ereksiyon oranı %51.8 olarak bildirilmiştir. Sadece 2 mg prazosin kullanılanlarda ise yanıt oranı %12.7 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte kombinasyon grubunda hipotansiyon görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur.(23)

Bir başka hayvan çalışmasında nitrik oksit (NO) vericilerinin intraüretral yolla verildiğinde doza bağlı olarak intrakavernözal basınçta artışa neden olduğu gösterilmiş ve bu etkinliği intrakavernözal papaverin, fentolamin ve PG E-1 ile karşılaştırılmıştır.(24)

Mulhal ve arkadaşları, MUSE kullanımının devamlılığını inceledikleri çalışmada 212 hastaya ofis testi yaparak yeterli ereksiyon yanıtı oluşturulan 72 olguyu (%34) ev tedavisine almıştır. Tedaviye yanıt verme oranı hasta başına %51 olarak saptanmış ve ev tedavisi alan 72 olgunun sadece 22'sinin (%31), ortalama 9. ayda halen tedaviye devam ettiği belirlenmiştir.(25) Tedaviye verilen yanıt oranındaki düşüklük, hastanın tedaviye ilgisini azaltan önemli bir faktördür.

Yohimbin

Beyin merkezlerinde penil ereksiyon, ejakülasyon ve libidoyu etkileyen adrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörler üzerine etkili pek çok bileşiğin seksüel fonksiyon üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Erektile disfonksiyona neden olan ajanlar arasında rezerpin ve metil dopa gibi eski antihipertansiflerin yanı sıra bazı yeni antidepresanlar da bulunmaktadır.

Yohimbin, yohim ağacının kabuğundan elde edilen bir alfa 2 adrenerjik antagonisttir. Presinaptik otoresptörleri bloke ederek, alfa adrenerjik reseptörler üzerinden antagonistik etki gösterip santral seksüel davranışı uyaran ve periferde de penis arterlerinde alfa 2 reseptörleri bloke ederek penis kan akımını artırdığı bilinen yohimbin'in organik ED'den çok psikojenik ED'de etkili olduğu bilinmektedir.(18) Yohimbin oral olarak alındıktan yaklaşık 10-15 dakika sonra pik plazma seviyesine ulaşmakta olup yarılanma ömrü ise yaklaşık 36 dakika kadardır. Başlangıç dozu olarak günde 3 kez 5.4 mg önerilmektedir.(26)

Kernohan ve arkadaşları yohimbin ile L-arginin (NMI861) kombinasyonunu kullanarak ED tedavisinde başarılı sonuçlar alındığını göstermişlerdir.(27) Morales ve arkadaşlarının bildirdiği randomize kontrollü çalışmada 10 hafta süreyle günde 3

kez 6 mg yohimbin kullanan ED hastalarında plasebo ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.(28) Başka bir çalışmada ise; psikojenik ED'si olan hastalarda %62 oranında olumlu yanıt alınırken, plaseboda bu oran %16 olarak bildirilmiştir.(29)

Bu zayıf sonuçlara rağmen yohimbinin yan etkilerinin oldukça az olması (hafif anksiyete, hafif kan basıncı artışı veya kızarıklık) ve kullanım kolaylığı nedeni ile erektil disfonksiyon tedavisinde yer bulmaktadır.(30)

Penil ptotez uygulaması tüm ED tipleri için en etkili tedavi seçeneklerinden birisi olmasına karşın 1990'lı yıllardan itibaren cerrahi dışı tedavi yöntemleri daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Tedavi seçenekleri özgül ve özgül olmayan tedaviler olarak ayrılmaktadır. Yaşam tarzının değiştirilmesi, mevcut kullanılan ilaçların değiştirilmesinden başlayıp, psikososyal tedavi, hormonal tedaviler, parenteral preparatlar, transdermal uygulanan ajanlar, oral farmakoterapi, santral etkili ilaçlar, intraüretral kullanılan ajanlar ve penil protez uygulaması gibi geniş bir tedavi yelpazesi bulunmaktadır. Eretil disfonksiyonla ilgili araştırma faaliyetleri son 10-15 yıl içerisinde önemli bir ivme kazanmış, özellikle PDE-5 inhibitörlerinin oral tedavideki başarısı, ilaç endüstrisinin ED tedavisi ile yakından ilgilenmesine yol açmıştır.(31)

Normal penil ereksiyon intakt bir merkezi ve periferik sinir sistemi, dengeli bir hormonal yapının varlığı ile yakından ilişkilidir. Ereksiyonun gerçekleşmesi için; nörojenik yollarla uyarılan arteriyel kan akım artışı, kavernoözal düz kaslarda oluşan relaksasyon ve penis venöz akımının baskılanması gereklidir. Bu sistemlerin herhangi birinde ya da tümünde yetersizlik erektil fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır.(32)

Eretil disfonksiyon tedavisinde yeterli etkinlik sağlayan ilk oral ilaç olan sildenafil pek çok ülkede 1998'den bu yana kullanılmakta olup piyasada en yaygın kullanılan preparattır. Hatichristou'nun yaptığı çift kör plasebo kontrollü çalışmada hastaların %69'u başarılı bir cinsel birleşim sağlayabilmişken, plasebo grubunda bu oran %22 olarak bildirilmiştir.(33) Bununla birlikte sildenafilin tek başına yeterli yanıt oluşturmadığı hastalarda veya yan etkileri dolayısıyla etkinliğini artırmak ve yan etkilerini azaltmak amacıyla santral ve periferik etkili ED ilaçları ile birlikte kullanılabilir.(34)

Apomorfine ilk kez 1969 yılında tanımlanmış ve başta Parkinson olmak üzere pek çok alanda kullanıma girmiştir. Parkinson hastalarında dopamin agonisti ajanlarla tedavi sonrası cinsel aktivitede artış gösterilmesi sonrası ED tedavisinde de kullanılmaları gündeme gelmiştir.(35) Yapılan çalışmalarda apomorfine hafif ve orta dereceli erektil disfonksiyonu bulunan hastalarda daha etkin bulunmuştur. Uluslararası Eretil Fonksiyon Değerlendirme Formu (IEFF) ile değerlendirme sonrası, cinsel istekte artış ile birlikte erektil fonksiyon, ilişkide tatmin, genel tatmin ve orgazma ait parametreler apomorfine SL sonrası plaseboya göre anlamlı şekilde artmıştır.(36) Plasebo kontrollü başka bir çalışmada Dula ve arkadaşları, koitus için yeterli ereksiyon

oranını 3 mg apomorfine sonrası %47, plasebo ile %32 olarak bildirmiştir.(37) Buna karşın sildenafil ile karşılaştırmalı çalışmalarda etkinliği daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle apomorfine, daha çok, bir miktar erektil fonksiyonu korunmuş, kısa dönem ED'si olan, hafif ve orta derecedeki genç ED hastalarda tercih edilmelidir.(10)

Eretil disfonksiyon tedavisinde topikal ya da intraüretral tedaviler özellikle kullanım kolaylığı nedeni ile seçilmiş hastalarda uygun tedavi yöntemlerinden biridir. İntraüretral tedavinin etkin olabileceği ilk kez Wolfson ve ark.'ları tarafından 1993 yılında Prostoglandin E2 krem kullanılarak gösterilmiştir.(38) Bu çalışmaya alınan olguların 570'inde çeşitli derecelerde erektil yanıt oluşmuş, %30 'unda ise tam ereksiyon gözlenmiştir. Bu çalışma göstermektedir ki daha az invazif bir yöntem olan intraüretral yolla da erektil disfonksiyon tedavisi yapılabilmektedir.

MUSE'nin etkinliği için çelişkili görüşler ileri sürülmektedir. Fulgham ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 500 µg alprostadil kullananların %13,2'sinde 1000 µg kullananların ise %30'unda yeterli ereksiyon gözlenmiştir.(39) Bu çalışmada yanıtın düşük olması; uygulama sırasında duyulan ağrı, yanma, ilaç maliyeti gibi nedenler dolayısıyla hastaların sadece %18,6'sının ev tedavisine devam etmiş olmasına bağlanabilir. Bu çalışma ile ilgili yapılan eleştirilerde alprostadil dozunun 1000 µg'a yükseltilmemesi üzerinde durulmaktadır.

Mydlo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise MUSE'ye yanıtı olmayan olguların çoğunun sildenafille yanıt verdiğini, sildenafille yanıt vermeyen olguların sadece %1'inin MUSE tedavisinden fayda gördüğünü bildirmişlerdir.(40) Bununla birlikte tek başına intraüretral tedaviden ve sildenafilden fayda görmeyen olgularda bu iki ilacın kombinasyonu durumunda etkinin belirgin oranda arttığı bildirilmektedir.(41)

Intraüretral ve intrakavernozal alprostadil kullanımının hepsinde peniste ağrı gözlenmektedir. Prokain, lidokain, ve sodyum bikarbonatla birlikte yapılan intrakavernozal uygulamalarda ağrının azaldığı bildirilmektedir, ancak intraüretral uygulama için yapılmış böyle bir çalışma bulunmamaktadır.(42) Bu olumsuz durum intraüretral ilaç kullanımını kısıtlayan en önemli etkidir. İntraüretral ilaç kullanımını sınırlayan bir diğer neden ise nadiren görülen ilk doz senkopudur. Bu nedenle ilk doz uygulamasının klinikte yapılmasını öneren araştırmacılar bulunmaktadır.

Eretil disfonksiyon tedavisinde santral etkili bir ajan olan yohimbinin her ne kadar tedavide etkili olduğu söylenirse de insanlarda iyi düzenlenmiş klinik çalışmaların yetersiz olması güvenilir istatistiksel analiz yapılmasını güçleştirmektedir. Amerikan Üroloji Derneği'nin 1996'daki kılavuzunda, yohimbinin organik ED tedavisinde plaseboya üstün olmadığı belirtilmiştir. Yohimbin ile ilgili karşıt görüşlere rağmen ED tedavisinde yohimbin kullanımı uzun bir geçmişe sahiptir. Aynı zamanda yapılan deneysel çalışma sonuçları da yohimbinin etkinliğini destekler niteliktedir.

Yohimbin etkinliğini alfa-2 adrenerjik reseptörler üzerinden göstermektedir ve etkisi sadece erektil fonksiyonla

sınırlı değildir. Bu nedenle baş ağrısı, terleme, ajitasyon, hipertansiyon ve uykusuzluğa da neden olabilmektedir. Yohimbin ile ilgili uzun vadeli toksikolojik bir çalışma da bulunmamaktadır.(43) Yohimbinin trisiklik antidepressanlar ve antihipertansif ilaçlarla kullanımının kontrendike olması da kullanımını sınırlamaktadır.

Günümüzde erektil disfonksiyonun cerrahi dışı tedavisinde farklı mekanizmalarla etkinlik gösteren pek çok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Özellikle 1998 yılında PDE- 5 inhibitörü olan sildenafilin piyasaya çıkmasından sonra PDE-5 inhibitörleri ED tedavisinde en sık kullanılan ajanlar haline gelmiştir. PDE-5 inhibitörlerinin yetersiz kaldığı ya da kontrendike olduğu durumlarda yeni alternatif ajanlar tek başlarına veya kombine olarak kullanılmaktadır.

Bu yeni ilaç grupları ile erektil disfonksiyonlu hastalarda tedavi alternatiflerinin artmasına karşın birçok vakada oral ilaçlar ile yeterli sonuç alınamamaktadır. Bu durum daha iyi etkinlik sağlayacak bir takım ek tedavileri ve bazı hastaların ihtiyaçlarına daha uygun düşecek farklı ilaçların geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Eretil disfonksiyonun farmakolojik tedavisinde her geçen gün artan tedavi modellerinden başka, cerrahi yaklaşımların ve özellikle de gen terapisinin de yoğun bir şekilde çalışıldığı ve önümüzdeki yıllarda bu konuda çarpıcı yeniliklerin klinik kullanıma sunulacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994;151:54-61.
- Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, Weiner CP. Molecular mechanism of cGMP mediated smooth muscle relaxation. *J Cell Physiol*. 2000;184:409-20.
- Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, Marini M, et al. Characterization and functional role of androgen –dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology*. 2007;148:1019-29.
- Foreman MM, Wernicke JF. Approaches for the development of oral drug therapies for erectile dysfunction. *Semin Urol* 1990;8:107-12.
- Danjou P, Alexandre L, Warot D: Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in men. *Br. J Clin Pharmacol*. 1988;26:733-9.
- Melis MR, Succu S, Sanna F, Boi A, Argiolas A. Oxytocin injected into the ventral subiculum or the posteromedial cortical nucleus of the amygdala induces penile erection and increases extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens of male rats. *Eur J Neurosci*. 2009;30:1349-57.
- Argiolas A, Hedlund H. The pharmacology and clinical pharmacokinetics of apomorphine SL. *BJU Int* 2001;88:18-21.
- Mirone VG, Stief CG. Efficacy of apomorphine SL in erectile dysfunction. *BJU Int*. 2001;88 Suppl 3:25-9.
- Heaton JP, Altwein JE. The role of apomorphine SL in the treatment of male erectile dysfunction. *BJU* 2001;88:36-8.
- Eardley I, Wright P, MacDonagh R, Hole J, Edwards A. An open-label, randomized, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2004; 93:1271-5.
- Perimenis P, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Markou SA, Tsota I, Chrysanthopoulou A, et al. A comparative, crossover study of the efficacy and safety of sildenafil and apomorphine in men with evidence of arteriogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2004;16:2-7.
- Montorsi F. Tolerability and safety of apomorphine SL (Ixense (TM)). *Int J Impot Res*. 2003; 2:7-9.
- Heaton JP, Dean J, Sleep DJ. Sequential administration enhances the effect of apomorphine SL in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2002;14:61-4.
- Von Keitz AT, Ströberg P, Bukofzer S, Mallard N, Hibberd M. A European multicentre study to evaluate the tolerability of apomorphine sublingual administered in a forced dose-escalation regimen in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2002;89:409-15.
- Anderssen KE, Hedlund P. New directions for erectile dysfunction therapies. *Int J of Impot Res*. 2002;14:82-92.
- Mizusawa H, Hedlund P, Sjunnesson J, Brioni JD, Sullivan JP, Anderssen KE. Enhancement of apomorphine induced penile erection in the rat by a selective -1D adrenoceptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2002;136:701-8.
- Vardi B, Seans de Tejada I. Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology* 1997;49:749-52.
- Akkus E, Kadioğlu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, et al. (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A Population Based Study. *Eur Urol*. 2002; 41:298-304.
- Hellstrom WJ, Bennett AH, Gesundheit N, Kaiser FE, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. A double-blind, placebo controlled evaluation of the erectil response to transurethral alprostadil. *Urology*. 1996;48:851-6.
- Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med*. 1997;2; 336:1-7.
- Werthman P, Rajfer J. MUSE therapy.: preliminary clinical observations. *Urology*. 1997;50:809-11.
- Lazeri M, Barbanti G, Beneforti P, Turini D. Intraurethral infused capsaicin induces penile erection in humans. *Scand J Urol Nephrol*. 1994;28:409-12.
- Peterson CA, Bennett AH, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Morley JE, Nemo KJ, et al. Erectile response to transurethral alprostadil, prazosin, alprostadil-prazosin combinations. *J Urol*. 1998;159:1523-8.
- Champion HC, Bivalacqua TJ, Wang R, Kadowitz PJ, Keefer LK, Saavedra JE, et al. Induction of penile erection by intracavernosal and transurethral administration of novel nitric oxide donors in the cat. *J Urol*. 1999;161: 2013-9.
- Mulhall JP, Jahoda AE, Ahmed A, Parker M. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E (1) (MUSE) during at-home use. *Urology*. 2001;58:262-6.
- Guay AT, Spark RF, Jacobson J, Murray FT, Geisser ME. Yohimbine treatment of organic erectile dysfunction in a dose-escalation trial. *Int J Impot Res*. 2002;14:25-31.

27. Kernohan AF, McIntyre M, Hughes DM, Tam SW, Worcel M. An oral yohimbine/L-arginine combination (NMI 861) for the treatment of male erectile dysfunction: a pharmacokinetic, pharmacodynamic and interaction study with intravenous nitroglycerine in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:85-93.
28. Morales A, Condra M, Owen JA, SurrIDGE DH, Fenemore J, Harris C.J. Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of controlled trial. *J Urol*. 1987; 137:1168-72.
29. Reid K, SurrIDGE DH, Morales A, Condra M, Harris C, Owen J, et al. Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychogenic impotence. *Lancet*. 1987;22:421-3.
30. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1998;159:433-6.
31. Andersson KE. Pharmacology of erectile function and dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 233-47.
32. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*. 1995;75:191-236.
33. Hatzichristou DG. Sildenafil citrate: lessons learned from 3 years of clinical experience *Int J Impot Res*. 2002;14:43-52.
34. Taneja R. A rational combination pharmacotherapy in men with erectile dysfunction who initially failed to oral sildenafil citrate alone: a pilot study. *J ex Med*. 2007;4:1136-41.
35. Uitti RJ, Taner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Pharmacol*. 1989;12:375-83.
36. Von Keitz AT, Ströberg P, Bukofzer S, Mallard N, Hibberd M. A European multicentre study to evaluate the tolerability of apomorphine sublingual administered in a forced dose-escalation regimen in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2002;89:409-15
37. Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O'Neil J Buttler S, and the Apomorphine Study Group. Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. *Urology*. 2000; 56:130-5.
38. Wolfson B, Pickett S, Scot NE, De Kernion JB, Rajfer J. Intraurethral prostoglandin E-2 cream: a possible alternative treatment for erectile dysfunction. *Urology*. 1993;42:73-5.
39. Fulgham PH, Cochran JS, Denman JL, Feagins BA, Gross MB, Kadesky KT, et al. Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. *J Urol*. 1998;160:2041-6.
40. Mydlo JH, Volpe MA, Macchia RJ. Initial results utilizing combination therapy for patients with a suboptimal response to either alprostadil or sildenafil monotherapy. *Eur Urol*. 2000;38:30-4.
41. Mydlo JH, Volpe MA, Macchia RJ. Results from different patient populations using combined therapy with alprostadil and sildenafil: predictors of satisfaction. *BJU Int*. 2000;86: 469-73.
42. Kattan S. Double-blind randomized crossover study comparing intracorporeal prostaglandin E1 with combination of prostaglandin E1 and lidocaine in the treatment of organic impotence. *Urology*. 1995;45:1032-6.
43. Riley AJ. Yohimbine in the treatment of erectile disorder. *Br J Clin Pract* 1994;48:133-6