

PENİL DUPLEKS DOPPLER ULTRASONOGRAFİDE İNTRAKAVERNOZAL PAPAVERİN UYGULAMASINDA DOZ AYARLANMASI-ARDIŞIK DOZ TEKNİĞİ (RE-DOSING)

RE - DOSING IN INTRA CAVERNOUS PAPAVERİNE INJECTION ON PENİL DUBLEX DOPPLER ULTRASOUND

KULAKSIZOĞLU, H.,* ÜNLÜER, E.,* TOKTAŞ, G.,*
MURAT, C.,* SERİN, Y.,* BARUT, Y.**

ÖZET

Penil renkli dupleks doppler ultrasonografi ile papaverin enjeksiyonunun kombinasyonu, non-invaziv bir teknik olarak hastaların arteriyel akımları hakkında direkt ve veno-oklusif mekanizması hakkında ise indirekt bilgi vermektedir. PRDDU'den doğru sonuçların elde edilmesi, hastanın korpus kavernosumlarında maksimal relaksasyonun sağlanmasına dayanmaktadır. Amacı mız, PRDDU'de maksimal düz kas gevşemesine ulaşılması için ardışık doz tekniğini irdelemek.

Çalışmaya Mayıs-Ekim 1996 tarihleri arasında üroloji kliniğine impotans şikayeti ile başvuran 87 hasta dahil edildi. Hastalarda 3,5,10 ve 15. dakikalarda akım incelemeleri yapıldı. İlk 10 dakikalık ölçümlerde sistolik kan akım hızı >30 cm/saniye olmayanlarda, end-diastolik akım hızı <5 cm/saniye olmayan olgularda veya hastaların kendi subjektif yorumlarına göre gerçek seksüel temas sırasında, mastürbasyon sırasında veya sabah ereksiyonlarında kendi elde ettiği ereksiyon rijideitesine (kendi elde edebildiği en iyi ereksiyon-BQE) ulaşamadı ise hastalara ikinci kez aynı şekilde 30 mg'lık papaverin enjeksiyon uygulandı. Hastalardan alınan ölçümler, ardışık doz enjeksiyonunu takiben 10 dakikalık süre içerisinde 2 kez daha ölçüm alınarak kaydedildi. Ek doz tekrarı belirtilen kriterler yine elde edilmedi ise uygulandı.

87 hastanın, 26 tanesinde tek doz 30 mg lık papaverin enjeksiyonu ile sonuç alınırken, 58 tanesine ikinci doz uygulandı ve 3 hastamıza da subjektif olarak maksimal rijiditeye ulaşmadığı için üçüncü doz papaverin enjeksiyon yapıldı. İki ardışık doz uygulanan hastaların 18'inde (% 31) ilk doz sonrasında elde edilen yorumlar değişmiştir. Üç doz uygulanan hastaların hepsinde de yorum yine değişiklik göstermiştir.

Hastalarda erektil fonksiyonların değerlendirilmesi normal erektil fizyolojiyi taklid eden ortamın sağlanarak yapılması gerekmektedir. Tam bir düz kas gevşemesi oluşturmak için kullanılması gereken vazodilatör ajan dozu her hasta için değişmektedir. Sempatik tonusun üstesinden gelinip, maksimal düz kas gevşemesine ulaşılması amacı ile tüm hastalara standart tek doz papaverin enjeksiyonu uygulaması yerine, subjektif ve objektif kriterler göz önünde tutularak papaverin dozunun tekrarlanabilirliği ile daha doğru sonuçlar elde edilebileceği görülmüştür.

ABSTRACT

A combination of intracorporal papaverin injections and penile doppler ultrasonography provides direct information about the arterial flow and indirect information about the veno-occlusive mechanism in erection. The mainstay for a dependable penile doppler ultrasound investigation is maximal smooth muscle relaxation. To evaluate the applicability of re-dosing technique in penile doppler ultrasound.

ANAHTAR KELİMELE: İmpotans, Ar-
dışık doz, papaverin

KEY WORDS: Impotence re-dosing, papa-
versine

Dergiye geliş tarihi: 10.02.1998

Yayına kabul tarihi:20.07.1998

(*) SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği / İstanbul

(**) SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Radyodiagnostik Kliniği / İstanbul

87 patients were included in the study. Penile flow studies were performed at minutes 3,5,10 and 15. If the patients have not reached a maximal systolic arterial flow of 30cm/second, or the end-diastolic flow has remained above the 5 cm/second level, or if the patients have not reached their own best quality erection they usually obtained over the last three months have received a redosing. Another 10 minutes of flow study was then performed. The redosing criteria were then evaluated again, if not met a third re-dose was applied.

26 of the 87 patients had received one dose, 58 needed a second and three patients had three doses of papaverin. The evaluation in 18 of the patients receiving a second dose have changed after the redosing (% 31). The results in three patients who received three doses have all changed after the last dosing.

Ideally a test to evaluate the erectile status should be performed in an erect penis. The optimum intracavernosal vasoactive agent dose shows interpersonal variations. A redosing of intracavernosal papaverin is the only objective and reproducible technique to reach the maximal smooth muscle relaxation in penile doppler ultrasonography.

GİRİŞ

Erektile disfonksiyon, vasküler, nörojenik ve psikojenik patolojilerin tek başlarına veya diğer patolojilerle beraber etkileşimleri sonunda ortaya çıkabilmektedir. Vasküler etyoloji düşünülen hastalar da arteriyel yetmezliği olanlar, veno-oklüsif bozukluğu olanlar ve mikst tiptekiler olmak üzere ayrılırlar. Bu sınıflandırmanın yapılması günümüzde hastaların tedavilerinin planlanmasında ve tedaviden beklenecek sonuçlar açısından önemlidir. Penil renkli dupleks Doppler ultrasonografi ile papaverin enjeksiyonunun kombinasyonu (PRDDU), non-invaziv bir teknik olarak hastaların arteriyel akımları hakkında direkt ve veno-oklüsif mekanizması hakkında ise indirek bilgi verebilmektedir.^{1,2} Bu nedenle erektile disfonksiyon şikayeti ile gelen hastalarda ilk teşhis yöntemi olarak kabul edilmiş durumdadır. Ancak, işlem günümüzde halen standardize bir yöntemle uygulanamamaktadır. Kullanılan ekipmanlardaki teknik gelişmeler ve ereksiyon mekanizmasının pato-fizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi ile beraber uygulama yöntemlerinde modifikasyonlar yapılabilmektedir.

PRDDU ile kavernozaal arterlerde maksimum sistolik akım ve end-diastolik kan akım hızları ölçülerek ereksiyon sırasında oluşan dinamik değişiklikler görülebilmektedir. Sistolik akım hızı-arteriyel kan akımı hakkında bilgi verirken, end-diastolik akım arteriyel akıma resistans temeline dayanarak veno-oklüsif mekanizma hakkında indirek bilgiler verir.^{3,4} PRDDU'den doğru sonuçların elde edilmesi, hastanın korpus kavernosumlarında maksimal relaksasyonun sağlanmasına dayanmaktadır.^{5,6} Optimum relaksasyon sağlanması için gerekli papaverin dozu hastalar arasında varyasyonlar göstermektedir.^{2,7} Bu nedenle

uygulanacak dozun hastaya spesifik olarak ayarlanması incelemenin sağlıklı olmasını, tam düz kas gevşemesine ulaşarak patolojik organik bozuklukların ortaya konulabilmesini ve daha sonra da farmakoterapinin önerilmesi durumunda da uygun dozun ayarlanmasında faydalı bilgiler verebilmektedir. Bu amaçla Hatzichristou ve arkadaşları, ardışık olarak vazoaktif ajan uygulanması (redosing) kavramını ortaya atmışlar ve ilk sonuçlarını kavernozaometrik incelemelerde bildirmişlerdir.⁸ Daha sonra Nehra ve arkadaşları bu kavramın penil doppler için de uygulanması gerektiğini göstermişlerdir.

Bu çalışmada, penil dupleks doppler ultrasonografi uygulanan hastalarda kullanılması gereken papaverin dozları ve bu dozların verilme şekli ile ilgili olarak ardışık doz uygulama tekniğini (re-dosing) araştırdık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya Mayıs-Ekim 1996 tarihleri arasında üroloji kliniğine impotans şikayeti ile başvuran 87 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 48 ± 8.9 idi. Hastaların ilk değerlendirilmesi detaylı bir hikaye alınımı ve fizik muayene ile yapıldı. Organik bozukluğu olduğundan şüphelenilenler, penil dupleks doppler ultrasonografi ile incelemeye tabi tutuldular. PRDDU incelemeler Toshiba marka makina ile 5 mHz lik prob kullanılarak yapıldı. Hastalarımızdan 12 tanesi diabetik, 6 tanesi hipertansif ve 2 tanesi de travmatik erektile disfonksiyon tarif etmekte idi. 11 hastada erektile disfonksiyon yanısıra Peyronie deformitesi mevcuttu.

Hasta supin pozisyonda iken sağ veya sol korpus kavernosum proksimaline penoskrotal bileş-

kenin hemen üzerinden 29 G'luk insulin enjektörü kullanılarak papaverin enjeksiyonları uygulandı. Tüm hastalarda ilk doz olarak 30 mg lık papaverin hidroklorür solüsyonu kullanıldı. Enjeksiyon takiben enjeksiyon bölgesine yaklaşık 2 dakika süre ile hemostatik basınç uygulandı. Hastalarda 3,5,10 ve 15. dakikalarda akım incelemeleri yapıldı. İlk 10 dakikalık ölçümlerde sistolik kan akım hızı >30 cm/saniye olmayanlarda, end-diastolik akım hızı <5 cm/saniye olmayan olgularda veya hastaların kendi subjektif yorumlarına göre gerçek seksüel temas sırasında, mastürbasyon sırasında veya sabah ereksiyonlarında kendi elde ettiği ereksiyon rijiditesine (kendi elde edebildiği en iyi ereksiyon-BQE) ulaşılmadı ise hastalara ikinci kez aynı şekilde 30 mg lık papaverin enjeksiyon uygulandı (Tablo I). Penil akım ölçümleri, prob penis proksimaline lateral olarak veya dorsumdan konularak alındı. Hastalardan alınan ölçümler, ardışık doz enjeksiyonunu takiben 10 dakikalık süre içerisinde 2 kez daha ölçüm alınarak kaydedildi. Ek doz tekrarı belirtilen kriterler yine elde edilmedi ise uygulandı. Tekrarlayan enjeksiyonlara rağmen belirtilen kriterlerde değişiklik olmadı ise işleme son verildi ve hemodinamik bozukluk olarak yorumlandı.

İşlem esnasında hastalarda elde edilen ereksiyon veya tümesans oranları, priapizm olması, rijidite, minimal rijidite ve tümesans olarak gruplandı.

Tablo-I: Ardışık Doz Uygulama Kriterleri

1. Peak sistolik akım hızının <30 cm/saniye olması
2. End-diastolik akım hızının >5 cm/saniye olması
3. Hastanın son 1 ay içerisinde kendi elde ettiği en iyi ereksiyon kalitesine ulaşamaması

SONUÇLAR

87 hastanın, 26 tanesinde tek doz 30 mg lık papaverin enjeksiyonu ile sonuç alınırken, 58 tanesine ikinci doz uygulandı ve 3 hastamıza da subjektif olarak maksimal rijiditeye ulaşılmadığı için üçüncü doz papaverin enjeksiyon yapıldı. Test sırasında hastalardan elde edilen rijidite ve tümesans düzeylerine bakıldığında, tek doz uygulanan hastalardan hepsi vazoaktif ajan sonrası kendi en

iyi ereksiyonlarına eşit veya daha iyi ereksiyon elde ettiler. Buna göre 18 hastada tam rijidite olurken, 8 hastada intrakavernozal adrenal enjeksiyonu ile detümesans gerektiren priapizm olgusu görüldü. Detümesans gerektiren hastalardan üç hastada tek taraflı arteryel yetmezlik gözlenirken, beş hastada normal hemodinamik sonuçlar bulundu. Tam rijidite olan hastalardan oniki tanesinde arteryel yetmezlik bulguları mevcut iken altısı normal hemodinamik bulgular oralar değerlendirildi. Toplam 60 mg lık çift ardışık doz uygulanan hastalardan 32 tanesinde enjeksiyon ikinci enjeksiyon sonrasında da full rijidite elde edilemedi. İki ardışık doz uygulanan 18 hastada (% 31) ilk enjeksiyon sonrasında mikst tip yetmezlik tanısı mevcut iken bu tanı ikinci enjeksiyon sonrasında değişerek saf arteryel yetmezlik ve 2 hastada ise normal hemodinamik bulgular olarak tespit edilmiştir. Bu gruptaki üç hastamızda, ilk enjeksiyon sonrasında cevap alınmamasına karşın, ikinci doz uygulamasından sonra fizyolojik adrenerjik tonus aşılarak priapizm oluşmuştur. Bu hastalarda da detümesans amacı ile intrakavernozal adrenal enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastaların % 69 unda ise ikinci enjeksiyon sonrasında da sonuçlar değişmemiştir. Çift doz uygulandıktan sonra tam rijidite sağlanan dört hastada da bilateral arteryel yetmezlik gözlendi. Üçüncü doz uygulanan üç hastamızda ilk iki enjeksiyon sonrasında, peak sistolik akım hızında belirgin artış ve end-diastolik akım hızında da belirgin düşüklük olduğundan ve bu hastanın subjektif değerlendirmesinde maksimal ereksiyon kalitesine ulaşamadığından hastaya üçüncü ardışık doz papaverin uygulandı. Üçüncü doz uygulaması sonucunda hastada tam rijiditeye ulaşıldı. Hastalarımızın hemodinamik değerlerinde tek taraflı arteryel yetmezlik gözlendi.

TARTIŞMA

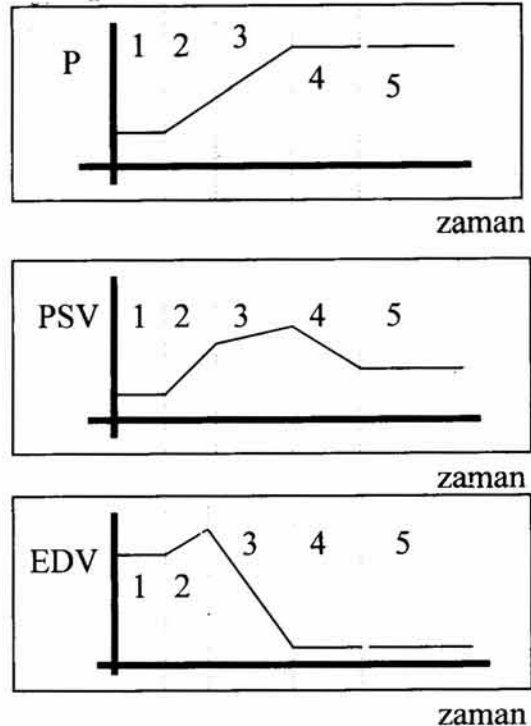
Ereksiyon mekanizması tam anlamı ile bir elektrohidrolik sistemdir. Taktıl, vizüel stimülasyonlar veya direkt olarak üst merkezlerden çıkan uyarıları takiben lumbosakral bölgede lokalize olan sempatik sinir sisteminin parasempatik nöronları aracılığı ile penil bölgeye elektrikselsel impulsler iletilir. Gelen uyarılar penis vasküler endotelindeki mediatorlerin açığa çıkmasını sağlar.

Genel olarak düz kaslarda gevşemeye neden olan bu mediatörlerin etkisi ile, damar çaplarında genişleme, kan akımında kantitatif bir artış, korpus kavernosumlardaki düz kasların gevşemesi, kan akımında kantitatif bir artış korpus kavernosumlardaki düz kasların gevşemesi sonucunda laküner boşlukların kapasitesinde bir artış ile intrakavernozal basıncın artması, basıncın belirli noktaya ulaşmasını takiben de subtunikal venüllerin kompresyonuna bağlı olarak venöz geri dönüşün minimale inmesi söz konusudur.¹⁰ Hastalarda erektil fonksiyonların değerlendirilmesi normal erektil fizyolojiyi taklit eden ortamın sağlanarak yapılması gerekmektedir. Virag, ilk kez papaverinin ereksiyon yapıcı etkisini bildirmiş ve bunu takiben vazoaktif ajanlar erektil disfonksiyonda teşhis ve tedavi amacı ile kullanıma girmeye başlamıştır.¹¹ Ülkemizde halen vazoaktif ajan olarak papaverin intrakavernozal olarak kullanılmaktadır. Tam bir düz kas gevşemesi oluşturmak için kullanılması gereken doz her hasta için değişmektedir. Özellikle hastaların eğitim ve kültürel seviyeleri ile orantılı olarak PRDDU işlemi esnasında sempatik tonus artmaktadır. Buna bağlı olarak hastalar tam düz kas gevşemesini sağlayamamakta ve test sonucunda yanlış değerlendirmeler yapılabilmektedir. Sempatik tonusun üstesinden gelinip, maksimal düz kas gevşemesine ulaşılması amacı ile tüm hastalara standart tek doz papaverin enjeksiyonu uygulaması yerine, subjektif ve objektif kriterler göz önünde tutularak papaverin dozunun tekrarlanabilirliği ile daha doğru sonuçlar elde edilebileceği konusunda kavramlar ortaya atılmaya başlanmıştır.^{8,9} Biz de bu çalışmada, ardışık doz uygulanması (re-dosing) ile ilgili olarak ülkemizde kullanılan papaverinin doz ayarlanmasını araştırdık.

Günümüzde, PRDDU ile doğru sonuca ulaşmak ve sonuçların tekrarlanabilir olması için çeşitli teknikler ileri sürülmektedir. Klasik olarak vazoaktif ajan uygulanması sonrasında ölçümler alınmasından başka vizüel seksüel stimülasyon, taktil stimülasyon ve ardışık doz uygulamaları klinik olarak en çok kullanıma girmiş olanlardır.^{2,6,12} Bu tekniklerin arasında en objektif olanı ve tekrarlanabilir olanı, ardışık doz uygulanmasıdır. Seksüel stimülasyon yöntemlerinin hepsi hastaların psikolojik durumlarına, ortamın uygunluğuna ve işlemi yapan kişinin hastaya işlemi

açıklamasına bağlı olarak değişiklikler gösterebilmektedir.

Kullanılan ekipmanlardaki ilerlemeler, uygulama tekniklerindeki farklılıklar ve normal kabul etme kriterlerindeki farklılıklar aynı hastalar için farklı yorumlara yol açabilmektedir. Bu nedenle işlemin uygulanması açısından ciddi standardizasyon gerekmektedir. Eretil disfonksiyon değerlendirmesinde en sık kullanılan ve çabuk sonuç veren teknik olarak penil renkli doppler duplex ultrasonografinin güvenilirliğinin artırılabilmesi ve standardizasyon çalışmalarının yapılabilmesi için bir prospektif multisentrik çalışma grubunun oluşturulması gerektiğine inanılmaktadır.



ŞEKİL-1: Ereksiyon Sırasında Intrakavernozal Basıncı, Peak-sistolik Kan Akımını ve End-Diastolik Kan Akımında Oluşan Değişiklikler

KAYNAKLAR

1. Vickers M. A., Benson C. B., Richie J. P.: High resolution ultrasonography and pulsed wave Doppler for detection of corporovenous incompetence in erectile dysfunction. *J. Urol.*, 143: 1125, 1190
2. Meuleman E. J. H., Bemelmans B. L. H., Doesburg W. H., et al: Penile pharmacological duplex ultrasonography a dose effect study comparing papaverine, papaverine/phentolamine and prostaglandin E. *J. Urol.*, 148: 64-66, 1992
3. Kropman R. F., Schipper J., Vonoostayen J. A., et al: The value of increased enddiastolic velocity during penile duplex sonography in relation to pathological venous leakage in erectile dysfunction. *J. Urol.*, 148: 314, 1992
4. Knispel H. H., Andresen R.: Color-coded duplex sonography in impotence: significance of different flow parameters in patients and controls. *Eur. Urol.*, 21:22, 1992.
5. Padma-Nathan H., Goldstein I., Krane R. J.: Evaluation of impotent patient. *Sem. Urol.*, 4: 225, 1986
6. Lee B., Sikka S. C., Randrup E. R., et al: Standardization of penile blood flow parameters in normal men using intracavernous prostaglandin E1 and visual sexual stimulation. *J. Urol.*, 149: 49, 1993
7. Morales A., Surridge D. H. C., Marshall P. G., fenemore J.: Nonhormonal pharmacological treatment of organic impotence. *J. Urol.*, 128: 492, 1992
8. Hatzichristonu G., Nehra A., Saenz de Tejada I., Goldstein I.: The effect of redosing on diagnostic parameters achieved in pharmacocavernosometry. *J. Urol.*, 153: 1126, 1995
9. Nehra A., Hakim L. S., Abobakr R., et al: A new method of performing duplex Doppler ultrasonography: The effect of re-dosing of vasoactive agents on hemodynamic parameters. *J. Urol.*, Proceedings of the AUA Meeting, 153: 332A, 1995
10. Krane R. J., Goldstein I., Saenz de Tejada I.: Impotence. *New Eng. J. Med.*, 321: 1648, 1989
11. Virag R., Fyrdman D., Legman M., Virag H.: Intracavernous injection of papaverine as a diagnostic and therapeutic method in erectile dysfunction. *Angiology*, 35: 79, 1984
12. Montorsi F., Guozzoni G., Barbieri L., et al: Morphodynamics of cavernous arterioles in patients with arteriogenic impotence and controls: a power doppler study. Poster presentation, AUA Annual Meeting Proceedings, Orlando, 1996