

SİLDENAFİL SİTRAT EREKTİL DİSFONKSİYONLU HASTALARDA ETİYOLOJİK AYIRIMDA KULLANILABİLİR Mİ?

COULD SILDENAFİL CITRATE USEFUL AT ETIOLOGIC DISCRIMINANT IN PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION?

TARHAN F., BAYKAL H., ERYILDIRIM B., ERGEN M., KUYUMCUOĞLU U.
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bu açık ve prospektif çalışmada, sildenafil sitratın erektil disfonksiyonda tanısal amaçlı olarak kullanılabilirliğini saptamak amaçlanmıştır.

Temmuz 1999-Mayıs 2000 tarihleri arasında Androloji polikliniğimize erektil disfonksiyon yakınması ile başvuran 82 hasta çalışma kapsamına alındı. Bütün hastalar öykü, "International Index of Erectile Function" skoru, fizik inceleme, serum testosteron ve kan biyokimyasal incelemesi, intrakavernozal papaverin testi, renkli dupleks Doppler sonografi ve gerekenlere ise dinamik infüzyon kavernozeometri-kavernozeografiyi içeren tam bir değerlendirilmeye tabi tutuldu. Papaverin testi ve sildenafil ile elde edilen ereksiyonlar E₀-E₅ arasında katagorize edildi. E₄₋₅ ereksiyonlar tam yanıt, E₃ ereksiyon ise kısmi yanıt olarak kabul edildi.

Hastaların yaş ortalaması 50.7±1.0 ve yakınma süresi 3.2±0.3 yıl idi. Hastaların 11 tanesinde (%13.4) diabetes mellitus, 5'inde (%6.1) hipertansiyon, 5'inde (%6.1) KOAH, 1'inde ise (%1.2) koroner kalp hastalığı öyküsü vardı. 82 hastanın etyolojik dağılımı 30 hasta psikojenik (%36.6), 30 hastada korporakavernozal yetmezlik (%36.6), 22 hastada arteriyel yetmezlik (%26.8) şeklinde idi. Sildenafil ile %76.6 oranında yanıt alındı. Bu hastaların %58.5 da tam, %17.1 de ise kısmi yanıt şeklinde idi. Tam yanıt vaskülojenik etyolojili grupta %50, psikojeniklerde ise %73,3 idi. Kısmi yanıt ise vaskülojenik etyolojili grupta %15,4 , psikojeniklerde ise %20 idi.

Sildenafille alınan erektil yanıt erektil disfonksiyonun etyolojik değerlendirilmesinde kullanılabilecek uygun bir test değildir.

Anahtar Kelimeler: Erektil disfonksiyon, sildenafil, ereksiyon, tam

ABSTRACT

In this open and prospective study, we aimed to evaluate whether sildenafil citrate is useful as a diagnostic tool or not.

82 male patients with erectile dysfunction, who admitted to our andrology polyclinic between July 1999 and May 2000 were included in this study. Each patient underwent comprehensive evaluation consisting of a detailed history, International Index of Erectile Function, physical examination, psychiatric counseling, blood biochemistry panel and testosterone level determinations, an intracavernosal papaverine injection test, penil colour Doppler sonography and some patients underwent DICC. Erectile response to intracavernosal drug injections and sildenafil were categorized from E₀ to E₅. E₄₋₅ accepted as complete response and E₃ accepted as partial response.

Patients mean age was 50.7±1.0 years and the duration of their erectile dysfunction was 3.2±0.3 years. Medical histories of the patients revealed diabetes mellitus in 11 cases (13.4 %), hypertension in 5 cases (6.1 %), chronic obstructive pulmonary disease in 5 cases (6.1 %), and coronary heart disease in 1 case (1.2 %). Etiologic classification of erectile dysfunction in the 82 patients was as follows: psychogenic in 30 cases (36.6%), corporacavernosal failure in 30 cases (36.6 %), and arterial insufficiency in 22 cases (26.8%). Overall response to sildenafil was 76.6 %. These responses were complete in %58.5 cases and partial in %17.1 cases. Complete response was 50% in vasculogenic group and was 73,3% in psychogenic group. Partial response was 15,4% in vasculogenic group and was 20% in psychogenic group.

As a result, erectile response to sildenafil citrate could not found as an appropriate test for etiologic evaluation of erectile dysfunction.

Key Words: Erectile dysfunction, sildenafil, penile erection, diagnosis

GİRİŞ

Cinsel ilişki için gerekli penil rijiditeyi sağlayamama veya sürdürmemeye olarak tanımlanan erektil disfonksiyon, tüm yaş gruplarındaki erkekleri etkileyen yaygın bir sorundur¹. Erektil disfonksiyonun 40 yaş üstü erkek popülasyonunda görülme sıklığı % 52, 70'li yaşlarda ise % 67 olarak bildirilmiştir².

Son yıllarda erektil disfonksiyonun etyopatogenez, tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Daha önceleri erektil disfonksiyonun medikal tedavisinde kullanılabilecek invaziv olmayan, oral yolla alınan etkili bir ajan olmadığından dolayı intrakavernozal enjeksiyon, vakum ereksiyon aygıtları, transdermal topikal tedaviler, intraüretral ajanlar kullanılmakta idi. FDA'nın Mart 1998 tarihinde oral olarak alınan sildenafil sitrat kullanımına izin vermesinden sonra milyonlarca hasta bu ilacı kullanmıştır³. Yapılan çalışmalarda sıklık guanozin monofosfat'a spesifik tip 5 fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafilin erektil disfonksiyonlu hastalarda kavernozaal düz kas relaksasyonu sağlayarak etkili bir tedavi seçeneği oluşturduğu saptanmıştır^{4,5}.

Erektil disfonksiyonun ayırımında prostaglandin ve papaverin gibi vazodilatör ajanların intrakavernozal olarak uygulanması tanı aracı olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Biz bu prospektif çalışmada, oral yolla kullanılan sildenafil sitratın erektil disfonksiyonda tanısall amaçlı olarak kullanılabilirliğini saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Temmuz 1999-Mayıs 2000 tarihleri arasında Androloji polikliniğimize erektil disfonksiyon yakınması ile başvuran ve sildenafil sitrat tedavisi verilen 82 hasta çalışma kapsamına alındı. Stabil olmayan kardiyak hastalığı olanlar veya organik nitrat tedavisi alanlar sildenafil sitrat kullanımı sakıncalı olduğundan dolayı çalışmaya dahil edilmediler.

Hastaların ayrıntılı sistemik ve cinsel öyküleri ("International Index of Erectile Function"-IIEF) alındı⁶. IIEF puanı 6-10 olanlar ağır, 11-16 olanlar orta, 17-25 olanlar ise hafif olarak gruplandırıldı. Fizik muayeneleri ve psikiyatri konsültasyonları yapıldı. Rutin kan biyokimyası (açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total lipid, kolesterol, trigliserit, SGOT, SGPT, tam kan sayımı),

testosteron tayini, intrakavernozal papaverin testi (60mg), renkli dupleks Doppler sonografi (RDDU) ve gerekli olanlara dinamik infüzyon kavernozaometri-kavernozaografi (DİKK) yapıldı. Papaverin testi esnasında görsel ve self stimülasyon yaptırıldı. Ereksiyon derecesi ve penil rijidite, inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirilerek E₀-E₅ arasında katagorize edildi (E₀: Ereksiyon yok, E₁: Hafif tımesans, E₂: Orta derecede tımesans, E₃: Tam tımesans fakat rijidite yok, E₄: Tam tımesans ve orta derecede rijidite, E₅: Tam rijidite). Dördüncü ve beşinci derecedeki ereksiyonlar vajinal penetrasyon için yeterli olarak kabul edildi.

Hastalarda erektil disfonksiyonun etiyojisi saptandıktan sonra cinsel ilişkiden 45-60 dk. önce 50 mg. sildenafil sitrat alması önerildi. Hastalar 7 gün sonra kontrole çağırıldı. İlaça alınan yanıt hastalara öğretilen ereksiyon derecelendirme-si sorgulanarak değerlendirildi. E₄₋₅ tam E₃ ise kısmi yanıt olarak kabul edildi.

Penil vasküler yapının incelemesi Toshiba (270 SSA - 270 H) USG cihazı ve 7.5 mHz. prob ile yapıldı. Vazodilatör madde olarak 60 mg. papaverin HCl uygulandı. Kavernozaal arter maksimum sistolik akım hızları (MSAH) ve diyastol sonu akım hızları (DSAH) 30 dakika boyunca kaydedildi. Kavernozaal arter MSAH'nın 30cm/sn ve üzerinde ve DSAH'nın 5cm/sn altında olması normal olarak kabul edildi.

DİKK ölçümleri, Cavropump 1271 (Life Tech) cihazı kullanılarak yapıldı. İntrakavernozal 60 mg. papaverin uygulandı ve sempatik inhibisyonu engellemek amacıyla görsel stimülasyon yaptırıldı. 150mmHg. basıncı korumak için gerekli akım (idame akım), 30. saniyede intrakavernozal basınçtaki düşme miktarı ve 3. dakikada intrakavernozal basınç kaydedildi. İdame akımın 30 ml/dak.'dan fazla olması, 30. saniyede intrakavernozal basınç da 50mmHg.'dan fazla düşme olması ve 3.dakikada intrakavernozal basıncın (İSDKB) 60mmHg.'dan daha düşük olması durumlarında olgu korporokavernozal yetmezlik olarak değerlendirildi.

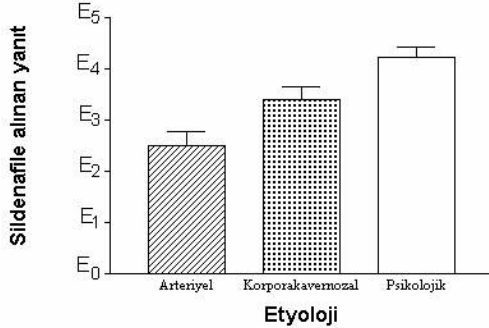
Çalışmada elde edilen bulgular "ortalama± standart sapma" olarak verildi. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Prism 2.01 bilgisayar programı (GraphPad Software Inc) kullanılarak yapıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilme-

sinde Chi-square, varyans analizi testleri kullanıldı. $p \leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 50.7 ± 1.0 ve yakınma süresi 3.2 ± 0.3 yıl idi. 40 hasta daha önce erektil disfonksiyon nedeni ile değişik medikal tedaviler görmüş fakat yarar sağlayamamışlardı. Hastaların 11 tanesinde (%13.4) diabetes mellitus, 5 olguda (%6.1) hipertansiyon, 5 olguda (%6.1) KOAH, 1 olguda ise (%1.2) koroner kalp hastalığı öyküsü vardı.

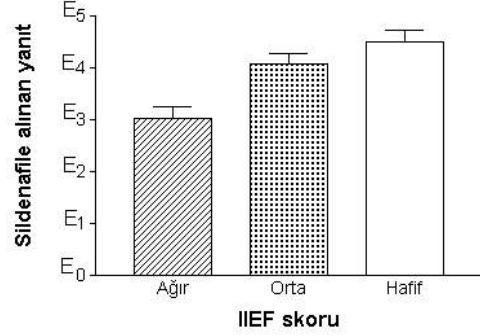
82 hastanın etyolojik dağılımı; 30 hasta psikojenik (%36.6), 30 hasta korporakavernozal yetmezlik (%36.6), 22 hasta arteriyel yetmezlik (%26.8) şeklinde idi. Etiyolojik dağılıma göre sildenafil sitrata alınan yanıtlar tablo 1. de gösterilmiştir. Hastaların %75.6'sında sildenafil'e yanıt alındı. Bu yanıt hastaların %58.5 da tam, %17.1 de ise kısmi idi. Sildenafille alınan erektil yanıt oranı en fazla psikojenik en az arteriyel grupta idi. Başarısız olunan 20 hastanın %55'i arteriyel, %35'i korporakavernozal yetmezlik ve %10'u ise psikojenik gruba aitti. Grupların yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Sildenafille alınan erektil yanıt skor ortalamaları şekil 1'de görüldüğü gibi arteriyel grupta 2.5 ± 0.3 , korporakavernozal yetmezlik grubunda 3.4 ± 0.3 ve psikojenik grupta ise 4.2 ± 0.2 idi ($p < 0.0001$).



Şekil 1. Hastalarda etyolojiye göre sildenafille alınan erektil yanıt ortalamaları.

Hastaların IIEF skoruna göre sildenafil sitrata verdikleri yanıtlar tablo 2'de verilmiştir. IIEF skoruna göre başarı oranı ağır olan grupta %66, orta olan grupta %92 ve hafif olan grupta ise %100 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Sildenafille başarısız yanıt alınan hastaların %90'ı ağır ve %10'u orta IIEF skor grubuna aitti. IIEF skor-

larına göre hafif olan grupta sildenafille yanıtızsız hasta yoktu. Erektil yanıt skor ortalamaları şekil 2'de görüldüğü gibi IIEF skoruna göre ağır olan grupta 3.1 ± 0.2 , orta olan grupta 4.1 ± 0.2 ve hafif olan grupta ise 4.5 ± 0.2 idi ($p < 0.001$) (Şekil 2).



Şekil 2. Hastalarda IIEF skoruna göre sildenafille alınan erektil yanıt ortalamaları.

16 (%19.5) hastada sildenafil sitrata bağlı olarak yan etki görüldü. Görülen yan etkiler tablo 3'de ayrıntılı olarak verilmiştir. En sık görülen baş ağrısıydı. Ancak yan etkiler hiçbir hastada ilacın bırakılmasını gerektirecek düzeyde değildi.

	n	%
Baş ağrısı	8	50
Flushing	2	12.5
İshal	1	6.25
Dispepsi	1	6.25
Penil ödem	1	6.25
Baş dönmesi	1	6.25
Burun kanaması	1	6.25
Baş ağrısı+Flushing	1	6.25
Toplam	16	100

Tablo 3. Sildenafil sitrat ile görülen yan etkiler.

TARTIŞMA

Günümüzde erektil disfonksiyon tedavisinde etyolojiye yönelik algoritmalar ve stratejileri yerini hasta odaklı tedaviye bırakmaktadır⁷. Yüksek oranda etkin olduğu bildirilen sildenafil sitrat bu konuda yeni olanaklar sağlamaktadır.

Çalışmamızda sildenafilin erektil disfonksiyonun tedavisinde klinik olarak etkin olduğu saptanmıştır. Tüm hastalar göz önüne alındığında toplam başarı oranı %75.6'dır. Bu sonuç daha önce bildirilen çalışma sonuçları ile uyumludur. Sildenafilin etkinliği daha önce değişik etyolojili hasta gruplarında yapılan çalışmalarda %34-88 olarak bildirilmiştir^{3,8,9,10,11,12}.

	Arteriyel		Kavernozal		Psikojenik		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tam yanıt	6	27.3	20	66.7	22	73.3	48	58.5
Kısmi yanıt	5	22.7	3	10.0	6	20.0	14	17.1
Yanıtız	11	50.0	7	23.3	2	6.7	20	24.4
Toplam	22	100.0	30	100.0	30	100.0	82	100.0

Tablo 1. Hastalarda etyolojik dağılıma göre sildenafille alınan yanıtlar

	Ağır		Orta		Hafif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tam yanıt	23	45.1	19	76.0	6	100.0	48	58.5
Kısmi yanıt	10	19.6	4	16.0	0	0.0	14	17.1
Yanıtız	18	35.3	2	8.0	0	0.0	20	24.4
Toplam	51	100.0	25	100.0	6	100.0	82	100.0

Tablo 2. Hastaların semptom derecesine göre sildenafille alınan yanıtlar

Çalışma kapsamındaki hastalarda etyolojik faktöre göre yanıtlar değişik oranlarda olmuştur. Tedaviye alınan yanıtlar arteriyel etyolojili grupta %50, korporakavernozal yetmezlik grubunda %80.3, psikojeniklerde ise %93.3 idi. Bu bulgular etyolojinin sildenafille alınan yanıt oranını önemli oranda etkilediğini göstermektedir. Ancak organik etyolojili grupta da etkinliğin yüksek oranda olması nedeni ile sadece sildenafille alınan erektil yanıt değerlendirilerek erektil disfonksiyon etiyolojisinin saptanması olası görünmemektedir¹³.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre, IIEF skoru ağırlaştıkça tedaviye alınacak yanıt azalmaktadır bu nedenle IIEF skoru cevabı tahmine yönelik olarak kullanılabilir gibi görünmektedir. IIEF skoru ile ilgili olarak yapılan çalışmaların sonuçları da bunu teyit etmektedir⁹.

Vücutta değişik organlarda fosfodiesteraz enzimi iş görmektedir. Bu nedenle tip 5 fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafilin de buna bağlı yan etkileri oluşmaktadır. Genel yan etki % 35-38 olarak bildirilmiştir^{3,12}. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı (%16), flushing (%10), dispepsi (%7) olarak sayılabilir⁵. Yan etkilerden dolayı sildenafil sitrat tedavisinin kesilme oranı %0-4 olarak bildirilmiştir^{3,8}.

Sildenafille yanıt alınamayan hastaların karakteristik bir özelliği olmaması ve tüm gruplarda yüksek etkinlik saptanması nedeni ile sildenafille alınan erektil yanıt erektil disfonksiyonun

etyolojik değerlendirilmesinde kullanılabilecek uygun bir test değildir.

KAYNAKLAR

- 1- **NIH Consensus Conference:** Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA, 270: 83-90, 1993.
- 2- **Feldman HA, Goldstein I, Hatzichritou DG et al:** Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts male aging study. J Urol, 151: 54-61, 1994
- 3- **Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM:** Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment J Urol, 162: 722-5, 1999.
- 4- **Conti CR, Pepine CJ, Sweeney M:** Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. Am J Cardiol 83: 29C-34C, 1999.
- 5- **Morales A, Gingell C, Collins M, et al:** Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. Int J Impot Res, 10: 69-73, 1998.
- 6- **Rosen RC, Riley A, Wzgnier G et al:** The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology, 49: 822-830, 1997.
- 7- **Jarow JP, Nana-Sinkam P, Sabbag M, Eskew A:** Outcome analysis of goal directed therapy for impotence. J Urol , 155: 1609-12 , 1996.
- 8- **Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al:** Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med , 338: 1397-404, 1998.
- 9- **Marks LS, Duda C, Dorey FJ, et al:** Treatment of erectile dysfunction with sildenafil. Urology, 53: 19-24, 1999.

- 10- **Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA:** Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group. Int J Clin Pract, 52: 375-9, 1998.
- 11- **McMahon CG, Samali R, Johnson H:** Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. J Urol, 162: 1992-7, 1999.
- 12- **Montorsi F, McDermott TE, Morgan R, et al:** Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction of various etiologies. Urology, 53: 1011-8, 1999.
- 13- **Shabsigh R:** Efficacy of sildenafil citrate (VIAGRA) is not affected by etiology of erectile dysfunction. Int J Clin Pract Suppl; 102: 19-20, 1999.

YORUM:

Sildenafil'in son iki yılda tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlamasından sonra, bu ilacın erektil disfonksiyon etiyolojisinde bir test olarak kullanılıp kullanılmayacağı merak konusudur. Erektile disfonksiyonun etiyolojisini ortaya koymak için yapılan bir çalışmada sildenafil arteriyel yetersizlikte, kavernoza yetersizliğe göre daha etkin bulunmuştur¹. Ereksiyon fizyolojisinde c-GMP yanında diğer bir ikincil haberci olan c-AMP'yi yükselterek etki eden VIP ve Pg E1'in de önemli rolleri vardır^{2,3,4}. Papaverin ise non-spesifik olarak tüm fosfodiesterazları inhibe etmektedir⁵. Bu nedenle aslında papaverin ile sildenafil'in etkinliğinin karşılaştırılması moleküler biyolojik düzeyde etki mekanizmaları ayrı olan iki ilaç karşılaştırıldığı için uygun olmayabilir. Bir testin üstünlüğü her koşulda sensitivite ve spesifitesinin yüksek olması ile belirlenir. Sildenafil, radikal prostatektomi sonrası sinirin korunup korunmadığını test etmede bu anlamda iyi bir seçenek olabilir. Ayrıca sildenafil'in etkinliği erektil disfonksiyonun etiyolojik faktörlerine göre değişir. Örneğin sildenafil diyabetik hastaların %55'inde etkilidir⁶. Bu nedenle etkili olmadığı %45'lik diyabetik grup için iyi bir test olmayacaktır. Sildenafil'in güvenilir bir test olarak kullanılabilmesi için erektil disfonksiyon etiyolojisinde altın standart olarak kabul edilen yöntemlerle korelasyonu gerekir.

KAYNAKLAR

- 1- **Anderson A, Aviv N, Parker M, Mulhal JP, Maywood IL:** Correlation between vascular diagnosis of the male with erectile dysfunction and the response to sildenafil, AUA, Abst. No: 869, 2000
- 2- **Pickard RS, Powell PH, Zar MA:** Evidence against vasoactive intestinal polypeptide as the relaxant neurotransmitter in human cavernosal smooth muscle. Br. J. Pharmacology, 108: 497-500, 1993
- 3- **Wang R, Higuera TR, Sikka S, Minkes RK, Bellan JA, Kadowitz PJ:** Penile erections induced by vasoactive intestinal polypeptide and sodium nitroprusside, Urol Res, 21: 75-78, 1993
- 4- **Lue TF, Broderick G:** Evaluation and non-surgical management of erectile dysfunction and priapism. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th edition, Vol II, chapt 39, Philadelphia: Saunders, 1202-1206, 1998.
- 5- **Lue TF, Tanagho EA:** Physiology of erection and pharmacological management of impotence. J Urol, 137: 829, 1987.
- 6- **Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD:** Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: A randomized controlled trial. Sildenafil Study Group JAMA Feb 3, 281 (5): 421-426, 1999.

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı