



# Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi

**Murat DURSUN**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

**Ateş KADIOĞLU**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology



# Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostaglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi” kitapçığı meslektaşlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostaglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi” kitapçığı, Doç. Dr. Murat Dursun ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonlarında oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Saygılarımızla.

**Dr. Ateş Kadioğlu**

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

**Dr. Faruk Yağcı**

Türk Üroloji Derneği Başkanı



# Sorularla Erektel Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi

**<sup>1</sup>Murat Dursun, <sup>2</sup>Ateş Kadioğlu**

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

## 1) Erektel disfonksiyonun tedavi seçenekleri nelerdir?

Erektel disfonksiyon, yaşam tarzı veya ilaçla ilişkili faktörler dahil olmak üzere değiştirilebilir veya geri çevrilebilir risk faktörleriyle ilişkili olabilir. Bu faktörler, spesifik tedavilerin kullanılmasından önce veya eşzamanlı değiştirilmelidir. Hastanın ihtiyaç ve beklentileri belirlenerek hastalara medikal tedavi başlanmalıdır. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri (PDE5İ) medikal tedavide en yaygın kullanılan ajanlardır. European Medicine Agency (EMA) tarafından ED tedavisi için dört PDE5İ onaylanmıştır. Bunlar, sildenafil, tadalafil, vardenafil ve avanafil'dir. Vakum ereksiyon cihazları (VED), lokal/intrauretral alprostadil, düşük enerjili ekstra korporal şok dalga tedavisi (Li-ESWT), intrakavernozal enjeksiyon ve kombinasyon tedavileri diğer seçeneklerdir. Cerrahi tedavi seçeneği olarak ise penil protez implantasyonu uygulanmaktadır.

## 2) Erektel Disfonksiyonun tanı ve tedavisinde intrakavernozal hangi ajanlar kullanılmaktadır?

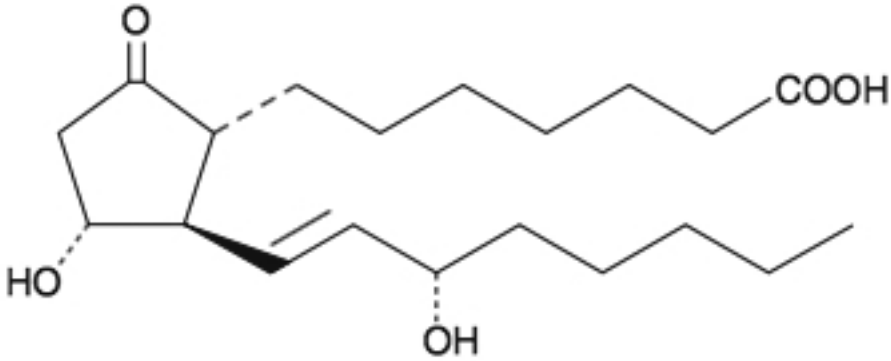
İntrakavernozal ajanlar monoterapi veya kombine terapi şeklinde uygulanabilir. Bu ajanlardan bazıları prostoglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), papaverin, fentolamin, vazoaaktif intestinal peptid ve nitrik oksit donörleri şeklindedir.

## 3) Prostoglandin E<sub>1</sub>'i intrakavernozal ajan olarak ilk tanımlayan kimdir?

İlk olarak 1986 yılında Ishii ve Adaikan tarafından 2. Empotans Araştırmaları Dünya Buluşması'nda penil ereksiyonu sağlamak için intrakavernozal olarak kullanılabilceği bildirilmiştir.

#### 4) Prostaglandin E<sub>1</sub> nedir?

Prostaglandinlerin ön maddesi araşidonik asittir. 20 karbonlu doymamış yağ asidi olan araşidonik asidin halkasal yapı kazanması ile meydana gelmektedir. Bundan türeyen prostanoik asitten diğer prostaglandinler oluşur. Günümüzde 30 kadar prostaglandin bilinmektedir. Her PG'nin bir siklopentan halkası ve 2 yan zinciri (C7 ve C8) bulunur. Zincirler halka düzlemin altında ve üstünde uzanırlar. Yan zincirin birinde -COOH grubu bulunur. Siklopentan halkasının 9. ve 11. C'lerindeki O= ve/veya OH gruplarının sayılarına ve yerlerindeki değişmelere göre farklı PG'ler oluşur. E serisi PG'lerde siklopentan halkasında bir keto (=O) grubu ve  $\alpha$  pozisyonunda bir -OH grubu bulunur. Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), ilaç olarak kullanılan endojen bir prostaglandindir. Sentetik şekli olan alprostadil, birkaç farklı tıbbi amaç için kullanılan bir vazodilatör ve düz kas gevşeticidir.



Şekil 1: Prostaglandin E<sub>1</sub> kimyasal yapısı

#### 5) Alprostadil'in etimolojik değerlendirmesi nasıldır?

Al (alphacyclodextrin)	➔	Alprostadil kelimesinin kökeni
Prosta(prostaglandin)		(alphacyclodextrin-prostaglandinin çözünürlüğünü
Dil (dilator)		arttırmak için bağlandığı şeker)

## 6) Alprostadil'in ED tanı ve tedavisindeki yeri nedir?

Vaskülojenik, psikojenik ya da nörojenik ED ayırımında kullanılan CIS (kombine enjeksiyon stimülasyon) testi uygulamasında kullanılır. Ayrıca, Peyronie hastalığı tanısında ve radikal prostatektomi sonrası ereksiyonun değerlendirilmesinde de intrakavernozal vazoaaktif ajan olarak kullanılmaktadır. Alprostadil, ED'nin intrakavernozal tedavisi için onaylanan ilk ve tek ilaçtır. Ayrıca, yenidoğanlarda duktus arteriozusu kalp defekti açıklığını da benzer bir mekanizma ile korumak için tedavi görevi görebilmektedir. PGE<sub>1</sub>'in esas etkisi duktus arteriozusu açık tutarak tedavi edici veya palyatif cerrahi düzeltme yapıncaya kadar sistemik oksijenizasyonu ve/veya perfüzyonu devam ettirebilmesidir.

## 7) Alprostadil hangi hastalarda tercih edilebilir?

Vakaların %75-80 kadarı oral farmakoterapi ile başarılı olarak tedavi edilmektedir. Alprostadil; oral farmakoterapi başarısızlığı, kontrendikasyonu veya intoleransı olan vakalarda, spinal kord yaralanması olan vakalarda ve post radikal prostatektomi ED vakalarında tercih edilen tedavi modalitesidir. Bununla birlikte, Amerika Üroloji Birliği (AUA); ED'li erkeklerde, yararları ve riskleri tartışılmak koşuluyla intrakavernozal enjeksiyonların ilk tedavi seçeneği olarak da kullanılabileceğini bildirmektedirler.

## 8) Prostaglandin E<sub>1</sub> etki mekanizması nedir?

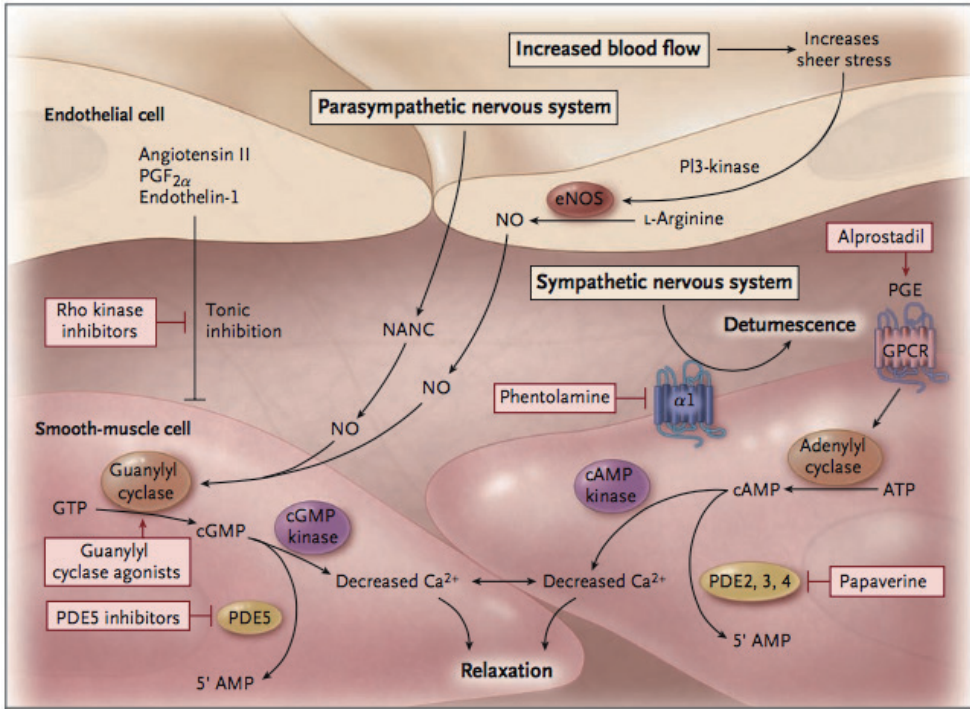
Erektel disfonksiyon tedavisinde prostaglandin E<sub>1</sub>, ana etki olarak cAMP üretimini artırarak etki eder. Ayrıntılı olarak;

- PGE<sub>1</sub>, trabeküler düz kas hücre zarı üzerindeki spesifik PGE reseptörlerine (EP<sub>2</sub> ve EP<sub>4</sub>) bağlanır
- Hücre membranında yerleşmiş olan adenilat siklaz hücre dışı sinyale cevap olarak aktive olur
- Adenilat siklazın aktive olmasıyla ATP'den cAMP üretimi artar
- Artmış hücre içi cAMP, cAMP bağımlı protein kinaz enzimini aktive eder
- Aktive olan cAMP bağımlı protein kinaz belirli proteinleri ve iyon kanallarını fosforile eder.

- Potasyum kanallarının açılmasına ve hiperpolarizasyona; böylece voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonuna ve kalsiyum girişinin engellenmesine; endoplazmik retikulum tarafından da hücre içi kalsiyumun hapsedilmesine neden olurlar. Dolayısıyla, hücre içi kalsiyum azalır
- Hücre içi kalsiyumun azalmasıyla, aktif olan myozin fosfataz enzimi myozin hafif zincirini defosforile eder. Bu durumda myozin başı aktinden ayrılır ve sonuçta kavernoza düz kaslarda gevşeme meydana gelir.

Ayrıca; PGE<sub>1</sub>, alfa1 adrenoseptörlerin duyarlılığını azaltarak noradrenalinin sempatik aktivitesini inhibe eder. Anjiyotensin II salgılanmasının baskılanması yoluyla da etki eder.

Bu farklı farmakolojik etkilerin her biri kavernoza düz kas gevşemesine katkıda bulunur. Sonuçta peniste ereksiyon oluşur.



Şekil 2: Penis düz kas gevşemesinin moleküler mekanizması



### 9) İntrakavernozal alprostadilin biyotransformasyonu nasıldır?

Eretil disfonksiyon tanı ve tedavisi için alprostadil korpus kavernoza enjekte edilir. Alprostadil'in yaklaşık %96'sı 60 dk içerisinde lokal olarak metabolize olur. Prostoglandin E<sub>1</sub>'in C15-hidroksi grubunun enzimatik oksidasyonu ve ardından C13,14-çift bağının indirgenmesi sonucu birincil metabolitler; 15-keto-PGE<sub>1</sub>, 15-keto-PGE<sub>0</sub> ve PGE<sub>0</sub> oluşur. 15-keto metabolitler farmakolojik olarak aktif olmasalar da, diğer metabolit PGE<sub>0</sub>, PGE<sub>1</sub> ile benzer aktiviteye sahiptir.

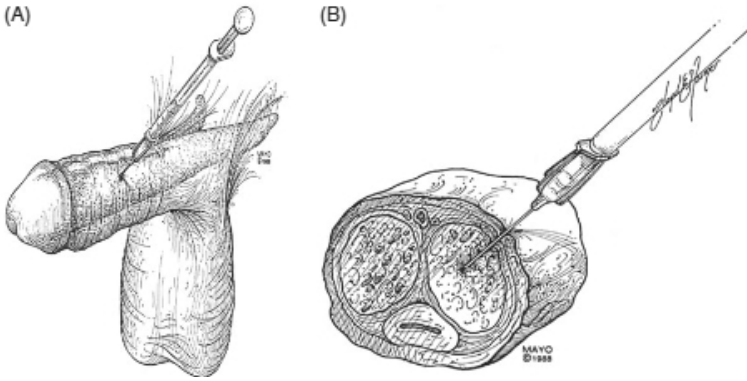
Sistemik biyotransformasyona bakıldığında; 20 mcg alprostadilin intrakavernozal enjeksiyonunu takiben, 30. ve 60. dakika sonunda ortalama periferik plazma konsantrasyonları sırasıyla 89 pikogram/mL ve 102 pikogram/ml olarak ölçülmüştür. Bu değerlerin, endojen alprostadil (PGE<sub>1</sub>) seviyelerinden (96 pikogram/ml) yüksek olmadığı gözükmemektedir. Dolaşımdaki alprostadillerin yaklaşık % 80'i akciğerlerde özellikle beta ve omega oksidasyonu ile metabolize edilir. İntrakavernozal 20 mcg alprostadil enjeksiyonunun ardından, dolaşımdaki majör metabolit 13, 14-dihidro-15-okso-PGE<sub>1</sub>'in periferik seviyeleri, enjeksiyondan 30 dakika sonra zirveye ulaşmakta ve enjeksiyondan 60 dakika sonra doz öncesi seviyelerine geri dönmektedir. Oluşan metabolitler büyük ölçüde (%88 kadarı) böbrekler aracılığıyla idrarla 24 saat içerisinde atılır. Kalan %12 ise karaciğerde CYP<sub>4A4</sub> enzimi ile metabolize olarak dışkı yoluyla atılır.

### 10) Prostoglandin E<sub>1</sub> intrakavernozal enjeksiyon dozu nedir?

PGE<sub>1</sub> için intrakavernozal etkili doz aralığı 5 ila 40 µg arasındadır. Çalışmalar etkinliğin doz bağımlı olduğunu göstermektedir. 2,5 µg dozunda ereksiyon cevabı % 20 lere iken, 20 µg'a çıkıldığında ereksiyon cevabı % 55 lere çıkmaktadır. Ereksiyon beş ila onbeş dakika sonra ortaya çıkar ve enjekte edilen doza göre devam eder. Hastada ilk enjeksiyondan sonra yeterli bir cevap alınamıyorsa, en az 24 saat sonra biraz daha yüksek bir doz enjekte edilmelidir. Bu işleme optimal doz belirleninceye kadar devam etmelidir. Alprostadil'in 2.5 µg kadar düşük dozlarda da tam ereksiyon sağladığı gösterilmişse de, her hasta için etkili dozun, altta yatan ED etiolojisine bağlı olarak değişmektedir. Monoterapide maksimum doz 30 ila 40 µg arasında değişmekte olup, en sık 10 ila 20 µg arasında kullanılmaktadır.

### 11) İntrakavernozal alprostadil nasıl uygulanır?

İntrakavernöz uygulama, 27 ila 30 gauge 1/2 inçlik iğne ucu kullanılarak doğrudan penise enjeksiyonu içerir. İlk uygulamanın ürolog tarafından yapılması önerilmektedir. Daha sonraki uygulamalar, kendi kendine enjeksiyon şeklinde yapılabilir. Enjeksiyon bölgesinin sterilize edilmesinden sonra, enjeksiyon, görünür damarlardan kaçınarak yapılmalıdır. Tekrarlanan uygulamalar penisin alternatif taraflarına olmalıdır. Varsa kanamayı durdurmak için enjeksiyon bölgesine basınç uygulanmalıdır. Enjeksiyonlar günde bir defa ve haftada en fazla 2-3 kez yapılabilir.



Şekil 3: Alprostadil'in intrakavernozal uygulamasının şematik gösterimi

### 12) İntrakavernozal alprostadilin etkinliği nedir?

Genel ED popülasyonunda ve komorbiditesi olanlarda (örn. Diyabet veya kardiyovasküler hastalık mevcut olanlar); intrakavernöz alprostadil enjeksiyonu sonrası %94'lük ereksiyon oranları bildirilmektedir. İntrakavernozal farmakoterapilerde %41-68'lik tedaviyi bırakma oranları belirtilmiştir. Tedaviyi bırakma genellikle ilk 2-3 ay içinde gerçekleşmektedir. Karşılaştırmalı bir çalışmada, alprostadil monoterapisinin, genel ilaç kombinasyonlarına göre en düşük tedaviyi bırakma oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Tedaviyi bırakma nedenleri arasında kalıcı bir terapi modalite isteği, uygun bir partner eksikliği, zayıf cevap (özellikle erken bırakılan hastalar arasında), iğne korkusu ve komplikasyon korkusu olarak göze çarpmaktadır.

### 13) İntrakavernozal alprostadil yan etkileri nelerdir?

Penil ağrı, uzamış ereksiyon, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, ekimoz, ödem, eritem, enflamasyon, penil fibrozis, üretral hemoraji lokal yan etkileridir. Sistemik yan etki olarak baş dönmesi, pelvik ağrı, hipotansiyon, vazovagal reaksiyon sayılabilir.

#### 14) Alprostadil fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir mi?

Mevcut verilere dayanarak, PDE5 inhibitörleri ve intrakavernozal alprostadil kombinasyon tedavisi, monoterapi başarısızlığından sonra etkili olduğu söylenebilir.

PDE5 inhibitörleri (PDE5i), PDE5 enzimini bloke ederek hücre içi cGMP düzeyinin yüksek kalmasını ve böylece vazodilatasyonun devamını sağlar. Alprostadil ise, ana etki olarak cAMP üretimini artırarak etki eder. Yapılan çalışmalarda, bir PDE5 inhibitörü ve alprostadil kombinasyon tedavisinin, daha önce monoterapi olarak her iki tedavide de başarısız olan hastalarda, monoterapiden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi başarısızlığı olanların yaklaşık %47'si kombinasyon tedavisine yanıt vermektedir. Ek yan etkilerin potansiyel riskinin hastanın uyumu üzerinde bir etkisi olmadığı görülmektedir.

#### 15) Alprostadil diğer intrakavernozal ajanlarla birlikte kullanılabilir mi?

Alprostadil, diğer ilaçlar ile birlikte kullanılabilir. "trimix" olarak bilinen papaverin, fenitölamın ve alprostadil kombinasyonu; erektil disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal olarak kullanıldığında etkili bir tedavi yöntemidir. Monoterapi ile erektsiyon sağlanamayan hastalarda 'trimix' tedavi modalitesi kullanılabilir. Papaverin, fenitölamın ve alprostadil üçlü kombinasyon rejimi, % 92'ye ulaşan en yüksek etkinlik oranlarına sahiptir. Bu kombinasyon alprostadil monoterapisi ile benzer yan etkilere sahiptir, ancak düşük alprostadil dozları nedeniyle daha düşük bir penil ağrı insidansı vardır. Bununla birlikte, papaverin kullanıldığından (toplam doza bağlı olarak) fibrozis %5-10 gibi daha yüksek oranda gözükmetedir. Ayrıca priapizm görülme oranı da % 3-4 gibidir.

#### 16) İntrakavernozal alprostadil uygulamasının komplikasyonları nelerdir?

Bu ajanın kullanımı sırasında en sık rastlanan yan etki penil ağrıdır. Kullanım süresi arttıkça doğru doz ayarlaması da yapılırsa penil ağrı azalmaktadır. Priapizm %1, fibrozis %2 ve hematoma da %1 oranında görülmektedir. Kavernozal fibrozis (küçük bir hematomdan kaynaklı) genellikle enjeksiyon programının geçici olarak kesilmesinden sonraki birkaç ay içinde kaybolur. Bununla birlikte, tunikal fibrozis, Peyronie hastalığının erken başlangıçlı olduğunu gösterir ve intrakavernöz enjeksiyonları durdurmayı gerektirir.

### 17) İnttrakavernozal alprostadil uygulanmasının kontrendikasyonları nelerdir?

Priapizme yatkınlığı olan hastalığı olanlarda (orak hücre anemisi, multipl miyelom vb.); cinsel aktivitesi olmayan ya da kontrendike olan erkeklerde ve kanama bozukluğu olanlarda kontrendikedir.

### 18) Kendi kendine intrakavernozal alprostadil enjeksiyonu yapılabilir mi?

Yapılan çalışmalarda ürolog tarafından ve kendi kendine uygulamanın birbirlerine üstünlükleri gösterilmiş olsa da, iki yöntemin de etkili ve güvenilir olarak uygulanabileceği sonucuna varılmıştır. Hasta kendi kendine enjeksiyon yöntemini uygun bir eğitim programından sonra uygulamalıdır. El becerilerinin kısıtlı olması durumunda, uygulama tekniği partnerine öğretilir.

### 19) Post radikal prostatektomi sonrası gelişen ED tedavisinde intrakavernozal alprostadilin etkinliği nedir?

Radikal prostatektomi sonrası ED tedavisinde intrakavernozal ajanlar da kullanılabilir. PDE5 inhibitörleri ile sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası % 70 oranında başarı oranları vardır. Özellikle, oral PDE5 inhibitörlerinin operasyon sonrası hastalarda yeterince etkili olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda, ikinci basamak tedaviler olarak önerilmektedir. Radikal prostatektomi sonrası ED'si olan hastalarda tek başına PDE5 inhibitörü ve PDE5 inhibitörü+intrakavernozal enjeksiyon(alprostadil) tedavisi karşılaştırıldığında, ortalama 6 aylık takipteki sonuçlar, intrakavernozal alprostadil veya kombinasyon tedavisinin tek başına PDE5 inhibitöründen daha etkili olduğunu göstermiştir. Nöropraksi, sinir iletiminin kesintiye uğramasından dolayı motor ve duyunun işlevlerinin geçici kaybı olan, çevresel sinir sisteminin bir bozukluğudur. Kavernöz sinirler de, sinir koruyucu bir RP sırasında korunmuş olmasına rağmen, genellikle doğrudan travma veya operasyon sırasında gerginlik nedeniyle hasar görür. Bu hasar, erektil fonksiyonun RP'den sonra normale dönmesinin aylar sürmesine neden olabilir. Bu süre 6-18 ay arasında değişmektedir. Penil rehabilitasyonda amaç, bu nöropraksi döneminde korpus kavernosumun fonksiyonel düz kas içeriğini korumaktır. Bu amaçla kullanılan PDE5 inhibitörleri, kavernöz sinir hasarında erektil doku fibrozisini ve düz kas apoptozisini azaltmaktadır. Ayrıca, nörorejenerasyonu uyarmada, endotelial hücre korunmasında, trombosit endotelial hücre yapışma molekülü-1'in (CD31) ve Endotelial Nitrik Oksit Synthase

(eNOS) ekspresyonunun korunmasında da rol oynayarak penil rehabilitasyonda etkili olmaktadır. İnrakavernozal enjeksiyonlarda ise, nöral doku by-pass edildiğinden; kavernoza dokuda oksijenizasyon erken dönemde artar. Dolayısıyla bu ajanlar penil rehabilitasyonda tercih nedeni olabilmektedir. Ayrıca, hem periferik hem de merkezi sinir sisteminde rejenerasyonda rol oynadığı bildirilen siklik AMP'nin artışı, PGE<sub>1</sub> in penil rehabilitasyonda kullanılmasını desteklemektedir. .

## 20) İnrakavernozal alprostadi enjeksiyonu sonrası priapizm görülme oranı nedir?

Fizyolojik olarak vücutta bulunan PGE<sub>1</sub> enjeksiyonu sonrası % 1 olarak priapizm görülebilir. Kavernoza yetersizlik varlığında papaverin ile karşılaştırıldığında lokal olarak metabolize olan prostoglandin E<sub>1</sub> 'in priapizm yapma oranları daha düşüktür. Prostaglandin E1'in lokal konsantrasyonları papaverine göre çok daha hızlı bir azalma göstermektedir; ayrıca, kalan küçük bir kısmı da akciğerde metabolize olur ve kısa yarı ömrü nedeniyle periferde de ölçülebilir bir artış görülmez. Korpus kavernozaumdaki prostaglandin E1'in biyolojik olarak aktif olmayan 15-keto-13,14-dihidro-prostaglandin E<sub>1</sub> isimli birincil metabolitinin ölçümü lokal olarak metabolize olduğunu kanıtlar.

## 21) Alprostadilin özellikle penil fibrozis açısından papaverine üstünlüğü var mıdır?

Papaverin, papaver somniferum bitkisinden elde edilen nonopioid suni bir maddedir. Alprostadi ise, vücutta var olan PGE<sub>1</sub>'in sentetik türevidir. İnrakavernozal papaverin enjeksiyonlarında, korpus kavernoza endotelinin fibrozise daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler PGE<sub>1</sub> için tespit edilemediğinden, klinik uygulamada papaverine tercih edilmektedir. PGE<sub>1</sub>, trabeküler düz kas hücre zarı üzerindeki spesifik PGE (EP) reseptörlerine bağlanır ve hücre içi cAMP sentezini artırır. Bu artış, sonuçta trabeküler düz kas gevşemesine neden olur. PGE<sub>1</sub>, TGF-beta 1 üzerinden kollajen sentezini baskılamaktadır. PGE'nin kollajen sentezi üzerindeki baskılayıcı etkisine artan hücre içi cAMP'nin aracılık ettiği kabul edilmektedir. Dolayısıyla PGE<sub>1</sub>'in antifibrotik etkisi nedeniyle papaverine üstünlüğü gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalar, papaverinin düşük pH'sının (3.0-5.0) olmasının korpus kavernozaumdaki sitotoksik, apoptotik ve fibrotik etkilerinin ana nedeni olduğunu göstermektedir. Papaverin nonspesifik fosfodiesteraz enzim inhibitörü olarak cAMP ve cGMP düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bunun sonucu olarak da korpus düz kas gevşemesi ve penil ereksiyon gerçekleşir. Fakat, fosfodiesterazın nonspesifik inhibitörü olduğu için yan etki profili daha geniştir.

## KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
2. Erectile Dysfunction: AUA Guideline (2018)
3. Kirtland SJ. Prostaglandin E1: a review. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 1988;32(3):165-74.
4. Adaikan PG, Kottegoda SR, Ratnam SS. A possible role for prostaglandin E1 in human penile erection. *Abstract Book Second World Meeting on Impotence, Prague 1986, Abstr 2.6.*
5. Ishii N, Watanabe H, Irisawa C, Kikuchi Y. Therapeutic trial; with prostaglandin E1 for organic impotence. *Abstract Book Second World Meeting on Impotence, Prague 1986 Abstr 11.2. ,*
6. McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2007, 13;357(24):2472-81.
7. Hew MR, Gerriets V. Prostaglandin E1. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-2019 Aug 27.*
8. Hanchanale V, Eardley I. Alprostadil for the treatment of impotence. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Feb;15(3):421-8. [PubMed]
9. Palmer LS, Valcic M, Melman A, Giraldi A, Wagner G, Christ GJ. Characterization of cyclic AMP accumulation in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells. *J Urol* 1994; 152(4): 1308–1314.
10. Kifer I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 1997; 157(5): 1920–1925.
11. Mohrland JS, Porter JM, Smith EA, Belch J, Simms MH. A multiclinic, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin E1 in Raynaud's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 1985 Nov;44(11):754-60. [PMC free article] [PubMed]
12. Kumar A, Shariff M, Doshi R. Alprostadil and Contrast-Induced Nephropathy. *Angiology.* 2019 Jul 22;:3319719865670. [PubMed]
13. Yoshihara H. Prostaglandin E1 Treatment for Lumbar Spinal Canal Stenosis: Review of the Literature. *Pain Pract.* 2016 Feb;16(2):245-56. [PubMed]
14. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996 Apr 04;334(14):873-7.
15. Porst H, Buvat J, Meuleman E, Michal V, Wagner G. Intracavernous Alprostadil Alfaxen- an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction. Result of a long-term European study. *Int J Impot Res* 1998;10:225-31.
16. Lee LM, Stevenson RW, Szasz G. Prostaglandin E1 versus phentolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence: A double-blind comparison. *J Urol* 1989;141:549-50
17. Van Ahlen H, Peskar BA, Sticht G, Hertfelder HJ. Pharmacokinetics of vasoactive substances administered into the human corpus cavernosum. *J Urol* 1994;151:1227-30
18. Hanchanale V, Eardley I. Alprostadil for the treatment of impotence. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Feb;15(3):421-8.
19. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 1):826-34.
20. Montorsi F, Salonia A, Zanoni M *et al.* Current status of local penile therapy. *Int J Impot Res* 2002; 14 (Suppl. 1): S70–81
21. Nandipati K, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Early combination therapy: intracavernosal injections and sildenafil following radical prostatectomy increases sexual activity and the return of natural erections. *Int J Impot Res.* 2006;18:446–51.
22. Moncada I, Martinez-Salamanca J, Ruiz-Castañe E, Romero J. Combination therapy for erectile dysfunction involving a PDE5 inhibitor and alprostadil. *Int J Impot Res.* 2018 Oct;30(5):203-208.
23. Daniel Belew, MA, Zachary Klaassen, MD, and Ronald W. Lewis, MD. Intracavernosal Injection for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev* 2015;3:11–23
24. Kirk A. Keegan, David F. Penson, in *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition)*, 2013

Vem İlaç'ın koşulsuz katkılarıyla hazırlanmıştır

---

**Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology**

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

[www.uroturk.org.tr](http://www.uroturk.org.tr)