



## Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

### Kısa Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu

Uzm. Dr. Bilgehan Karadayı

*Not: Sağlık teknolojisi değerlendirme raporlarının amacı politika belirleyicilere bilimsel destek sağlamak olup raporlarda yer alan görüşler raporun yazarı/yazarları sorumluluğundadır; kurumsal görüşleri yansıtmayabilir. Bu rapor "Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Yönergesi"nde yer alan konu seçimi sürecinde yer almamış ve genel görüşlere henüz sunulmamıştır.*

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından "ED1000 isimli cihaz ile düşük yoğunluklu şok dalgaları ile erektil disfonksiyon bozuklukları tedavisi" hakkındaki 64047795/23642684/010-99 sayılı ve 28/05/2013 tarihli yazı ve ekleri incelendi. Konu hakkında Daire Başkanlığı olarak aşağıdaki işlemler takip edilmiştir;

04/06/2013 tarihinde ABD yetkili otoritesi FDA (Food and Drug Administration)'in <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Databases/default.htm> web adresindeki veri tabanlarından Premarket Approval (PMA) ve 510 (k) Premarket Notification arama ekranlarından "Medispec" isimli üreticinin "ED1000" markalı ürünü aranmış ancak ürünün ABD pazarında piyasaya arzı ile ilgili bir bilgiye ulaşılamamıştır. Aksine Haziran 2010 tarihinde MA7-0263624-6/1/1 sayılı raporda söz konusu ürünün ticari tanıtım amaçlı ABD'ye ihracına izin verilmediği bilgisine ulaşılmıştır.

Planlanan ve devam edilen bilimsel çalışmaların zorunluluk olmamakla birlikte kayıt altına alındığı ve global anlamda yaygın olarak kullanılan <http://www.clinicaltrials.gov> web sitesinde 04/06/2013 tarihinde "erectile dysfunction shock wave" anahtar kelimeleri ile yapılan taramada 14 adet çalışma izlenmiş ve bunların 12'sinin konu ile ilgili çalışmalar olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan 4'ü tamamlanmış, 4'ü hasta alımına devam etmekte, 2'si henüz hasta alımına başlamamış ve 2'sinde son durum bilinmiyor izlenmiştir. Toplam 12 çalışmanın 10'u Hayfa, İsrail'de bulunan Rambam Health Care Campus'te; biri The Tel-Aviv Sourasky Medical Center, İsrail'de; biri Kfar Saba, İsrail'de bulunan Meir Medical Center'da yürütülmektedir. Bu çalışmaların sonuçları hakkında söz konusu web sitesinde bir veri bulunmamakla birlikte konu hakkındaki mevcut literatür bilgileri çoğunlukla bu araştırmacılara dayanmaktadır.

05/06/2013 tarihinde PubMed veri tabanında çeşitli anahtar kelimeler ile yapılan taramalarda 40 adet sonuca ulaşılmıştır. Bu çalışmalar 2 temel soruya cevap aramak üzere başlıklarından ve özetlerinden incelenerek, kanıt olarak kullanılmak üzere ulaşılabilecek tam metin 14 makale seçilmiştir. Cevap aranan iki temel soru aşağıdaki gibi belirlenmiştir?

1. Şok dalgaları ile erektil bozukluk tedavisi yaklaşımının güvenlik sorunları var mıdır?
2. Erektile bozuklukların tedavisinde şok dalgalarının etkinliği var mıdır?

Elde edilen tam metin makalelerin içeriklerinden tespit edilen ve cevap aranan sorularla ilgili olduğu düşünülen 3 adet çalışma ile birlikte toplam 17 makale tam metin ön değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 1).

Tablo 1

PubMed veritabanında kullanılan "anahtar kelimeler"	<p>"erectile shockwave"</p> <p>"erectile shock wave"</p> <p>"erectile dysfunction shockwave"</p> <p>"erectile dysfunction shock wave"</p> <p>"impotence shockwave"</p> <p>"erectile dysfunction AND shock wave therapy"</p> <p>"erectile dysfunction AND ESWT"</p> <p>"impotence ESWT"</p>
Tam metin inceleme için PubMed taramasından seçilen çalışmalar (14 adet)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evaluation of the Effect of Different Doses of Low Energy Shock Wave Therapy on the Erectile Function of Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Rats. Liu J, Zhou F, Li GY, Wang L, Li HX, Bai GY, Guan RL, Xu YD, Gao ZZ, Tian WJ, Xin ZC. Int J Mol Sci. 2013 May 21;14(5):10661-73.</li> <li>2. Shockwave treatment of erectile dysfunction. Gruenwald I, Appel B, Kitrey ND, Vardi Y. Ther Adv Urol. 2013 Apr;5(2):95-9.</li> <li>3. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. Qiu X, Lin G, Xin Z, Ferretti L, Zhang H, Lue TF, Lin CS. J Sex Med. 2013 Mar;10(3):738-46.</li> <li>4. [Application of extracorporeal shockwave therapy in andrology]. Qin X, Lu YP. Zhonghua Nan Ke Xue. 2012 Dec;18(12):1125-9. Chinese.</li> <li>5. [Erectile dysfunction: conservative treatment and new approaches]. Henriët B, Roumeguère T. Rev Med Brux. 2012 May-Jun;33(3):146-52. French.</li> <li>6. Re: 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: Y. Vardi, B. Appel, A. Kilchevsky and I. Gruenwald. Goyal NK, Garg M, Goel A. J Urol. 2012 Nov;188(5):2018-9. Comment on J Urol. 2012 May;187(5):1769-75.</li> <li>7. Re: low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. Seftel AD. J Urol. 2012 May;187(5):1789-90. Comment on J Sex Med. 2012 Jan;9(1):259-64.</li> <li>8. 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. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. J Urol. 2012 May;187(5):1769-75.</li> <li>9. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. Palmieri A, Imbimbo C, Creta</li> </ol>

	<p>M, Verze P, Fusco F, Mirone V. Int J Androl. 2012 Apr;35(2):190-5.</p> <p>10. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. J Sex Med. 2012 Jan;9(1):259-64.</p> <p>11. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. Vardi Y, Appel B, Jacob G, Massarwi O, Gruenwald I. Eur Urol. 2010 Aug;58(2):243-8.</p> <p>12. Editorial comment on: The impact of shock wave therapy at varied energy and dose levels on functional and structural changes in erectile tissue. Vardi Y. Eur Urol. 2008 Mar;53(3):642-3.</p> <p>13. The impact of shock wave therapy at varied energy and dose levels on functional and structural changes in erectile tissue. Müller A, Akin-Olugbade Y, Devci S, Donohue JF, Tal R, Kobylarz KA, Palese M, Mulhall JP. Eur Urol. 2008 Mar;53(3):635-42.</p> <p>14. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. Srirangam SJ, Manikandan R, Hussain J, Collins GN, O'Reilly PH. J Endourol. 2006 Nov;20(11):880-4.</p>
Makale metinlerinden tespit edilen ilgili çalışmalar (3 adet)	<p>1. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Verze P, Mangiapia F, Creta M, Mirone V. Eur Urol. 2009 Aug;56(2):363-9.</p> <p>2. Effects of extra-corporeal shock waves on penile hemodynamics and histopathology in rats. Tefekli A, Armagan A, Erol B, Celtik M, Kilicaslan I, Nurten A, Kadioglu A. Asian J Androl. 2002 Dec;4(4):249-53.</p> <p>3. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. Young SR, Dyson M. 1990;16(3):261-9.</p>

### Şok Tedavisinin Güvenliği

Konu ile ilgili makaleler yaklaşık yayım tarihine göre geç tarihlerden yakın tarihe doğru sıralanmıştır.

*Young ve Dyson,1990 (17. makale):* Ratlar üzerinde yapılan ve kesik oluşturulan deri üzerinde ultrason dalgalarının etkisinin incelendiği çalışmada yazarlar, ultrasonun iyileşme sürecinin erken fazında etkin olduğu, iyileşmenin ileri fazlarında yeni damar oluşumu (anjyogenez) üzerinde belirgin bir etki oluşturmadığı sonucuna varmışlardır. İnflamasyonun erken fazında yara yatağında ve/veya onu çevreleyen sağlam dokuda ultrason dalgalarına duyarlı bir yapının olduğu, bunun da angiogenezi uyaran

faktörler içeren makrofajlar olabileceği yorumlanmış ve terapötik ultrasonun yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında uygulanması önerilmiştir. Ancak bu çalışmanın farklı etiyojilere sahip erektil disfonksiyondaki terapötik mekanizmaları açıklamada yetersiz kalacağı düşünülmüştür. Çalışma tedavinin güvenliği açısından bir bilgi içermemektedir.

*Tefekli ve ark.,2002 (16. makale):* Ekstrakorporeal şok dalgalarının (EŞD) penis hemodinamisi ve histolojisi üzerine etkilerinin ratlar üzerinde araştırıldığı çalışmada bir dizi hemodinamik parametrelerden özellikle iki parametre (mean latency period ve plato intrakavernöz basınç) açısından EŞD'nin penis hemodinamisini ve dolayısıyla erektil fonksiyonu bozduğu yönünde bulgular vurgulanmıştır. Aslında bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir ve denek sayıları azdır. Histopatolojik incelemede ise EŞD uygulanan ratların corpora cavernozumunda küçük kanama odakları ve tunika katmanlarında küçük peteşiyal kanamalar tespit edilmiş ancak fibroz gibi kronik değişiklikler gösterilememiştir. Yazarlar EŞD'nin çeşitli dokulardaki travmatik etkilerini tarif eden çalışmalara atıfta bulunmuş ve daha fazla çalışma gereğini vurgulamışlardır. Bu çalışma düşük doz şok dalgaları ile yapılmadığından çalışma konumuza cevap verememekle birlikte EŞD'nin dokular üzerindeki zararlı etkilerini uyarması açısından önemli bulunmuştur.

*Srirangam ve ark.,2006 (14. makale):* EŞD tedavisi uygulanan Peyronie hastalarının uzun dönem sonuçlarını içeren çalışmanın tam metin makalesine ULAKBİM veri tabanından ulaşılamadı. Özete göre 3000 şok dalga tedavisi uygulanan hastaların ortalama 44 ay (42-48 ay) takip süresi sonuçlarına göre penil açılma ve ağrıda düzelme izlenmekte ve bir hastada penil kılma şikayeti dışında uzun dönem yan etki bildirilmemektedir. Bu araştırmanın tam metnine ulaşamamış olması nedeniyle yeterli olarak değerlendirilememekle birlikte 38 hastayı içeren bu çalışma EŞD'nin belirgin bir uzun dönem yan etkisini tariflememiştir. Düşük yoğunluklu şok dalgalarının penis üzerine uzun dönem yan etkisini açıklamada sınırlı bir kanıt olarak kullanılabilir.

*Müller ve ark.,2008 (12. ve 13. Makale):* EŞD uygulamasının erektil doku üzerine etkilerinin çok az bilinmesinden yola çıkarak ratlar üzerinde bir dizi deney ile penisdeki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin araştırıldığı çalışmada farklı enerji ve doz seviyeleri kullanılmıştır. Haftada bir sefer olmak üzere 1, 2 ve 3 haftalık 2 BAR'da 2000 şok dalgası ile 3 haftalık 1 BAR'da 1000 şok dalgası uygulaması tedavi seçenekleri olarak seçilirken son seans sonrası 1., 7. ve 28. günler fonksiyonel parametrelerin değerlendirilmesi ve korporal doku kesimi için nokta seçilmiştir. Eretil hemodinami değerlendirmesi için kavernoöz sinir uyarımı sırasında maksimum kavernoöz-içi basınç (KİB) ve eşlik eden ortalama arteriyel basınç (OAB) ölçülürken, yapısal analizde penis kesitlerinin Masson trikrom boyaması ile düz kas/kollajen oranı ile TUNEL (terminal deoksinükleotidil transferaz biotin-bUTPnick-end labeling) ölçümüyle apoptotik indeks değerlendirilmiştir. Hayvan deneklerinin çoğunluğunda EŞD'nin uygulandığı dorsal penis gövdesinde küçük ve geçici ekimozlar izlenirken tüm EŞD gruplarında kontrol gruplarına göre KİB/OAB oranında anlamlı bir azalma izlenmiştir. Bu durum erektil fonksiyonda bozulmaya işaret ederken düşük seviyeden yüksek seviye EŞD'ye doğru bu etki belirginleşmektedir. Düz kas/kollajen oranlarında hiçbir grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmez iken apoptotik indeks tüm EŞD gruplarında kontrollere göre anlamlı olarak artmış ve yüksek seviyede EŞD uygulananlarda etki belirginleşmiştir. Bu bulgular, Peyronie hastalığındaki EŞD tedavisi yaklaşımını modelleyen bir hayvan deneyinde penil düz kaslarında fibrozise yol açıldığına işaret etmektedir. Araştırmacıların da işaret ettiği gibi hayvan deneylerinin insanlara uyarlanması her zaman soru işaretleri taşımaktadır. Tefekli'nin çalışmasına benzer olarak, bu çalışma düşük doz şok dalgaları ile yapılmadığından çalışma konumuza cevap verememekle birlikte EŞD'nin dokular üzerindeki zararlı etkilerini uyarması açısından önemli bulunmuştur.

*Palmieri ve ark., 2009 (15. makale):* Peyronie hastalığında 1990'ların ortasından itibaren kullanılmaya başlanan EŞD tedavisinin, ağrılı ereksiyonlar ve cinsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerini gösteren 2004 tarihli bir metaanalizi sonrası, bu çalışma ilk prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma olarak yayımlanmıştır. Araştırmada IIEF-5 (International Index of Erectile Function anketi) üzerinden erektil fonksiyon bozukluğu da bir değerlendirme kriteri olarak ele alınmıştır. Tedavi haftada bir olmak üzere 4 hafta uygulanmış ve her seansta 2000 şok dalgası kullanılmıştır. Değerlendirmeler ilk seanstan sonra 12. ve 24. haftalarda yapılmıştır. EŞD tedavisi alan hastalarda majör bir yan etki izlenmemiş ve tüm hastalar tedaviyi iyi tolere etmiştir. Tüm hastaların tedaviyi tamamladığı ve takipte kaldığı araştırmada EŞD tedavisi grubunda 4 (4/50), plasebo grubunda 2 (2/50) hasta tedavi bölgesinde zedelenme şikayetinde bulunmuştur. Her ne kadar bu çalışma düşük doz şok dalgaları ile yapılmasa da randomize çift kör bir çalışma olması ve tedavi sonrası 12. ve 24. hafta gibi uzun sayılabilecek bir dönemi değerlendirmesi nedeniyle değerlidir ve bu doz seviyesinde Peyronie hasta popülasyonunda ciddi bir yan etki bildirmemektedir.

*Vardi ve ark., 2010 (11. makale):* Özellikle kardiyoloji alanından gelen olumlu klinik sonuçlara dayanarak düşünülen bu çalışma, düşük yoğunluklu şok dalgaları ile erektil disfonksiyonun tedavisini konu edinen ilk çalışmadır. Üç haftalık bir boşluk ile 2 sefer 3 haftalık dönemde haftada 2 seans tedavinin uygulandığı çalışmada peniste 5 noktaya 300 şok dalgası uygulanmıştır. Sadece vaskulojenik erektil disfonksiyonu olan hastaların dahil edildiği çalışmada etkinlik sonraki bölümde değerlendirilecektir. Çıktıların tedavi sonrası 1. ayda cinsel fonksiyon anketleri ve pletismografik ölçüm ile, 3. ve 6. ayda cinsel fonksiyon testi ile değerlendirildiği ve 33-73 yaş arası 20 erkeğin dahil olduğu çalışmada yazarlar hiçbir hastada ağrı bildirilmediğini ve yan etki izlemediklerini belirtmiştir.

*Gruenwald ve ark., 2012 (10. ve 7. makale):* Düşük yoğunluklu şok dalgaları ile insanlarda erektil disfonksiyon tedavisi hakkındaki ilk yayını yapan araştırmacı ekibin yaptığı bu çalışmada özellikle PDE5 inhibitörlerine cevapsız ve ciddi erektil fonksiyon bozukluğu olan hastalar seçilmiştir. Üç haftalık bir boşluk ile 2 sefer 3 haftalık dönemde haftada 2 seans tedavinin uygulandığı çalışmada peniste 5 noktaya 300 şok dalgası uygulanmıştır. Hastalarda şok dalga tedavisi sonrası 1. ayda PDE5 inhibitörleri kullanımının da protokolde yer aldığı çalışmada sonuçların değerlendirilmesi şok tedavisi bitiminden sonraki 1. ayda ve 2. ayda (PDE5 inhibitörleri kullanımı ile birlikte) yapılmıştır. Şok dalga tedavisi sırasında penise sürülen kayganlaştırıcı jele yönelik bir hastada hafif geçici allerji gelişimi dışında ağrı ya da başka bir yan etki bildirilmemiştir. Etkinlik değerlendirmesi bir sonraki bölümde yapılacaktır. Bu çalışmada 41-79 yaş aralığında (ortalama 61 yaş) 29 hasta yer almıştır ve etkililikle birlikte yan etkilerin sadece erken dönem sonuçları mevcuttur.

*Palmieri ve ark., 2012 (9. makale):* 2009 yılında yayımlanan ve Peyronie hastalığında EŞD tedavisinin etkinliğini araştıran ilk prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmayı yürüten ekibin bu yeni çalışmasında erektil bozukluk tedavisinde bu kez EŞD tedavisi, tadalafil+EŞD tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar Peyronie hastalığında EŞD tedavisinin erektil fonksiyon üzerinde olumlu etkisini standart olarak kabul etmişler fakat tedaviye cevap vermeyen %50'lik hasta grubunda, PDE5 inhibitörlerinin antifibrotik özelliklerine de dayanarak, uzun etkili bir ilaç olan tadalafil eklenmesini düşünmüşlerdir. Prospektif, randomize, kontrollü olarak Peyronie hastalığı ile birlikte erektil bozukluğu olan 100 hasta çalışmaya katılmıştır. Araştırmada IIEF-5 (International Index of Erectile Function anketi) üzerinden erektil fonksiyon bozukluğu ölçümü ana değerlendirme kriteri olarak alınmıştır. Çalışmada yan etkilere bakıldığında ciddi bir yan etki izlenmemekle birlikte bu araştırmada uygulanan dalga boyu düşük yoğunluklu değildir.

*Vardi ve ark., 2012 (8. ve 6. makale):* Düşük yoğunluklu şok dalgaları ile erektil disfonksiyonun tedavisi konusunda ilk makaleyi yayınlayan ekibin bu yeni çalışması konu hakkındaki ilk randomize, çift-kör kontrollü araştırmadır. Bu çalışmada PDE5 inhibitörlerine cevabı olan vasküler erektil disfonksiyonlu 67 hasta 2:1 oranında randomize edilmişlerdir. Tedavi penisteki 5 noktaya 0.09mJ/mm<sup>2</sup> enerji yoğunluğundaki 300 şok dalgasının uygulanması şeklinde olup tedavi sonrası 1. ayda ve 3. ayda değerlendirme yapılmıştır. Çalışmada tedaviye bağlı bir ağrı ya da ekimoz, hematüri gibi bir yan etki izlenmemiştir.

*Henriet ve ark., 2012 (5. makale):* Orjinali Fransızca olan makalenin İngilizce özetinden ve referanslarından anlaşıldığı üzere bu makale erektil disfonksiyon tedavisi hakkında genel bir derleme olup sadece 11. makaleye atıfta bulunmakta ve EŞD tedavisinin güvenliği hakkında yeni bir bilgi sağlamamaktadır.

*Qin X ve ark., 2012 (4. makale):* Orjinali Çince olan makale “androlojide EŞD tedavisi uygulamaları” başlığı taşımakta olup İngilizce özetinden ve referanslardan anlaşıldığı üzere bu makale EŞD tedavisinin androlojide kullanım alanları konusunda genel bir derleme makedir ve 11., 13. ve 10. makalelere atıfta bulunmakta olup EŞD tedavisinin güvenliği hakkında yeni bir bilgi sağlamamaktadır.

*Qiu X ve ark., 2013 (3. makale):* Düşük yoğunluklu EŞD tedavisinin diabetik bir rat modelinde erektil doku üzerine etkilerini penil hemodinami ve histolojisi düzeyinde inceleyen çalışma şok dalga terapisinin etki mekanizmasının açıklamasına yardımcı olsa da tedavinin güvenliği hakkında bir bilgi içermemektedir.

*Gruenwald I ve ark., 2013 (2. makale):* Düşük yoğunluklu EŞD terapisinin erektil disfonksiyonda kullanımını konu edinen 3 orjinal makalenin yazarları olan ekibin bu makalesi söz konusu 8., 10. ve 11. makalelere atıfta bulunan genel bir derleme olup güvenlik hakkında yeni bir bilgi sağlamamaktadır.

*Liu J ve ark., 2013 (1. makale):* Düşük yoğunluklu EŞD tedavisinin, diabetik bir rat modelinde, erektil doku üzerine etkilerini penil hemodinami ve histolojisi düzeyinde inceleyen çalışma şok dalga terapisinin etki mekanizmasının açıklamasına yardımcı olsa da tedavinin güvenliği hakkında bir bilgi içermemektedir.

Düşük yoğunluklu EŞD terapisinin hasta güvenliği açısından ne durumda olduğunu açıklayacak kanıtlar aslında oldukça az sayıdadır. “Erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan düşük yoğunluklu şok dalga terapisi güvenli midir?” sorusuna doğrudan cevap veren çalışma sayısı sadece 3 adettir ve bu çalışmaların üçü de aynı merkezlidir. Bu çalışmalardan birinde tedavi sonrası takip süresi 6. aya kadar uzanırken değerlendirmeler genellikle tedavi sonrası birkaç ay ile sınırlı kalmıştır. Bu nedenle EŞD’nin uzun dönem güvenlik sorusu henüz cevapsız sayılabilir. Ancak bu sorunun cevabını ayrıca aramak çok önemli olmaya da bilir çünkü EŞD’nin yüksek yoğunlukta kullanıldığı diğer alanlarda bugüne kadar kanserojenik, teratojenik gibi dikkate değer bir yan etki bildirilmediğinden düşük yoğunluklu EŞD için uzun dönemli ciddi bir yan etki beklemek mantıklı gözükmemektedir. Düşük yoğunluklu EŞD tedavisine bağlı olan yan etki olarak toplamda 100’ü aşan hastalar içinde bir hastada EŞD uygulaması sırasında kullanılan jelle bağlı allerjik reaksiyon izlenmiştir. Tedavi sırasında ve sonrasında bir ağrı ise izlenmemiştir. Penis dokusunda zedelenme Peyronie hastalarında uygulanan daha yüksek yoğunluklu tedavi sırasında izlenmekle birlikte, düşük yoğunluklu tedavide bildirilmemiştir. Yüksek yoğunluklu şok dalgalarının penis üzerindeki fibrojenik etkileri insan çalışmalarında izlenmemiş ancak hayvan deneylerinde tanımlanmıştır. Düşük yoğunluklu şok dalgaları ile yapılan hayvan deneyinde ise aksine anjiyojenik bir etki izlenmektedir (Qiu X ve ark., 2013). Biz de mevcut veriler sınırlı bile olsa vaskülojenik erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan düşük yoğunluklu EŞD terapisinin değerlendirilen yayınlardaki tedavi protokolü kapsamında güvenli kabul edilebileceği sonucuna varmaktayız.

## Düşük Yoğunluklu EŞD Terapisinin Eretil Bozukluk Tedavisindeki Etkinliği

Ekstrakorporeal şok dalga terapisinin erektile bozuklukta kullanımı hakkında yapılan tarama sonucunda 17 makale tam metin değerlendirmeye alınmıştır. Bu az sayıdaki literatür mevcudiyetinde konu hakkında iki ayrı uygulama izlenmektedir. Biri Peyronie hastalığında penil plağa yönelik olarak uygulanan ve hastaların çoğunluğunda eşlik edebilen erektile bozukluğa da faydası olduğu düşünülen yüksek yoğunlukta EŞD terapisi, diğeri genel erektile disfonksiyon hastalarında penise yaygın olarak uygulanan düşük yoğunlukta EŞD terapisi. Peyronie hastalarında erektile bozukluğun mekanizmaları farklı olabildiğinden ve politika sorusu sadece düşük yoğunluklu EŞD olduğundan, Peyronie hastalığına spesifik çalışmalar nihai değerlendirmeye alınmamıştır. Hayvan deneyleri ve derleme makaleler de değerlendirme dışı tutulduğundan sadece 3 makale sorumuza cevap vermek üzere dayanak alınmıştır. Bu 3 çalışma da aynı merkez ve araştırmacılara aittir. Bu makaleler yaklaşık yayım tarihine göre geç tarihlerden yakın zamana doğru aşağıda sıralanmıştır.

*Vardi ve ark., 2010 (11. makale):* Özellikle kardiyojoloji alanından gelen olumlu klinik sonuçlara dayanarak düşünülen bu çalışma, düşük yoğunluklu şok dalgaları ile erektile disfonksiyonun tedavisini konu edinen ilk çalışmadır. Üç haftalık bir boşluk ile 2 sefer 3 haftalık dönemde haftada 2 seans tedavinin uygulandığı çalışmada peniste 5 noktaya 0.09 mJ/mm<sup>2</sup> enerji yoğunluğunda ve 120/dakika frekansta 300 şok dalgası (toplamda seans başına 1500) uygulanmıştır. Sadece vaskulojenik erektile disfonksiyonu olan 33-73 yaş arası (ortalama 56.1 yaş) 20 erkeğin dahil olduğu çalışmada çıktılar tedavi sonrası 1. ayda cinsel fonksiyon anketleri ve pletismografik ölçüm ile, 3. ve 6. ayda cinsel fonksiyon testi ile değerlendirilmiştir. En az 6 aylık erektile bozukluğun olduğu, 2-gecelik noktürnal penil şişkinlik (tumescence) parametresinin bozuk izlendiği, PDE5 inhibitörlerine cevabı olan ve IIEF-ED (International Index of Erectile Function ED) skoru 5-19 arasında olan hastalar çalışmaya katılmıştır ve her bir hasta tedavi sonrası 1. ay değerlendirilmesine kadar PDE5 inhibitörü kullanmamayı kabul etmişlerdir. Çalışmada tedavi öncesi çeşitli valide edilmiş cinsel fonksiyon anketleri, araştırmacıların daha önce kendilerinin tanımladıkları bir pletismografik test (penis ve önkolda) ve noktürnal penil şişkinlik (tumescence) ölçümü yapılmıştır. Tedavi sonrası 1. ayda tüm testler tekrarlanırken 3. ve 6. ayda sadece IIEF-ED anketi ile değerlendirme yapılmıştır. Tedavi sonrası 1. aydaki değerlendirmede tüm cinsel fonksiyon anketlerinde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) düzelme izlenmiştir. Birinci aydaki artmış IIEF-ED skoru 3. ay ve 6. ay değerlendirmelerinde korunmuş ve 6. aydaki 7.1 puanlık artış istatistiksel olarak anlamlı (p=0.001) seviyede izlenmiştir. Penil ve ön kol pletismografik test sonuçları ki endotelial fonksiyonu gösterdiği düşünülmektedir, tedavi sonrası 1. ayda penil kan akış dinamiğinde iyileşme göstermektedir. Noktürnal penil şişkinlik (tumescence) ölçümü tedavi sonrası 1. ayda iyileşme gösterse de bu konuda istatistiksel duyarlılık testi makalede belirtilmemiştir.

*Gruenwald ve ark., 2012 (10. ve 7. makale):* Düşük yoğunluklu şok dalgaları ile insanlarda erektile disfonksiyon tedavisi hakkındaki ilk yayını yapan araştırmacı ekibin yaptığı bu çalışmada özellikle PDE5 inhibitörlerine cevapsız ve ciddi erektile fonksiyon bozukluğu olan hastalar seçilmiştir. Çalışmada 41-79 yaş aralığında (ortalama 61 yaş) 29 hastanın verileri yer almıştır. Üç haftalık bir boşluk ile 2 sefer 3 haftalık dönemde haftada 2 seans tedavinin uygulandığı çalışmada peniste 5 noktaya 300 şok dalgası uygulanmıştır. Hastalarda şok dalda tedavisi sonrası 1. ayda PDE5 inhibitörleri kullanımının da protokolde yer aldığı çalışmada sonuçların değerlendirilmesi şok tedavisi bitiminden sonraki 1. ayda ve 2. ayda (PDE5 inhibitörleri kullanımı ile birlikte) yapılmıştır. Değerlendirme parametreleri tedavi öncesi ve sonrası ölçülen valide erektile fonksiyon anketleri ve penil hemodinami testleridir. Tedavi bitiminden sonraki 1. ayda ortalama IIEF-ED skoru anlamlı derecede (p=0.035) artarken 2. ayda (PDE5i kullanımı ile birlikte) bu artış daha da belirginleşmiştir (p<0.0001). Hastaların %72.4'ü cinsel birleşmeye imkan veren

3 ve üzeri erektil sertlik skoruna ulaşmıştır ( $p<0.0001$ ). Penil hemodinami ölçümlerinde de anlamlı ( $p=0.0001$ ) bir değişiklik izlenmiş olup bu değişiklikler IIEF-ED değerlerindeki iyileşmeler ile korelasyon göstermiştir ( $p<0.05$ ).

*Vardi ve ark., 2012 (8. ve 6. makale):* Bu çalışma, düşük yoğunluklu şok dalgaları ile erektil disfonksiyonun tedavisi konusundaki ilk randomize, çift-kör kontrollü araştırmadır. Çalışmada PDE5 inhibitörlerine cevabı olan vasküler kaynaklı erektil disfonksiyonlu 67 hasta 2:1 oranında randomize edilmişlerdir. Tedavi 3 haftalık bir boşluk ile 2 sefer 3 haftalık dönemde haftada 2 seans penisteki 5 noktaya 0.09 mJ/mm<sup>2</sup> enerji yoğunluğunda ve 120 şok/dakika frekanstaki 300 şok dalgasının uygulanması şeklinde olup tedavi sonrası 1. ayda ve 3. ayda değerlendirme yapılmıştır. Ana çıktı (outcome) ölçümü IIEF-EF değeri olarak belirlenmiş olup tedavi sonrası 1. ayda 5 puan ve üzeri artış ki bu artış, bir şiddet sınıfı düzelmeye karşılık gelir, tedavi başarısı olarak tanımlanmıştır. IIEF alt kategorileri, ereksiyon sertlik skoru ve penil kan akışı ikincil çıktı ölçümleri olarak değerlendirilmiştir. İki grup benzer temel göstergelere sahip olup kontrol grubunda özel dizayn probun kullanımı çift körlemenin başarılı biçimde uygulandığını da düşündürmektedir. Sonuçlara bakıldığında tedavi sonrası birinci ayda tedavi grubunda IIEF-EF anlamlı biçimde ( $p=0.0322$ ) taklit grubuna göre artmış bulunmuştur. IIEF-EF skorunda 5 puan ve üzeri artış tedavi grubunda %65 hastada izlenmiş iken taklit grubunda %20 oranında izlenmiştir ( $p=0.0001$ ). IIEF alt kategorilerinden cinsel istek ve genel memnuniyet skorları da anlamlı olarak tedavi grubunda artmış bulunmuştur ( $p=0.0348$  ve  $p=0.0054$ ). Ek olarak tedavi grubunda penis hemodinamisi (dinlenim ve maksimum kan akımı) anlamlı ( $p<0.0001$ ) bir düzelmeye göstermiştir. Tedavi sonrası 1. aydaki IIEF-EF değişimlikleri ile dinlenim ve maksimal iskemi sonrası kan akımı değişimi arasında kuvvetli ( $p<0.0001$ ) bir korelasyon izlenmiştir. Çalışmada tedaviye bağlı bir ağrı ya da ekimoz, hematüri gibi bir yan etki izlenmemiştir.

## Sonuç

Eldeki mevcut verilere dayanarak, kısıtlılıklara rağmen, düşük yoğunluklu EŞD terapisinin vaskülojenik erektil bozuklukta etkin bir tedavi yaklaşımı olduğunu kabul etmekteyiz. Bu kabulün temel dayanağı az sayıda hasta içermesine rağmen randomize çift kör bir çalışmanın mevcudiyeti ve istatistiksel anlamlı bir faydanın gösterilmiş olmasıdır. Ek olarak mevcut 3 araştırmada izlenen bir özellik, objektif hemodinamik parametrelerdeki iyileşmiş ölçümlerle IIEF-ED anket değerleri arasındaki korelasyondur. Tek merkez kaynaklı olması bir kısıtlılık olmakla birlikte 3 ayrı araştırmada tekrarlanan bu bulgu düşük yoğunluklu şok dalga terapisinin plasebo etkisinden bizi uzaklaştırmakta ve klinik olarak izlenebilen hemodinamik değişikliklere yol açtığına bir delil oluşturmaktadır.

Ancak bir dizi nedenle bu tedavinin yaygın olarak Türkiye'de sağlık hizmeti sunumuna sokulması gayretini ise desteklemiyoruz. Halen bu tedavi yaklaşımının yaygın olarak kullanımını önermek için pek çok cevaplanması gereken soru mevcuttur.

Öncelikle ilgili mevcut çalışmalar tek merkezli olarak yürütülmüştür ve başka popülasyonlarda ve daha büyük hasta sayılarında benzer bulguların tekrarlanması gerektiğini düşünüyoruz. Bulguların tarafsızlığı ve güvenilirliği bu durumda artmış olacaktır. Daha önemlisi düşük yoğunluklu şok dalga tedavisinin erektil bozuklukta kullanımının maliyet etkinliği sorusunun cevabıdır. Halen mevcut literatürde bu soruya cevap verebilecek hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Türkiye'de halen genel erektil bozuklukların tedavisi için kamu sağlık hizmetleri teminat paketinde, PDE5i ilaçlar dahil, geri ödeme yer almamaktadır. PDE5 inhibitörlerinin erektil bozuklukta maliyet etkin bir tedavi yöntemi olduğuna dair kanıtlar diğer ülke örneklerinde sunulmuş ve kabul edilmiş olmakla birlikte, düşük yoğunluklu şok dalga terapisinin en azından tedavisizlikle karşılaştırmalı bir maliyet analizinin bilinmesi gerekmektedir. İdeal olan ise PDE5



inhibitörleri ile şok dalga terapisinin iyi bir karşılaştırılmalı maliyet analizinin yapılmasıdır. Bu bilinmediği sürece erektil bozuklukta şok dalga terapisinin özel ya da kamu sağlık sigortası teminat paketinde yer alması beklenemez. Ancak bu tedavi yaklaşımının etkin olduğu kabul edildiğinden, özel hastanelerde hastaların tedavi maliyetlerini cepten ödemeleri durumunda, bunun kabul edilebilirliği yürürlükteki diğer mevzuatlar açısından ayrıca yetkili otoritelerce değerlendirilmelidir.