

# Erekcijska disfunkcija

---

CveniĆ, Tvrtko

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:874696>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tvrtko Cvenić**

# **Erekcijska disfunkcija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof.dr.sc. Borisa Ružića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## Popis kratica

BHP – benigna hiperplazija prostate

cGMP – ciklički gvanozin monofosfat

CNS – središnji živčani sustav

CVI – cerebrovaskularni inzult

ED – erekcijska disfunkcija

GUP – glukoza u plazmi

HbA1c – glikirani hemoglobin

ICI – intrakavernozna injekcija

IIEF – međunarodni indeks erekcijske disfunkcije

KVOD – kavernozna venookluzivna disfunkcija

LHRH – hormon koji oslobađa luteinizacijski hormon

*nn.* – *nervi* (lat. živci)

NO – dušikov monoksid

NPT – noćna penilna tumescencija

PDE-5 – fosfodiesteraza 5

PDE-5I – inhibitori fosfodiesteraze 5

PSA – prostata specifični antigen

VIP – vazoaktivni intestinalni peptid

## SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
4. Embriologija i anatomija područja .....	1
5. Neuroanatomija erekcije .....	4
6. Fiziologija erekcije .....	5
7. Povijest erekcijske disfunkcije .....	7
8. Epidemiologija ED-a .....	10
9. Etiologija i patofiziologija ED-a .....	11
9.1. Psihološki poremećaji .....	11
9.2. Neurogeni poremećaji .....	11
9.3. Hormonalni poremećaji .....	12
9.4. Arterijski poremećaji.....	12
9.5. Kavernozi poremećaji.....	13
9.6. Lijekovima-inducirana erekcijska disfunkcija .....	13
9.7. Sistemske bolesti .....	14
10. Dijagnostika ED-a.....	14
11. Suvremene mogućnosti liječenja ED-a .....	16
11.1. Farmakološke .....	17
11.2. Vakuumski uređaji.....	19
11.3. Kirurške.....	20
12. Zaključak .....	21
13. Zahvale .....	21
14. Literatura .....	21
15. Životopis .....	25

## 1. Sažetak

### Ereksijska disfunkcija

#### Tvrtko Cvenić

Ereksijska disfunkcija definira se kao nemogućnost postizanja i održavanja erekcije dovoljne za ostvarivanje zadovoljavajućeg spolnog odnosa. Postoji brojni zapisi o njejoj problematici u povijesnim izvorima. Ona se javlja kao posljedica drugih bolesti, a s obzirom da se starenjem povećava učestalost drugih bolesti, tako raste i učestalost ereksijske disfunkcije. Postoji organska, psihogena i ereksijska disfunkcija miješane etiologije. U dijagnostici je bitno učiniti potpuni fizikalni pregled kao i krvne pretrage za slučaj poremećaja hormona, a postoji i niz drugih vaskularnih i neuroloških dijagnostičkih metoda, od kojih se često koriste obojeni doppler ultrazvuk, intrakavernozna injekcija i *Rigiscan*. Srećom, u današnje vrijeme razvijene su brojne metode liječenja ereksijske disfunkcije, farmakološke, mehaničke i kirurške. Vrlo je važno promijeniti životne navike, s obzirom da su pušenje i pretilost rizični čimbenici, a od lijekova se mogu koristiti inhibitori enzima fosfodiesteraze tip 5. Nadalje se može primijenjivati lijekove transuretralno ili intrakavernoznom injekcijom. Od mehaničkih načina liječenja može se koristiti vakumska pumpa, a od kirurških se može revaskularizirati izolirana stenoza ili ugraditi proteza, koje se dijele u savitljive, mehaničke i hidrauličke. Poticanjem pacijenta da promijeni životne navike možemo liječiti ereksijsku disfunkciju, a s obzirom na brojne opcije liječenja koje su pacijentima otvorene nema razloga da im kvaliteta života bude narušena ovim stanjem.

Ključne riječi: *ereksijska disfunkcija, ED, erekcija, kvaliteta života*

## **2. Summary**

### **Erectile dysfunction**

#### **Tvrtko CveniĆ**

Erectile dysfunction is defined as the inability to achieve and maintain an erection sufficient for achieving a satisfactory sexual intercourse. There are many records about such issues in historical sources. It originates as a consequence of other illnesses, and seeing how the incidence of other illnesses increases with age, so does the incidence of erectile dysfunction. It is classified into organic, psychogenic and mixed erectile dysfunction. When diagnosing, it is important to perform a full physical exam, as well as blood tests in case of a hormonal imbalance, and there are a number of other vascular and neurological diagnostic methods, such as color doppler ultrasound, intracavernous injection and Rigiscan, all of which are often used. Fortunately, many methods of treating erectile dysfunction have hitherto been developed, both pharmaceutical, mechanical and surgical. Changing lifestyle habits is very important, considering that smoking and obesity are risk factors, and inhibitors of the enzyme phosphodiesterase type 5 can be used as medication. Furthermore, medication can be applied transurethrally or via intracavernous injection. Mechanical ways of treating erectile dysfunction include a vacuum pump, and surgical ways include revascularization of an isolated stenosis or implanting a penile prosthesis, which are divided into malleable, mechanical and inflatable. Encouraging a patient to change his lifestyle habits can cure erectile dysfunction, and considering numerous treatment options open to patients there is no reason for this condition to lower their quality of life.

*Key words: erectile dysfunction, ED, erection, quality of life*

### 3. Uvod

Ereksijska disfunkcija definira se kao nemogućnost postizanja i održavanja erekcije dovoljne za ostvarivanje zadovoljavajućeg spolnog odnosa. U medicinskoj literaturi često se nailazi i na naziv impotencija (od latinskog *impotentia*, u prijevodu "nemoć" (1)) koji se zna pogrešno koristiti kao sinonim za ereksijsku disfunkciju, jer je impotencija širok pojam koji označava mušku neplodnost. Impotencija obuhvaća, uz ereksijsku disfunkciju (*impotentia coeundi*, kopulacijska nemoć) i nesposobnost stvaranja kvalitetnog ejakulata ili izbacivanja potonjega (*impotentia generandi*, oplodna nemoć). Ereksijska disfunkcija nije svaki poremećaj erekcije, jer ona može biti fiziološki poremećena u <20% seksualnih odnosa, a ukoliko se poremećaji erekcije događaju u više od pola seksualnih odnosa, onda je riječ o ED-u koji zahtijeva liječenje (2).

### 4. Embriologija i anatomija područja

Razvoj gonada započinje u obliku gonadalnih ili genitalnih nabora koje nastaju proliferacijom epitela i kondenzacijom podležeg mezenhima. Zametne stanice pojavljuju se u genitalnim naborima u šestom tjednu razvoja, a gonade se u toku normalnog embrionalnog razvoja spolno diferenciraju u sedmom tjednu. Ta diferencijacija pogodovana je spolnim kromosomima u primordijalnim zametnim stanicama, gdje Y kromosom na sebi sadrži *SRY* gen (*sex-determining region on Y-chromosome*, eng. regija koja određuje spol na Y kromosomu). Taj gen kodira za sintezu testis-određujućeg čimbenika (*testis-determining factor*), koji će nadalje utjecati na razvoj testisa, time što će uzrokovati formiranje testikularnih tračaka iz primitivnih spolnih tračaka nastalih iz epitela genitalnih nabora. Testikularni tračci tek u pubertetu stječu lumen i postaju sjemeni kanalići. Između testikularnih tračaka nalaze se Leydigove intersticijske stanice, nastale iz originalnog mezenhima genitalnih nabora. Do osmog tjedna gestacije, one će početi stvarati testosteron, čime će testis utjecati na spolnu diferencijaciju genitalnih duktusa i vanjskih spolnih organa.

U molekularnom putu, *SRY* gen djeluje zajedno s autosomnim genom *SOX9*, regulatorom transkripcije koji također može inducirati diferencijaciju testisa. *SRY* i/ili *SOX9* induciraju da testis počne lučiti čimbenik rasta fibroblasta 9 (FGF9) te zatim *SRY* ili neposredno ili posredno (putem *SOX9*) regulira navise stvaranje čimbenika steroidogeneze 1 (SF1). Pod utjecajem SF1 diferenciraju se Sertolijeve i Leydigove stanice te u Leydigovim stanicama SF1 regulira navise gene koji kodiraju enzime za sintezu testosterona. Testosteron može ostati u intaktnom obliku ili ga 5 $\alpha$ -reduktaza može pretvoriti u dihidrotestosteron. Oba ta oblika testosterona vežu se na specifični unutarstanični receptor visokog afiniteta i taj kompleks hormon-receptor se transportira u jezgru gdje se veže za DNA i regulira diferencijaciju tkiva. Kompleksi testosteron-receptor posreduju diferencijaciju mezonefričkih duktusa u sjemenovod, sjemene mjehuriće, eferentne kanaliće i pasjemenik, dok kompleksi dihidrotestosteron-receptor posreduju diferencijaciju muških vanjskih spolnih organa.



U trećem tjednu razvoja, stanice mezenhima iz područja primitivne pruge migriraju oko kloakalne membrane i tvore blago uzdignute kloakalne nabore. Ti nabori se prema kranijalno spajaju i tvore spolnu kvržicu (*tuberculum genitale*), koja će postati penis, a prema kaudalno se između četvrtog i šestog tjedna razvoja spajaju i tvore dva zasebna nabora, uretralni nabor anteriorno i analni nabor posteriorno. Na svakoj strani uretralnih nabora pojavljuju se spolne izbočine, koje u muškog spola čine skrotalne izbočine, koje će se kasnije razviti u skrotum. Razvoj muških spolnih organa karakterizira brza elongacija spolne kvržice, koja se sada naziva falus. Tijekom te elongacije, falus vuče uretralne nabore prema naprijed tako da tvore lateralne stijenke uretralne brazde. Ta brazda se proteže niz kaudalni dio produljenog falusa no ne doseže najdistalniji dio, glans. Epitel brazde koji potječe iz endoderma tvori uretralnu ploču. Na kraju trećeg mjeseca, dva uretralna nabora se spoje iznad uretralne ploče i time oblikuju uretru penisa, dok se linija ili nabor tkiva vidljiv na koži nastao spajanjem tih nabora naziva raphe penisa. Taj kanal se još ne proteže do vrha falusa, već se taj najdistalniji dio uretre stvara tijekom četvrtog mjeseca razvoja, kada ektodermalne stanice sa vrha glansa prodru prema unutra i oblikuju kratki epitelni tračak (glandularna epitelna ploča). Taj tračak kasnije dobije lumen i time tvori vanjski meatus uretre (3). Druga invaginacija tijekom četvrtog mjeseca je kružna i naziva se epitelna ploča prepucija. Rascjep ove ploče prije rođenja razdvaja glans penisa od prepucija, koji preraste preko glansa (4). Pri rođenju, prepucij je spojen s glansom i ne može se prevući, što se naziva fiziološka fimozis i normalna je do treće godine, a u pojedinaca i kasnije (5). U slučaju defekta u zatvaranju uretralnih nabora, javlja se hipospadija, dok se epispadija javlja rjeđe i to ako je došlo do defekta u zatvaranju ventralne stijenke tijela. U slučaju nedovoljne stimulacije androgenima može doći do pojave mikropenisa, a u slučaju rascjepa genitalnog tuberkula može doći do razvoja dvostrukog penisa ili sličnih anatomskih malformacija (*diphallia, penis bifidus*) (3).

Kavernozna tijela penisa glavna su erekcijska tijela te njihov razvoj započinje već u devetom tjednu, no ona se jednako produljuju u glans u muškaraca i klitoris u žena tijekom ambiseksualnog stadija, tako da se čini da se to događa neovisno o androgenim hormonima (6). Ako gledamo poprečni presjek penisa, kavernozna tijela su parna tijela ispod i između kojih se nalazi jedan *corpus spongiosum*, spužvasto tijelo koje omeđuje uretru. Ono također spada u erekcijsko tijelo, no tijekom erekcije je manje ispunjeno krvlju od kavernoznih tijela. Erekcijeska tijela penisa građena su od dvije vrste nepotpornih stanica, stanica glatkog mišićja i endotelnih stanica te tvore mrežu sinusoidalnih prostora ili kaverna (7). Osim toga, sastoje se od elastičnih i kolagenih vlakana, glatkih mišića, arterija i vena. Trabekule erekcijskog tkiva su važne strukture penisa bitne za erekciju, a tvori ih vanstanični matriks i glatkomišićna vlakna, koji osiguravaju potporu živcima, sinusoidama, arterijama i endotelu. Između trabekula nalaze se sinusoidalne kaverne obložene endotelom i okružene debelim slojem glatkih mišića (8). Također je zanimljivo spomenuti kako se u ljudi u kavernoznim tijelima nalaze glatkomišićne stanice, dok se u drugih sisavaca poput štakora kavernozna tijela primarno sastoje od kolagena, ili zečeva kod kojih se nalazi mnogo elastičnih vlakana ili divlje svinje gdje su

glatkomišićna vlakna oskudna u kavernožnim tijelima. U trinaestom tjednu nakon zaćeća, kavernožna tijela i spužvasto tijelo, kao i intrakavernožni septumi već su prisutni kao dobro individualizirane anatomske strukture (9). Što se tiće anatomije, penis se mođe podijeliti na dva dijela, korijen penisa koji je vezan za preponsku kost i mišiće dna male zdjelice i tijelo penisa, slobodni dio koji se nastavlja na korijen. Na tijelu razlikujemo gornju površinu, dorzum penisa i donju površinu, facijes uretralis ili ventrum penisa, s obzirom da je anatomski položaj penisa u erekciji (10). Korijen penisa obuhvaća početne dijelove kavernožnih tijela, koji započinju s obje strane preponske kosti kao krus penisa i sastaju se u jedno kao slovo Y. Svaki krus penisa okružen je vlaknima ishiokavernožnog mišića. Kako se spužvasto tijelo nalazi između dva kavernožna tijela u svojevrsnom žlijebu, na mjestu gdje se kavernožna tijela razdvajaju lateralno, spužvasto tijelo se nastavlja ravno i završava zadebljanjem bulbus penisa, koje je sraslo s mišićima dna male zdjelice, urogenitalnom dijafragmom, a prekriva ga bulbospongiozni (u starijoj literaturi bulbokavernožni) mišić. Kavernožno tijelo prekriva debela vezivna ovojnica, tunika albuginea, od koje medijano polazi distalno inkompletna pregrada septum penisa i nepotpuno odjeljuje kavernožna tijela. I spužvasto tijelo ima svoju tuniku albugineju, koja je relativno tanka. Sva tri erekcijska tijela obavija ćvrsta ovojnica, duboka fascija penisa (Buckova fascija) (11). Ona je zatim obavijena tankom subkutanom fascijom, površinskom fascijom penisa (tunika Dartos). Spužvasto tijelo završava strukturom zvanom glans penisa koja poput kape prekriva kavernožna tijela. Kaverne kavernožnih tijela opskrbljene su uzvojitim arterijama, helicinim arterijama. Krv iz kaverni otjeće subfascijalnim i epifascijalnim venama. Spužvasto tijelo također sadrži široke kaverne prekrivene endotelom, koje su zapravo prošireni dijelovi venskog sustava. U području tijela teku usporedno s mokraćnom cijevi, a u glansu su zavinute. Vezivni kostur i glatki mišići ovdje su slabije razvijeni, što dovodi do "mekanog" nabreknuća, tako da je kroz mokraćnu cijev moguć prolazak sjemena. Za opskrbu erekcijskih tijela iz pudendalne arterije dolaze tri grane: arterija dorzalis penis teće subfascijalno na hrptu muškog uda i opskrbljuje glans, prepucij i kožu uda, arterija profunda penis teće između kavernožnih tijela, opskrbljuje ih i daje ogranke, helicine arterije, koje su integralna komponenta procesa erekcije. Arterija bulbi penis teće prema korijenu i bulbusu penisa te dolazi do spužvastog tijela i mokraćne cijevi (7). Utjecaj simpatikusa u stanju mirovanja uzrokuje vazokonstrikciju helicinih arterija, što inhibira parasimpatička stimulacija te relaksacijom tih arterija dolazi do utoka krvi u kavernožne prostore, što je jedan od ćimbenika koji dovode do erekcije (11). Neki autori opisuju strukture nazvane Ebnerovi jastućići (njem. *Polster*) koji sadrže glatko mišićje, locirane na anastomozama između anastomoza i vaskularnih prostora. Oni uzrokuju šant krvi iz smjera kavernožnih tijela direktno u vene dok je penis flacidan. Također su prisutni i u venama koje odvođe krv iz erekcijskih tijela, što je dovelo do nagađanja da se venski jastućići povećaju kad se arteriolarni smanje, time potićući ukrućenje smanjenjem venskog odtoka (12). Međutim, njihov znaćaj u mehanizmu erekcije je kontroverzan (13).

Venska krv otječe preko neparnih duboke i površinske dorzalne vene penisa, koje se ulijevaju u venski splet, prostatički ili vezikalni pleksus (11). Postoje tri venska sustava - površinski, intermedijarni i duboki. Površinske vene nalaze se u tunici dartos na dorzolateralnoj površini penisa i združuju se na bazi tvoreći površinsku dorzalnu venu penisa, koja se obično drenira u vene safene magne putem vanjskih površinskih pudendalnih vena. Intermedijarni sustav sadrži duboku dorzalnu venu penisa i cirkumfleksne vene penisa, koje se nalaze unutar i ispod Buckove fascije. Emisarne vene potječu iz erekcijskih tkiva kavernoza tijela i teku kroz tuniku albugineju te se dreniraju u cirkumfleksne vene ili duboku venu penisa. Cirkumfleksne vene potječu iz spužvastog tijela, ventruma penisa, teku lateralno oko kavernoza tijela, prolaze ispod dorzalnih arterija i živaca i dreniraju se u duboku dorzalnu venu. Ona se pak nalazi u središnjem udubljenju između kavernoza tijela i nastaje od 5-8 vena koje izvire iz glansa i tvore retrokoralni pleksus. Prima krv iz emisarnih i cirkumfleksnih vena i prolazi ispod pubične simfize na nivou suspenzornog ligamenta, napušta tijelo penisa na krusu i drenira se u periprostatički pleksus. Duboka venska drenaža odvija se putem kruralnih i kavernoza vena. Kruralne vene izvire medijano u prostoru između krura. Kavernoza vene nastaju spajanjem emisarnih vena, te se spajaju tvoreći veliki venski kanal koji se drenira u unutrašnju pudendalnu venu. 3-4 male kavernoza vene teku lateralno između spužvastih tijela i krusa 2-3 centimetra te se zatim spajaju s unutrašnjim pudendalnim venama (14).

Glans penisa bogato je inerviran osjetnim vlaknima dorzalnog živca penisa, granom pudendalnog živca (11). Vegetativna vlakna koja dolaze do muškog uda preko spleta, nižeg hipogastričnog pleksusa, polaze iz slabinskog dijela simpatikusa (segmenti L1-L3) i križnog dijela parasimpatikusa (*nn. erigentes*) (segmenti S2-S4) (7).

U sklopu površinske anatomije, zanimljivo je napomenuti kako je sustavni pregledni članak iz BJU International iz 2015. godine ustvrdio da je u flacidnom stanju prosječna dužina penisa 9.16 centimetara, a opseg 9.31 cm, za vrijeme erekcije 13.12 centimetara (mjereno od korijena penisa pritisnuto uz pubičnu kost do vrha glansa i vanjskog meatusa uretre), a opseg u erekciji 11.66 centimetara (mjeren na bazi ili središnjem dijelu penisa) (15). Veličina penisa je genetski uvjetovana (2). Mnogi muškarci imaju ud normalne veličine, no smatraju da im je veličina ispod prosjeka, što je psihološko stanje zvano 'dismorfofobija penisa' (16) i dok postoje kirurški zahvati koji mogu produljiti penis, oni bi se trebali koristiti samo za opravdane indikacije kao što je kirurško liječenje mikropenisa, s obzirom da jedna od češćih operacija za tu svrhu, presijecanje suspenzornog ligamenta penisa, ima stopu zadovoljstva pacijenata od oko 30% (17), a te operacije same po sebi mogu biti ijtrogeni uzrok erekcijske disfunkcije (18).

## 5. Neuroanatomija erekcije

Najvažniji izvor osjetnih živčanih signala za početak muškog spolnog čina je glans penisa. Glans sadrži posebno osjetljive osjetne završne tvorbe koje u CNS šalju posebni modalitet osjeta zvan spolni

osjet. Opetovano trljanje u tijeku snošaja stimulira te završne tvorbe pa spolni signali prolaze kroz pudendalni živac i sakralni pleksus u sakralni dio kralješnične moždine te putem nje u neodređena područja mozga (19). Neki izvori smatraju da se moždani centri za erekciju nalaze u regiji *ansa lenticularis*, dok neki navode da su lezije u temporalnom režnju možda povezane s gubitkom erekcije, ali očuvanim spolnim nagonom (12). Također je moguće da impulsi u kralješničnu moždinu dolaze iz područja oko penisa, kao npr. skrotuma, analnog epitela i struktura međice, pa čak i unutarnjih struktura kao što su uretra, mjehur, prostata, sjemeni mjehurići, testisi i sjemenovod. Jedan od uzroka "spolnog nagona" je punjenje spolnih organa sekrecijama. Blaga infekcija i upala spolnih organa dakle može ponekad potaknuti spolnu želju, a neki "afrodizijaci", kao na primjer kantaridin, iritiraju mjehur i uretralnu sluznicu, inducirajući upalu i vaskularnu kongestiju (19). Smatra se da eferentni živčani podražaj dolazi putem parasimpatičkih vlakana spinalnih korijenova S2, S3 i S4, iako je uloga S2 dovedena u pitanje. S obzirom da navedeni korijenovi parasimpatički opskrbljuju mišić detruzor mokraćnog mjehura, rektum i kolon, živci tih sakralnih segmenata vrše kontrolu nad erekcijom, mokrenjem i defekacijom. Ozljeda spinalne moždine može narušiti jednu od ovih funkcija bez da utječe na druge, što navodi na zaključak da, iako su ti putevi anatomski slični, nisu identični. U mačaka je prikazano kako uklanjanje sakralne moždine eliminira refleksogenu erekciju. Međutim, psihogena erekcija javila se u tih životinja simpatičkim putevima u simpatičkom trunkusu koji komunicira s višim moždanim centrima - trljanje penisa nije dovelo do erekcije, no ženka u estrusu je dovela do erekcije sa snošajem. Slične observacije uočene su u pacijenta s ozljedom koja je dovela do presijecanja moždine u razini L1, gdje je čitava zdjeljučna regija denervirana i refleksogene erekcije nisu se mogle postići, no čovjek je imao erekcije povezane s erotičkom psihičkom stimulacijom. Studije u muškaraca sa ozljedama spinalne moždine pružile su uvid u neuroanatomiju spinalnih centara za erekciju. Transekcije moždine dosta iznad sakralnog nivoa obično su eliminirale psihogene erekcije, dok je bilateralno uništenje pudendalnog živca eliminiralo aferentni krak sakralnog refleksa i spriječilo refleksogene erekcije. S druge strane, četvrtina pacijenata s potpunom lezijom donjeg motoneurona sakralne moždine mogla je postići psihogene, ali ne refleksogene erekcije. Iz tih podataka očito je kako netaknuta eferentna vlakna iz torakolumbalne moždine u razini T12-L1 mogu posredovati psihogene erekcije u pacijenata s potpunim uništenjem sakralne moždine. Bilateralna simpatektomija ne pokazuje konzistentan učinak na erekcijsku funkciju (12).

## **6. Fiziologija erekcije**

Erekcija (od latinskog *erectio* - podizanje, uspravljanje; ukrućenje (1)) je neurovaskularni događaj koji se zbiva kada je dotok krvi u penis veći od otjecanja krvi iz penisa, posredovan psihosomatskom okolinom, posljedica kojeg je povećanje i ukrućenje penisa (20). Ona je posredovana spolnom stimulacijom, a stupanj erekcije je proporcionalan stupnju stimulacije, bilo fizičke bilo psihičke. Helicine arterije su obično kontrahirane, što je posredovano simpatikusom. One su također spiralnog

toka, što im daje rezervnu duljinu za izravnavanje u erekciji (2). Aktivacija parasimpatikusa iz sakralnog dijela kralješnične moždine (19) inhibira simpatikusom posredovanu konstrikciju, što dovodi do vazodilatacije i izravnavanja hijalinih arterija i ispunjavanja kavernoznih prostora krvlju (11), a ta ispunjenost tvori pritisak na jako rastezljivu tuniku albugineju koja komprimira drenažne vene i prevenira vrlo jaku proporcionalnost venskoj odvodnji (8). Za ta specifična parasimpatička vlakna, za razliku od većine drugih parasimpatičkih vlakana, vjeruje se da otpuštaju NO i/ili VIP uz acetilkolin. NO aktivira enzim gvanilat ciklazu, što uzrokuje povećano stvaranje cGMP-a (2,19). Ciklički GMP utječe na cGMP-ovisne protein kinaze, koje aktiviraju  $Ca^{2+}$ -aktivirane  $K^+$  kanale velike provodljivosti, time hiperpolarizirajući i relaksirajući vaskularne i glatkomišićne stanice (21), što makroskopski relaksira arterije penisa i trabekularne mreže glatkih mišićnih vlakana u erekcijskim tijelima. Kako se vaskularno glatko mišićje opušta, dolazi do vazodilatacije, utjecanje krvi u penis se povećava, što uzrokuje otpuštanje NO iz vaskularnih endotelnih stanica i daljnju vazodilataciju (19). Kaverne u kavernoznim tijelima mogu prihvaćati različite količine krvi; u ispražnjenom stanju su oblika pukotina, dok u erekciji mogu imati promjer od više milimetara. Prilikom erekcije arterijska krv brzo ulazi u njih pod tlakom, dok je vensko otjecanje djelomično okludirano. Osim toga se između kaverni kontrahiraju i glatki mišići. Ereksijska tijela su okružena jakim fibroznim ovojnica, što znači da visok tlak unutar sinusoida uzrokuje baloniranje erekcijskih tkiva do te mjere da penis postaje ukrućen i produljen, što je fenomen *erekcije* (7,19). Kontrakcije bulbokavernoznog i ishiokavernoznog mišića, koje inervira pudendalni živac, ometaju otjecanje krvi kroz vene što omogućava održavanje erekcije (11). Tijekom trajanja erekcije, helicine arterije postaju manje vidljive na color doppleru s obzirom da progresivna venska okluzija dovodi do redukcije i napokon prestanka dotoka krvi u penis. U farmakološki induciranoj erekciji u pacijenata bez erekcijske disfunkcije povećanjem tlaka u corpora cavernosa dolazi do progresivnog smanjenja u dijastoličkom toku, te do obrata dijastoličkog toka u punoj erekciji (22).

Noćna penilna tumescencija (nadalje NPT), još poznato pod nazivom jutarnja erekcija ili erekcija vezana uz san (23), naziv je za erekciju koja se događa tijekom spavanja ili odmah po buđenju. Obično se po 8 sati sna javi 3-5 takvih erekcija, tijekom REM faze sna, obično po noći (24–26). One se javljaju od intrauterinog života do starosti. Ukupno traju oko 100 minuta svaku noć (2). Nagađa se da je glavna funkcija tih erekcija da se omogući dovoljno povećanje kavernoznih tijela, što onda dovodi do povećane oksigenacije tkiva. To se pak događa kako bi se spriječila kavernoza fibroza, patohistološka osnova za kavernoza venookluzivnu disfunkciju, koja je vjerojatno najuobičajeniji uzrok organske erekcijske disfunkcije (23). Neurofiziološka osnova NPT-a još je sporna, ali jedno od mogućih objašnjenja je da je REM faza sna povezana s 'gašenjem' noradrenergičkih stanica u *locusu coeruleusu*, koje su svojim spinalnim projekcijama vjerojatno povezane s inhibitornim tonusom u penisu. Time inhibicija inhibitornog tonusa tijekom REM faze omogućuje onome što se naziva 'ekscitatorni tonus' da se izražava u obliku erekcije. NPT je jasno oslabljen u muškaraca s

hipogonadizmom i vraća se u normalu s nadomjesnom terapijom testosterona. *Locus coeruleus* ima testostéronske receptore i ovaj pretpostavljeni 'ekscitatorni tonus' može se smatrati kao ovisan o testosteronu (25). NPT su erekcije vezane uz san povezane s otpuštanjem NO unutar kavernožnih živaca. Androgeni hormoni reguliraju ovaj mehanizam, dok se u kontrastu s tim može istaknuti da erekcijski odgovor na taktilne ili vizualne erotske podražaje u budnom stanju predominantno uključuje sustav neovisan o androgenima, iako bi mogao, barem u nekom stupnju, također uključivati mehanizme osjetljive na androgene (23).

Testosteron utječe na više načina na erekciju - putem CNS-a, postganglijskih simpatičkih neurona u penisu i trabekularnih arterija te djeluje na signalne puteve u hipotalamusu i amigdali, što je bitno s obzirom da središnji živčani sustav modulira spolnu želju i libido. Periferno testosteron povećava gustoću neadrenergičkih nekolinergičkih neurona, što dovodi do povećane relaksacije corpusa cavernosuma. Unutar endotelnih stanica trabekularnih arterija, testosteron povećava aktivnost NO sintaze što dovodi do povećane razine NO i relaksacije glatkog mišićja. Smanjene razine testosterona utječu na subtunikalnu arhitekturu, smanjuju glatko mišićje apoptozom i povećavaju odlaganje adipocita u kavernožnim tijelima. Obje te promjene dovode do smanjene venske okluzije, što povećava sklonost razvoja penilne venske insuficijencije (27).

Neki autori tvrde kako sprečavanje venskog odtoka nije nužno za erekciju u ljudi i vjerojatno se ne događa te da ishiokavernožni i bulbokavernožni mišići ne igraju ključnu ulogu u erekciji (12).

## 7. Povijest erekcijske disfunkcije

Erekcijaska disfunkcija opisana je od početka pisane povijesti sa zapisima nađenim u egipatskim grobnicama, na slikama na starogrčkim vazama, i u starom zavjetu. Najstariji kineski tekst *Huángdì Nèijīng* (kin. kanon interne medicine žutog cara) je kompendij tradicionalne kineske medicine u vrijeme Žutog Cara (*Huang-Ti/Huangdi*) od 2697.-2595. godine pr. Kr., u kojem se kao lijek za erekcijsku disfunkciju navodi napitak s 22 sastojka koje je sâm car popio i 'uzjahao 1200 žena i postigao besmrtnost'. U drevnom Egiptu smatralo se da postoje dva tipa ED-a: prirodni uzrok gdje muškarac nije sposoban izvesti spolni čin te nadnaravni element poput zlih uroka i čarolija. Ebersov papirus, medicinski dokument iz 1600. godine pr. Kr. navodi 811 recepata za raznorazne tegobe, uključujući ED. Jedan od topičkih pripravaka sastojao se od srca mladunčadi krokodila pomiješanih s uljem od drveta do prikladne konzistencije, i taj bi se pripravak namazao na penis kako bi se vratila potencija (28). Objašnjenje za srca mladunčadi krokodila možda leži u mitologiji, gdje je egipatski bog Sobek s glavom krokodila bio bog plodnosti i viriliteta (29). Drugi pripravak se sastojao od peroralne kombinacije od 37 sastojaka. U Suśrutinoj Samhiti, iliti Suśrutinom zborniku, drevnom tekstu o medicini i kirurgiji na sanskrtu, oko 8. stoljeća pr. Kr. u Indiji pokušalo se opisati uzroke ED-a, a preložena su najmanje četiri, tj. voljna, kongenitalna, *praecox* i uzrokovana bolestima genitalnih organa. Također su vjerovali da može biti psihički posredovana, od snošaja s "neprijatnom" ženom.

Predloženi su raznorazni pripravci poput sezama u prahu, crnog gram graha, riže, soka šećerne trske, i tako dalje. Al-Kindhijev *Aqrābādhīn*, drevna arapska farmakopeja iz 9.-7. st. pr. Kr. kaže da bi se ulje jasmina i asafetida trebalo pomiješati i pustiti da stoji par dana te nanijeti na ud u vrijeme snošaja.

Dovoljno je reći da je u brojnim kulturama kroz povijest erekcijska disfunkcija smatrana prokletstvom od strane bogova. Hipokrat je u svojim djelima posvetio značajnu količinu vremena erekcijskoj disfunkciji, te je spominjući narod Sarmata iz Skitije zaključio kako zbog čestog jahanja imaju erekcijsku disfunkciju (28).

Kastracija se kroz povijest pojavljivala u mnogim kulturama, no ideja da kastracija osigurava erekcijsku disfunkciju je daleko od istine. U rimskim haremima eunusi su često spavali sa ženama uz očuvane spolne funkcije. Kastrati, zborni pjevači kastrirani kako bi im se očuvao visok glas, su često bili seksualno aktivni (30). Postoje zapisi o metodama liječenja erekcijske disfunkcije iz 8. stoljeća, gdje su muškarci u Antičkom Rimu i Grčkoj nosili talismane genitalija pijetlova i jaraca, vjerujući da će djelovati kao afrodizijaci i poticati seksualnu funkciju (31,32). Tijekom srednjeg vijeka i mnogo godina kasnije smatralo se da vještice uzrokuju ED. U *Malleusu Maleficarumu* piše kako vještice mogu uzrokovati ED ili potpuni nestanak penisa i nalaže da žrtva pokuša uvjeriti vješticu da obnovi funkciju penisa te ako to ne upali da se koristi nasilje, specifično – davljenje vještice dok ne izliječi ED (28). U 13. stoljeću svećenik Albert Veliki predložio je metodu liječenja konzumiranjem pečenog vučjeg penisa (31), a Rimljani su također konzumirali genitalije životinja s visokim libidom, poput zečeva, i pili sjeme sokola i orlova (32).

U Francuskoj u kasnom 16. i 17. stoljeću ED se smatrao zločinom, te je bio pravovaljani razlog za raskid braka. Ako bi žena dobila sudski spor, muškarac bi bio novčano kažnjen i bilo bi mu zabranjeno ponovno se ženiti te bi također bio primoran vratiti miraz, a da bi muškarac dobio spor, morao je dokazati pred grupom doktora i pravnika da je sposoban postići i održati erekciju. Stvari su postale još nevjerovatnije sa stajališta današnje pravne i medicinske prakse 1550. godine, kada je ugledni medicinski stručnjak rekao da sama erekcija nije dovoljan dokaz potencije, tako da su optuženici nakon toga morali dokazati, pred grupom stručnjaka, da mogu izvesti čin sa svojom ženom i ejakulirati. Praksa je ukinuta 1677. godine kad je javni tužitelj procijenio da je opscena i vrijedna prijezira (33).

Dok razvod braka nije bio moguć bez dopuštenja pape, crkveni dužnosnici postali su otvoreni crkvenom poništenju braka, ako neki od članova bračnog para ne bi mogao izvesti svoju "svetu bračnu dužnost". Tako se definiralo nekoliko kategorija, od kojih su pod ED spadali "trajni i nepopravljivi problem" otkriven na prvu bračnu noć, i to je bio dovoljan razlog za poništenje braka, dok je ED uzrokovan oštećenjem muških genitalija nakon sklapanja braka, npr. zbog nesreće pri jahanju konja ili trajni ED zbog bolesti također bio razlog za poništenje braka, osim ako je par ranije imao djece (34).

U kasnom 17. stoljeću, dr. William Hammond je predložio korištenje galvanizma u liječenju erekcijske disfunkcije. To je uključivalo postavljanje elektroda na kralješnicu, perineum, testise i penis i primjenu električne struje. Hammond je osobno priznao da je ovaj proces bio poprilično neugodno iskustvo (31). Slične metode su istraživane u 21. stoljeću, uključujući perkutanu perinealnu elektrostimulaciju za neurogeni ED, no učinkovitost i praktičnost ove tehnike nisu sasvim utvrđene (32).

U 18. stoljeću postojale su glasine da francuski kralj Luj XVI. boluje od erekcijske disfunkcije od svoje petnaeste godine. Krajem 18. stoljeća, smatralo se da je ED posljedica masturbacije i svojevremennog gubitka sjemena zvanog "spermatorreja", što je dovelo do seksualne disfunkcije, no neki liječnici su bili skeptični. U 19. stoljeću se otkrila uloga testosterona u erekcijskoj funkciji, pa si je francuski neurolog dr. Charles Edouard Brown-Séquard (po kojem je nazvan Brown-Séquardov sindrom) počeo davati injekcije ekstrakta iz testisa pasa i zamoraca. To je dovelo do toga da je francuski kirurg ruskog podrijetla dr. Serge Voronoff izveo presađivanje testisa sa čovjekolikih majmuna na ljude. Iako su one bile neuspješne po pitanju povećanja razine testosterona, one su bile korak prema umjetnoj sintezi testosterona iz kolesterola, što je uspjelo Adolfu Butenandtu 1935. godine, koji je za to dobio Nobelovu nagradu iz kemije zajedno s Lavoslavom Ružičkom 1939. godine.

Još jedna moguća metoda liječenja je vakumski uređaj za erekciju, kojeg je prvi razvio Vincent Marie Mondat početkom 19. stoljeća i koji se još uvijek naširoko koristi 200 godina kasnije. Pumpa djeluje stvaranjem negativnog tlaka na penis za povećanje dotoka krvi u erekcijska tijela što rezultira erekcijom (32).

Od kirurških rješenja kroz povijest, 1902. godine Joe Wooten iz Texasa predložio je ligaciju dorzalne vene penisa kao način liječenja ED-a. 1908. godine, prof. Frank Lydston je predložio ligaciju svih vena, i površinske i duboke dorzalne vene, a nakon što je izveo više od 100 ligacija dorzalnih vena stopa pacijenata izliječenih od erekcijske disfunkcije je bila 53%. To su bili začeci shvaćanja uloge krvožilnog sustava u procesu erekcije (28). 1936. godine ruski kirurg prof. Nikolaj Borgoraz oblikovao je prvi implantat za penis koristeći hrskavicu rebra u valjkastom kožnom presadku, no došlo je do resorpcije materijala kroz par mjeseci (28,32). Tu ideju je modificirao ruski kirurg prof. Anatolij Frumkin, koji je sličnom metodom rekonstruirao genitalije ratnih žrtava koji su pretrpjeli amputaciju. Međutim, ponovno je došlo do resorpcije materijala, koju su u ranim 1950ima doktori Willard Goodwin i William Scott pokušali spriječiti ugrađivanjem akrilnih šipki, no te su proteze imale visoku stopu infekcija i erozije. U 1960ima se s ciljem smanjenja stope infekcija i reapsorpcije prešlo na silikonsku gumu. 1980. godine je uvedena tzv. Jonas proteza, prva proteza koja se može savijati i zadržati položaj i slični današnjim protezama. Sastojala se od para silikonskih šipki sa ugrađenom



jezgrom od srebrne žice, što je omogućilo muškarcima da svojevrijem saviju penis prilikom mokrenja te ga izravnavaju kada žele erekciju. U međuvremenu su razvijene i hidraulične penilne proteze (32).

1980. godine, francuski vaskularni kirurg Ronald Virag slučajno je ubrizgao papaverin i uzrokovao erekciju svom pacijentu, dok je fiziolog Giles Brindley opisao erekciju nakon ubrizgavanja fentolamina u penis, što je i demonstrirao na samom sebi pred zapanjenom publikom na konferenciji Američkog urološkog udruženja (AUA) u Las Vegasu 1983. godine. Alprostadil, sintetski prostaglandin E-1, na tržište je došao 1995. godine (28). 1993. godine je počelo ispitivanje sildenafilu za liječenje hipertenzije i slučajno se otkrilo da djeluje na erekciju (2), a 1998. godine Pfizer je predstavio FDA-odobreni peroralni oblik sildenafilu (Viagra), koji je i dan danas prva linija terapije za ED i o kojem će kasnije biti više rečeno (32).

## 8. Epidemiologija ED-a

Problem s epidemiološkim istraživanjima erekcijske disfunkcije bio je nedostatak jasne i zajedničke definicije toga stanja. Kako bi se pokušalo klasificirati ED, razvijene su dvije skale simptoma na bazi upitnika, kraći indeks spolne funkcije (*Sexual Function Index, SFI*), koji kroz devet pitanja pokriva spolni nagon, erekciju, ejakulaciju, percepciju problema u svakom od tih područja i prosječno zadovoljstvo te međunarodni indeks erekcijske disfunkcije (*International Index of Erectile Dysfunction, IIEF*), koji pokriva slična područja kroz 15 pitanja. U studiji *Massachusetts Male Aging Study*, presječnoj studiji na nasumičnom uzorku od 1209 muškaraca u dobi od 40 do 70 godina (30), 52% ispitanika prijavilo je određeni stupanj ED-a. U tom dobnom rasponu, prevalencija blagog ED-a je bila konstantna (17%), no starenjem se broj ispitanika sa umjerenim ED-om udvostručio (sa 17 na 34%), a broj ispitanika s potpunim ED-om utrostručio (s 5 na 15%) (24). Sistemski pregled literature od 23 studije pokazao je kako prevalencija erekcijske disfunkcije raste s dobi, te pokazuje raspon između 2% u muškaraca mlađih od 40 godina do 86% u muškaraca starijih od 80 godina, no problem s točnim brojčanim podacima se javlja u različitoj metodologiji raznih studija, popunjavanjem upitnika i različitim definicijama erekcijske disfunkcije (35). ED se javlja u 50% muškaraca s BHP i 33% muškaraca s kroničnim prostatitisom. Važni prediktori erekcijske disfunkcije su hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus i kardiovaskularne bolesti, tako da je važno naglasiti da iako mnogi smatraju da je ED neizbježna posljedica starenja, zapravo je istina da se ED javlja kao posljedica drugih bolesti, a s obzirom da se starenjem povećava učestalost drugih bolesti, tako raste i učestalost ED-a (2). Smatra se da pušenje također povećava rizik nastanka ED-je, ovisno o pušačkom stažu. Također postoji veća prevalencija ED-a u muškaraca koji su podvrgnuti zračenju ili operacijskim zahvatima za malignitete prostate ili zdjeličnog područja (24,30). Neki autori povezuju i psorijazu s erekcijskom disfunkcijom (36). Poremećaj erekcije također se javlja u 88% muškaraca s apnejom u snu, 56% pušača i 50% muškaraca koji su pretrpjeli traumu ili operativni zahvat na zdjelici (2). Erekcijaska disfunkcija psihološki korelira sa smanjenim samopouzdanjem, depresijom, anksioznim

poremećajima i nezadovoljstvom u vezi (24) te je, kao i rak, dijagnoza koja se javlja češće s produljenjem očekivanog životnog vijeka i, iako nije smrtonosna, uvelike pridonosi smanjenoj kvaliteti života mnogih muškaraca.

## **9. Etiologija i patofiziologija ED-a**

Ereksijska disfunkcija se najčešće dijeli na organsku, psihogenu i ereksijsku disfunkciju miješane etiologije, s tim da većina autora smatra da se ED miješane etiologije najčešće pojavljuje (24), a organski uzroci češći su od psihogenih (2).

### **9.1. Psihološki poremećaji**

Mnoga psihološka stanja poput treme, problema u vezi, nedostatka spolnog uzbuđenja, depresija i shizofrenija mogu uzrokovati ili pogoršati ED. Mogući mehanizmi utjecaja tih stanja na erekciju uključuju neravnotežu neurotransmitera u CNS-u, pretjeranu inhibiciju kralješničkog središta za erekciju od strane mozga, neadekvatno otpuštanje NO i pretjeranu aktivnost simpatikusa (37). Klinički podtipovi psihogenog ED-a uključuju generaliziranu i situacijsku te osim toga cjeloživotnu (primarnu) i stečenu (sekundarnu, uključujući uzrokovanu zlorabom lijekova ili droga te teškom psihijatrijskom bolesti). U anamnezi na psihogeni ED može ukazivati iznenadni nastup, selektivna disfunkcija (npr. čvrste erekcije s jednom partnericom, a loše erekcije s drugom ili normalne erekcije prilikom masturbacije i maštanja, ali ne i tijekom snošaja) i normalni nastup NPT-a uz abnormalni uzorak u budnom stanju. Često je povezana s anksioznošću, krivnjom, strahom, emocionalnim stresom, religioznom inhibicijom ili inhibicijom od strane roditelja (24). Psihogeni ED također djeluje po principu pozitivne povratne sprege - svaki neuspjeh povećava razine anksioznosti i često dovodi do neprekidnog neuspjeha postizanja erekcije. To je najčešći uzrok intermitentne ereksijske disfunkcije u mladih muškaraca, iako se od srednje životne dobi nadalje javlja u podlozi organske disfunkcije (30).

### **9.2. Neurogeni poremećaji**

Procjenjuje se kako je 20% svih slučajeva ED-a neurogenog podrijetla, periferne (kavernozni i pudendalni živci) ili centralne etiologije. U muškaraca sa ozljedom kralješnične moždine, stupanj gubitka ereksijske funkcije ovisi o lokalizaciji, vrsti i obujmu ozljede (24). Potpuni ED neurološkog podrijetla nastaje u slučaju oštećenja i sakralnih i torakolumbalnih centara za erekciju (12). Moždana patologija koja može potencirati razvoj ED-a uključuje demencije, Parkinsonovu bolest, CVI, tumore, traumu i Shy-Dragerov sindrom (38). Periferna patologija obuhvaća ozljede živaca u podlozi dijabetesa, kroničnog alkoholizma ili raznih hipovitaminoza. Neposredna ozljeda kavernoznih ili pudendalnih živaca uzrokovana traumom, radikalnim operacijama zbog maligniteta zdjelice ili zračenja zdjelice također može uzrokovati ED. Čak i sa operacijama prostate ili rektuma poštednim prema živčanom tkivu, povratak ereksijske funkcije može trajati 2 godine ili duže (24). Postoje uređaji dizajnirani da kirurzima pomognu u utvrđivanju lokacije kavernoznih živaca tijekom operacije,

stimulirajući živce i mjereći ukrućenje penisa, no zbog nedostatka specifičnosti i nekonzistentnog odgovora na stimulaciju klinička korist ovih uređaja je ograničena (39).

### **9.3. Hormonalni poremećaji**

Nedavni podaci pokazuju kako učestalost hipogonadizma raste s dobi. Hipogonadizam može biti u podlozi tumora hipotalamusa ili hipofize, terapije estrogenima ili antiandrogenima te orhidektomije i kao takav može smanjiti spolnu želju i noćne erekcije, no one su obično do neke mjere održane. Hiperprolaktinemija, Cushingov sindrom i Addisonova bolest mogu dovesti do smanjenog libida i ED-a (24). Hipertireoza je povezana sa smanjenim libidom, vjerojatno zbog povećanih razina estrogena, dok u hipotireozu može doći do ED-a zbog smanjenog lučenja testosterona i povišenog prolaktina (40). Jednostavno vraćanje nivoa cirkulirajućih androgenih hormona na normalu često neće dovesti do povratka spolne funkcije (30).

### **9.4. Arterijski poremećaji**

Iako arteriogeni ED može biti kongenitalan ili posttraumatski, češće je dio generalizirane sustavne arterijske bolesti. Ateroskleroza ili traumatska arterijska okluzivna bolest hipogastrično (ilijačno)-pudendo-kavernoznog arterijskog stabla može smanjiti protok u sinusoidalne prostore i perfuzijski tlak te time smanjiti rigidnost ili produžiti vrijeme potrebno za razvoj maksimalne erekcije. Neki pacijenti sa teškom bolesti arterija mogu zadržati erekcijsku funkciju dokle god je arterijski dovod krvi veći od venskog odvoda, a s druge strane neki pacijenti sa minimalnom arteriosklerozom mogu razviti parcijalni ili potpuni ED zbog velikog venskog odvoda, disfunkcije kavernoznog glatkog mišićja ili neadekvatnog otpuštanja neurotransmitera (24,41).

Vaskularna bolest, koja se može javiti u podlozi hipertenzije, dijabetesa i ateroskleroze, smanjuje sposobnost vazodilatacije, djelomično i zbog smanjenog otpuštanja NO (19). Visoka prevalencija erekcijske disfunkcije zabilježena je u muškaraca sa bolestima koronarnog, cerebralnog i perifernog krvotoka (42,43). U muškaraca sa koronarnom bolesti, pojava erekcijske disfunkcije se u 93% javila prije koronarne bolesti, sa srednjim vremenskim intervalom od 24 (12-36) mjeseca (44). Pojava erekcijske disfunkcije u mlađih muškaraca je povezana sa značajnim povećanjem rizika budućih srčanih smetnji, dok u starijih muškaraca ED nije od pretjerane prognostičke važnosti u tom pogledu (45). Zajednički rizični faktori uključuju hipertenziju, hiperlipidemiju, diabetes mellitus i metabolički sindrom, a biciklizam je također vjerojatni rizični faktor za vaskulogenu i neurogenu erekcijsku disfunkciju (46). Pušenje može uzrokovati vazokonstrukciju i venogenu erekcijsku disfunkciju jer uzrokuje kontrakciju kavernoznog glatkog mišićja i prosječno udvostručuje stopu ED-a u koronarnim bolestima, hipertenziji i aterosklerozi (47). Alkohol u manjim količinama poboljšava erekciju i pojačava libido zbog vazodilatacijskog učinka i supresije anksioznosti. Međutim, veće količine mogu uzrokovati sedaciju, smanjen libido i privremenu erekcijsku disfunkciju. Kronični alkoholizam može uzrokovati hipogonadizam i polineuropatiju, što može utjecati na živce koji inerviraju penis. Ukratko,

životni stil s premalo fizičke aktivnosti, pušenjem i konzumiranjem alkohola može pridonijeti ED-u (48). Arterijska bolest se nadalje klasificira kao ekstrapenilna, koja se u nekih pacijenata može kirurški liječiti, i obuhvaća bolesti unutarnje pudendalne arterije, unutarnjih i zajedničkih ilijačnih arterija, aorte, „pelvic steal“ sindrom i traumatu zdjelice; te intrapenilna, u podlozi starenja, arterioskleroze ili dijabetesa mellitusa i ona ne pokazuje dobre rezultate nakon kirurškog liječenja (24).

### **9.5. Kavernozni poremećaji**

Kavernozna venookluzivna disfunkcija (KVOD) može biti rezultat brojnih patofizioloških procesa, koji uključuju degenerativne promjene, traumatsku ozljedu, fibroelastične promjene i disrupciju endotela. Degenerativne promjene, poput Peyronijeve bolesti, starenja i dijabetesa, te traumatske ozljede tunike albugineje (fraktura penisa) mogu otežati kompresiju subtuničnih i emisarnih vena. Fibroelastične promjene trabekula, kavernoznog glatkog mišićja i endotela mogu rezultirati penilnom venskom insuficijencijom. Muškarci s dijabetesom i aterosklerozom imaju povećan rizik od glatkomišićne atrofije, fibroze i disrupcije endotela (24). Neki autori tvrde da u muškaraca bez simptoma koronarne bolesti, prisutnost KVOD-a ima najveću šansu predviđanja abnormalne stresne ehokardiografije (49). Ovisno o uzroku, KVOD se dijelu u pet tipova: u tipu 1, velike vene izlaze iz kavernoznih tijela (etiologija je vjerojatno kongenitalna); u tipu 2, venski kanali su povećani kao rezultat distorzije tunike albugineje (zbog Peyronijeve bolesti ili slabljenja uzrokovanog starenjem); u tipu 3 kavernožno glatko mišićje se ne može relaksirati zbog fibroze i degeneracije; u tipu 4 postoji nedovoljno otpuštanje neurotransmitera (disfunkcija endotela) (50) i u tipu 5 postoji abnormalna komunikacija između kavernoznog i spužvastog tijela ili glansa (kongenitalna, traumatska ili ijtrogena zbog šant zahvata za liječenje priapizma) (41).

### **9.6. Lijekovima-inducirana erekcijska disfunkcija**

Postoje izvješća o tome kako mnogi lijekovi uzrokuju ED, ali je mehanizam nastanka često nepoznat te nema dovoljno studija o njihovom utjecaju. Općenito, lijekovi koji utječu na središnjju neuroendokrinu (serotonergički, noradrenergički i dopaminergički putevi na koje mogu utjecati antipsihotici, antidepresivi i centralno-djelujući antihipertenzivi (51)) ili lokalnu neurovaskularnu kontrolu glatkog mišićja penisa imaju potencijal da uzrokuju erekcijsku disfunkciju. Oko 50% pacijenata na selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI), jednoj od najčešće propisivanih skupina antidepresiva, imaju promjene u erekcijskoj funkciji. Pod lijekove koji mogu uzrokovati ED spadaju beta blokatori, tijazidski diuretici, opijati, antiretrovirusni lijekovi i antagonisti histaminskog H<sub>2</sub>-receptora (cimetidin). Spironolakton može smanjiti libido. Finasterid, inhibitor 5- $\alpha$ -reduktaze, koji se koristi za liječenje BHP-a, je antiandrogen s najmanjim utjecajem na cirkulirajući testosteron i spolnu funkciju. Estrogeni i antiandrogeni poput ketokonazola i LHRH agonista mogu umanjiti spolnu funkciju, a medicinska kastracija LHRH agonistima koja dovodi do praktički potpunog uskraćivanja androgena uzrokuje značajni gubitak spolne želje, koji je obično praćen ED-om (24).

## 9.7. Sistemske bolesti

Spolne funkcije se starenjem progresivno smanjuju. Longitudinalne studije pokazuju nelinearan pad spolnih funkcija starenjem, s većim padom u starijih skupina. Organski uzroci ED-a postaju značajniji u starijoj životnoj dobi. ED se tri puta češće javlja u pacijenata s dijabetesom nego u općoj populaciji i može biti prvi simptom dijabetesa ili predvidjeti kasnije neurološke posljedice. U sklopu dijabetesa mogu se javiti oštećenja malih krvnih žila, kavernoznih živčanih završetaka, glatkog mišićja i endotelnih stanica, a neurovaskularne posljedice kroničnog dijabetesa uzrokuju smanjeni odgovor na oralnu terapiju PDE-5 inhibitorima (24). Pretilost, komponenta metaboličkog sindroma, je povezana s disfunkcijom endotela, deficijencijom androgenih hormona i erekcijskom disfunkcijom (52). Neki autori također smatraju promjenu nivoa proteina u korpusu kavernoza kao uzrok ED-a (53). Pacijenti s teškim plućnim bolestima mogu imati ED zbog straha pogoršavanja dispneje tijekom snošaja, a pacijenti s anginom pectoris, prethodnim infarktom miokarda ili kroničnim srčanim zatajenjem mogu imati ED zbog anksioznosti, depresije ili konkomitantne insuficijencije arterija penisa, koja se učestalo javlja u ovih pacijenata. Kronično bubrežno zatajenje povezano je sa smanjenom erekcijskom funkcijom, poremećenim libidom i neplodnošću te je u mnogih takvih pacijenata s erekcijskom disfunkcijom otkrivena okluzija kavernoznih arterija i venookluzivna disfunkcija. Podležeci mehanizam je najvjerojatnije uzrokovan s više čimbenika, koji mogu uključivati niske koncentracije serumskog testosterona, dijabetes, vaskularnu insuficijenciju, uzimanje više lijekova, autonomnu i somatsku neuropatiju i psihološki stres. Ostale sistemske bolesti poput ciroze i kahektična stanja mogu uzrokovati ED zbog gubitka libida ili neurovaskularne disfunkcije (24).

## 10. Dijagnostika ED-a

Za dijagnozu erekcijske disfunkcije bitna je detaljna medicinska, seksualna i psihosocijalna anamneza, a od pomoći može biti i razgovor s partnerom. Cilj anamneze je razlučiti organske i psihogene uzroke, procijeniti potencijalna podležeca medicinska stanja i procijeniti ulogu lijekova, bilo uzročnu ili terapijsku. Kirurška anamneza također može biti korisna (24). Bitno je ispitati i životne navike koje mogu biti rizični faktori poput pušenja i konzumacije alkohola (2).

Na svakom pacijentu nužno je obaviti fizikalni pregled, procijeniti funkciju urogenitalnog, endokrinog, neurološkog i krvožilnog sustava te u potpunosti pregledati genitalnu regiju i obaviti digitorektalni pregled. Pregled može dovesti do dijagnoze Peyronijeve bolesti, BHP-a, malignih promjena ili hipogonadizma u vidu smanjene veličine testisa i promijenjenih sekundarnih spolnih obilježja. Preporuča se napraviti lipidogram i izmjeriti jutarnji testosteron. Također je korisno obaviti testove koji mogu ukazivati na oštećenu toleranciju glukoze ili dijabetes, kao što su GUP natašte i HbA<sub>1c</sub>. U dijabetičara je potrebno izmjeriti razinu hormona kao što su prolaktin, FSH i LH, u slučaju da su otkrivene niske razine testosterona ili postoji klinička sumnja na poremećaj navedenih hormona.

Testovi poput mjerenja PSA, TSH, KKS, koagulograma i kreatinina se mogu obaviti ovisno o pacijentovim tegobama i rizičnim faktorima (2,24).

Često korišteni upitnici su već navedeni Internacionalni indeks erekcijske funkcije (IIEF) (2) s 15 pitanja ili skraćena verzija od 5 pitanja (IIEF-5). Funkcije koje navedeni upitnik mjeri obuhvaćaju erekcijsku funkciju, funkciju orgazma, spolnu želju, zadovoljstvo snošajem i prosječno zadovoljstvo. Korist tih upitnika se očituje u tome da se mogu koristiti za ustanovljavanje težine tegoba i procjenu uspješnosti terapije kroz vrijeme. ED se prema IIEF-5 klasificira u 5 kategorija: tešku (5-7), umjerenu (8-11), blagu do umjerenu (12-16), blagu (17-21) i bez ED-a (22-25) (24).

Manji broj pacijenata nužno je uputiti drugim specijalistima na testiranje ili procjenu, što uključuje pacijente kod kojih je došlo do neuspjeha u liječenju, koji imaju složene gonadalne ili druge endokrine poremećaje, neurološke deficite koji ukazuju da patologiju mozga ili kralješnične moždine, duboke psihološke ili psihijatrijske probleme ili kardiovaskularne bolesti. Pacijenti s visokim kardiovaskularnim rizikom trebali bi izbjegavati spolnu aktivnost dok specijalist kardiolog ne procijeni da je sigurno da su spolno aktivni. Za pacijente sa složenijim problemima postoji niz vaskularnih i neuroloških dijagnostičkih metoda. Najčešći vaskularni testovi koji se koriste su obojeni doppler ultrazvuk, intrakavernozna injekcija, infuzijska kavernozaografija te selektivna angiografija penisa (24).

U prvom redu obavlja se obojeni doppler ultrazvuk (2) i to je najčešća metoda vaskularne procjene erekcijske disfunkcije te se koristi kad je indicirano precizno vaskularno dijagnostičko testiranje. Normalni arterijski odgovor je vršna brzina protoka mjerena na bazi penisa od  $>30$  cm/s, oštri uzlaz valne krivulje i izostanak (24) ili obrat (22) dijastoličkog protoka nakon spolne stimulacije. UZV se također može koristiti za dijagnostiku abnormalnosti penisa poput plakova u Peyronijevoj bolesti, kalcifikacija, zadebljanih stijenci krvnih žila i intrakavernozne fibroze. Ako je prisutan visok sistolički protok ( $>30$  cm/s vršna sistolička brzina, PSV) i perzistentna brzina protoka na kraju dijastole veća od 5 cm/s praćena brzim gubitkom erekcije nakon stimulacije, smatra se da pacijent ima venogenu erekcijsku disfunkciju (24).

Često izvođena metoda je kombinirana intrakavernozna injekcija i stimulacija, koja se izvodi injekcijom 10  $\mu$ g alprostadila (prostaglandina E1) ili 0,3 mL smjese papaverina i fentolamina u kavernoza tijela (24), koji šire krvne žile penisa i povećavaju protok krvi u penisu (2). Zatim se provodi vizualna ili manualna stimulacija te procjenjuje nastala erekcija (24). Čvrsta erekcija u trajanju 5-10 minuta koja traje oko 1 sat ukazuje na urednu erekcijsku funkciju te da je uzrok ED-a psihogeni, no u slučaju da je uzrok ED-a bolest arterija, odgovor na injekciju bit će usporen i trajati 20-30 minuta ili duže. Ako je u pitanju oštećenje vena, erekcija normalno nastaje, ali i brzo nestaje (2), unutar 10 minuta (24).

Kavernozografija je pretraga u kojoj se procjenjuje venska drenaža iz penisa korištenjem kontrasta i rendgena (2).

Neurološko testiranje rijetko dovodi do značajnijih promjena u terapiji. Preporučuje se u vještačenjima u sudskoj medicini u slučajevima traume ili kirurških komplikacija ili se može koristiti kako bi se otkrio reverzibilni neurološki deficit poput neuropatije dorzalnog živca uzrokovane bicikliranjem, procijenio stupanj neurološkog deficita uzrokovanog dijabetesom ili zdjeličnom ozljedom ili utvrdilo je li potrebno uputiti pacijenta neurologu (npr. u slučaju obrade za mogući tumor kralješnične moždine). Funkcija somatskih živaca procjenjuje se testovima brzine provođenja i evociranim potencijalima i imaju dobru reproducibilnost i validnost. Testovi autonomne funkcije su manje pouzdani jer simultano mjere više stvari – receptore, mala živčana vlakna i ciljne organe. Složene interakcije između središnjeg i perifernog simpatikusa i parasimpatikusa otežavaju testiranje autonomne funkcije te trenutno dostupni testovi nisu dobro standardizirani i nedostaje im reproducibilnost. Od neuroloških testova, koriste se bioteziometrija, latencija bulbokavernoznog refleksa, toplinsko osjetno ispitivanje penisa i test noćne tumescencije penisa (24).

Monitoring NPT-a je procedura koja se može koristiti u evaluaciji erekcijske disfunkcije. Za to se koristi instrument zvan *Rigiscan*, koji se stavlja oko penisa kako bi se mjerila erekcija (2). Vršena s prikladnim tehnikama mjerenja i znanjem uvjeta snimanja te kombinirana s potpunom i preciznom seksualnom anamnezom, NPT monitoring najučinkovitija je neinvazivna metoda određivanja je li podležeci uzrok ED-a organski ili psihogeni (54). Ukoliko je prisutno 3 ili više urednih noćnih erekcija, a pacijent ima ED, krvne žile i živci za erekciju su očuvani i uzrok je psihogen, a ukoliko su noćne erekcije odsutne, uzrok je organski (2). Međutim, postoji i kombinirana psihogeno-organska disfunkcija i to je najčešći tip erekcijske disfunkcije. Ako medicinska i seksualna anamneza ukazuju da kombinaciju organskog i psihogenog ED-a, pacijente se treba dijagnosticirati kao da imaju miješani organski/psihogeni ED i uspješno liječenje mora se usmjeriti na obje komponente. Iako psihološka konzultacija nije indicirana za većinu pacijenata, vrlo je korisna za procjenu i liječenje muškaraca s dubokim psihološkim problemima (24).

## **11. Suvremene mogućnosti liječenja ED-a**

Kao važan korak u liječenju erekcijske disfunkcije ne smije se previdjeti promjena životnih navika, prehrane, bavljenje fizičkom aktivnošću te prestanak pušenja. Pretilost i pušenje su identificirani kao rizični čimbenici za ED, dok se povećanjem fizičke aktivnosti smanjuje razvoj ED-a. Gubitak ukupne tjelesne težine od 10% ili više doveo je do smanjenja simptoma ED-a na IIEF ljestvici (55). Perinealna kompresija arterija penisa od bicikliranja na dužim udaljenostima može predstavljati rizični čimbenik za ED. Promjena sjedala na biciklu ili načina vožnje često će poboljšati erekcijsku funkciju ako je ustanovljena ugroženost vaskulature penisa. Specifične strategije uključuju zamjenu običnih sjedala sa sjedalima „bez nosa“, korištenje gel sjedala i naginjanje sjedala prema dolje (46). Ukoliko pacijent

uzima lijekove koji bi mogli uzrokovati erekcijsku disfunkciju, poput antihipertenziva ili antidepresiva, prvi korak trebao bi biti procjena je li ED uzrokovan uzimanjem tog lijeka ili neovisno o lijeku. Ako je uzrokovan uzimanjem lijeka, treba razmotriti zamjenu drugim lijekom iz iste skupine, smanjenjem doze ili davanjem PDE-5 inhibitora. U pacijenata sa psihološkim problemima, iako davanje PDE-5 inhibitora ili ICI može brzo dovesti do erekcije, jako se preporuča uputiti pacijenta psihologu ili seksualnom terapeutu. Također, u nekih pacijenata s miješanim psihogenim i organskim ED-om, psihoseksualna terapija može smanjiti anksioznost i maknuti nerealna očekivanja povezana s farmakološkom ili kirurškom terapijom (24). Iako se ED sve češće pojavljuje, tek manji broj muškaraca traži liječničku pomoć. Oko pola muškaraca pokušava riješiti problem biljnim afrodisijacima, od kojih se kao najdjelotvorniji smatra čokolada, koja sadrži kofein, teobromin i feniletilamin, tvari koje utječu na neurotransmitere i podižu raspoloženje (2).

U slučaju da pacijent ima hipogonadizam i hiperprolaktinemiju, potrebno ga je uputiti endokrinologu, kao i ako ima probleme sa štitnjačom, nadbubrežnom žlijezdom, hipofizom ili hipotalamusom (24). U pacijenata sa sniženim nivoima testosterona, a smatra se da 21% pacijenata s ED-om ima snižene razine (2), moguće je davati nadomjesnu terapiju testosteronom. U slučaju hiperprolaktinemije sa ili bez hipogonadizma, terapija androgenim hormonima ne poboljšava seksualnu funkciju. Terapija primarno treba ciljati eliminaciju problematičnih lijekova poput estrogena, sedativa, neuroleptika ili morfija. Bromokriptin, agonist dopamina koji snižava nivoe prolaktina i vraća razine testosterona na normalu, se koristi za smanjenje veličine adenoma koji luče prolaktin. Kirurška ablacija može povremeno biti potrebna ukoliko terapija bromokriptinom ne pokaže zadovoljavajuće rezultate ili pritisak na optički živac uzrokuje ispade vidnog polja. Međutim, terapija testosteronom može uzrokovati i nuspojave, tako da treba procijeniti omjer rizika i koristi. Suprafiziološki nivo testosterona suprimira sintezu LH i FSH i može dovesti do neplodnosti, boli u grudima i ginekomastije. Najčešća nuspojava dugotrajne terapije je eritrocitoza, što može povećati kardiovaskularni rizik. Brojne studije su pokazale da nadomjesna terapija androgenima ne uzrokuje karcinom prostate u muškaraca s prostatom uredne veličine. Iako bi potencijalno mogla pogoršati neotkriveni karcinom prostate, terapija androgenima se ne bi trebala uskratiti starijim muškarcima s hipogonadizmom čiji bi se libido i erekcijska funkcija mogli vratiti. U slučaju sumnje, može se napraviti biopsija prostate vođenja UZV-om. Prisutnost karcinoma dojke ili prostate je apsolutna kontraindikacija nadomjesne terapije androgenima. Tijekom terapije androgenima, pacijentima se svakih 6 mjeseci treba izvesti rektalni pregled i serumski PSA (24). Preporučuje se u slučaju nadomjesne terapije testosteronom koristiti kratkodjelujuću transdermalnu primjenu kako bi se u slučaju razvoja karcinoma mogla trenutno prekinuti (2).

### **11.1. Farmakološke**

Od peroralnih lijekova za ED koriste se inhibitori fosfodiesteraze (sildenafil, vardenafil i tadalafil) te centralno djelujući D1/D2 dopaminski agonist apomorfín. Inhibitori fosfodiesteraze imaju jednoliku



učinkovitost, većinom se dobro podnose i imaju slične kontraindikacije i nuspojave (56). PDE-5I djeluju putem kompetitivne inhibicije fosfodiesteraze tip 5, što smanjuje razgradnju cikličkog GMP-a. Međutim, u tom fiziološkom mehanizmu potrebno je otpuštanje NO-a kako bi se počeo stvarati cGMP, što znači da su ovi inhibitori neučinkoviti bez spolne stimulacije i posljedičnog otpuštanja NO-a (24,30). Sildenafil (Viagra (2)) je u studijama bio učinkovit u 70% pacijenata s hipertenzijom, 57% pacijenata s dijabetesom, 43% pacijenata koji su podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji i 80% pacijenata s ozljedama kralješnične moždine. Sva tri PDE-5I počinju djelovati nakon 10-15 minuta, no u nekih pacijenata se učinak može javiti i nakon 1-2 sata (24). Tadalafil (Cialis (2)) ima duži  $t_{1/2}$  (24) i zbog toga ima produljeno djelovanje, i do 36 sati, zbog čega ga zovu "vikend tableta", no to ne znači da erekcija traje 36 sati već da se tijekom tog perioda lakše postižu seksualno potaknute erekcije, dok sildenafil i vardenafil imaju djelovanje od oko 4 sata (2). Većina nuspojava PDE-5I povezana je s inhibicijom drugih tipova fosfodiesteraza u ostalim tkivima, i mogu uključivati probleme s vidom, glavobolje, crvenilo lica, rinitis, blagi pad krvnog tlaka i dispepsiju (24). Nuspojave su većinom blage, usporedive s uzimanjem placeba i nisu povod za prekid terapije (2). Studije su pokazale da PDE-5I ne povećavaju rizik od infarkta miokarda (24), moždanog udara ili kardiovaskularne smrti (30). U slučaju reanimacije, nitroglicerina se ne bi smio davati unutar 24 sata od korištenja sildenafil ili vardenafila i 48 sati od korištenja tadalafila. U slučaju da se to dogodi i pacijent razvije hipotenziju, treba ga se staviti u Trendelenburgov položaj i davati intravenski tekućine te alfa-adrenergičke agoniste po potrebi. U slučaju refraktorne hipotenzije potrebno je primijeniti intraaortalnu balon pumpu prema ACC/AHA smjernicama, jer trenutno ne postoji protuotrov za interakciju između PDE-5I i nitrata (24), a u toj kombinaciji dolazi do teške hipotenzije, edema pluća, infarkta miokarda i fatalnih aritmija. Vardenafil (Levitra (2)) može uzrokovati produljenje QT intervala, pa se ne bi smio uzimati s lijekovima koji također mogu produljiti QT interval ili u osoba sa sindromom dugog QT intervala.

Apomorfina je agonist D1/D2 dopaminskih receptora i trenutno se koristi u liječenju kasnih stadija Parkinsonove bolesti, no ima snažno djelovanje kao emetik i zato se počinje davati u kombinaciji s domperidonom, antiemetikom (57). U Europi je odobren sublingvalni oblik i pokazano je da inducira erekciju u 67% muškaraca s psihogenim ED-om. Brzo počinje djelovati i djeluje 2 sata od primjene. U dvostruko slijepoj placebo-kontroliranoj studiji, erekcije dovoljno čvrste za snošaj postignute su u 45-55% slučajeva, ovisno o dozi, no placebo je djelovao u oko 36% slučajeva. Nuspojave su uključivale mučninu, vrtoglavicu, znojenje, somnolenciju, zijevanje i povraćanje (24).

Alprostadil, sintetski prostaglandin E-1, je jedini FDA-odobreni lijek za transuretralnu primjenu. On po absorpciji stimulira adenilat ciklazu da poveća unutarstanične nivoe cAMP-a i snizi nivo unutarstaničnog kalcija, što opušta arterijsko i trabekularno glatko mišićje. Studije su pokazale da uspješnost transuretralne primjene varira od 50-66%. Bol u penisu ili skrotumu je općeprisutna nuspojava terapije alprostadilom i pokazuje jasnu ovisnost o dozi te se javila u 33% muškaraca (24). Način primjene su razgradive kapsule (MUSE) koje se posebnim aplikatorom primjenjuju u vanjski

otvor uretre. One se zatim apsorbiraju kroz sluznicu u erekcijska tijela i erekcija nastupa nakon 20 minuta i traje 30-60 minuta. Osim ranije spomenutih bolova u skrotumu, može se javiti i krvarenje iz uretre i pečenje u uretri (2).

Alfa-1 blokatori i blokatori receptora za angiotenzin II poboljšavaju seksualnu funkciju tijekom terapije i zato mogu biti korisni pri započinjanju antihipertenzivne terapije u muškaraca koji otprije imaju dijagnosticirani ED (24).

Intrakavernozna injekcija vazoaktivnih lijekova smatra se najučinkovitijom nekirurškom terapijom za ED i važna je terapijska opcija za pacijente koji ne reagiraju na PDE-5I ili ne podnose nuspojave peroralne terapije. Prednosti su brz početak djelovanja, praktički izostanak sustavnih nuspojava i interakcija među lijekovima i učinkovitost za sve oblike ED-a. Najčešće se za ICI koriste papaverin, alprostadil i kombinacije navedenih lijekova s fentolaminom. Papaverin je alkaloid izoliran iz opijumskog maka koji nespecifično inhibira fosfodiesterazu. Alprostadil se lokalno metabolizira unutar 1h i ima uspješnost 70-75% uz dozu 12-15 mg (24). Ozbiljne nuspojave povezane s ICI terapijom su prijavizam, stanje produljene bolne erekcije bez spolne želje ili uzbuđenja, i fibroza, koja se može pojaviti u obliku čvorića, difuznog ožiljkavanja, plaka ili zakrivljenosti (58). Stvaranje ožiljkastog tkiva može se spriječiti kompresijom dužom od 5 minuta na mjestu injekcije kako bi se smanjilo krvarenje i trauma, a prijavizam se najbolje sprečava opreznom titracijom doze. Prvu injekciju treba učiniti medicinsko osoblje, a pacijent mora biti prikladno educiran prije no što može sam sebi primijeniti injekciju. Također je nužno da se pacijentu naglasi da je prijavizam hitno stanje i da bilo koja erekcija u trajanju duže od 4 sata zahtijeva hitnu medicinsku procjenu. ICI je kontraindiciran u pacijenata koji boluju od srpaste anemije, shizofrenije ili teške psihičke bolesti. U pacijenata koji uzimaju antikoagulantnu terapiju ili aspirin preporučuje se vršiti kompresiju na mjesto injekcije 7-10 minuta nakon injekcije (24).

## **11.2. Vakuumski uređaji**

Vakumski uređaji sastoje se od plastičnog valjka povezanog ili direktno ili putem cijevi s pumpom koja stvara vakuum (24) i vrlo su popularni u SAD-u (2). Uređaji moraju imati sigurnosni mehanizam za ograničavanje vakuuma, s obzirom da može doći do ozljede penisa pri prevelikom negativnom tlaku (59). Jednom kad dođe do erekcije, na bazu penisa stavlja se mekani stežući prsten kako bi se ona održala. Prsten može biti neudoban ili bolan, te kako bi se izbjegla ozljeda ne bi se trebao nositi dulje od 30 minuta. Erekcija dobivena na ovaj način razlikuje se od fiziološke jer dio penisa proksimalno od prstena nije ukrućen, što može dovesti do savijanja. Nuspojave ove metode uključuju bol i umrtvljenost penisa, otežanu ejakulaciju, petehije i ekhimoze (24). Korištenje ove pumpe preporuča se muškarcima ukoliko još uvijek mogu postići parcijalnu erekciju (2).

### 11.3. Kirurške

Izolirana stenoza ili okluzija arterija izvan penisa može se kirurški popraviti – rekonstruktivna kirurgija arterija je opcija za zdrave muškarce mlađe od 55 godina u kojih je ED uzrokovan fokalnom arterijskom okluzijom ukoliko nije prisutna generalizirana vaskularna bolest uzrokovana hiperlipidemijom, dijabetesom ili kroničnom hipertenzijom (59). Najčešće korištena tehnika za revaskularizaciju je premošćivanje od donje epigastrične arterije na dorzalnu arteriju penisa ili duboku dorzalnu venu penisa. Kirurgija na venama je indicirana samo u mlađih muškaraca s kongenitalnom ili traumatskom penilnom venskom insuficijencijom. Urođena venska insuficijencija uzrokovana je abnormalnim kruralnim venama ili površinskom dorzalnom venom penisa i može se kirurški sanirati. Traumatska venska insuficijencija obično se događa zbog lokalizirane traume tunike albugineje ili stvaranja „fistule“ između kavernoznog tijela i spužvastog tijela te njihova kirurška sanacija može dovesti do značajnog poboljšanja erekcijske funkcije. U starijih muškaraca sa kroničnim sistemskim bolestima venska insuficijencija događa se zbog atrofije kavernoznog glatkog mišićja i degeneracije tunike albugineje, a liječenje ligacijom vene penisa dovest će samo do prolaznog poboljšanja i ne preporuča se (24).

Pacijentima kod kojih se razmatra ugradnja proteze ili implantata treba objasniti vrste dostupnih proteza penisa, njihova učinkovitost te potencijalne komplikacije kao što su infekcije, oštećenja proteza, kronična bol i skraćenje penisa. Proteze se općenito dijele u tri tipa: savitljive (polučvrste), mehaničke i hidraulične. Savitljive se izrađuju od silikonske gume i nekoliko modela ima isprepletenu metalnu jezgru. Mehaničke su također od silikonske gume, no sadrže polisulfonske prstenove obložene politetrafluoretilenom koji se povezuju u šipkasti niz, što omogućava čvrstoću kada su prstenovi poredani u ravnu liniju i flacidnost kada je penis savijen (24). Hidraulične proteze sadrže cilindre povezane sa pumpom u skrotumu i intraabdominalnim rezervoarom za tekućinu. Postoje hidraulične proteze s dva i s tri cilindra. Tijekom kompresije pumpe u skrotumu, tekućina se iz intraabdominalnog rezervoara prebacuje u cilindre ugrađene u penis te kada se pritisne ventil (također u intraskrotalnoj pumpi), tekućina se vraća nazad u intraabdominalni rezervoar (32). Općenito, savitljivi implantati traju duže od hidrauličnih. Nedavne inovacije uključuju zaštitni sloj antibiotika i hidrofилni zaštitni sloj, što smanjuje stopu infekcija, ventile za sprečavanje automatskog napuhavanja i pumpa koju je lakše koristiti (24), a u novije vrijeme se spominju i pumpe na baterije koje bi zamijenile ručno pumpanje u hidrauličnih proteza i razvoj manjih i jednostavnijih uređaja koji bi se manje kvarili i imali nižu stopu infekcije i komplikacija (32).

## 12. Zaključak

Koliko je erekcijska disfunkcija prevalentan problem pokazuju i reklame na televiziji o preparatima afričke šljive, iako se za afričku šljivu prije dvadeset godina pretpostavljalo da se može koristiti za liječenje BHP, a u međuvremenu je pokazano da nije učinkovitija od placeba (60). ED je problem koji je poznat od najstarijih povijesnih zapisa i nije postojala adekvatna terapija, a s produljenjem životnog vijeka čovjeka zbog novih otkrića u medicini i zbog toga povećanom prevalencijom kroničnih bolesti i erekcijska disfunkcija će postajati sve veći i sveobuhvatniji problem u muškoj populaciji. Međutim, pozitivna stvar jest to što smo razvojem lijekova i medicine uspjeli naći način da pomognemo pacijentima s ED-om i poboljšamo njihovu kvalitetu života, jer je naša dužnost da kao liječnici pružimo pomoć ljudima koji nas to zatraže, pogotovo ako se radi o nekoj dijagnozi koja sa sobom vuče određenu osjećaj srama ili neadekvatnosti. Jer jednom kad pomognemo svojim pacijentima s ED-om, možda im nismo spasili život od nečeg smrtonosnog, ali smo mnogima od njih vratili nešto što im pruža sreću. Ako smo liječenjem erekcijske disfunkcije uspjeli postići promjenu životnih navika i smanjenje stresa, možda smo im kroz pozitivan učinak na kardiovaskularni sustav čak i uspjeli produljiti očekivani životni vijek. Erekijska disfunkcija nije prihvatljiva ni u kojoj dobi i potrebni ju je liječiti te bi muškarci trebali biti u stanju postići erekciju neovisno o životnoj dobi.

## 13. Zahvale

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Borisu Ružiću na savjetima za poboljšanje kvalitete ovog diplomskog rada. Također se jako zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi pomogli tijekom studija, Goranu koji mi je pomogao s ispisom diplomskog, Tei koja mi je bila podrška kad sam bio u panici, Mislavu koji mi je savjetovao program Zotero i STUDMEF timu koji su mi učinili ovih zadnjih par godina na faksu zabavnijim i zanimljivijim.

## 14. Literatura

1. Bekavac Basić I, Marević J, Međeral F. Latinsko-hrvatski i hrvatsko-latinski školski rječnik s kratkom gramatikom, X. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2008.
2. Ružić B. Bolesti urogenitalnog sustava. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2014.
3. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Thirteenth, North American edition. Philadelphia: LWW; 2014.
4. Pansky B. Chapter 102. Development of The Male External Genital Organs - Review of Medical Embryology Book - LifeMap Discovery [Internet]. [citirano 26. listopada 2018.]. Dostupno na: <https://discovery.lifemapsc.com/library/review-of-medical-embryology/chapter-102-development-of-the-male-external-genital-organs>
5. McGregor TB, Pike JG, Leonard MP. Pathologic and physiologic phimosis. Can Fam Physician. ožujak 2007.;53(3):445–8.

6. Shen J, Isaacson D, Cao M, Sinclair A, Cunha GR, Baskin L. Immunohistochemical expression analysis of the human fetal lower urogenital tract. *Differ Res Biol Divers*. listopad 2018.;103:100–19.
7. Fritsch H, Kühnel W. Priručni anatomski atlas u tri sveska, Drugi svezak, Unutarnji organi. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
8. Aumüller G, Aust G, Engele J. *Duale Reihe Anatomija*. 3. prerađeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
9. Gallo CBM, Costa WS, Furriel A, Bastos AL, Sampaio FJB. Modifications of Erectile Tissue Components in the Penis during the Fetal Period. *PLOS ONE*. 29. kolovoz 2014.;9(8):e106409.
10. Johnson D. *Introductory Anatomy: Terminology* [Internet]. Faculty of Biological Sciences, University of Leeds. [citirano 08. lipanj 2019.]. Dostupno na: <http://www.leeds.ac.uk/chb/lectures/anatomy2.html>
11. Gilroy A. *Anatomy - An Essential Textbook*. New York: Thieme Medical Publishers; 2013.
12. Shokeir M, Lefebvre Y. *Diagnosis in Andrology*. Hag: Martinus Nijhoff Publishers; 1980.
13. Creed KE, Carati CJ, Keogh EJ. The physiology of penile erection. *Oxf Rev Reprod Biol*. 1991.;13:73–95.
14. Ellsworth PI. *Penis Anatomy: Gross Anatomy, Vasculature, Lymphatics and Nerve Supply*. 15. ožujak 2018. [citirano 08. lipanj 2019.]; Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1949325-overview#a2>
15. Veale D, Miles S, Bramley S, Muir G, Hodson J. Am I normal? A systematic review and construction of nomograms for flaccid and erect penis length and circumference in up to 15 521 men. *BJU Int*. 2015.;115(6):978–86.
16. Campbell J, Gillis J. A review of penile elongation surgery. *Transl Androl Urol*. veljača 2017.;6(1):69–78.
17. Li C-Y, Kayes O, Kell PD, Christopher N, Minhas S, Ralph DJ. Penile suspensory ligament division for penile augmentation: indications and results. *Eur Urol*. travanj 2006.;49(4):729–33.
18. Vardi Y, Har-Shai Y, Harshai Y, Gil T, Gruenwald I. A critical analysis of penile enhancement procedures for patients with normal penile size: surgical techniques, success, and complications. *Eur Urol*. studeni 2008.;54(5):1042–50.
19. Hall J, Guyton A. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
20. Mulcahy J, urednik. *Male Sexual Function: A Guide to Clinical Management*. 2nd edition. Totowa: Humana Press; 2006.
21. Longmore M, Wilkinson I, Baldwin A, Wallin E. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 9th edition. New York: Oxford University Press; 2014.
22. Edey A, Wilkins J, Sidhu P. *Clinical Ultrasound* [Internet]. 3rd edition. Churchill Livingstone/Elsevier; 2011 [citirano 08. lipanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.inkling.com/store/book/allan-clinical-ultrasound-3rd/>

23. Montorsi F, Oettel M. Testosterone and sleep-related erections: an overview\*. *J Sex Med. studeni 2005.*;2(6):771–84.
24. McAninch JW, Lue TF. *Smith and Tanagho's General Urology*. 18th edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.
25. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J Endocrinol.* 01. rujana 2005.;186(3):411–27.
26. What is the nocturnal penile tumescence (NPT) test? [Internet]. ISSM. 2014 [citirano 03. studeni 2018.]. Dostupno na: <https://www.issm.info/sexual-health-qa/what-is-the-nocturnal-penile-tumescence-npt-test/>
27. Ramasamy R, Scovell JM, Wilken NA, Kovac JR, Lipshultz LI. Management of Erectile Dysfunction in the Hypogonadal Man: A Case-Based Review. *Rev Urol.* 2014.;16(3):105–9.
28. Shah J. Erectile dysfunction through the ages. *BJU Int.* 2002.;90(4):433–41.
29. Kandeel FR. *Male Reproductive Dysfunction: Pathophysiology and Treatment*. CRC Press; 2007.
30. Carson CC, Kirby R, Goldstein I, Wyllie M, urednici. *Textbook of Erectile Dysfunction*. 2nd edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009.
31. McLaren A. *Impotence: A Cultural History*. Chicago: University of Chicago Press; 2007.
32. Gurtner K, Saltzman A, Hebert K, Laborde E. Erectile Dysfunction: A Review of Historical Treatments With a Focus on the Development of the Inflatable Penile Prosthesis. *Am J Mens Health. svibanj 2017.*;11(3):479–86.
33. Roach M. *Bonk: The Curious Coupling of Science and Sex*. Reprint edition. New York: W. W. Norton & Company; 2009.
34. Perrottet T. Limp Laws - The Catholic Church's impotence index [Internet]. *The Smart Set*. [citirano 28. veljača 2019.]. Dostupno na: <https://thesmartset.com/article07121001/>
35. Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, Thomas S, Bosch JLHR. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. *Int J Impot Res. prosinac 2002.*;14(6):422–32.
36. Zhao S, Wang J, Xie Q, Liu Y, Luo L, Zhu Z, i ostali. High prevalence of erectile dysfunction in men with psoriasis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res. ožujak 2019.*;31(2):74.
37. Bodie JA, Beeman WW, Monga M. Psychogenic erectile dysfunction. *Int J Psychiatry Med.* 2003.;33(3):273–93.
38. Papatsoris AG, Deliveliotis C, Singer C, Papapetropoulos S. Erectile dysfunction in Parkinson's disease. *Urology. ožujak 2006.*;67(3):447–51.
39. Lepor H. A Review of Surgical Techniques for Radical Prostatectomy. *Rev Urol.* 2005.;7(Suppl 2):S11–7.
40. Veronelli A, Masu A, Ranieri R, Rognoni C, Laneri M, Pontiroli AE. Prevalence of erectile dysfunction in thyroid disorders: comparison with control subjects and with obese and diabetic patients. *Int J Impot Res. veljača 2006.*;18(1):111–4.

41. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* studeni 2005.;32(4):379–95, v.
42. Chai SJ, Barrett-Connor E, Gamst A. Small-vessel Lower Extremity Arterial Disease and Erectile Dysfunction: The Rancho Bernardo Study. *Atherosclerosis.* travanj 2009.;203(2):620–5.
43. Kloner RA, Mullin SH, Shook T, Matthews R, Mayeda G, Burstein S, i ostali. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urol.* kolovoz 2003.;170(2 Pt 2):S46-50; discussion S50.
44. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, i ostali. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J.* studeni 2006.;27(22):2632–9.
45. Inman BA, Sauver JLS, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Lieber MM, i ostali. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* veljača 2009.;84(2):108–13.
46. Huang V, Munarriz R, Goldstein I. Bicycle riding and erectile dysfunction: an increase in interest (and concern). *J Sex Med.* rujan 2005.;2(5):596–604.
47. Korenman SG. Epidemiology of erectile dysfunction. *Endocrine.* travanj 2004.;23(2–3):87–91.
48. Kupelian V, Araujo AB, Chiu GR, Rosen RC, McKinlay JB. Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction. Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Prev Med.* 2010.;50(1–2):19.
49. Mulhall J, Teloken P, Barnas J. Vasculogenic erectile dysfunction is a predictor of abnormal stress echocardiography. *J Sex Med.* ožujak 2009.;6(3):820–5.
50. Watts GF, Chew K-K, Stuckey BGA. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* svibanj 2007.;4(5):263–73.
51. Balon R. Sexual function and dysfunction during treatment with psychotropic medications. *J Clin Psychiatry.* studeni 2005.;66(11):1488–9.
52. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J.* listopad 2009.;276(20):5755–67.
53. Chiou W-F, Liu H-K, Juan C-W. Abnormal protein expression in the corpus cavernosum impairs erectile function in type 2 diabetes. *BJU Int.* ožujak 2010.;105(5):674–80.
54. Shvartzman P. The role of nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in the evaluation of impotence. *J Fam Pract.* rujan 1994.;39(3):279–82.
55. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, i ostali. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 23. lipanj 2004.;291(24):2978–84.
56. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int.* kolovoz 2005.;96(3):257–80.

57. Mizuno Y, Calne D, Horowski R, Poewe W, Riederer P, Youdim M. *Advances in Research on Neurodegeneration*. Sv. 7. Beč: Springer Publishing; 2000.
58. Bella AJ, Brock GB. Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Endocrine*. travanj 2004.;23(2–3):149–55.
59. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JPW, Lue TF, i ostali. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update. *J Urol*. srpanj 2005.;174(1):230–9.
60. Keehn A, Taylor J, Lowe FC. Phytotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Curr Urol Rep*. srpanj 2016.;17(7):53.

## 15. Životopis

Pohađao sam IV. gimnaziju u Zagrebu. Imam položen certifikat o poznavanju engleskog na C2 stupnju Cambridge ESOL Certificate of Proficiency in English, a pasivno se služim njemačkim, švedskim i japanskim jezikom. Osvojio sam 3. mjesto na događaju *Clinical Skills Event* na temu zarazne bolesti. Tijekom fakulteta volontirao sam u sklopu studentske udruge CroMSIC te sudjelovao u radu studentske udruge STUDMEF. Dobio sam rektorovu nagradu za projekt udruge STUDMEF "Medicinari velikog srca". Pisao sam za studentski časopis *Medicinar*. Dobro se služim radom na računalu i rekreativno se bavim skijanjem i vožnjom bicikla.