



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ BOŞALMALI OLGULARDA FOSFODİESTERAZ TİP
5 İNHİBİTÖRLERİNİN SERTLEŞME VE BOŞALMA
SÜRECİNE ETKİLERİ: ÇİFT-KÖR, PLASEBO
KONTROLLÜ LABORATUAR ÇALIŞMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FİKRET HALİS

KAYSERİ 2008



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ BOŞALMALI OLGULARDA FOSFODİESTERAZ TIP
5 İNHİBİTÖRLERİNİN SERTLEŞME VE BOŞALMA
SÜRECİNE ETKİLERİ: ÇİFT-KÖR, PLASEBO
KONTROLLÜ LABORATUAR ÇALIŞMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FİKRET HALİS

Danışman
Doç. Dr. OĞUZ EKMEKÇİOĞLU

KAYSERİ 2008

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| KISALTMALAR..... | ii |
| TABLO LİSTESİ..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| SERTLEŞME - BOŞALMA AYGITININ ANATOMİSİ..... | 3 |
| SERTLEŞME VE BOŞALMA AYGITININ NÖROANATOMİSİ..... | 5 |
| PENİSİN SERTLEŞMESİ..... | 8 |
| EMİSYON, BOŞALMA VE ORGAZMIN FİZYOLOJİSİ..... | 8 |
| TEZ BOŞALMA..... | 11 |
| TEZ BOŞALMADA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI..... | 13 |
| FOSFODİESTERAZ (PDE) TİP 5 İNHİBİTÖRLERİ..... | 15 |
| PENİL TÜMESANS VE RİJİDİTE MONİTÖRÜ (RİJİSKEN)..... | 16 |
| OLGULAR VE YÖNTEM..... | 18 |
| BULGULAR..... | 23 |
| TARTIŞMA..... | 32 |
| SONUÇLAR..... | 43 |
| KAYNAKLAR..... | 45 |
| TEZ ONAY SAYFASI..... | 58 |

TEŞEKKÜR

Tez konumun seğimi ve bu tezin geręekleřtirilmesinde hiğbir fedakarlıktan kağınmayan ve s¼rekli desteğini sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Oğuz EKMEKÇIOğLU'na sonsuz teőekk¼rlerimi sunarım.

Ayrıca tez yazımı ve değerlendirilmesinde katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa KARACAGİL, Prof. Dr. Atila TATLIŐEN, Prof. Dr. İbrahim G¼LMEZ, Doç. Dr. Deniz DEMİRCİ, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SOFİKERİM, Yrd. Doç. Dr. Abdullah DEMİRTAŞ ve t¼m¼roloji kliniği ęalıŐanlarına teőekk¼r ederim.

KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| TB | : Tez boşalma |
| IIEF | : Uluslararası erektil işlev indeksi |
| NIH | : Amerikan ulusal sağlık enstitüsü |
| IPSS | : Uluslararası prostat semptom skoru |
| GSCU | : Görsel ve sesli cinsel uyarı |
| AVSS | : Audiovisual seksüel stimulation |
| HAM-A | : Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği |
| PDE5 | : Fosfodiesteraz tip 5 |
| NO | : Nitrik oksit |
| cGMP | : Siklik guanozin monofosfat |
| cAMP | : Siklik adenzin monofosfat |
| GTP | : Guanozin tri fosfat |
| NPTR | : Nokturnal penil tümesans ve rijidite |
| NPGİ | : Nükleus paragigantoselülaris |
| MPOA | : Medial preoptik alan |
| TSA | : Trisiklik antidepresan |
| PVN | : Paraventriküler çekirdek |
| DSM-IV | : Diagnostic and statistical manual of mental disorders |
| BPH | : Benign prostat hiperplazisi |
| ICD | : International Classification of Diseases |
| MAO | : Monoamin oksidaz |
| SSRI | : Selektif serotonin geri alım inhibitörü |
| VD | : Vaz deferens |
| SV | : Seminal vezikül |
| PSS | : Parasempatik sistem |
| REM | : Hızlı göz hareketleri |
| VİKS | : Vajen içi kalış süresi |
| GABA | : Gaba amino butirik asit |
| SSS | : Santral sinir sistemi |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların sorgulama verileri..... | 24 |
| Tablo 2: Çalışmaya alınan olguların plasebo ve etken ilaç kullandıklarında elde edilen verilerinin karşılaştırılması..... | 26 |
| Tablo 3: Tablo 2' deki değerlendirilen verilerin p değerleri..... | 27 |
| Tablo 4: Testler sonrası yapılan cinsel heyecan düzeyi sorgulamasına verilen cevaplara göre plasebo ve etken ilaç kullanımının karşılaştırılması..... | 29 |
| Tablo 5: Olguların testler sırasındaki boşalma sürelerini normal zamandaki ilişkilerine göre değerlendirmeleri..... | 29 |
| Tablo 6: Olguların test sırasında verilen ilacı evde tedavi amaçlı kullanıp kullanmayacakları sorusuna verdikleri cevapların karşılaştırılması..... | 30 |
| Tablo 7: Plasebo ve etken ilaçları kullananlarda gözlenen yan etkiler..... | 31 |

ÖZET

Amaç: Primer tez boşalmalı (TB) hastalarda fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin uyarı ile boşalma süresi ve sertleşme parametreleri üzerine etkilerinin laboratuvar şartlarında değerlendirilmesi.

Hastalar ve yöntem: Primer TB'lı 80 olguda çift-kör, plasebo kontrollü laboratuvar çalışması gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan tüm olgular, TB sorgulamasıyla, yanı sıra uluslararası erektil işlev sorgulaması (IIEF), Amerikan ulusal sağlık enstitüsü (NIH) prostatit sorgulaması ve uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) sorgulaması ile değerlendirildi.

Olgular plasebo ve PDE5 inhibitörlerini alır almaz gerçek zamanlı penil tümesans ve sertlik ölçümü başlatıldı. Görsel ve sesli cinsel uyarı (GSCU) 90 dakika sonra başlatıldı. Hasta GSCU'nun sekizinci dakikasında vibrasyonla cinsel uyarıya başladı ve boşalma gerçekleşinceye kadar devam etti. Boşalma sonrası GSCU durduruldu. Uyarı ile boşalma süresi kronometre ile ölçüldü. Monitorizasyona son kaydedilen uç veya kök sertliğinden sonra 20 dakika daha devam edildi.

Testler sonrası olgulara yan etki ve etkinlik sorgulaması yapıldı. Sonuçlar Man Whitney U, student t testi, ki kare, varyans analizi ve Kruskal Wallis testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Plasebo, sildenafil ve vardenafil grubunda 20 hastadan 16'sının, tadalafil grubunda ise 20 hastadan 15'inin sonuçları değerlendirilebildi. Değerlendirilen hastaların yaş ortalaması, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi ve TB yakınma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Uyarı ile boşalma süresi plasebo alanlarda $91,9 \pm 29,5$ (ortalama \pm standart sapma) saniye, sildenafil alanlarda $91,9 \pm 117,8$ saniye, tadalafil alanlarda $90,5 \pm 96,6$ saniye ve vardenafil alanlarda $99,1 \pm 62,6$ saniyeydi. Boşalma süreleri açısından sadece vardenafil alan grupta plasebo alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ancak diğer PDE5 inhibitörlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da boşalma süresini plaseboya göre uzattığı görüldü. İlk ölçülen uç ve kök sertliğine kadar geçen süre PDE5 inhibitörleri alan gruplarda daha kısa olmasına rağmen sadece sildenafil ve vardenafil alanlarda plasebo alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine PDE5 inhibitörleri kullananlarda son kaydedilen uç ve kök sertliğine kadar geçen süre plaseboyla karşılaştırıldığında hem daha uzun hem de istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmada gözlenen yan etkiler genelde hafif ve orta şiddette olup istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PDE5 inhibitörleri kullanan gruplarda daha fazla görüldü. Olguların testler sırasındaki boşalma sürelerinin normal şartlardaki boşalma süreleri ile karşılaştırıldığında, PDE5 inhibitörleri kullanan gruplarda daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuçlar: Bu laboratuvar çalışmasında PDE5 inhibitörleri boşalma süresini uzattıkları gibi sertleşme parametreleri üzerine plaseboyla karşılaştırıldığında belirgin katkı sağladıkları gözlemlendi. Bu laboratuvar düzeneği ilaçların TB üzerine etkilerini incelemek amacıyla kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Tez boşalma, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, sildenafil, tadalafil, vardenafil, görsel ve sesli cinsel uyarı, vibrasyonla uyarı.

**THE EFFECTS OF PHOSPHODIESTERASE TYPE
5 INHIBITORS ON ERECTION AND EJACULATION
LATENCY TIME ON RAPID EJACULATORS:
DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED
LABORATORY SETTING STUDY**

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the effects of fosfodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors on ejaculation latency and rigidity parameters of patients with rapid ejaculation in a laboratory setting.

Patients and Methods: Double-blind, placebo controlled laboratory study was performed with 80 males with lifelong rapid ejaculation.

All patients were evaluated with premature ejaculation questionnaire, International Index of Erectile Function (IIEF) questionnaire, NIH questionnaire for prostatitis, and IPSS questionnaire for urinary obstruction.

As the subjects ingested the placebo or PDE5 inhibitors, real time penile tumescence and rigidity monitoring began. Audiovisual sexual stimulation (AVSS) was performed 90 minutes later. The patients began vibratory stimulation at 8 th minute of AVSS till ejaculation. Following ejaculation AVSS was stopped. The ejaculation latency time was measured by chronometer. The monitorisation was continued for 20 minutes after the last recorded tip or base rigidity.

After the tests, all patients underwent side effect questionnaire and satisfaction questionnaire. Results were compared using Man Whitney U, chi square, student t, variance analysis, and Kruskall Wallis tests.

Results: In placebo, sildenafil, and vardenafil groups 16 per each group and in tadalafil group 15 patients had evaluable parameters. Mean age, length, body mass index, and duration of rapid ejaculation did not show any significant difference between these groups. The ejaculation latency time of patients who received placebo was $51,9 \pm 29,5$ (mean \pm SD) seconds, this time $91,9 \pm 117,8$ seconds for sildenafil, $90,5 \pm 96,6$ seconds for tadalafil and $99,1 \pm 62,6$ seconds for vardenafil. When compared with placebo group it was statistically significant only in patients receiving vardenafil. Although time to first measured tip or base rigidities were shorter when the patients received PDE5 inhibitors, these differences were statistically significant only in patients who received sildenafil or vardenafil. When compared with placebo time to last recorded tip or base rigidities were also longer in PDE5 groups, and the differences were significant. There were more side effects in PDE5 groups. All the side effects were mild to moderate in severity. When ejaculation latency times during tests were compared with subjective ejaculation latency times of patients, it was longer in PDE5 groups and also these differences were statistically significant.

Conclusion: In this laboratory setting, PDE5 inhibitors prolonged ejaculation latency time. Also the beneficial effects of PDE5 inhibitors were demonstrated on erection parameters. This laboratory setting might be used to evaluate the effects of drugs for rapid ejaculation.

Keywords: Rapid ejaculation, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil, tadalafil, vardenafil, audiovisual sexual stimulation, vibratory stimulation.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kişinin isteğine bağlı olmaksızın vajinal penetrasyon öncesinde ya da sırasında veya hemen sonrasında; minimal stimülasyon ile oluşan sürekli ya da tekrarlayan boşalma şeklinde tarif edilen tez boşalmanın erkeklerde en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğu olduğu bilinmektedir (1, 2). Tez boşalmanın etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber psikolojik ve somatik faktörlerin bütününe içeren kompleks bir durum olduğu kabul edilmektedir (1-3).

Davranış tedavileri ve psikolojik tedaviler tez boşalma bozukluğunun tedavisinde başlangıç yaklaşımlarını oluşturmaktadır. Ancak bu tedavi modellerinin uygulanabilirlikleri farklı kültürel ve sosyoekonomik yapılara sahip hastalar için sorun olabilmektedir. Farmakolojik tedavi, psikolojik ve davranış tedavilerinin başarısız olduğu psikolojik tedaviyi kabul etmeyen hastalarda veya seks terapilerine katılmayı reddeden partner varlığında kullanılmaktadır (3). Bununla birlikte farmakolojik tedavinin günümüzde artık birincil tedavi yaklaşımı olarak da kullanılmaya başlandığı literatürdeki çalışmalardan anlaşılmaktadır (3-5). Bugüne kadar tez boşalmanın farmakolojik tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar, topikal anestezipler ve GABA (gama-amino-butirik-asit)

benzeri ilaçlar kullanılmakla birlikte son dönemlerde sildenafil sitrat ve vardenafil HCl'nin de tez boşalmanın tedavisinde tek başına ya da SSRI grubu ilaçlarla kombine şekilde kullanıldığı görülmektedir (1, 3, 4, 6).

Bu çalışmada son zamanlarda tez boşalma tedavisinde isimleri sıkça gündeme gelen fosfodiesteraz (PDE) tip 5 inhibitörlerinin (sildenafil sitrat, vardenafil HCl ve tadalafil) primer tez boşalmalı olgularda sertleşme ve boşalma sürecine etkileri laboratuvar şartlarında incelendi.

PDE5 inhibitörleri öncelikli olarak sertleşme bozukluğunun tedavisinde kullanılan ajanlardır. PDE5 inhibitörleri selektif olarak penis korpus kavernozumundaki siklik guanozin monofosfatın (cGMP) yıkımını engelleyerek sertleşmeyi sağlarlar (7).

Sınırlı olmakla birlikte literatürde tez boşalma tedavisinde sildenafil sitrat ve vardenafilin etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak tadalafilin bu alanda kullanımını ile ilgili henüz bir çalışma yayınlanmamıştır (6, 8–15). Bu çalışma, bu alandaki boşluğu doldurmada literatüre katkı sağlayacağı düşüncesiyle planlanmıştır.

Bu çalışmada sesli ve görsel uyarı, vibrasyonla boşalma sağlanması ve sertleşme kalitesinin penil tūmesans ve rijidite monitörizasyonu ile değerlendirilmesi birlikte kullanılmıştır.

Çalışmada herhangi bir cinsel işlev bozukluğu olmayan, sesli ve görsel uyarı ile iyi düzeyde sertleşme sağlayabilen primer tez boşalmalı olgularda, PDE5 inhibitörlerinin plaseboyla karşılaştırılarak sertleşme ve boşalma sürecine etkilerini değerlendirmek amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

SERTLEŞME – BOŞALMA AYGITININ ANATOMİSİ

Sertleşme ve boşalma sürecinde başta penis olmak üzere prostat, seminal veziküller, vaz deferens, pelvik taban kasları ve periüretral çizgili kaslar rol oynamaktadır.

Vaz deferens, epididimin kuyruk kısmından başlar, testisin arka kısmından yukarı doğru uzanır. Ortalama 30–35 cm uzunluğunda ve 2–3 mm genişliğinde olup seminal vezikül kanalıyla birleşerek ejakülatör kanalı oluşturur (16).

Prostat, mesanenin hemen alt kısmına yerleşmiş, erişkinde ortalama 18 gr ağırlığında, fibromüsküler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler gland içeren sekretuar bir organdır (16, 17). Prostatın, hafif alkali olan salgısı çinko, spermin, kolesterol, proteazlar, asit fosfataz, sitrik asit ve fosfolizin içerir. Salgının alkali yapısı spermatozoanın ovumu döllemesi için uygun ortamın sağlanması bakımından son derece önemlidir (17, 18).

Mesane boynu semen depolanan alanın hemen proksimalinde fizyolojik bir internal sfinkterik mekanizma oluşturur. Adrenerjik sinirlerden zengin olan bu kısmın uyarılması durumunda mesane boynu kapanarak ejakülatın geriye kaçmasına engel olur (19).

Seminal veziküller, mesane tabanının arkasında yer alan, boyu 5–10 cm, genişliği 3–5 cm olan bir çift glandüler yapıdır. Boşaltıcı kanalları vaz deferens ile birleşir ve duktus ejakulatoryusu oluşturur. Ejakulat volümünün %50–80'ini oluşturan ve ortalama 2 ml olan sekresyonu, spermatozoa gelişimi için oldukça önemli olan früktoz içerir (16, 18, 19).

Penis

İki korpus kavernozum ve bir korpus spongiyozumdan oluşan, hem çiftleşme hem de idrar boşaltmada rol alan organdır. Distalde birbirine yapışık olan korpus kavernozumlar, simfizis pubisin altında birbirlerinden ayrılarak iki krus oluştururlar. Her bir krus, iskiyon pubis kemiğinin altındaki tüberositas iskiye yapışır. Simfizis pubis ile korpus kavernozumlar arasındaki ligamentum suspansoryum, penis ile kruslardan sonraki ikinci fiksasyon noktasını oluşturur. Bu iki fiksasyon noktası, cinsel birleşme sırasında penisin arka kısmının sabitlenmesini sağlar (16).

Her bir korpus, elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin ve distansibilitesi sınırlı olan tunika albigunea ile sarılıdır. Bu yapı sertleşmede önemlidir. Tunika albigunea, sertleşmede ancak kollajen liflerin izin verdiği kadar genişler ve kendisini delip geçen perforan venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller ve kemiksi sertleşmeye katkıda bulunur (16, 20).

Kavernozaal cisimler, tunika albiguneanın dışında, buck fasiyası adı verilen fibröz bir kılıfı ile sarılıdır. Bu kılıf her iki korpus kavernozum arasına girer ve korpus spongiyozumla kavernozumlar arasında da bir tabaka yapar. Buck fasiyası, sertleşmede, sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak rijiditeye katkıda bulunur (16, 20).

Penisin derisi yağdan yoksun olup hemen altında, gevşek ve areolar yapıdaki colles fasiyası yer alır. Bu fasiya glansın altından başlayıp skrotumu da sararak ürogenital diyaframa kadar uzanır ve karın ön duvarında skarpa fasiyası ile devam eder (16, 20).

Dartos fasiyası, cilde sıkıca tutunan düz adale tabakası olup skrotumun aynı isimli fasiyasının uzantısıdır (16, 20).

Penisin arterleri

Penisin kan akımı, internal iliak arterin dalı olan internal pudental arterden gelir. İnternal pudental arter önce iki küçük dal vererek üretra ve korpus spongiyozumu besler (bulber ve üretral arterler), sonra krusların 1/3 arka kısmından korpus kavernozumların içine kavernozaal arterleri verir ve derin dorsal arter olarak,

korpus kavernozumların sırtında glansa kadar uzanır. Korpus kavernozumda, sertleşmenin sağlanması için gereken kanın % 70'i kavernozaal arterle, % 30'u derin dorsal arterle sağlanır (16, 20).

Penis dorsumunda derin dorsal ven, iki dorsal arter ve iki dorsal sinir, buck fasiyası altında bir arada seyrederek nörovasküler bandı oluştururlar. Penis içinde dağılan arterler giderek incelik ve sonuçta spiral şeklindeki helisin arterleri oluşturur. Bu arterlerin genişlemesiyle, düz kas ve endotelden oluşan sinüzoidal boşluklar meydana gelir (kavernozaal sinüsler). Sertleşmede kanı depolayan ana yapı burasıdır (16, 20).

Penisin venleri

Venöz dönüş 3 yolla olur. Yüzeysel dorsal ven, glanstaki küçük bir miktar kanı prepişiyum kanını alarak eksternal pudental vene dökülür. Derin dorsal ven buck fasiyası altında tek bir ven olup, korpus kavernozumun 1/3 ön kısmını drene ederek preprostatik pleksusa dökülür. Kavernozaal venler kruslardan çıkarak internal pudental ven aracılığıyla internal iliak vene dökülür (16, 18, 20).

Bulbospongiyöz (bulbokavernöz) kas, perinenin orta hattında, anüsün önünde iki simetrik bölümden oluşmaktadır. Bu kas, perineal cisim ve rafeden başlayıp penis bulbusunu sararak önde kavernozaal cisim üzerine uzanarak sonlanır.

İskiyokavernöz kas, penisin krusunu sarar. Krus penisin arkasından her iki tarafta iskiyal kabartılara ve kollara bağlanır (19, 39).

SERTLEŞME VE BOŞALMANIN NÖROANATOMİSİ

Penis innervasyonu hem otonomik (sempatik ve parasempatik) hem de somatiktir (duyusal ve motor) (21). Medulla spinalis ve periferik gangliyonlardaki nöronlardan çıkan sempatik ve parasempatik sinirler, ereksiyon ve detümesans sırasındaki nörovasküler olaylara etki etmek üzere korpus kavernozumlara ve korpus spongiyozuma giren kavernozaal sinirleri oluşturacak şekilde birleşir. Somatik sinirler başlıca duyu ile bulbokavernöz ve iskiyokavernöz adalelerin kasılmasından sorumludur (20, 21).

Somatik Sinir Yolları

1.Duyu yolları

Somato-sensöryel yollar penis derisi, glans, üretra ve korpus kavernozumlar içindeki duyuşal reseptörlerden kaynaklanır (23). Reseptörlerden çıkan sinir lifleri penisin dorsal sinirinin demetlerini oluşturmak üzere birleşirler ve bu sinirlerde diğere sinirlerle birleşerek pudental siniri oluşturur. Bu duyuşal nöronların aktivasyonu ağrı, sıcaklık, dokunma mesajlarını spinotalamik ve spinoretiküler yollarla talamusa ve duyuşal algılama için duyuşal kortekse gönderir (24).

2.Motor yollar

İki ila dördüncü sakral spinal segmentlerdeki Onuf nükleusu, somatomotor penil innervasyonun merkezidir. Bu sinirler, sakral sinirler içerisinde seyrederek iskiyokavernöz ve bulbokavernöz kasları innerve eden pudental sinire ulaşırlar. İskiyokavernöz kasların kontraksiyonu rijid ereksiyon fazının oluşmasına neden olur. Bulbokavernöz kasın ritmik kontraksiyonları boşalma için gereklidir (16, 25, 26).

Otonom Sinir Yolları

1.Sempatikler

Sempatik yollar torasik 11'den lomber 2'ye kadar olan spinal segmentten köken alırlar ve beyaz cevherden geçerek sempatik zincir gangliyonlarına ulaşırlar. Bazı lifler lomber splanknik sinirler yoluyla inferior mezenterik ve süperior hipogastrik pleksusa ulaşırlar, buradan ayrılan lifler hipogastrik sinirler içerisinde seyrederek pelvik pleksusa gelirler. Bu lifler sakral parasempatik çıkış lifleri ile karışarak mesane boynu, prostat, vaz deferens ve seminal veziküller gibi hedef organlara ulaşırlar (16, 25, 27).

2.Parasempatikler

Parasempatik yollar S2-S4 sakral spinal kord segmentlerinin interomediolateral hücre kolonlarının içindeki nöronlardan çıkarlar. Pregangliyonik lifler pelvik sinirlerin içinden geçerek pelvik pleksusa ulaşırlar. Pelvik pleksustan çıkan parasempatik lifler tüm pelvik organları ve penisi innerve ederler. Pelvik pleksusun ve kavernoöz sinirlerin uyarılması sertleşmeyi başlatırken, sempatik trunkusun uyarılması detümesansa neden olur (16, 25, 27).

Spinal Yollar

Medulla spinalis penis ve perineal çizgili kaslara giden efferentlerin köken aldığı otonomik ve somatik nükleusları içerir (28, 29). Sırasıyla, penis ve perigenital alandan köken alan somatik ve viseral liflerle taşınan afferent uyarıları alır (29). Supraspinal merkezler medulla spinalisteki refleks üzerinde genelde baskılayıcı rol oynarlar. Paraplejiklerde intrakavernozal ilaçlarla sertleşme yanıtının artması hatta priapizm eğiliminin doğması bu görüşü desteklemektedir. Ancak yukarı merkezler medulla spinalise uyarıcı impulslar da gönderebilmektedir (19). Medulla spinalis sadece genitalerden gelen periferik bilgileri alan nöral ağın çalıştığı bir alan değil, aynı zamanda proerektıl nöral yolakları kontrol eden bir yapıdır (30, 31).

Penil Sertleşmenin Supraspinal Kontrolü

Penil sertleşme seksüel davranış şekilleriyle birliktelik gösteren diğer seksüel içerikli davranışlarda (görsel cinsel uyarı) ve ayrıca uyku esnasında görülebilen fizyolojik bir yanıttır. Bu sertleşmeyi refleks veya psikojenik olarak ayırmanın veya nöral yapılara bağlı olarak merkezi (medulla spinalis, supraspinal çekirdekler) ve periferik (pelvik-hipogastrik sinirler) yolaklar olarak ayırmanın çok basit ve geliştirilmesi gereken bir sınıflandırma olduğunu göstermektedir (32).

Beyinde uyarı ile sertleşmenin sağlandığı merkez olarak medial-frontal lob, burada özellikle baskın olarak prekallozal singulat girus, rektusun kaudal bölgesi çalışmalarla gösterilmiştir (33). Nükleus paragigantoselülaristen (NPGİ) medulla spinalise uzanan nöronların çoğu serotinerjiktir. Bu bölgenin uyarımı, sertleşme, boşalma ve perineal çizgili kasların ritmik kontraksiyonlarını inhibe eder. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğini (PVN) ve diensefalonda bulunan medial preoptik alanında (MPOA) erkek cinselliğinde önemli role sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır (34). PVN çekirdeğinin parvosellüler kısmında medulla spinalise direkt inen promotor nöronlar içerir (35). Sıçanlarda ve maymunlarda PVN'nin uyarılması penil basınç artışına ve sertleşmeye neden olur (36). MPOA, seksüel davranışta anahtar rol oynar (37). Bu alanın uyarılması sıçan ve maymunlarda penil sertleşmeye neden olmaktadır (38). Seksüel davranış için gerekli olan hormonal ve duysal bilgileri birleştiren MPOA, birçok kaynaktan bilgi alan ve bu bilgiyi sertleşmeyi kontrol eden spinal çekirdeklerle direkt bir şekilde bağlantılı olan hipotalamik ve beyin sapı yapılarına ileten birleştirici bir merkez olduğu düşünülmektedir (37).

PENİSİN SERTLEŞMESİ

Penisin sertleşmesi, korpus kavernozumun düz kasının gevşemesi ve böylece trabeküler boşlukta arteriyel kan akımına karşı direncin azalmasıyla oluşmaktadır (22, 40). Flask peniste sempatik sinir sistemi (SSS), hakimiyeti mevcut iken, sertleşme fazında arter, arteryoller dilatasyon ve trabeküler düz kas gevşemesine yol açan parasempatik sistem (PSS)'in etkinliği ön plana çıkmaktadır (19, 25).

Cinsel uyarı ile birlikte kavernoöz sinir uçlarından nörotransmitterlerin salınımı gerçekleşir. Bu durum, düz kasların gevşemesine ve aşağıdaki olaylara neden olur:

1. Hem sistolik hem de diyastolik fazlarda artmış kan akımına bağlı arteryol ve arterlerde genişleme,
2. Gelen kanın sinüzoidlerde tutulması,
3. Subtunikal venüller plexusların tunica albuginea ve periferal sinüzoidler arasına sıkışması, venöz dönüşte azalma,
4. İntrakavernozal basınçta yükselme (100 mmHg civarına kadar devam ettirilir) sonucu penisin erektil duruma geçmesi (tam sertleşme fazı),
5. İskiyokavernöz kasların kasılması ile basınçta daha da yükselme (birkaç yüz mmHg basıncına kadar) (rijid sertleşme fazı) (16, 19, 25).

EMİSYON, BOŞALMA VE ORGAZMIN FİZYOLOJİSİ

Başarılı bir cinsel aktivite DSM–IV'e göre dört evreye ayrılmaktadır:

Evre 1: arzu

Evre 2: heyecan

Evre 3: orgazm

Evre 4: rezolüsyon

1. Arzu evresinde gerçekleşen olaylar psikolojik kökenlidir ve cinsel fantaziler ve dürtüler ile ortaya çıkar.

2. Heyecan evresindeki olaylar da psikolojik olayların etkisi ile olur. Uyarıyı ortaya çıkaran objenin veya fantazinin varlığı, cinsel dürtü ortamı veya öpüşme gibi uyarıcı faktörlerin varlığı veya her iki faktörün birlikteliği bu evrede etkilidir. Heyecan evresi, erkeklerde penil tümesans gelişmesi ile sonuçlanır ve birkaç dakika veya birkaç saat sürebilir. Ancak, orgazm oluşmadan önceki 30 saniye ile 3 dakika içinde en üst seviyeye ulaşır.

3. Orgazm evresi, seksüel arzunun en üst noktasını oluşturur. Fakat oldukça kısa sürelidir ve 3–15 saniye kadar sürer. Boşalma bu evrede gerçekleşir. Bu dönem boşalma ile eş zamanlı olmasına rağmen, ondan farklı bir olaydır. Boşalma olmasa bile, orgazm gerçekleşebilir.

4. Rezolüsyon evresi, ilk üç dönemde ortaya çıkan değişikliklerin normale döndüğü evredir. Bu evre, eğer orgazm gerçekleşmiş ise hızlıdır ve 10–15 dakika gibi kısa sürede tamamlanır. Ancak, orgazm oluşmamış ise 2–6 saat, bazı durumlarda bir tam gün devam edebilir.

Cinsel aktivitenin üçüncü evresi, başarılı bir cinsel yaşamın ve cinsel ilişkinin temelini oluşturur. Orgazm, seksüel yanıtların en az anlaşılan bölümünü oluşturmaktadır. Orgazm sırasındaki olayların sadece genito-pelvik bölge ile sınırlı olmadığı; taşikardi, kan basıncında artış, seksüel cilt kızarıklığı gibi bazı fizyolojik olaylarında gerçekleştiği bilinmektedir (41–44).

Emisyon ve boşalma birbirinden bağımsız şekilde hareket edebilen refleks tabiatlı olaylardır. Orgazm sırasında önce emisyon sonra boşalma olur. Bu olayların gerçekleşmesi için sertleşme mutlak koşul değildir. Uyarım serebral, genital ya da her iki yolla olabilir. Seminal plazmanın posterior üretrada birikimine emisyon adı verilir ve iki faktör tarafından gerçekleştirilir:

1- Testiküler tübüller, efferent kanalcıklar, epididim ve duktus deferensi içeren erkek genital sistemi düz kaslarının koordine kontraksiyonu,

2- Seminal vezikül ile prostatın ritmik kontraksiyonlarına bağlı olarak seminal plazmanın sekresyonu.

Emisyon esnasında mesane boynu retrograd boşalmayı önlemek için kontrakte olur. Böylece prostatik üretraya gelen seminal plazma, distal üretradaki eksternal sfinkter, proksimalde kapalı mesane boynu ve çevrede erektil penisten oluşan kapalı bir alan içinde sıkışır. Emisyon boyunca erkek genital sistem kasları ve pelvik çizgili kasların kontraksiyonu ile prostatik üretra basıncı artar ve 500 cmH₂O basıncı ve üzerine çıkar (45–47).

Seminal plazmanın üretral meatustan dışarı atılımı boşalma olarak adlandırılır. Pelvik taban kasları bu esnada boşalmaya katkıda bulunmak amacı ile orgazm yanıtlarından biri olarak değerlendirilen ritmik kontraksiyonlar gösterir. Bu somatik uyarılara rağmen boşalma aynı zamanda refleks bir olaydır ve serebral kontrol olmadan da gerçekleşebilir (45, 48).

Emisyon, boşalma ve orgazmın sinirsel kontrolü

Emisyon ve boşalma, α 1A adrenerjik stimülasyon altında gerçekleşir ve temel nörotransmitter noradrenalindir (48, 49). Sempatik sinirlerin hücreleri torasik ve üst lomber segmentlerin gri cevherinde T10 ile L3 arasında anterolateral kolonda lokalizedir. Buradan çıkan sinir liflerinin bir kısmı, paravertebral sempatik gangliyonda, özellikle de süperior hipogastrik gangliyonda sinaps yaparlar. Buradan ayrılan sinir lifleri, pelvik pleksus içinde hipogastrik ve presakral sinirler ile birlikte pelvik organlara ve epididim, duktus deferens, seminal vezikül, prostat ve mesane boynuna dağılırlar. Bazı sempatik lifler ise sempatik ve parasempatik sinir pleksusu içeren pelvik pleksusa katılırlar (48–50).

İnsanlarda yapılan çalışmalar, presakral ve hipogastrik sinirlerin her ikisinin uyarımı mesane boynu, prostatik kaslar, seminal vezikül ve ejakülatör kanallarda kontraksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, lomber sempatektomi yapılan bireylerde (2–4. lomber gangliyon rezeksiyonu) seksüel fonksiyonlarda bozukluk olmamaktadır. Bu bulgulardan yola çıkarak araştırmacılar, mesane boynu, seminal vezikül ve duktus deferensteki sempatik motor liflerin 1. lomber gangliyondan gelen presakral sinirlerden zengin olduğunu belirtmişlerdir. Benzer bulgular yapılan hayvan çalışmaları ile de desteklenmiştir (48).

Emisyon ve boşalma aynı zamanda refleks bir olaydır. Emisyonun afferent stimulusları penisin dorsal siniri ile spinotalamik traktustan ilerler ve talamus ve duyuşal kortekse ulaşır. Efferent sinyaller ise anterolateral kolon boyunca ilerleyerek T10 ve L3'de yerleşmiş olan sempatik gangliyonların bulunduğu torakolomber sempatiklere ulaşır (46, 48). Ejakülatın refleks atımı glandlar ve seminal plazmanın birikimi sonucu üretradan ortaya çıkan uyarılar ile gerçekleşir. Boşalmanın afferentleri emisyon ile aynıdır. Ayrıca S2-S4'den kaynaklanan pudental sinirlerin perineal dallarından gelen somatik motor lifler de boşalmada rol oynar. Bu lifler ile eksternal ürogenital sfinkter ve ürogenital diyaframın ritmik kontraksiyonları sağlanır (45, 48, 49).

Emisyon ve boşalmanın santral kontrolü hakkında sınırlı bilgi vardır. Robinson ve Mishkin maymunlarda preoptik alanın, ratlarda ise hipotalamusun stimülasyonu ile emisyon ve boşalma olduğunu gözlemlemişlerdir (48).

Emisyon ve boşalmanın periferik mekanizmaları mevcut olmasına rağmen, orgazm temel olarak santral etkili bir olaydır. Bu nedenle, orgazm esnasında santral sinir sisteminde ortaya çıkan değişiklikler incelenmiş ve yapılan çalışmalarda sağ-hemisfer prefrontal lobe ve sağ frontal ve temporal loblarda kan akımında artış saptanmıştır (51, 52).

TEZ BOŞALMA

Normal antegrad boşalmada üç temel mekanizma söz konusudur;

- Emisyon,
- Boşalma ve
- Orgazm

Boşalma bozuklukları bu üç mekanizmanın herhangi birinde bozulma sonucu olmaktadır (53).

En sık görülen erkek seksüel fonksiyon bozukluğu olan tez boşalmanın prevalansı % 36 - % 38 civarındadır. Tez boşalma bu kadar sık görülmesine rağmen tanımı üzerinde henüz tam bir birliktelik sağlanamamıştır. Özellikle DSM-IV'e göre tez boşalma; kişinin isteği olmaksızın vajinal penetrasyondan önce veya sırasında ya da hemen sonrasında; minimal stimülasyon ile oluşan sürekli veya tekrarlayan boşalma şeklinde tanımlanmıştır (54). ICD-10'a göre ise tez boşalma; boşalmayı cinsel doyum için yetecek kadar bir süre geciktirememesi durumu olarak tanımlanmıştır. Boşalma koitten önce veya hemen sonra oluşur (şayet bir zaman sınırlaması gerekirse: cinsel birleşmeden önce veya koit başlangıcından sonra 15 saniye içinde boşalmanın olması durumudur) (55). Bu iki referansta da 3 genel kriter vardır:

1. Kısa boşalma süresi,
2. Seksüel doyumun olmaması,
3. Mevcut durum ile ilgili kişisel yararlanımın yokluğu (54, 55).

Hem DSM–IV hem de ICD–10 tez boşalma tanısı konulurken hariç tutulması gereken durumları belirlemiştir. Bunlar;

- Alkol ve madde bağımlılığı,
- İlaç kullanımının sebep olduğu tez boşalma,
- Yeni bir partner veya durumun çok yüksek cinsel uyarılmaya yol açtığı durumlar,
- Düşük sıklıktaki cinsel aktivite (54, 55).

Birçok olguda hastalığın etiyojisi belli değildir ve çoğunlukla organik ve psikojenik faktörler birlikte yer almaktadır. Tez boşalma etiyojisinde sıklıkla belirtilen penil aşırı duyarlılık ve olumsuz (negatif) durumlar olmasına karşın, bu mekanizmaları açıklaması için henüz yeterli bilgi desteği yoktur (56).

Tez boşalma, boşalma refleksinin santral sinir sistemince baskılanamaması sonucu gelişmesi nedeniyle psikojenik bir olay olarak kabul edilmektedir. Bunun sebebi olarak da normal hastalarla tez boşalmalı hastalar arasındaki psikolojik farklılık olmasını göstermişlerdir. Psikoanalitik teorilere göre altta yatan anksiyete bozukluğu ve öğrenilmiş davranış bozukluğu veya her ikisinin tez boşalmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Katekolamin deşarjına bağlı olarak ritmik kasılmalarındaki artmayı anksiyete durumundaki kişi hissedemeyip boşalmayı inhibe edememektedir. Başlıca anksiyete bozukluğu sebepleri; vajinanın aşılama korkusu, ilk koit deneyimleri, korunma amacıyla koitus interruptus, partnere karşı isteksizlik, kastrasyon anksiyetesi, partnerin hayal kırıklığı korkusu, genelev deneyimleri ve kadının koitusa ilgisizliğidir. Eşleriyle sorun yaşayan erkekler boşalmayı bilerek önlemek istemezler (57, 58).

Tez boşalma primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Cinsel ilişkinin başlangıcıyla beraber çok erken başlayan tez boşalmaya primer, başlangıçta yeterli ejakülatör kontrol sağlanırken daha sonra görülen tez boşalmaya sekonder tez boşalma denir. Psikoseksüel ve psikiyatrik ölçümler kullanılarak değerlendirilen tez boşalmalı hastaların sekonder tipinde, primer tipine oranla daha fazla sertleşme problemleri görülmesi, seks gücünde azalma, cinsel uyarı sırasında istek ve heyecanda azalma görülmüştür. Diğer yandan primer tez boşalmalı hastaların daha genç oldukları ve sekonder tipine göre cinsel ilişki sırasında anksiyetelerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (57, 58). Nadiren prostatit, üretrit gibi enfeksiyonlar ve T12-L1 düzeyindeki travmalar, benin prostat hiperplazisi (BPH), diyabet, pelvis

kırıkları ve ateroskleroz gibi hastalıklar da tez boşalmaya neden olabilmektedir (59–61). Waldinger tez boşalmayla ilgili yapılan deneysel çalışmaları derlediği yazısında, tez boşalmanın santral serotonerjik sistem ile ilgili ve herediter faktörlerden etkilenen nörobiyolojik bir fenomen olduğunu ileri sürmüştür (62).

TEZ BOŞALMADA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

1- Psikolojik tedavi

Tez boşalmayı psikoseksüel bir hastalık olduğunu kabul eden klasik psikolojik görüşe göre psikojenik etiyoloji ve patogenez psikoterapi ile düzeltilmelidir. Her ne kadar tez boşalma tedavisinde yeni ve uygun farmakolojik tedavilerin kullanılmaya başlanması geleneksel psikolojik/davranışsal metotları gölgeliyorsa da, psikolojik/davranışsal yaklaşımlar çeşitli nedenlerle halen cazip bir tedavi seçeneğidir. Tedavi probleme özeldir, zararlı veya ağırlı bir girişim değildir, erkeğin tıbbi hikayesine çok az bağımlıdır, yan etki çok azdır veya yoktur, çiftleri cinsellikle ilgili açık iletişime teşvik eder ve süreklilik gösterir (63, 64). Ancak aynı zamanda psikolojik/davranışsal yaklaşımla ilgili bazı çekinceler de vardır: önemli miktarda zaman ve para gerektirir, hemen sonuç alınmayabilir, partnerin uyumu gereklidir ve etkinliği belirsizdir (65, 66).

Seks terapistleri arasında iki psikolojik/davranışsal yöntem popülerlik kazanmıştır ve bunlar en azından, bilimsel kriterleri karşılamaya yakındırlar. Bunlardan ilki Semans tarafından geliştirilen dur-sık tekniğidir, diğeri ise Kaplan tarafından savunulan dur-ara ver tekniğidir. Her iki teknikte de seksüel stimulus durdurularak boşalma dürtüsü baskılanır (67, 68).

2- Medikal tedaviler

a- Topikal tedaviler

Tez boşalmanın tedavisi için prilokain – lidokainli krem kullanılarak iyi sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, cinsel ilişkiden 30 dakika önce krem sürülmesi, kondom kullanılmasını gerektirmesi, tedaviye cevabın uzaması ile cinsel isteğin azalması nedeniyle popüleritesini yitirmiştir. Tedavide başarı oranları % 5'ler düzeyindedir. Kondom kullanılmayacak ise vajinal penetrasyon öncesi anestezi krem vajinal duyarsızlığa sebep olabileceği için silinmelidir (57, 69, 147–148). 9

tane doğal ürünün karışımından meydana gelen ve yeni geliştirilen topikal bir ajan olan SS krem cinsel ilişkiden 1 saat önce glans penise uygulanır. İlacın yan etkisi olarak peniste hafif derecede yanma ve ağrı olduğu bildirilmektedir (70).

b- Nöroleptikler ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri

1960'lı yıllarda MAO inhibitörlerinden izokarboksazid ve fenelzin, nöroleptik ilaçlardan tioridazin ve klorprotiksinin boşalmayı geciktirdiği bildirilmiş ve tez boşalma tedavisinde kullanılmıştır. Fakat yan etkileri sebebiyle bu ilaçlar günümüzde kullanılmamaktadır (57).

c- Trisiklik antidepresanlar (TSA)

Tez boşalma tedavisinde ilk kez 1973 yılında Eaton tarafından kullanılan trisiklik antidepresanların (klomipramin) etki mekanizmasının ejakülatör refleksin otonomik olarak baskılanması, psikolojik uyarılmanın azalması ve anksiyolitik etki olduğu düşünülmektedir. 10 – 11 günlük veya cinsel ilişkiden 3 – 5 saat önce 25 – 50 mg dozlarında verilir. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, konstipasyon ve his farklılığıdır (71).

d- Alfa – adrenerjik blokerler

Alfa – adrenerjik bloker olan fenoksibenzaminin 10 – 30 mg/gün dozunda kullanılması ile tez boşalmalı olgularda sonuç alındığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu tür ilaçların en sık görülen yan etkisinin aspermi olması nedeniyle çocuk isteyen çiftlerde kullanımını sınırlamıştır (57).

e- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

SSRI'lar yan etki olarak gecikmiş boşalmaya neden olmalarıyla beraber tez boşalmalı hastaların tedavisinde kullanılmaktadırlar. En sık kullanılan medikal tedavi grubunu oluşturmaktadırlar. Waldinger ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda paroksetin, fluoksetin, sertralin ve fluvoksaminin tez boşalma tedavisindeki etkilerini araştırmışlar ve en iyi etkinin paroksetinde olduğunu, fluoksetin ve setralinin boşalma süresini paroksetinden daha az uzattığını ve fluvoksamin veya nefrazadonun boşalmayı geciktirmede klinik olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu ilaçlarla yapılan tedavilerde dalgınlık ve uykusuzluk gibi yan etkilerin ortaya çıkması, hastaların tedaviye uyumunu olumsuz etkileyebilmektedir (57, 62).

f- Fosfodiesteraz (PDE) tip 5 inhibitörleri

Tez boşalma tedavisinde son zamanlarda, sildenafil sitratın tek başına veya kombinasyon tedavisi şeklinde kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Yine Ekmekçioğlu ve arkadaşlarının vardenafil ile yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada da vardenafilin, boşalma süresini anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir (6, 8, 9).

PDE tip 5 inhibitörlerinin boşalmayı geciktirici mekanizmalarının tam olarak bilinmemesine rağmen, bu ilaçların hem psikolojik, hem santral hem de periferik etki ile etki ettikleri düşünülmektedir. Bu tedavi ile artan erektil kapasite sonucu azalan kaygı ve artan özgüven psikolojik destek sağlarken, merkezi bir etki ile de sempatik tonusun azalmasına yol açmaktadır. Nihayet periferik etki ile vaz deferens, seminal vezikül, ejakülatuar kanal ve prostat düz kaslarında dilatasyon ile de ejakülatör cevapta azalmaya sebep olmaktadır (10, 72, 73).

FOSFODİESTERAZ (PDE) TİP 5 İNHİBİTÖRLERİ

Fosfodiesteraz (PDE) enzimleri, vücutta tüm vasküler dokularda bulunur. İnsan korporal dokusunda pek çok tipte PDE izoenzimi saptanmıştır. PDE 1, 2, 3, 4, 5... 11 olarak. Ancak penisteki primer etkin form tip 5'tir. Sertleşme penil kavernoöz düz kas relaksasyonuna bağlıdır. Kontrol mekanizması kompleks olsa da, nitrik oksit (NO) bu relaksasyonun en önemli kimyasal değişkenidir. NO, vasküler düz kasa girdiğinde guanilat siklaz enzimini uyararak GTP'nin aktif ikincil habercisi olan cGMP'ye dönüşmesini sağlar. PDE5 enzimi, penisin korpus kavernozumundaki siklik guanozin monofasfat (cGMP)'ı hidrolize eden bir enzimdir. PDE5'in inhibisyonu trabeküler düz kas relaksasyonuna, arteryal kan akımında artmaya ve nihai olarak penil sertleşmeye neden olur (7). Günümüzde PDE5 inhibitörü olarak yaygın kullanılan ve iyi tolere edilebilen 3 temel ilaç vardır. Bunlar sildenafil sitrat, vardenafil HCl ve tadalafildir (74). Tadalafilin farmakokinetik karakteristiği diğer iki PDE5 inhibitöründen farklılık göstermektedir. Ortalama yarılanma ömrü, sildenafil ve vardenafilin 4 saat iken, tadalafilde bu 17,5 saattir. Bu ilaçların başağrısı, dispepsi, ateş basması, nazal konjesyon, görme bozukluğu, bel ağrısı gibi % 1 – 15 arasında görülen yan etkileri mevcuttur (74).

Bu üç ilaçtan en eski olanı sildenafil olup, alındıktan 30 – 60 dakika sonra etkisini gösterir ve etkisi 12 saat kadar sürebilir (74). İkinci ilaç tadalafil, alındıktan 30 dakika sonra etkisini göstermeye başlar ve 24 – 36 saat süreyle etkinliği devam edebilmektedir (74). Son ilaç vardenafil ise etki süresi ve yarılanma ömrü bakımından sildenafille benzerlik göstermektedir (74).

PENİL TÜMESANS VE RİJİDİTE MONİTÖRÜ (RİJİSKEN)

Eretil disfonksiyon sınıflaması tedavide önem taşımakta olup; organik ve psikojenik olarak yapılır. Doktor ofisi ortamında sesli ve görsel uyarılara cevaben oluşan veya gece kendiliğinden oluşan penil tümesans/sertleşme, erektil yanıt izlemek için tanısal araçlar geliştirilmiştir. Eskiden nokturnal penil tümesans (NPT) monitörizasyonu, erektil fonksiyonun biricik inceleme yöntemi idi (75). 1950'lerde hızlı göz hareketlerinin (REM) olduğu uyku süresince erkeklerde yinelenen penis sertleşmelerinin varlığı saptanmıştır. Gece sertleşmeleri geniş ölçüde psikojenik kökenli erektil disfonksiyon (ED) olgularında saptandığından, psikojenik – organik ayrımını yapmak amacıyla NPT ölçümlerinden yararlanılmıştır (76).

Normalde geceleyin 3 – 5 erektil yanıt oluşmakta ve her biri 10 – 25 dakika sürmekte olup, penis çeperi 15 – 30 mm kalınlaşmaktadır (77). Penis çeperinde 20 mm'lik artış tam bir sertleşmeyi temsil etmektedir. Cinsel ilişki için 26 mm'lik bir kalınlaşma veya tam sertleşmenin % 80'ine ulaşma yeterli olmaktadır (78).

1985 yılında RigiScan cihazı piyasaya çıkmış ve penis çeperi ve sertleşmesinin derecesini hem evde hem de doktor ofisinde sürekli izlem olanağı doğmuştur. Bu düzenek bir mikro bilgisayar ve kayıt ünitesinden ibarettir (79).

Kayıt ünitesi hastanın bacağına etrafına sıkıca tespit edilir ve cihazın iki tel halkasından biri, penis kökü etrafına, diğeri koronal oluğun proksimaline penis ucuna tespit edilerek, penis çeperi ve sertleşmesinde oluşan değişiklikler kaydedilir. Üç dakikada bir her bir halkaya uygulanan radyal kompresyonla sertleşmenin derecesi ölçülür. Çeper 10 mm'den daha fazla kalınlaştığında monitörizasyon sıklığı 30 saniyede bir düşürülür. Doğrusal yönde herhangi bir değişiklik olmadığında % 100 rijidite sağlanmıştır (77). Sekiz saat içinde 3 – 6 sertleşme veya saatte ortalama 0,375 sertleşme olması, penis kökünde en azından 30 mm veya ucunda 20 mm'lik değişim artışlarının gerçekleşmesi, en azından 10 dakika rijiditenin % 70 oranında sürdürülmüş olması NPT için normal sonuçlar olarak değerlendirilmektedir (80–82).

Klinik açıdan yüksek derecede psikojenik ED'den kuşulanılan hastalar, stimölasyon yapanları ayırt etme, ameliyat öncesi sertleşmenin zaten yetersiz olduğunu kanıtlama, oral tedavilere yanıt vermeyen hormonal ve vasküler değerdendirmeleri normal olan erkeklerde ve ayrıca ilaç çalışmalarda invaziv olmayan bir test olması ve skalalara bağımlı değerdendirmelere göre objektif veriler elde edilmesine olanak sağlaması nedeniyle NPT testi önerilmektedir (83).

OLGULAR VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Bilimsel ve Etik kurulundan onay alınarak Haziran 2006 – Nisan 2007 tarihleri arasında EÜTF Androloji polikliniğine başvuran ve cinsel ilişkilerinde, ilişkiye başlamadan önce ya da ilişki başladıktan sonraki ilk 1 dakikada boşalan ve bu durumlarının istem dışı olduğunu ifade eden gönüllü olgular çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan tüm olgulara detaylı bilgi verilerek yazılı onay alındı. Bütün olgular, kendi geliştirdiğimiz tez boşalma sorgulaması yanı sıra, uluslararası cinsel işlev sorgulaması (IIEF), Amerikan ulusal sağlık enstitüsü (NIH) prostatit sorgulaması ve uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) sorgulaması ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. Primer TB'si olan olgular
2. 40 yaşını geçmemiş olgular
3. Son altı aydır düzenli cinsel yaşamı olan heteroseksüel olgular
4. Daha önce ürogenital girişim geçirmemiş (sistoskopi hariç) olgular

5. Prostatit, üretrit, sistit, ürogenital malinite gibi hastalığı olmayan olgular
6. Erektile disfonksiyonu olmayan olgular (IIEF skoru 22 veya daha yüksek olan olgular)
7. Sistemik fizik muayenesi ve ürolojik muayenesi normal olan olgular
8. Kan sayım değerleri ve kan biyokimya değerleri normal olan olgular
9. Onam formunu imzalayan olgular

Çalışmaya alınmama kriterleri

1. PDE5 kullanımıyla ilgili kontrendikasyonu veya dikkat edilmesi gereken durumu olan olgular
 - a. Hipotansif olgular (KB < 90 / 50 mmHg)
 - b. Organik nitrat veya sitokrom P450 inhibitörü kullanan olgular
 - c. Son altı ay içinde kalp krizi, stabil olmayan anjina, ciddi kardiyak aritmi hikayesi olan olgular
 - d. Alfa bloker kullanan olgular
 - e. Herhangi bir düzeyde karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan olgular
 - f. Retinitis pigmentosa gibi herediter dejeneratif retinal bozukluğu olan olgular
2. Son dört hafta içinde TB'ye yönelik tedavi (örneğin; lokal anestetik krem, antidepressan, intrakavernöz enjeksiyon, PDE5 inhibitörü vb.) uygulanmış veya son iki ay içinde boşalmaya etki ettiği bilinen herhangi bir ilaç tedavisi almış olgular
3. Son altı ay içinde cinsel eşinde hamilelik hikayesi olan olgular
4. Herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olan veya bu nedenle daha önce tedavi görmüş olgular
5. Alkol veya ilaç bağımlılığı olan olgular
6. Mental ya da nörolojik rahatsızlığı olan olgular.

Yöntem

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan bütün gönüllü olgulara onam formu imzalatıldı. Çalışmaya alınan olguların genel fizik muayeneleri ve ürolojik muayeneleri, ayrıca kan sayım değerleri ve kan biyokimya değerleri normaldi. Akut ya da kronik prostatitli, kronik pelvik ağrılı olgular veya enfeksiyon şüphesi olan

olgular ve çalışma düzeneğini kavrayamayacak düzeyde mental ve psikiyatrik rahatsızlığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışmaya 80 gönüllü olgu alındı. 20 olguya plasebo, 20'şer olguya sildenafil 50 mg, vardenafil 10 mg ve tadalafil 20 mg verildi. Çalışma düzeneği çift kör, plasebo kontrollü ve randomize olarak yapıldı. Randomizasyon bilgisayar aracılığıyla yapıldı. Her olgu için içerisinde test amaçlı kullanılan ilaçların bulunduğu farklı numaralı bir poşet hazırlandı ve bu poşetlerden biri olguya rasgele seçtirilerek az su ile yutturuldu. Bütün olgulara testten üç gün önce cinsel ilişki kurmaları, daha sonra herhangi bir cinsel aktivitede bulunmamaları önerildi. Tüm olgulara ilaç verilmeden iki saat öncesinden sigara içmemeleri, alkollü içecek almamaları ve yemek yememeleri söylendi.

Çalışma şartları

Daha önceden hazırlanan nişasta kaşeler içerisindeki etken ilaç veya plasebo az su ile olguya yutturuldu. Olgu sakın ve kimsenin dışarıdan göremeyeceği şekilde gözlemcinin herhangi bir müdahale yapamayacağı bir ortama alındıktan sonra NPTR aletinin (RigiScan[®], Dacomed Corp, Minneapolis, ABD) kök ve uç sertliğini ölçen halkaları penisin kök ve ucuna (koronal sulkusun biraz altına) yerleştirildi. Penisin uç kısmına frenulumu kapatmayacak şekilde prezervatif takıldı. Olguya gerekli ve ayrıntılı bilgi verildikten sonra gözlemci odadan ayrılarak gerçek zamanlı tümesans ve sertlik görüntülemesi bilgisayar aracılığıyla sağlandı. Olgulara ilaç verildikten sonraki doksan dakika süresince meşgul olabileceği erotik olmayan gazete veya dergiler okutuldu. 90. dakika sonunda bütün olgulara, ilk beş dakikası cinsel ilişkisiz sevişme sahneleri, sonraki bölümleri heteroseksüel ilişki içeren erotik/pornografik video seyrettirildi. Video cihazı olgudan farklı bir ortamda bulunan gözlemci tarafından kumanda edildi. Olgular görsel ve sesli cinsel uyarılı erotik/pornografik filmin sekizinci dakikasında, ekrandaki vibrasyonla uyarıya başlayın yazısıyla birlikte frenulumu vibratörle (Ferti Care[®] personal penile vibratör, Multicept, Danimarka) uyarı yapmaya başlandı. Vibratörün titreşim sıklığı 75/dk ve titreşim derinliği 2,5 mm idi. Boşalma sonrası vibratörü kapatmaları ve vibrasyona devam etmemeleri monitorizasyon öncesinde söylendi. Boşalma gerçekleştikten hemen sonra film durduruldu ve görsel uyarı sonlandırıldı. Vibratörde olgunun vibrasyonu başlatmak için parmakla basılan düğme kapağının altına devre açıp kapatan elektrik düğmeleri yerleştirildi. Bu düğmelere bağlanan kablo aracılığıyla gözlemcinin

bulunduğu diğer odadaki küçük bir lamba ile bağlantı sağlandı. Lamba, normalde sönlük duruyordu ancak olgu vibratörü çalıştırdığında ve kapattığında yanıp sönlüyordu. Bu aradaki zaman gözlemcinin elindeki kronometre ile ölçülerek saniye düzeyinde boşalma süresi ölçüldü. Boşalma sonrası sertlik kaybolduktan yirmi dakika sonra test sonlandırıldı. Vibrasyona başladıklarında penis ucu veya kökünün radyal sertliği % 40'ın altında olan olguların verileri değerlendirme dışı bırakıldı. Test süresince olgularla herhangi bir iletişim kurulmadı.

Test bitiminde ve birinci günün sonunda bütün olgulara yan etki ve etkinlik sorgulaması yapıldı. Yan etkiler hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı. Etkinlik sorgulamasında olguların normal zamandaki ilişkilerine kıyasla test sırasındaki cinsel heyecan düzeyleri, bu heyecan düzeyi ile normal zamanda ilişkiye başlayıp başlayamayacakları ve test sırasındaki boşalma süresinin olgunun normal zamandaki ilişkilerine göre nasıl olduğu soruldu. Aynı zamanda test bitiminde test öncesi verilen ilacın cinsel eşi ile normal zamanda kurduğu ilişkilerde, tedavi amaçlı kullanıp kullanamayacakları hakkındaki fikirleri tüm olgulara soruldu.

Çalışma bitiminde değerlendirilmeye alınacak parametreler

1. Görsel ve sesli cinsel uyarı başladıktan sonraki ilk uç ve kök sertlik değerlerinin gözlenmesine kadar geçen süre,
2. Vibrasyonla uyarı başladığında ölçülen uç ve kök sertliği,
3. Boşalma süresi,
4. Vibratörle uyarı sırasında uç ve kök sertliğinin dakikalık eğri altı alanı,
5. Boşalmada uç ve kök sertliğinin en son gözlendiği değere kadar geçen süre,
6. Beşinci basamaktaki süreçteki uç ve kök sertliğinin dakikalık eğri altı alanları ve
7. Uç ve kök rijidite değerleri boşalma sonrası sıfır olduktan sonraki 20 dakikada uç ve kökte rijidite olup olmadığı ve bu sürede elde edilebilen en yüksek değerler.

Yukarıdaki değerlendirmeler yapıldıktan sonra olguda vibrasyona başlayınca uç ya da kök sertlik değeri % 40'ın altında olan olgular, boşalmayan olgular, vibratörle uyarıya başlamadan boşalan olgular ve cihazla ilgili teknik sorun yaşanan olguların değerleri çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10,0 programı kullanılarak t, ki kare, Man-Whitney U, Kruskal Wallis ve varyans analizi testleriyle yapıldı. Gerçek zamanlı tñmesans ve rijidite ölçüm değerleri (eğri altı alanları) Microsoft Excel programında hesaplandı. P değeri 0,05'in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı olduğuna karar verildi.

BULGULAR

Her grupta 20 hasta olmak üzere toplam 80 hasta çalışmaya alındı. Plasebo kullanan hastalardan 4'ünün sonuçları değerlendirme dışı bırakıldı. Bu 4 hastadan birinde vibrasyon sırasında ereksiyonun olmaması, bir hastada cihazla ilgili teknik sorun yaşanması, bir hastada vibrasyona rağmen boşalmanın olmaması, bir hastada da vibrasyon olmadan boşalma olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Sildenafil alan hasta grubunda 20 hastadan 4'ünün sonuçları değerlendirilme dışı bırakıldı. Bu hastalardan iki olguda cihazla ilgili teknik sorun yaşanması, bir olguda vibrasyon öncesi dönemde boşalma olması, bir olguda vibrasyon süresince yeterli ereksiyon olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Tadalafil alanların grubunda 20 hastadan 5'inin sonuçları değerlendirme dışı bırakıldı. Bu hastalardan birinde vibrasyon sırasında yeterli ereksiyon olmaması, ikisinde vibrasyon olmadan boşalma olması, diğer ikisinde de cihazla ilgili teknik sorun yaşanması nedeniyle sonuçları çalışma dışı bırakıldı.

Vardenafil kullanan hasta grubunda ise 20 hastadan 16'sının sonuçları değerlendirildi. 4 hastanın sonuçları değerlendirilme dışı bırakıldı. Bunlardan 3 hastada vibrasyon sırasında yeterli ereksiyon olmaması nedeniyle, 1 hastada ise vibrasyon olmadan boşalma olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Sonuç olarak 16'sı plasebo, 16'sı sildenafil, 15'i tadalafil, 16'sı vardenafil grubunda olmak üzere 80 hastadan 63'ünün sonuçları çalışmaya dahil edildi. Kalan 17 hastanın sonuçları değerlendirme dışı bırakıldı.

Tüm hastalara test öncesi yapılan sorgulamaların (IIEF, NIH, IPSS, TB) ortalama skorları her bir soru veya soru grubu için gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 1'de çalışmaya katılan hastaların; yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, tez boşalma yakınma süreleri verilmiştir. Mevcut sorgulama verileri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların sorgulama verileri

| | Plasebo (n:16) | Sildenafil (n:16) | Tadalafil (n:15) | Vardenafil (n:16) | P |
|-----------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------|
| *Yaş (yıl) | 29,4 \pm 3,5 | 29,8 \pm 4,2 | 29,3 \pm 4,0 | 29,4 \pm 4,0 | 0,78 |
| *Boy (m) | 1,7 \pm 0,1 | 1,7 \pm 0,1 | 1,7 \pm 0,1 | 1,7 \pm 0,1 | 0,62 |
| *Ağırlık (kg) | 75,6 \pm 12,0 | 72,3 \pm 11,6 | 75,9 \pm 10,4 | 76,3 \pm 12,4 | 0,76 |
| **Vücut kitle indeksi | 25,9 \pm 3,9 | 24,1 \pm 3,4 | 25,2 \pm 3,2 | 25,3 \pm 3,4 | 0,56 |
| **Yakınma süresi (ay) | 69,4 \pm 36,4 | 70,4 \pm 47,1 | 80,7 \pm 42,2 | 55,8 \pm 44,2 | 0,30 |

* Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

** Kruskal Wallis

Çalışmaya alınan olguların değerlendirilen parametreleri ve istatistiksel kıyaslamaları tablo 2 ve 3'te gösterildi.

İlk ölçülen kök ve uç sertliğine kadar geçen süre plaseboyla karşılaştırıldığında etken ilacı alan gruplarda daha kısa olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak sildenafil ve vardenafil alan gruplarda plasebo kullanan gruba göre anlamlıydı. Ancak etken ilacı alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Görsel ve sesli cinsel uyarı (GSCU) sürecinde uç sertliği dakikalık eğri altı alanları plasebo alan gruba göre etken ilaç gruplarında istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı süreçte kök sertliği dakikalık eğri altı alanları tadalafil grubu haricinde diğer etken ilaç gruplarında plasebo grubuna göre anlamlı şekilde fazlaydı.

Vibrasyon başlangıcında kök sertliği açısından sadece sildenafil alan grupta plaseboyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p = 0,02$), diğer gruplarda gerek kendi aralarında gerekse plaseboyla karşılaştırıldığında hem kök hem de uç sertliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da, etken ilaç alan grupların uç ve kök sertliği plasebo alan gruba göre daha kaliteli olduğu gözlemlendi.

Vibrasyonla boşalma süresi etken ilacı alan her üç grupta plaseboyla karşılaştırıldığında daha uzun olmasına rağmen sadece vardenafil alan grupta istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,02$). Ancak etken ilacı alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Vibrasyon başlangıcından boşalma olana kadar geçen süredeki kök sertliğinin dakikalık eğri altı alanı sadece sildenafil kullanan olgularda plasebo kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,002$). Ancak gerek uç sertliği ve gerekse kök sertliğinin dakikalık eğri altı alanları plaseboyla ve kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Boşalma sırasındaki kök sertliği ve uç sertliği plaseboya göre etken ilaç alan gruplarda artmış olmasına rağmen bu fark sadece sildenafil grubunda anlamlıydı ($p = 0,02 / p = 0,011$).

Etken ilaçları alan tüm gruplarda boşalma sonrası son kaydedilen kök ve uç sertliğine kadar geçen süre plasebo kullanan olgulara göre daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca ilaçlar kendi aralarında karşılaştırıldığında bu süre sildenafilde, tadalafil ve vardenafil kullanan olgulara göre daha uzun ve istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Boşalma sonrası toplam kök ve uç sertliği eğri altı alanları ilaçları alan tüm gruplarda plasebo kullanımına göre daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Etken ilaçları alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise sildenafil alan grupta boşalma sonrası toplam kök ve uç sertliği eğri altı alanları tadalafil ve vardenafil kullanan gruba göre hem daha fazla hem de istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Boşalma sonrası dakikalık kök sertliği eğri altı alanları tüm gruplarda plasebo kullananlara göre artmış olmasına rağmen, bu artış sadece sildenafil kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,04$). Bu dönemdeki uç sertliği ise plasebo alan grupla karşılaştırıldığında sildenafil ve vardenafil grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tadalafil alan grubun plaseboyla karşılaştırılmasında ve grupların

boşalma sonrası kök ve uç sertliği dakikalık eğri altı alanları açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 2: Çalışmaya alınan olguların plasebo ve etken ilaç kullandıklarında elde edilen verilerinin karşılaştırılması

| Değerlendirilen veriler | Plasebo (n:16) | Sildenafil (n:16) | Tadalafil (n:15) | Vardenafil (n:16) |
|--|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| GSCU sırasında ilk ölçülen kök sertliğine kadar geçen süre (sn) | 90,0±69,3 | 48,8±51,2 | 82,0±92,4 | 45,0±45,2 |
| GSCU sırasında ilk ölçülen uç sertliğine kadar geçen süre (sn) | 86,3±70,0 | 54,4±65,0 | 80,0±86,1 | 50,6±43,4 |
| GSCU sırasında dakikalık kök sertliği (EAA) | 56,7±13,6 | 74,8±10,3 | 65,9±11,8 | 70,5±5,6 |
| GSCU sırasında dakikalık uç sertliği (EAA) | 49,3±15,6 | 71,9±8,2 | 64,3±12,0 | 64,4±11,3 |
| Vibrasyon süresi (sn) | 51,9±29,5 | 91,9±117,8 | 90,5±96,6 | 99,1±62,6 |
| Vibrasyon başlangıcında kök sertliği | 71,8±9,3 | 79,4±8,3 | 77,3±7,8 | 74,0±8,4 |
| Vibrasyon başlangıcında uç sertliği | 69,1±14,3 | 72,6±8,5 | 71,5±9,0 | 70,9±10,1 |
| Vibrasyon başlangıcından ejakülasyon olana kadar geçen sürede dakikalık kök sertliği (EAA) | 66,9±18,2 | 78,9±6,0 | 75,6±8,0 | 75,2±7,5 |
| Vibrasyon başlangıcından ejakülasyon olana kadar geçen sürede dakikalık uç sertliği (EAA) | 63,9±16,7 | 73,4±9,1 | 71,1±8,5 | 68,4±11,0 |
| Ejakülasyon sırasında kök sertliği | 68,8±13,3 | 78,6±8,2 | 75,7±8,7 | 75,8±11,1 |
| Ejakülasyon sırasında uç sertliği | 64,7±15,0 | 77,6±11,1 | 72,2±10,4 | 70,8±14,5 |
| Ejakülasyon sonrası ölçülebilen son kök sertliğine kadar geçen süre (sn) | 92,7±72,9 | 292,5±118,0 | 169,5±68,0 | 215,4±111,8 |
| Ejakülasyon sonrası ölçülebilen son uç sertliğine kadar geçen süre (sn) | 74,0±72,8 | 260,6±199,6 | 141,5±67,6 | 179,8±104,7 |
| Ejakülasyon sonrası toplam kök sertliği (EAA) | 64,0±57,0 | 243,7±82,0 | 135,5±70,5 | 176,5±108,6 |
| Ejakülasyon sonrası toplam uç sertliği (EAA) | 43,0±51,1 | 188,0±98,7 | 103,8±74,5 | 140,2±106,8 |
| Ejakülasyon sonrası dakikalık kök sertliği (EAA) | 43,0±13,2 | 52,1±10,2 | 47,7±11,9 | 49,2±13,8 |
| Ejakülasyon sonrası dakikalık uç sertliği (EAA) | 33,6±12,0 | 49,6±12,5 | 41,9±15,5 | 46,9±16,0 |

* EAA: Eğri altı alan

Tablo 3: Tablo 2’deki değerlendirilen verilerin p değerleri

| | | Sildenafil | Tadalafil | Vardenafil |
|---|------------|------------------|--------------|------------------|
| *GSCU sırasında ilk ölçülen kök sertliğine kadar geçen süre (sn) | Plasebo | 0,008 | 0,11 | 0,013 |
| | Sildenafil | | 0,25 | 0,83 |
| | Tadalafil | | | 0,20 |
| *GSCU sırasında ilk ölçülen uç sertliğine kadar geçen süre (sn) | Plasebo | 0,026 | 0,14 | 0,048 |
| | Sildenafil | | 0,33 | 0,89 |
| | Tadalafil | | | 0,36 |
| **GSCU sırasında dakikalık kök sertliği (EAA) | Plasebo | <0,001 | 0,055 | 0,001 |
| | Sildenafil | | 0,033 | 0,15 |
| | Tadalafil | | | 0,19 |
| *GSCU sırasında dakikalık uç sertliği (EAA) | Plasebo | <0,001 | 0,016 | <0,001 |
| | Sildenafil | | 0,063 | 0,065 |
| | Tadalafil | | | 0,97 |
| *Vibrasyon süresi (sn) | Plasebo | 0,34 | 0,10 | 0,02 |
| | Sildenafil | | 0,46 | 0,27 |
| | Tadalafil | | | 0,36 |
| **Vibrasyon başlangıcında kök sertliği | Plasebo | 0,02 | 0,08 | 0,48 |
| | Sildenafil | | 0,47 | 0,07 |
| | Tadalafil | | | 0,26 |
| **Vibrasyon başlangıcında uç sertliği | Plasebo | 0,40 | 0,58 | 0,68 |
| | Sildenafil | | 0,72 | 0,60 |
| | Tadalafil | | | 0,86 |
| *Vibrasyon başlangıcından ejakülasyon olana kadar geçen sürede dakikalık kök sertliği (EAA) | Plasebo | 0,002 | 0,21 | 0,13 |
| | Sildenafil | | 0,19 | 0,46 |
| | Tadalafil | | | 0,66 |
| *Vibrasyon başlangıcından ejakülasyon olana kadar geçen sürede dakikalık uç sertliği (EAA) | Plasebo | 0,07 | 0,41 | 0,43 |
| | Sildenafil | | 0,50 | 0,12 |
| | Tadalafil | | | 0,81 |
| **Ejakülasyon sırasında kök sertliği | Plasebo | 0,02 | 0,10 | 0,12 |
| | Sildenafil | | 0,36 | 0,42 |
| | Tadalafil | | | 0,99 |

| | | Sildenafil | Tadalafil | Vardenafil |
|---|------------|------------------|--------------|------------------|
| *Ejakülasyon sırasında uç sertliği | Plasebo | 0,011 | 0,24 | 0,20 |
| | Sildenafil | | 0,15 | 0,06 |
| | Tadalafil | | | 0,74 |
| *Ejakülasyon sonrası ölçülebilen son kök sertliğine kadar geçen süre (sn) | Plasebo | <0,001 | 0,003 | <0,001 |
| | Sildenafil | | 0,003 | 0,046 |
| | Tadalafil | | | 0,32 |
| *Ejakülasyon sonrası ölçülebilen son uç sertliğine kadar geçen süre (sn) | Plasebo | <0,001 | 0,007 | 0,001 |
| | Sildenafil | | 0,044 | 0,23 |
| | Tadalafil | | | 0,27 |
| *Ejakülasyon sonrası toplam kök sertliği (EAA) | Plasebo | <0,001 | 0,001 | <0,001 |
| | Sildenafil | | 0,001 | 0,022 |
| | Tadalafil | | | 0,17 |
| *Ejakülasyon sonrası toplam uç sertliği (EAA) | Plasebo | <0,001 | 0,002 | 0,001 |
| | Sildenafil | | 0,011 | 0,07 |
| | Tadalafil | | | 0,29 |
| **Ejakülasyon sonrası dakikalık kök sertliği (EAA) | Plasebo | 0,04 | 0,31 | 0,20 |
| | Sildenafil | | 0,27 | 0,50 |
| | Tadalafil | | | 0,75 |
| **Ejakülasyon sonrası dakikalık uç sertliği (EAA) | Plasebo | 0,001 | 0,11 | 0,013 |
| | Sildenafil | | 0,13 | 0,60 |
| | Tadalafil | | | 0,38 |

* Mann-Whitney U testi

** Student t testi

*** Eğri altı alanı (EAA)

Test öncesi tüm hastalarda sorgulanan ilişkiye başlamadan önceki ön sevişme süresi 10 dakika ve altında bulundu.

Test sonrası yapılan etkinlik sorgulamasında hastalara vibrasyona başladıkları andaki cinsel heyecan düzeyi (Tablo 4) ve bu heyecan düzeyi ile normal zamanda ilişkiye başlayıp başlayamayacakları sorulduğunda alınan cevaplar, plasebo ve etken ilaçları alan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0,05$).

Tablo 4: Testler sonrası yapılan cinsel heyecan düzeyi sorgulamasına verilen cevaplara göre plasebo ve etken ilaç kullanımının karşılaştırılması

| Cinsel heyecan düzeyi | | | | |
|------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|--------|
| | Az (n: %) | Aynı veya daha fazla (n: %) | Toplam (n) | P |
| Plasebo | 0 (% 0,00) | 16 (% 100) | 16 | p>0,05 |
| Sildenafil | 0 (% 0,00) | 16 (% 100) | 16 | |
| Tadalafil | 2 (% 13,3) | 13 (% 86,7) | 15 | |
| Vardenafil | 2 (% 12,5) | 14 (% 87,5) | 16 | |

Çalışmaya alınan olguların test sırasındaki boşalma süresini normal zamandaki ilişkilerine göre değerlendirmeleri istendiğinde (Tablo 5), etken ilaçları kullanan gruplarda plasebo alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0,011$). Ancak etken ilaçları alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 5: Olguların testler sırasındaki boşalma sürelerini normal zamandaki ilişkilerine göre değerlendirmeleri

| Boşalma süresi karşılaştırması | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------|-------|
| | Aynı veya kısa (n: %) | Daha uzun (n: %) | Toplam (n) | P |
| Plasebo | 15 (% 93,75) | 1 (% 6,25) | 16 | 0,011 |
| Sildenafil | 10 (% 62,5) | 6 (% 37,5) | 16 | |
| Tadalafil | 10 (% 66,6) | 5 (% 33,4) | 15 | |
| Vardenafil | 6 (% 37,5) | 10 (% 62,5) | 16 | |

Test sonunda yapılan etkinlik sorgulamasında hastalara test sırasında verilen ilacı evde tedavi amaçlı kullanıp kullanmayacakları sorusuna alınan cevaplar (Tablo 6) gruplar arasında karşılaştırıldığında etken ilaçları alan gruptaki hastalardan daha fazla sayıda ilacı kullanmak istediklerini bildirmelerine rağmen bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,16$).

Tablo 6: Olguların test sırasında verilen ilacı evde tedavi amaçlı kullanıp kullanmayacakları sorusuna verdikleri cevapların karşılaştırılması

| İlacı evde tedavi amaçlı kullanmak ister misiniz? | | | | |
|--|------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| | Evet (n: %) | Hayır (n: %) | Toplam (n) | P |
| Plasebo | 8 (% 50,0) | 8 (% 50,0) | 16 | 0,16 |
| Sildenafil | 12 (% 75,0) | 4 (% 25,0) | 16 | |
| Tadalafil | 13 (% 86,6) | 2 (% 13,4) | 15 | |
| Vardenafil | 11 (% 68,75) | 5 (% 31,25) | 16 | |

Çalışmada gözlenen yan etkiler

Çalışmaya katılan olgulardan plasebo alanlardan yalnız birinde 1 tane yan etki görülürken, sildenafil alan olgularda 18 yan etki, tadalafil alanlarda 6 yan etki ve vardenafil alanlarda ise toplam 18 yan etki gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 7: Plasebo ve etken ilaçları kullananlarda gözlenen yan etkiler

| Grup | Baş ağrısı (n: %) | Yüzde kızarma (n: %) | Mide ekşimesi (n: %) | Küntlük (n: %) | Görme problemi (n: %) | Diğer (n: %) |
|------------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| Plasebo n = 16 | 0 (% 0,00) | 1 (% 6,25) | 0 (% 0,00) | 0 (% 0,00) | 0 (% 0,00) | 0 (% 0,00) |
| Sildenafil n = 16 | 7 (% 43,75) | 7 (% 43,75) | 1 (% 6,25) | 2 (% 12,5) | 1 (% 6,25) | 0 (% 0,00) |
| Tadalafil n = 15 | 3 (% 20,0) | 2 (% 13,3) | 0 (% 0,00) | 1 (% 6,6) | 0 (% 0,00) | 0 (% 0,00) |
| Vardenafil n = 16 | 7 (% 43,75) | 6 (% 37,5) | 1 (% 6,25) | 3 (% 18,75) | 1 (% 6,25) | 0 (% 0,00) |

* $p > 0,05$

Tüm olgularda gözlenen yan etkiler hastanın yaşam kalitesini bozmayacak düzeyde hafif ve orta şiddette yan etkiler olup etken ilaç alan gruplarda daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

İlk kez 1887 yılında Gross tarafından olgu sunumu şeklinde tanımlanan TB, kişi ve partnerinin cinsel ve sosyal ilişkilerini olumsuz yönde etkileyen önemli bir sorundur (3, 4). Tez boşalma erkekte en sık görülen cinsel işlev bozukluğu olup, genel popülasyonda prevalansı % 4 – 39 arasında değişmektedir (84, 85). Tez boşalma bu kadar sık görülmesine rağmen tanımı, standart bir tedavi şekli, standart tanı kriterleri, etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (86).

Tez boşalma, Amerikan Psikiyatri Topluluğu'nun (DSM – IV) tanımına göre erkekte penisin vajene girmesinden önce veya hemen sonra, minimal bir cinsel uyarıyla kişinin istemi olmaksızın ve kontrolü dışında boşalmasıdır (84). Uluslararası hastalıklar sınıflamasındaki (ICD – 10) tanıma göre ise cinsel ilişkinin yeterince zevk alınacak süre kadar geciktirilememesidir (55).

Masters ve Johnson TB'yi ilişkilerin % 50'sinde partneri orgazma ulaştırmak için boşalmayı inhibe edememe olarak tanımlamıştır (85).

TB'da vajen içi kalış süresi (VİKS), vajinal giriş başlangıcından intravajinal boşalmanın başlangıcına kadar geçen süre olup birçok çalışmada TB'yi tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (87). Yine Waldinger ve arkadaşları ise TB'yi penisin vajene girişten itibaren bir dakikanın altında boşalması olarak tanımlamıştır (87).

Sonuçta bütün tanımlamalarda TB'yla ilgili üç öge dikkati çekmektedir;

1. Boşalma süresinin kısa oluşu,
2. Boşalma üzerine kontrolün sağlanamaması ve
3. Cinsel tatminin olmamasıdır (88).

Literatürdeki TB tanımlamalarıyla ilgili zorluklardan birisi de gerek bölgesel gerek sosyokültürel olarak değişik toplumlarda normal bir cinsel ilişkiden beklentilerinin farklı olmasıdır. Örneğin VİKS süresinin normal tanımlanmamış olup bu süreyle ilgili yapılan çok merkezli bir çalışmada verilen rakamların ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği görülmüştür. Şöyle ki; Alman erkeklerin 6,9 dakika ölçtükleri bu süre İtalyanlarda 9,6 dakika, Fransızlarda 9,3 dakika, Amerikalılarda ise 13,6 dakikaya ulaştığı görülmüştür. Bu erkeklerin eşlerinde ise bu süre Almanlarda uzamış bulunurken (7,4 dakika), diğer ülkelerin kadınlarında erkeklerin algıladıkları süreden 2 dakika daha kısa bulunmuştur (89). Waldinger ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası çok merkezli bir çalışmada ise toplumdaki normal erkeklerin ortalama VİKS değerleri ölçülmüş ve yine ülkeler arası büyük farklılıklar gözlenmiştir. Türk erkeklerindeki ortalama VİKS değeri 3,7 dakika iken bu süre İngiliz erkeklerde 7,6 dakika olarak ölçülmüştür (90).

Ancak tüm bu tanımlamalardaki görüş ayrılıklarına rağmen hasta öyküsünden TB'yi tanıma ve teşhis etme zorluğu olmayıp birçok çalışmada 1 – 2 dakikanın altındaki boşalmalarda gerek erkek gerekse birlikte olduğu kişi için tedavi isteyecek kadar sıkıntı oluşturduğu bildirilmektedir.

Tez boşalma klinik olarak; ilk koitus ile başlayan, partnerler arası değişikliğin gözlenmediği hayat boyu süren primer TB ve normal bir cinsel ilişki sürecinden sonra ortaya çıkan kazanılmış (sekonder) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ayrıca TB, kişinin cinsel eşinin ayırt edilmeksizin her türlü cinsel ilişkisinde ortaya çıkan (global) veya kişinin cinsel ilişki yaşadığı bazı eşleri ve özel bir takım koşullarda ortaya çıkan durumsal (konumsal) TB olmak üzere ayrılmaktadır (91, 92). Son zamanlarda bazı otörler TB'yi, bir yakınmadan ziyade kısa boşalma süresi, yetersiz boşalma kontrolü ve cinsel tatminin olmadığı psikolojik sıkıntı veren durum gibi komponentleri içeren bir sendrom olarak da tanımlamaktadırlar (91, 92).

Tez boşalmanın etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen psikolojik, davranışsal ve biyolojik bir takım faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (58). Başlangıçta anksiyete, erken cinsel deneyimler, kötü cinsel deneyim gibi psikolojik faktörler suçlanmakta iken, günümüzde bu faktörlerle birlikte penis hipersensitivitesi, aşırı duyarlı boşalma refleksi, genetik predispozisyon ve santral 5 - HT reseptör duyarlılığı TB'nın etiopatogenezinden sorumlu teoriler olarak ileri sürülmektedir (62, 93).

Tez boşalma tedavisinde psikoterapi (25, 71, 94), davranış tedavileri (57, 58, 67, 95, 96), topikal tedaviler (57, 97, 147), sistemik ilaç tedavileri (trisiklik antidepresanlar, alfa adrenerjik blokerler, SSRI'lar ve PDE5 inhibitörleri) (8–14, 71, 98, 100–104) ve kombine protokoller (105, 106) kullanılmaktadır.

Boşalmanın fizyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olup, aynı zamanda PDE5 inhibitörlerinin TB'nın tedavisi üzerindeki etki mekanizması da tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Bununla birlikte birçok insan ve hayvan çalışmasında PDE5 inhibitörlerinin TB tedavisinde bazı santral ve periferik mekanizmalarla etki ettiği gösterilmiştir (107).

İlk olarak NO/cGMP ve NO/cAMP sinyal yolağının TB'da PDE5 inhibitörlerinin terapötik etkisinde rolü olabileceği düşüncesi birçok eski ve yeni gözlemden ortaya çıkmıştır. Santral sinir sisteminin (SSS) seksüel davranışlardan sorumlu alanında, PDE5 inhibitörleri santral etkilerini NO/cGMP ve NO/cAMP aracılığıyla göstermektedir (108). Literatürde NO vericilerinin hipotalamusta cGMP düzeyini yükselttiğini ve ayrıca rat beyinlerinin MPOA'na NO infüzyonu yapılması durumunda hayvanlarda ereksiyonu indüklediği gösterilmiştir. NO, MPOA'da cGMP bağımlı mekanizma veya diğer nörotransmitterlerin etkileşimi aracılığıyla santral sempatik tonusu düşürerek boşalmayı inhibe etmektedir (109–112). PDE5 enziminin SSS'de bulunduğu ve inhibitörlerin kan beyin bariyerini geçebildiği gösterilmiştir (113, 114). Sildenafil rat beyinlerinde intratekal uygulanmasıyla MPOA'da cGMP düzeyini yükselttiği ve aynı tablonun vardenafille de gerçekleştiği gözlenmiştir (115).

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri vaz deferens (VD), seminal vezikül (SV), prostat ve üretranın hatta iskelet kaslarının kontraktıl yanıtını inhibe edebilir. Bu organlardaki kontraktıl yanıtın modülasyonunda dört olası mekanizmanın işe karıştığı düşünülmektedir.

NO/cGMP ve NO/cAMP yolağı vücut düz kaslarında gevşemeye yol açtığı gibi aynı zamanda VD, SV, prostat ve üretradaki düz kaslarda da gevşemeye yol açar. Nitreerjik uyarı ve NO sentaz aktivitesi insan VD, SV, prostat, üretra ve iskelet kaslarında gösterilmiştir (116–119). NO vericilerinin ratlarda seminal emisyonu inhibe ettiği (120), buna karşılık NO inhibitörlerinin ise ratlarda emisyon latens süresini azalttığı ve gine domuzu VD’i ile insan SV’lerinde kontraktıl yanıtı düşürdüğü gösterilmiştir (121, 122). İntraselüler cGMP ve cAMP düzeyinin yükselmesi rat düz kaslarında, gine domuzu VD’i ve insan SV’de gevşemeye yol açmaktadır (121, 123–124). Sildenafil erkek farenin ürogenital kasında güçlü ve seçici nitreerjik transmisyon artışına neden olmaktadır (125). Sonuçta PDE5 inhibitörlerinin laboratuvar hayvanlarının VD’nin ve insan SV’lerinin gevşeme yanıtını arttırdığı gösterilmiştir (122, 126–127).

İkinci bir yol olarak PDE5 inhibitörlerinin periferik etkilerini aksesuar seks organlarında adrenerjik nörotransmisyonu inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. İnsan prostat şeritlerindeki adrenerjik gerginliğin PDE5 inhibitörleriyle tersine döndürüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca sildenafilin NO/cGMP yolağından bağımsız olarak insan VD’indeki adrenerjik nörotransmisyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (128, 129). Ayrıca PDE5 inhibitörlerinin bir diğer etki mekanizması da, insan VD’inin düz kaslarında sinir kavşağındaki potasyum kanallarının açılmasını aktive ederek doğrudan inhibitör etki yapmasıdır ve sildenafille yapılan çalışmalarda bu durum gösterilmiştir (129).

Tez boşalmanın varsayılan nedenlerinden biri de penil aşırı duyarlılık olup, bu durum aynı zamanda topikal anesteziğin TB tedavisindeki temel felsefeyi oluşturmaktadır. Benzer şekilde sildenafilin laboratuvar hayvanlarında NO/cGMP yolağının aktivasyonu aracılığıyla periferik analjezi durumu oluşturduğu gösterilmiştir (130). Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin periferik analjezi oluşturma durumuyla ilgili ve halen çok tartışılan bir diğer teori ise bu ilaçların korpus kavernoza kan sağlayan damarların maksimal dilatasyonunu sağlayarak intrakavernozal hacmi artırıp, sonuçta sinir reseptörleri üzerinde mekanik etkiyle basıncı artırıp glans penisin hipoestezisine yol açarak boşalma süresini uzattığı düşünülmektedir (131).

Son olarak birçok çalışmada PDE5 inhibitörlerinin hastalarda ereksiyon süresini uzatmak suretiyle TB latens süresini uzatmaya katkıda buldukları gösterilmiştir (132).

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri esasen erektil işlev bozukluğunun birinci basamak tedavisinde kullanılmak amacıyla piyasaya sürülmüş olup zamanla TB tedavisindeki etkinliklerini gösteren çalışmaların ortaya çıkmasıyla bu alanda da önerilmeye başlanmıştır. PDE5 enzimi penisin korpus kavernozumundaki cGMP'yi hidrolize eden bir enzim olup, PDE5 inhibitörleri bu enzimi selektif olarak inhibe etmek suretiyle trabeküler düz kas relaksasyonuna, arteryel kan akımında artmaya ve nihai olarak penil ereksiyona neden olur (7). Sildenafil bu sınıfta piyasaya sunulan ilk bileşiktir. Daha sonra bu sınıfa vardenafil ve tadalafil katılmışlardır. Sildenafil ve vardenafil oral alımından sonra maksimal plazma konsantrasyonuna 1 saatten daha kısa sürede ulaşırken, tadalafil bu süreye yaklaşık 2 saatte ulaşmaktadır. Tadalafildeki bu sürenin uzunluğu barsaktan emilimin daha yavaş olmasına ve/veya karaciğer tarafından daha uzun sürede parçalanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu durum tadalafilin daha uzun terapötik etki sağlamasına neden olur. Ortalama yarılanma ömrü sildenafil ve vardenafilde 4 saat iken, tadalafilde 17,5 saattir (74). Her üç ilaç da karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edilmekte ve dışkıyla atılmaktadır (133).

Normal bir cinsel ilişki sırasında boşalma süresinin belirlenmesi zordur ve olgunun bu süreyi subjektif olarak belirlemesi istenmektedir. Objektif belirleme yapılabilmesi için kadının kronometre ile süreyi belirlemesi istenebilmektedir ama bu işlem bizim olgularımız tarafından pek kabul görmemektedir. Bu çalışmada görsel uyarı, vibrasyonla boşalmanın sağlanması ve sertleşme kalitesinin nokturnal penil tümesans ve rijidite monitörü (NPTR) ile değerlendirilmesi birlikte kullanılmıştır. Kullanılan yöntem, boşalma süresini ölçmede ve diğer ilaçların etkinliğini değerlendirme amacıyla kullanılacak invaziv olmayan ve özgün bir yöntem olabilir. Bu yöntem her ne kadar laboratuvar koşullarında gerçekleşiyor olsa da uygulanan testler sonrasında yapılan etkinlik sorgulamalarında olguların çoğunluğunun test sırasındaki cinsel heyecan düzeylerini normal ilişkilerine göre "aynı ya da daha fazla" olarak değerlendirmeleri ($p>0.05$) bu yöntemin güvenilirliğini ve kullanılabilirliğini artırabilir. Yine de kullanılan bu yöntemin klinik uzantısıyla birlikte uygulanmasının daha objektif ve yararlı bilgiler sağlayacağı inancındayız.

Kliniğimizde daha önceden yapılan 40 primer veya sekonder TB'lı hastadan 17'sinin sonuçlarının değerlendirilmeye alındığı çift – kör, çapraz karşılaştırmalı, plasebo kontrollü çalışmada (6) laboratuvar ortamında görsel ve sesli cinsel uyarıdan 45 dakika önce olgulara 10 mg vardenafil ve plasebo verilmiş. Tüm olgulara çalışma öncesi IIEF sorgulaması yapılmış ve yine çalışma öncesi VİKS ölçümü olgulardan subjektif bir şekilde sözlü yanıt olarak alınmış. Eretil işlev bozukluğu olmayan ve subjektif olarak VİKS değerleri 1 dakikanın altında olan olgular çalışmaya dahil edilmiş. Çalışma sonrası bütün olgulara cinsel memnuniyet sorgulaması yapılmış. Olgular vardenafil aldığında plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama ejakülasyon latansı değerleri 1 dakikadan 3 dakikaya uzamış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Bu ortalama VİKS değerleri Waldinger'in çalışmasında (90) bildirdiği Türk erkeklerinde ölçülen ortalama VİKS'in 3,7 dakika olduğu göz önüne alındığında vardenafilin TB'lı olgularda gerçeğe uygun süreli ilişki düzeyine yakın derecede iyileşme sağlayabileceği düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda PDE5 inhibitörleri kullanıldığında elde edilen ortalama ejakülasyon latansı değerleri plaseboyla karşılaştırıldığında, bu değerler plaseboda ($51,9 \pm 15,6$ sn), sildenafilde ($91,9 \pm 117,8$ sn), tadalafilde ($90,5 \pm 96,6$ sn), vardenafilde ($99,1 \pm 62,6$ sn) bulundu. PDE5 inhibitörlerinde ortalama ejakülasyon latansı değerleri plaseboyla karşılaştırıldığında bariz uzun olmasına rağmen bu değerler kliniğimizde daha önceden yapılan vardenafil çalışmasındaki ortalama ejakülasyon latansı değerlerinden biraz daha kısaydı. Ancak olağan bir ilişki ortamında PDE5 inhibitörlerinin bir miktar da olsa fayda sağlaması durumunda, olguların kendilerine güvenini artırıp anksiyetelerini azaltarak ilişki sürelerini daha da uzatabileceği kanısındayız.

Avrupa Seksüel Tıp klavuzlarında TB için kabul edilen en önemli objektif kriter kronometreyle ölçülen VİKS değeri olup (134), bazı otörler ise kronometreyle ölçümün bütün hastalar veya onların eşleri tarafından kabul edilmemesi, ilişki esnasında rahatsızlık veren bir durum olması ve seksüel kaliteyi düşürmesini ileri sürerek bu modaliteyi tartışmalı olarak bulmaktadırlar (107).

Kliniğimizde gerek bizim yaptığımız gerekse daha önceden yapılan çalışmada klinik uzantılarının olmaması, laboratuvar şartlarında olması, vibrasyonla uyarının olgunun olağan şartlardaki cinsel uyarı ile eş değer olup olmadığının bilinmemesi, kişilerin boşalma sürelerinin olağan ortamlarda kendileri ve / veya eşleri tarafından ölçülmemiş olması, sadece subjektif sözlü bir yanıtı dayandırması her iki çalışmada en büyük eksiklikleridir.

Birçok çalışmada PDE5 inhibitörlerinden vardenafil ve sildenafil tek ajan veya kombine protokollerle TB tedavisinde kullanılmıştır.

Sommer ve arkadaşlarının yaptığı ve 37 primer veya sekonder TB'lı olgunun değerlendirildiği klinik çalışmada (100), cinsel ilişkiden 30 dk önce alınan 10 mg vardenafil ve ilişkiden 4 saat önce alınan 50 mg sertralin karşılaştırılmıştır. Olgular çalışma öncesi TB açısından sıfırdan sekize kadar (0=hemen hemen hiç, 8=hemen hemen her zaman) derecelendirilmiş, bütün olgulara IIEF sorgulaması yapılmış ve yine çalışma öncesi VİKS ölçümleri olgular tarafından kronometre ile yapılmış. TB derecesi 4 veya daha yüksek olan, erektil işlev bozukluğu olmayan ve ortalama VİKS değerleri 1,5 dk'nın altında olanlar çalışmaya dahil edilmiş. Bütün olgular birbirinden bir haftalık periyotla ayrılan altı haftalık zaman dilimlerinde iki ilacı da kullanmış. Tedaviler sonrası olgularda IIEF sorgulaması tekrarlanmış ve eşlerinde memnuniyet sorgulaması yapılmış. Vardenafil grubunda, 0,54 dk olan ortalama VİKS 5,23 dk'ya uzamış, 6,14 olan TB derecesi 2,9'a gerilemiş ve bu sonuçlar istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Yine eş memnuniyeti sorgulama skorları ve IIEF skorları vardenafil grubunda daha yüksek bulunmuştur. Sotomayor'un çalışmasında (135) Alman erkeklerin ortalama VİKS beklentilerinin 6,9 dk olduğu göz önüne alınırsa, Sommer ve arkadaşlarının vardenafil grubu için bildirdikleri VİKS değerleri, beklentileri karşılayacak düzeye yakın gibi görünmektedir. Bu araştırmacılar vardenafilin TB tedavisinde kullanımının ümit verici sonuçlar sağlayabileceği görüşünü bildirmişlerdir.

Abdel – Hamid ve arkadaşlarının yapmış olduğu çift – kör, plasebo kontrollü ve çapraz karşılaştırmalı çalışmada, TB yakınması olan 31 primer heteroseksüel olguda klomipramin HCl 25 mg, sertralin HCl 50 mg, paroksetin 20 mg, sıkma bırakma tekniği ve sildenafil 50 mg kullanılmıştır. İlaçlar planlı bir cinsel ilişkiden 3 – 5 saat önce randomizasyon yapılarak olgulara verilmiş. Sıkma bırakma tekniği ise ilişki esnasında uygulanmış. Tedavi öncesi hastaların eşleri tarafından ölçülen ortalama VİKS değerleri 1 dk iken sertralin ve sıkma tekniği ile bu süre 3 dk'ya,

paroksetin ve klomipramin grubunda 4 dk'ya çıkarken, sildenafil grubunda 15 dk'ya uzamıştır. Yine bu çalışmada, çalışma öncesi ve sonrası değerlendirilen cinsel memnuniyet skorları sildenafil grubunda en iyi sonucu vermiş. Ancak diğer ilaç gruplarında da cinsel memnuniyet skorlarında artış gözlenmiş ve tüm tedavilerde cinsel memnuniyet skorları ile VİKS değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (9). Bizim çalışmaya aldığımız olgularda da özellikle PDE5 inhibitörleri kullanan hastalarımızın cinsel memnuniyet skorlarının daha yüksek olması ve anksiyete skorlarının TB'lı hastalarda daha yüksek olması, kullanılan bu ilaçların hastanın kendine olan güvenini artırmak suretiyle ve TB'ye sekonder ortaya çıkan anksiyetenin cinsel motivasyonda düşüşe yol açtığı göz önüne alınırsa bu ilaçların tedavide yeri olabileceğini göstermektedir.

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin gerek cinsel olarak uyarılmış gerekse uykuyla ilgili sertleşmelerin total süresini arttırdığı bilinmektedir (136–140). Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri sertleşme süresini muhtemelen penil doku oksijenasyonunu yükselterek artırmaktadır. Yine uzamış penil ereksiyonun boşalma süresini artırdığı da bilindiğinden, uzamış ve kaliteli ereksiyonların boşalma süresi üzerine pozitif yönde katkı sağlayacağı düşünülebilir (132). Bizim çalışmamızda da ilk ölçülen kök ve uç sertliğine kadar geçen sürenin sildenafil ve vardenafil grubunda plaseboya oranla hem daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Tadalafil grubunda da bu süre kısa fakat istatistiksel olarak anlamlı olmasada, kaliteli uç ve kök sertliği olması yine boşalma sonrası son kaydedilen kök ve uç sertliğine kadar geçen sürenin PDE5 inhibitörleri alanlarda daha uzun olması bu bilgileri destekler niteliktedir. Ayrıca toplam uç ve kök sertliği süresine bakıldığında, bu sürenin PDE5 inhibitörlerinde daha fazla ve kaliteli olması, sertleşme süresiyle orantılı olarak boşalma süresinin de artabileceği tezini desteklemektedir.

Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve başka yöntemlerden fayda görmeyen 58 hastaya verdikleri sildenafil tedavisinin TB'lı hastaların bazal değerlerinde anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermiştir. Bu iyileşmeler artan erektil fonksiyona bağlanmıştır (8). Çalışmamızda da literatürle benzer olarak PDE5 inhibitörlerinin TB'lı hastalarda erektil fonksiyonları artırarak (daha kaliteli ve uzun süreli ereksiyonlar sağlayarak) faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

Kliniğimizde sağlıklı gönüllülerde laboratuvar ortamında yapılan çift – kör, çapraz karşılaştırmalı ve plasebo kontrollü bir çalışmada, sildenafilin boşalma süresine, boşalma sonrası penil sertliğe ve boşalma sonrası latent periyot üzerine etkileri incelenmiş ve plasebo kullanan olgularda 2 dk civarında olan boşalma süresinin sildenafil kullananlarda 4 dk'ya uzadığı görülmüştür. Vibrasyon uygulanmamış olmasına rağmen sildenafil kullanan olgularda boşalma sonrası dönemdeki uç ve kök sertliğinin daha uzun süreli ve daha kaliteli olduğu gözlenmiştir (15). Yine kliniğimizde TB'lı olgularda vardenafil ile yapılan çift – kör, plasebo kontrollü ve çapraz karşılaştırmalı çalışmada da bir önceki çalışmaya benzer olarak vardenafil kullanan olgularda plaseboya oranla hem boşalma süreleri anlamlı bir şekilde uzamış hemde boşalma sürecindeki ereksiyon parametreleri daha uzun ve daha kaliteli bulunmuş ve bu süreçteki uç ve kök sertliği toplam süreleri ile dakikalık eğri altı alanları toplamı daha fazla bulunmuştur (6).

Bizim çalışmamızda da boşalma sonrası dönemdeki uç ve kök sertliklerinin kaliteleri ve süreleri açısından PDE5 inhibitörleri ile plasebo kullanımını karşılaştırdığımızda boşalmadan hemen sonra GSCU ve vibrasyonla uyarıyı durdurmamıza rağmen elde edilen veriler kliniğimizdeki daha önceden yapılan her iki çalışmayı da destekler nitelikte görünmektedir. Olağan bir cinsel ilişki sırasında boşalma sonrası görsel, işitsel ve taktik uyarıların devam ettiği düşünülürse, bu çalışmamızda laboratuvar ortamında gözlenen artışların kişilerin doğal ortamlarındaki cinsel ilişkilerine yansımalarının daha iyi olabileceği düşüncesindeyiz. Kliniğimizde daha önce yapılmış olan çalışmalar ve şu anki çalışmamızın verilerini birlikte değerlendirdiğimizde PDE5 inhibitörlerinin daha uzun süreli ve daha kaliteli bir ilişkiyi mümkün kılabilceği sonucuna varmaktayız.

Başka bir çalışmada (11) Atan ve arkadaşları 2 ay süreyle ilişkilerden 45 dakika önce sildenafil (n:20), ilişkilerden 15 dakika önce glansa sürülen topikal anestetik krem (EMLA) (n:22) ve sildenafil ile birlikte topikal EMLA krem kullanılan (n:22) üç grubu karşılaştırmışlar ve en yüksek başarıyı % 86,4 ile kombine grupta daha sonra % 77,3'le topikal tedavi grubunda ve en son % 55 oranında sadece sildenafil kullanan grupta elde ettiklerini bildirmişlerdir.

McMahon ve arkadaşlarının yaptığı, çift - kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada (10) cinsel ilişkilerinin % 75'i veya daha fazlasında ilk 2 dakika içinde boşaldığını ifade eden ve DSM-IV kriterlerine göre belirledikleri 73 primer TB'lı olgu ve plasebo (71 kişi) karşılaştırılmış. Ortalama VİKS değeri plasebo

alanlarda 1.04 dakikadan 1.63 dakikaya, sildenafil kullanan grupta (73 kişi) 0.96 dakikadan 2.60 dakikaya uzamış fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte sildenafil grubunda belirgin cinsel memnuniyet artışı, yine artmış boşalma kontrol yeteneği ve kendine güven tespit edilmiştir.

Çalışmalar incelendiğinde TB tedavisinde SSRI grubu ilaç kullanan hastalarda, PDE5 inhibitörleri veya kombine tedavi alan olgularda ilaçların kullanımına bağlı değişik oranlarda baş ağrısı, yorgunluk, terleme, sürekli esneme, intolerabilite ve halsizlik gibi yan etkilerin görüldüğü, bu yan etkilerin kombine tedavi alanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1, 11, 13, 142–146). Bizim çalışmamızda da plaseboya oranla PDE5 inhibitörleri kullanan olgularda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, değişik sayılarda genelde hafif orta düzeyde baş ağrısı, yüzde kızarma, mide ekşimesi, küntlük, görme problemi gibi yan etkiler görüldü. Ancak çalışmamızın klinik uzantısının olmaması nedeniyle bu yan etkilerin, olguların bu tedaviyi kullanma olasılığını ne kadar etkileyeceği halen merak konusudur. Bu yan etkilerin çoğunlukla hafif ve orta düzeyde olmasının, hastalardaki memnuniyet skorlarındaki artışla birlikte değerlendirildiğinde, tolere edilebileceği kanaatindeyiz.

Uyguladığımız test sırasında olgularla herhangi bir kişisel etkileşimin olmaması, standardizasyon için uygun bir yöntem olması, ilaç çalışmaları için uygun hasta seçiminin yapılmış olması laboratuvar şartlarında dahi olsa bu çalışmanın güvenilirlik payını artırmaktadır.

Tez boşalma en sık görülen cinsel işlev bozukluğu olmasına rağmen tedavisinde henüz sona yaklaşmış değildir. Psikojenik ve davranış tedavilerinde elde edilen başarı olanlarının takiplerde düşmesi, topikal anestezik ajanların glansta uyuşukluğa neden olması, lokal uygulandıktan sonra vajene giriş öncesi glans yıkanmadığı zaman eşinin vajen duvarında anestezik etki yaratarak cinsel uyarıyı azaltması (57, 69, 147, 148), sistemik ilaç tedavilerinden SSRI'ların planlı cinsel ilişkiden uzun süre önce alınmalarının gerekmesi ve bu ilaçların uzun süre kullanımında yan etki olarak cinsel istek kaybına yol açmaları (149), bu yöntemlerin hepsinin kullanımını ve etkinliğini sınırlandırmaktadır. Bütün bu olumsuzluklar içerisinde TB tedavisinde; kronik kullanım gerektirmeyen, cinselliği olumsuz etkilemeyen, kısa sürede ve ilk dozdan itibaren etkili, VİKS'te belirgin şekilde artış sağlayan, geniş çaplı, uzun dönemli ve plasebo kontrollü çalışmalarda güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmaya ihtiyaç duyan bir ilacın FDA tarafından onay almamış

olması bu amaçla geliştirilen yeni nesil SSRI olan dapoksetinin tedavideki yerini henüz almamış olması (150, 151) bu alanda daha fazla klinik uzantıları olan çalışmalara ihtiyaç doğurmuştur. Her ne kadar PDE5 inhibitörleri TB'lı olgularda henüz önerilmese de bizce kullanımı fayda sağlayabilecektir. Amaç kaliteli bir cinsel ilişki ise ve PDE5 inhibitörleri bu kaliteyi artıracaksa kullanılmasında sakınca olmadığı kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

- Test öncesi çalışmaya katılan hastalara yapılan sorgulamalar plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.
- İlk ölçülen kök ve uç sertliğine kadar geçen süre plaseboyla karşılaştırıldığında etken ilaçları alan gruplarda daha kısa olmasına rağmen bu fark tadafil alan olgular haricinde anlamlı şekilde kısaydı.
- PDE5 inhibitörleri plaseboyla karşılaştırıldığında boşalma sürelerini uzatmalarına rağmen sadece vardenafil alan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
- Boşalma öncesi GSCU dönemindeki setleşme etken ilaçları kullanan gruplarda daha kaliteli ve istatistiksel olarak anlamlıydı.
- Vibrasyon başlangıcından boşalmaya kadar geçen süredeki uç ve kök sertliği plaseboyla karşılaştırıldığında daha kaliteli olmasına rağmen sadece sildenafil grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
- PDE5 inhibitörleri alan bütün gruplarda boşalma sonrası son kaydedilen uç ve kök sertliğine kadar geçen süre plaseboyla karşılaştırıldığında hem daha uzun hem de istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca etken ilaçlar bu süre

açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında sildenafil grubunda diğer PDE5 inhibitörlerine göre daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- Boşalma sonrası dönemdeki sertleşme PDE5 inhibitörleri kullanan gruplarda daha kaliteli ve istatistiksel olarak anlamlıydı.
- İlaç etkinliği açısından değerlendirildiğinde, PDE5 inhibitörleri kullanan olguların subjektif değerlendirmelerinde test sırasındaki boşalma sürelerinin olağan ortamlardaki ilişkilerine göre daha uzun olduğunu belirttiler. Aynı zamanda bu subjektif süre istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.
- Cinsel heyecan düzeyleri açısından PDE5 inhibitörleri plaseboyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı.
- Test sonrası yapılan etkinlik sorgulamasında hastalara test sırasında verilen ilacı evde tedavi amaçlı kullanıp kullanmayacakları sorusuna alınan yanıtlar plaseboyla karşılaştırıldığında, PDE5 inhibitörleri kullanan gruplarda daha fazla ilacı tercih etme isteklerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- Yan etkiler açısından PDE5 inhibitörleri kullanan gruplarda daha fazla görülmesine rağmen bu fark plaseboyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdı.

KAYNAKLAR

1. Başar M. Emisyon, ejakülasyon ve orgazm ilişkisi. Erkek ve kadın cinsel sağlığı. 1. Baskı. İstanbul, 2004;493-513.
2. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, et al. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. Eur Urol, 2004;46:555-58.
3. Wang W, Kumar P, Minhas S, Ralph D. Proposals or findings for a new approach about how to define and diagnose premature ejaculation. Eur Urol 2005;48:418-23.
4. Assalian P. Guidelines for the pharmacotherapy of premature ejaculation. World J Urol. 2005;23:127-29.
5. Metin A, Kayıgil Ö. Prematür ejakülasyonda yeni bir ilaca doğru: Dapoxetine. Androloji Bülteni. 2005;23:284-85.
6. Ekmekçioğlu O, Gökçe A, Halis F, Demirtaş A, Demirci D. The effects of vardenafil on ejaculation latency time on rapid ejaculators: Placebo-controlled, double-blind, cross-over laboratory setting study. J Sex Med, 2006;3:396-97.
7. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. J Urol. 2004;172: 658-63.
8. Chen J, Mabjesh J, Matzkin H., Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. Urology 2003; 61: 197-200.
9. Abdel-Hamid IA, El Naggat EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. Int J Impot Res 2001;13:41-45.
10. McMahon CG, Stuckey BGA, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, Boolel M. Efficacy of sildenafil citrate in men with premature ejaculation. J Sex Med, 2005; 2:368-375.

11. Atan A, Başar MM, Tuncel A, et al. Comparison of efficacy of sildenafil only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology*. 2006;67:388-91.
12. Chen J, Greenstein A, Mabweesh NJ, et al. Role of sildenafil treatment in premature ejaculation [abstract 133]. *Int J Impot Res*, 2001; 13(suppl 4):548.
13. Salonia A, Maga T, Colombo R, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002;168:2486-9.
14. Lozano AF, Castane ER. Premature ejaculation: sildenafil plus sertraline versus sertraline alone and sildenafil alone [abstract 956]. *J Urol* 2003;169(Suppl 4):247.
15. Ekmekcioglu O, Inci M, Demirci D, Tatlısen A. Effects of sildenafil citrate on ejaculation latency, detumescence time, and refractory period: placebo controlled, double-blind, crossover laboratory setting study. *Urology* 2005;65:347-52.
16. Anafarta K. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Yaman S, Göğüş O ve ark. (eds). *Temel Üroloji* (3. baskı). Güneş Kitabevi, Ankara 2007, 5:14-9.
17. Sancak B, Cumhuri M: Fonksiyonel anatomi, Ankara, ODTÜ Geliştirme Vakfı, 1999, 5:317-28.
18. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. In Tanagho EA, Mc Aninch JW (eds): *Smith's General Urology*. New York, The Mc Grow-Hill companies, 2000, pp:1-16.
19. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan JED, Wein AJ (eds), *Campbell's Urology* (8th ed). Philadelphia 2002, pp:41-80.
20. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 1. cilt. Güneş Kitabevi. Ankara 1995, s:400-439.
21. Çayan S. Ereksiyon fizyoloji ve patofizyolojisi. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları. TÜYK sınavı hazırlık kursu ders notları*. Ankara 2004, s:553-56.

22. Andersson K-E, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 1995;75:191-236.
23. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res* 1986;371:205-30.
24. McKenna KE. Central control of penile erection. *Int J Impot Res* 1998;10 (suppl 1):5:25-34.
25. Eardley I, Sethia K (eds). *Erectile dysfunction: current investigation and management.* Mosby International Ltd, Londra 1998, pp. 5-19.
26. Schmidt MH, Schmidt HS. The ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles in mammalian penile rigidity. *Sleep* 1993;16:171-83.
27. de Groat WC, Booth AM. Neurol control of penile erection. In Maggi CA (ed): *The Autonomic Nervous System, Chapter 13, Nervous Control of the Urogenital System.* London, Harwood, 1993, pp:465-513.
28. Marson L, McKenna KE. CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J Comp Neurol* 1996;374:161-79.
29. McKenna KE, Nadelhaft I. The organization of the pudental nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol* 1986;248:532-49.
30. Steers WD, Mallory B, De Groat WC. Electrophysiological study of neural activity in penile nerve of the rat. *Am J Physiol (Regulatory, Integrative and Comperative Physiology)* 1988;254:R989-R1000.
31. Rampin O, Gaugis S, Giuliano F, Rousseau JP. Spinal fos labeling and penile erection elicited by stimulation of the dorsal nerve of the penis in the rat. *Am J Physiol* 1997;272:R1425-31.
32. Sachs BD. Placing erection in context: the reflexogenic-psychogenic dichotomy reconsidered. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19:211-24.
33. Dua S, Mac Lean PD. Localisation for penile erection in medial frontal lobe. *Am J Phisyol* 1964;207:1425-34.

34. Hansen S, Kohler C, Goldstein M, et al. Effects of ibotenic acid-induced neuronal degeneration in the medial preoptic area and the lateral hypothalamic area on sexual behavior in the male rat. *Brain Res* 1982;239:213-32.
35. Melis MR, Stancampiano R, Argiolas A. Hippocampal oxytocin mediates apomorphine-induced penile erection and yawning. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;42:61-66.
36. MacLean PD, Ploog DW. Cerebral representation of penile erection. *J Neurophysiol.* 1962;25:29-55.
37. Meisel RL, Sachs BD. The physiology of male sexual behavior. In: Knobil E, Neill J, editors. *The physiology of reproduction*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1994. pp:3-105.
38. Courtois FJ, MacDougall Jc. Higher CNS control of penile responses in rats: the effect of hypothalamic stimulation. *Physiol Behav* 1988;44:167-71.
39. Williams PL, Warwick R (eds), *Gray's Anatomy* (36th ed). Churchill Livingstone, Edinburgh 1980; pp:562-4 and 1408-23.
40. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987;137:829-36.
41. Mah K, Binik YM. The nature of human orgasm: a critical review of major trends. *Clin Psychol Rev* 2001;21:823-56.
42. Sadock VA. Normal human sexuality and sexual and gender-identity disorders. In Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Comprehensive textbook of psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000. pp:1577-1608.
43. Nemecek ED, Mansfield L, Kennedy JW. Heart rate and blood pressure responses during sexual activity in normal males. *Am Heart J* 1976;92:274-77.
44. Carmichel MS, Humbert R, Dixen J, Davidson JM. Relationship among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav* 1994;23:59-79.

45. Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest* 2002;25:1006-19.
46. Master VA, Turek PJ. Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:363-76.
47. Bohlen D, Hugonnet CL, Mills RD, et al. Five meters of H₂O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation. *Prostate* 2000;44:339-41.
48. Benson GS. Erection, emission, and ejaculation: physiologic mechanisms. In: Lipshultz LI, Howards SS (eds). *Infertility in the male*, Mosby, St Louis, 1997, pp:155-72.
49. Vale J. Ejaculatory dysfunction. *BJU Int Update* 1999;83:557-63.
50. Thomas Jr AJ. Ejaculatory dysfunction. *Fertil Steril* 1983;39:445-454.
51. Graber B, Rohrbaugh JW, Newlin DB, Varner JL, Ellingson RJ. EEG during masturbation and ejaculation. *Arch Sex Behav* 1985;14:491-503.
52. Tiihonen J, Kuikka J, Kupila J, Partanen K. Increase in cerebral blood flow of right prefrontal cortex in man during orgasm. *Neurosci Lett* 1994;170:241-43.
53. Lipshultz L, McConnell J, Benson GS. Current concepts of the mechanisms of ejaculation. Normal and abnormal states. *J Reprod Med* 1981; 26:499.
54. American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994:509-11.
55. World Health Organization: *International Classification of Diseases and Related Health Problems (10th ed.)*. Geneva: World Health Organization. 1994.
56. Rowland D, Haensel S, Blom JH, et al. Penile sensitivity in men with early ejaculation and erectile dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1993;19:189-97.
57. Schuster TG, Ohl DA. Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin N Am* 2002;29:939-48.
58. Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Sexological approach to ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002;25:317-23.

59. Screponi E, Carosa E, Di Stas SM, et al. Prevalance of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;58:198-202.
60. Williams W. Secondary premature ejaculation. *Aust N Z J Psychol* 1984;18:333-40.
61. Khur CS, Heiman J, Cardenas D, et al. Premature emission after spinal cord injury. *J Urol* 1995;153:429-31.
62. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002;168:2359-67.
63. Verhulst J, Heiman J. A systems perspective on sexual desire. In S Lieblum, R Rosen (eds.). *Sexual desire disorders*. New York: Guilford, 1988; pp:243.
64. Wincze J, Corey MP. *Sexual dysfunction: a guide for assessment and treatment*. New York: Guilford 1991.
65. Hawton K. Integration of treatments for male erectile dysfunction. *The Lancet*, 1998;351.
66. Heiman J. Empirically validated treatment for sexual dysfunction. *Ann Rev Sex Res*, 1997;8:148.
67. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J* 1956;49:353-7.
68. Kaplan H. *The evaluation of sexual disorders: the urologic evaluation of ejaculatory disorders*. New York: Brunner Mazel, 1983.
69. Atikeler MK, Gecit I, Şenol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 2002;34:356-59.
70. Qui Y, Wang SM, Yang DT, Wang LG. Percutaneous vasal sperm aspiration and intrauterin insemination for infertile males with anejaculation. *Fertil Steril* 2003;79:618-20.
71. Aytakin Y, Solakoğlu S. Erkek üreme sistemi histolojisi. Kadioğlu A, Çayan S (eds). *Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi* (1. baskı). Türk Androloji Derneği, İstanbul 2004, s:35-60.
72. Wylie KR, and Ralph D. Premature ejaculation: the current literature. *Curr Opin Urol*. 2005;15:393-98.

73. McMahon GC, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*, 2004;1:58-65.
74. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol*. 2006;49:806-15.
75. Karacan I. Clinical value of nocturnal erection in the prognosis and diagnosis of impotence. *Med Aspects Hum Sex*, 1970;4:27.
76. Fisher C, Gross J, Zuch J. Cycle of penile erections synchronous with dreaming (REM) sleep. *Arch Gen Psychiatry*, 1953;12:29.
77. Levine LA and Elterman L. Nocturnal penile tumescence and rigidity testing. Humana Pres, Totowa, New Jersey, 2001; pp:151-66.
78. Karacan I, Salis PJ, Warc JC, et al. Nocturnal penile tumescence and diagnosis in diabetic impotence. *Am J Psychiatry* 1978;135:191-97.
79. Bradley WE, Timm GW, Gallagher JM, et al. New method for continuous measurement of nocturnal penile tumescence and rigidity. *Urology* 1985;26:4-9.
80. Levine LA, Carol RA. Nocturnal penile tumescence and rigidity in men without complaints of erectile functioning using a new quantitative analysis software. *J Urol* 1994;152:1103-7.
81. Rigiscan: Ambulatory Rigidity and Tumescence System Document No: 750-156-0486. Dacomed Corporation, Minneapolis, MN, USA.
82. Allen RP, Smolev JK, Engel RM, and Brendler CB. Comparison of Rigiscan and formal nocturnal penile tumescence testing in the evaluation of erectile rigidity. *J Urol* 1993;149:1265-8.
83. Morales A, Condra M, Heaton JP, et al. Diurnal penile tumescence recording in the etiological diagnosis of erectile dysfunction. *J Urol* 1994;152:1111-4.
84. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 4th ed. Washington D.C: American Psychiatric Association, 2000.
85. Masters WH, Johnson VE. Human sexual inadequacy. Boston (MA): Little, Brown & Co, 1970:92-115.

86. Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation / rapid ejaculation. *J Urol* 2006;175:842-8.
87. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, et al. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatr Clin Pract* 1998;2:287-94.
88. Montorsi F. Prevalance of premature ejaculation: A global and regional perspective. *J Sex Med* 2005;2:(suppl 2):96-102.
89. Multi Country Concept evaluation and assessment of PE incidence study, 2002. The ALZA Corporation Data on file.
90. Waldinger MD, Quinn P, Dillen M, et al. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;2:492-7.
91. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-3 and DSM-IV view toward an evidence based definition of premature ejaculation. Part II: proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med* 2006;3:693-705.
92. Shabsigh R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med* 2006;3 (suppl 4):318-23.
93. Donatucci CF. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med* 2006;3 (suppl 4):303-8.
94. Sadock VA. Normal human sexuality and sexual dysfunctions. In: *Compherensive Textbook of Psychiatry*. Kaplan HL, Sadock BJ (eds). Williams and Wilkins, 1995; pp:1295-1321.
95. Kaplan HS. *The new sex therapy—active treatment of sexual dysfunctions*. Brunner-Mazel Pub, New York, 1974.
96. Anafarta K. Seminal emisyon, ejakülasyon, orgazm. Özdiler E, Aydos K (eds), *Erkek infertilitesi*. Ankara Üniversitesi Basımevi, 2000;s:329-36.
97. Choi HK, Jung GW, Moon KH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology* 2000;55:257-61.
98. Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl*. 2006;29:503-9.

99. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline HCl: a single-blind placebo controlled cross-over study. *J Urol* 1998;159:1935–8.
100. Sommer F, Klotz T, Mathers M. Treatment of premature ejaculation: a comparative vardenafil and SSRI crossover study. *J Urol* 2005;173(suppl 3):A741.
101. Shilon M, Paz GF, Homonnai ZT. The use of phenoxybenzamine treatment in premature ejaculation. *Fertil Steril* 1984;42:659-61.
102. Hsieh JT, Liu SP, Hesieh CH, et al. An in vivo evaluation of the therapeutic potential of sympatholytic agents on premature ejaculation. *BJU Int* 1999;89:503-6.
103. Yilmaz U, Tatlisen A, Turan H, Arman F, Ekmekcioglu O. The effects of fluoxetine on several neurophysiological variables in patients with premature ejaculation. *J Urol* 1999;161:107-11.
104. Kara H, Aydin S, Yücel M, et al. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: A double-blind placebo-controlled study. *Urology* 1999;54:544-7.
105. Althof SE. Pharmacologic treatment of rapid ejaculation. *Psychiat Clin North Am* 1995;18:85-94.
106. Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, et al. Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Hormone Res* 1985;22:196-203.
107. Juza Chen, Gal Keren-Paz, Yuval Bar-Yosef, Haim Matzkin. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur Urol* 2007;52:331-9.
108. Sato Y, Christ JG, Horita H, et al. The effects of alterations in nitric oxide levels in the paraventricular nucleus on copulatory behavior and reflexive erection in male rats. *J Urol* 1999;162:2182-5.
109. Sato Y, Horita H, Kurohata T, et al. Effect of the nitric oxide level in the medial preoptic area on male copulatory behavior in rats. *Am J Physiol* 1998;274:243-7.

110. Castellana M, Rizzoni D, Beschi M, et al. Relationship between sympathetic nervous system activity, baroreflex and cardiovascular effects after acute nitric oxide synthesis inhibition in human. *J Hypertens* 1995;13:1153-61.
111. Krukoff TL. Central regulation of autonomic control: no brakes? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:474-8.
112. Pfaus JG. Neurobiology of sexual behavior. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:751-8.
113. Loughney K, Hill TR, Florio VA, et al. Isolation and characterization of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3,5,-cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene* 1998;216:139-47.
114. Schultheiss D, Muller SV, Nager W, et al. Central effects of sildenafil (Viagra) on auditory selective attention and verbal recognition memory in humans: a study with event-related brain potentials. *World J Urol* 2001;19:46-50.
115. Sato Y, Zhao W, Christ GI. Central modulation of the NO / cGMP pathway affects the MPOA-induced intracavernous pressure response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:269-78.
116. Jen PY, Dixon JS, Gosling JA. Co-localization of nitric oxide synthase, neuropeptides and tyrosine hydroxylase in nerves supplying the human post-natal vas deferens and seminal vesicle. *Br J Urol* 1997;80:291-9.
117. Dixon JS, Jen PY. Development of nerves containing nitric oxide synthase in the human male urogenital organs. *Br J Urol* 1995;76:719-25.
118. Hedlund P, Ekstrom P, Larsson B, et al. Heme oxygenase and NO-synthase in the human prostate-relation to adrenergic, cholinergic and peptide containing nerves. *J Auton Nerv Syst* 1997;63:115-26.
119. Kaminski HJ, Andrade FH. Nitric oxide: biologic effects on muscle and role in muscle diseases. *Neuromuscular Disord* 2001;11:517-24.
120. Hull EM, Lumley LA, Matuszewich L, et al. The roles of nitric oxide in sexual function of male rats. *Neuropharmacology* 1994;33:1499-504.

121. Kato K, Furuya K, Tsutsui I, et al. Cyclic AMP-mediated inhibition of noradrenaline-induced contraction and Ca^{2+} in-flux in guinea-pig vas deferens. *Exp Physiol* 2000;85:387-98.
122. Bultmann R, Klebroff W, Starke K. Nucleotide-evoked relaxation of rat vas deferens: possible mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2002;436:135-43.
123. Schultz KD, Schultz K, Schultz G. Sodium nitroprusside and other smooth muscle relaxants increase cGMP levels in rat ductus deferens. *Nature* 1977;265:750-1.
124. Axelsson KL, Andersson RG, Wikberg JE. Effect of cGMP derivatives on contraction relaxation cycle, release of norepinephrine and protein kinase activity in guinea-pig vas deferens. *Acta Pharmacol Toxicol* 1980;47:328-34.
125. Frith D, Gibson A. Effect of sildenafil citrate on nitrenergic transmission in anococcygeus muscles from the urogenital system of male and female mice. *Eur J Pharmacol* 2000;400:305-12.
126. Stjarne L, Bartfai T, Alberts P. The influence of 8-Br 3, 5-cyclic nucleotide analogs and of inhibitors of 3,5-cyclic nucleotide phosphodiesterase, on noradrenaline secretion and neurovascular transmission in guinea-pig vas deferens. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979;308:99-105.
127. Vohra MM. Effect of cyclic AMP, db-cyclic AMP and phosphodiesterase inhibitors on histamine inhibition of the contractile response of the mouse vas deferens. *Agents Actions* 1984;14:11-20.
128. Takeda M, Tang R, Shapiro E, et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 1995;45:440-6.
129. Medina P, Segarra G, Torondel B, et al. Inhibition of neuroeffector transmission in human vas deferens by sildenafil. *Br J Pharmacol* 2000;131:871-4.
130. Jain NK, Patil CS, Singh A, et al. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Brain Res* 2001;909:170-8.

131. Vonden Broucke H, Everaret K, Peersman V, et al. Ejaculation latency times and their relationship to penile sensivity in men with normal sexual function. *J Urol* 2007;177:237-40.
132. Kameya Y, Deguchi A, Yokota Y. Analysis of measured values of ejaculation time in healthy males. *J Sex Marital Ther* 1997;23:25-8.
133. Lue TF, Basson R, Rosen R, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Sexual Medicine* 2006, (1st ed.). pp:515-8.
134. Hirsch M, Donatucci C, Glina S, et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunction: erectile dysfunction and rapid ejaculation. *J Sex Med* 2004;1:87-91.
135. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med* 2005;2(suppl 2):110-4.
136. Sadovsky R, Miller T, Moskowitz M, et al. Three-year update of sildenafil citrate (Viagra) efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2001;55:115-28.
137. Stark S, Sachse R, Liedl T, et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in men with erectile dysfunction after a single oral dose. *Eur Urol* 2001;40:181-90.
138. Carson CC, Burnett AL, Levine LA, et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology* 2002;60 (suppl 2):12-27.
139. Erbagci A, Yagci F, Sarica K, et al. Evaluation and therapeutic regulation of erectile dysfunction with visual stimulation test: an objective approach by using sildenafil citrate test. *Urol Int* 2002;69:21-6.
140. Eardley I, Ellis P, Boolell M, et al. Onset and duration of action of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(suppl 1):615-55.
141. Laumann ED, Nicolosi A, Glasser DB. Sexual problems among women and men aged 40 - 80y: prevalance and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;17:39-57.
142. Battal S, Çetin M. Depresyonun ilaçla tedavisinde temel ilkeler. *Psikofarmakoloji Bülteni* 1998;8:202-14.

143. Waldinger MD, van De Plas A, van Oarschat R, et al. The selective serotonin re-uptake inhibitors fluvoxamine and paroxetine differ in sexual inhibitory effects after chronic treatment. *Psychopharmacology* 2002;160:283-9.
144. Zhang XS, Wang YX, Huang XY, et al. Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005;11:520-2.
145. Uluocak N, Erdemir F, Cumurcu BE, Çelikel FÇ, Parlaktaş BS. Erkeklerde antidepressan ilaç kullanımının orgazm ve ejakülasyona olan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;16:104-8.
146. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, et al. Efficacy of type 5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006;98:259-72.
147. Morales A, Barada J, and Wylliet MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int* 2007;100:493-501.
148. Şahin H, Bircan K. The efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1996;156:1783-4.
149. Leary MPO. Managing early ejaculation: What does the future hold? *Reviews in Urology* 2004;6:5-12.
150. Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2006;97:311-5.
151. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368:929-37.

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araştırma görevlisi Dr. Fikret HALİS'e ait "Tez boşalmalı olgularda fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin sertleşme ve boşalma sürecine etkileri: çift-kör, plasebo kontrollü laboratuvar çalışması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza

