



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ BOŞALMALI OLGULARDA VARDENAFİLİN SERTLEŞME VE
BOŞALMA SÜRECİNE ETKİLERİ: PLASEBO KONTROLLÜ, ÇİFT-KÖR,
ÇAPRAZ KARŞILAŞTIRMALI LABORATUAR ÇALIŞMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET GÖKÇE

KAYSERİ 2006



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ BOŞALMALI OLGULARDA VARDENAFİLİN SERTLEŞME VE
BOŞALMA SÜRECİNE ETKİLERİ: PLASEBO KONTROLLÜ, ÇİFT-KÖR,
ÇAPRAZ KARŞILAŞTIRMALI LABORATUAR ÇALIŞMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET GÖKÇE

Danışman
Doç. Dr. OĞUZ EKMEKÇİOĞLU

KAYSERİ 2006

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
SERTLEŞME-BOŞALMA AYGITININ ANATOMİSİ	3
PENİSİN SERTLEŞMESİ	9
EMİSYON, BOŞALMA VE ORGAZMIN FİZYOLOJİSİ	10
TEZ BOŞALMA	13
TEZ BOŞALMADA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	15
VARDENAFİL	18
PENİL TÜMESANS VE RİJİDİTE MONİTÖRÜ (RİJİSKEN)	19
OLGULAR VE YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	33
SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR.....	47
TEZ ONAY SAYFASI.....	61

TEŞEKKÜR

Tez konumun seğimi ve bu tezin geręekleřtirilmesinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Oğuz EKMEKęİOęLU'na sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez yazımı ve değerlendirilmesinde katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa KARACAGİL, Prof. Dr. Atila TATLIŐEN, Prof. Dr. İbrahim GÜLMEZ, Doç. Dr. Deniz DEMİRCİ ve tüm üroloji ęalıőanlarına teşekkür 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
- PDE5:** Fosfodiesteraz tip 5
- NO:** Nitrik oksit
- cGMP:** Siklik guanozin monofosfat
- cAMP:** Siklik adenozin monofosfat
- NPTR:** Nokturnal penil tümesans ve rijidite
- NPGİ:** Nükleus paragigantoselülaris
- MPOA:** Medial preoptik alan
- MPON:** Medial preoptik çekirdek
- PVN :** Paraventriküler çekirdek
- DSM-IV:** Diagnostic and statistical manual of mental disorders
- BPH:** Benign prostat hiperplazisi
- DM:** Diyabetes mellitus
- MAO:** Monoamin oksidaz
- SSRI:** Selektif serotonin geri alım inhibitörü
- VD :** Vaz deferens
- SV :** Seminal vezikül
- SNP:** Sodyum nitroprussid
- REM:** Hızlı göz hareketleri
- VİKS:** Vajen içi kalış süresi
- NOS:** Nitrik oksit sentaz
- SSS:** Santral sinir sistemi
- HO-2:** Hemoksijenaz 2
- CO:** Karbon monoksit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: PDE5 inhibitörlerinin olası etki mekanizmaları	17
Tablo 2: Çalışmaya alınan ve çalışma dışı kalan olguların sorgulama verileri	27
Tablo 3: Olgular plasebo ve vardenafil kullandıklarında elde edilen verilerin karşılaştırılması	28
Tablo 4: Testler sonrası yapılan cinsel heyecan düzeyi sorgulamasına verilen cevaplara göre plasebo ve vardenafil kullanımının karşılaştırılması	30
Tablo 5: Plasebo ve vardenafil kullanımında “vibrasyon başlangıcındaki cinsel heyecan düzeyindeyken normal zamanda cinsel ilişkiye başlarmıydınız?” sorusuna verilen cevapların karşılaştırılması	30
Tablo 6: Olguların testler sırasındaki boşalma sürelerini normal zamandaki ilişkilerine göre değerlendirmeleri	31
Tablo 7: Plasebo ve vardenafil kullananlarda gözlenen yan etkiler	32
Tablo 8: Yan etkiler açısından plasebo ve vardenafil kullanımının karşılaştırılması.....	32

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Çalışmaya alınan olgulardan birinin plasebo kullandığında ve vardenafil kullandığında kaydedilen sertlik ve tımesansgrafikleri.....29
- Şekil 2:** Olguların “testler sırasındaki boşalma süresi normal zamandaki ilişkilerinize göre nasıldı” sorusuna verdikleri cevaplar 32

ÖZET

Amaç: Primer tez boşalmalı (TB) hastalarda vardenafilin uyarı ile boşalma süresi ve sertleşme parametreleri üzerine etkisinin laboratuvar şartlarında değerlendirilmesi.

Hastalar ve yöntem: Primer TB'li 40 olguda çift kör, çapraz karşılaştırmalı, plasebo kontrollü laboratuvar çalışması gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan bütün olgular, TB sorgulamasıyla, yanısıra uluslararası erektil işlev sorgulaması (IIEF), Amerikan ulusal sağlık enstitüsü (NIH) prostatit sorgulaması ve uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) sorgulaması ile değerlendirildi. Ürogenital enfeksiyonlar açısından gerekli kültürler alındı.

Olgu plasebo veya vardenafil alırmaz gerçek zamanlı penil tümesans ve sertlik ölçümü başlatıldı. Görsel ve sesli cinsel uyarı (GSCU) 45 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. Aynı test ikinci ilaçla 7-15 gün içinde tekrarlandı. Sonuçlar Man-Whitney U ve ki kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Onyedili hastanın sonuçları değerlendirilebildi çünkü 14 hasta birinci veya ikinci testte yeterli sertlik sağlayamadı, 6 hasta ikinci teste gelmedi, bir hastada boşalma olmadı, bir hastada vibrasyon öncesi boşalma oldu, bir hastada teknik sorun yaşandı. Değerlendirilen 17 hastanın yaş ortalaması 33.5 ± 7.7 ve TB yakınma süresi 91.2 ± 87.7 (ortalama+SD) ay idi. IIEF sorgulaması orgazmik işlev skoru çalışmaya alınan hastalarda çalışma dışı kalanlara göre daha yüksekti ($p < 0.05$). Çalışma öncesi yapılan diğer sorgulama skorlarında bu iki grup arasında fark yoktu. Uyarı ile boşalma süresi plasebo alanlarda 62.7 ± 15.9 (ortalama \pm standart hata) saniye ve vardenafil alanlarda 189.5 ± 67.8 saniyeydi. Vardenafil plasebo ile karşılaştırıldığında boşalma süresini anlamlı şekilde artırdı ($p = 0.04$). Vardenafil alan hastalarda ilk ölçülen kök veya uç sertliğine kadar geçen süre daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yine vardenafil kullanımında son kaydedilen uç veya kök sertliğine kadar geçen süre daha uzun olmasına rağmen bu da istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$ herbiri için). Yan etki görülen olgu sayısı vardenafil kullananlarda plasebo kullananlara göre fazlaydı ($p > 0.05$). Gözlenen bütün yan etkiler hafif veya orta şiddette idi. Testler sonrası yapılan etkinlik sorgulamasında her iki testte de olguların çoğu vibrasyon anındaki cinsel heyecan düzeylerini normal ilişkilerindekiyle aynı ya da daha fazla olarak değerlendirdi ($p > 0.05$).

Sonuçlar: Bu laboratuvar çalışmasında vardenafil boşalma süresini uzattı. Detümesans süresi bir dereceye kadar daha uzundu ve bu dönemdeki sertlik daha kaliteliydi. Bu laboratuvar düzeneği ilaçların TB üzerine etkilerini incelemek amacıyla kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Vardenafil, vibrasyonla uyarı, tez boşalma, görsel ve işitsel cinsel uyarı, penil tümesans ve sertlik ölçümü.

**THE EFFECTS OF VARDENAFIL ON ERECTION AND
EJACULATION LATENCY TIME ON RAPID
EJACULATORS: PLACEBO CONTROLLED, DOUBLE-
BLIND, CROSS-OVER LABORATORY SETTING
STUDY**

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of vardenafil on ejaculation latency and rigidity parameters of patients with rapid ejaculation in a laboratory setting.

Patients and Method: Double-blind, placebo-controlled, cross-over laboratory study was performed with 40 males with rapid ejaculation.

All patients evaluated with a medical and sexual history, including premature ejaculation questionnaire, International Index of Erectile Function (IIEF) questionnaire, NIH questionnaire for prostatitis, and IPSS questionnaire. They also were evaluated with culture tests to exclude genital tract infection.

As the subject ingested the placebo or vardenafil, real time penile tumescence and rigidity monitoring began. Audiovisual sexual stimulation (AVSS) was performed 45 minutes later. The patient began vibratory stimulation at 8th minute of AVSS till ejaculation. Following ejaculation AVSS was stopped. The ejaculation latency time was measured by chronometer. The monitorisation was continued 20 more minutes after the last recorded tip or base rigidity.

After the tests, all patients underwent side effect questionnaire and satisfaction questionnaire. The test was repeated with second medication in 7 to 15 days. Results were compared using Man-Whitney U and χ^2 tests.

Results: The results of 17 patients could be evaluated since 14 patients could not have enough rigidity in the first or second session, 6 did not come for the second session, one could not ejaculate, one ejaculated before vibratory stimulation and in once there happened technical problems. Mean patient age was 33.5 ± 7.7 years and duration of complaint was 91.2 ± 87.7 (mean \pm SD) months. IIEF orgasmic function domains were significantly higher in included patients than excluded patients ($p < 0.05$). The other questionnaire domains analyses did not show any significant difference between these groups. When the patient took placebo and vardenafil, ejaculation latency times were 62.7 ± 15.9 (mean \pm SEM) seconds and 189.5 ± 67.8 seconds, respectively. When compared with placebo vardenafil improved ejaculation latency time significantly ($p = 0.04$). Although the duration of first measured tip or base rigidities were shorter when the patients took vardenafil, this difference did not reach statistical significance ($p > 0.05$ for each). In vardenafil group time to last recorded tip or base rigidities were also longer, however, the differences were either not significant ($p > 0.05$ for each). There were more drug related side effects when the patients took vardenafil ($p > 0.05$). Most of the side effects were mild to moderate in severity.

Conclusion: In this laboratory setting, vardenafil prolongs ejaculation latency time. Detumescence time is somewhat longer with better erection quality. This laboratory setting might be used to evaluate the effects of drugs for rapid ejaculation.

Keywords: Vardenafil, vibratory stimulation, rapid ejaculation, audiovisual sexual stimulation, penile tumescence and rigidity monitoring.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tez boşalma (TB), erkeklerde en sık gözlenen cinsel işlev bozukluğudur (1-8) ve erkeklerin yaşam kalitelerini bozan, kişinin kendisine olan saygısını azaltan, anksiyeteye neden olan, kişinin eşiyle ya da birlikte olduğu kişiyle ilişkisini olumsuz etkileyen (9), ayrıca bazı araştırmacılara göre %30 oranında sertleşme bozukluğuna neden olabilen (10) bir bozukluktur. Sotomayor'a göre TB'li olguların eşlelerinde kadın cinsel işlev bozukluğu görülme oranı daha yüksektir (4).

Tez boşalmanın halihazırda üzerinde uzlaşmış bir tanımı, standart bir tedavi şekli, standart tanı kriterleri yoktur ve etiyojisi, patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir (3). Görülme sıklığı bazı araştırmacılara göre %75'lere kadar çıkmaktadır (11) ama genel kabul görmüş prevalans değeri %35 civarındadır (1-3,8).

Bu çalışmada son zamanlarda TB tedavisinde isimleri sıkça geçen fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinden vardenafilin, primer TB'li olgularda sertleşme ve boşalma sürecine etkileri laboratuvar şartlarında incelendi.

Vardenafil esasen sertleşme bozukluğunda kullanılan bir ajandır. Kavernöz cisimde nitrik oksit (NO)'in katalizlemesiyle oluşan ve sertleşmeyi sağlayan siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ı inaktif guanozin monofosfat (GMP)'a dönüştüren PDE5 enziminin güçlü ve seçici inhibitörüdür. PDE5'i inhibe ederek cGMP hidrolizini azaltır ve sertleşmeyi sağlar (12-20).

Yapılan çalışmalarda aynı koşullarda sildenafil ile karşılaştırıldığında, vardenafilin PDE5'i inhibe etmekte 10 kat daha potent olduğu bulunmuştur. Ek olarak, vardenafilin diğer PDE alt tipleri ile minimal çapraz reaksiyon gösterdiği tespit edilmiştir (12,13).

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin TB’de etkinliğini inceleyen çalışmalarda genellikle sildenafil kullanılmıştır (6,7,21-25). Yapılan literatür taramasında vardenafilin bu alanda etkinliğini araştıran sadece bir klinik çalışmanın olduğu görülmüştür (26). Bu çalışma, bu alandaki boşluğu doldurmada katkı sağlayacağı inancıyla planlanmıştır.

Bu çalışmada görsel uyarı, vibrasyonla boşalma sağlanması ve sertleşme kalitesinin nokturnal penil tümesans ve rijidite monütörü (NPTR) ile değerlendirilmesi birlikte kullanılmıştır.

Çalışmada cinsel işlev bozukluğu olmayan ve görsel uyarıyla iyi sertleşme sağlayabilen primer TB’li olgularda, vardenafilin plaseboyla karşılaştırılarak boşalmayı sağlamak için gereken vibrasyonla uyarı süresine etkisini değerlendirmek, sertleşme kalitesini değerlendirmek, boşalma sonrası detümesansın kalitesini ve süresini değerlendirmek amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

SERTLEŞME - BOŞALMA AYGITININ ANATOMİSİ

Sertleşme ve boşalma, en başta penis olmak üzere prostat, seminal veziküller, vaz deferens, pelvik taban kasları ve periüretral çizgili kasların rol aldıkları bir süreçtir.

Vaz deferens, 30-35 cm boyunda, 2-3 mm çapı olan bir kanaldır. Epididim kuyruğundan başlar ve geniş olan terminal bölümü ampulla adını alır, seminal vezikül kanalıyla birleşerek ejakülatör kanalı oluşturur (27).

Prostat, üretranın üst bölgesi etrafında, dıştan fibroelastik ve fibromüsküler bir kapsül ile sarılmış, müküloglandüler yapıda bir dış salgı bezidir. Prostat salgısı alkali özellikte, sitrik asit ve asit fosfatazdan zengin bir salgıdır. Bu özellikleri ile sperm hareketlerini artırdığı gibi, semenin likefaksiyonu ve alkalinizasyonunda, ayrıca vajinanın asit pH'sını nötralize etmede etkilidir (28).

İnternal üretral meatusun arkasındaki mesane duvarı ve prostatın ön fibromüsküler stroması, mesane boynunda yüzük benzeri yapı oluşturur. Adrenerjik fibrillerden zengin olan bu yapı uyarıldığında mesane boyununun kapanmasını sağlar ve geriye boşalmaya engel olur (29).

Seminal veziküller, mesane tabanının arkasında yer alan 5 cm uzunluğunda, 3-4 ml kapasitesi olan bir çift glandüler organdır. Seminal veziküllerin salgısı spermelerin fertilitelerini etkileyen çok önemli kimyasal bir madde olan fruktozun yanı sıra vitamin C, fibrinojen ve prostaglandin içermektedir (27,28,29).

Penis

Hem çiftleşme hem de idrar boşaltma organıdır. İki kavernöz cisim ve bir spongiyöz cisim olmak üzere üç adet tübüler oluşum içerir. Distalde birbirine yapışık olan kavernöz cisimler simfizis pubis altında birbirlerinden ayrılarak iki krus oluştururlar. Her bir krus, iskiyon pubis kemiğinin altındaki tuberositas iskiye yapışır. Simfizis pubis ile kavernöz cisimler arasındaki ligamentum suspensoryum, kruslardan sonra ikinci fiksasyon noktasını oluşturur. Bu iki fiksasyon noktası, koit sırasında penisin arka kısmının sabitlenmesini sağlar (27,30). Kavernöz cisimler, pubisin penil hilum bölgesinde birleşerek penis shaftını oluştururlar. Kavernöz cisimlerin en dıştaki dayanıklı, sert tabakasına “tunika albuginea” adı verilir. Tunika albuginea kollajen ve elastinden oluşmuştur ve her iki korpusu saran dıştaki uzunlamasına ve her bir korpusu saran iç sarmal tabaka olmak üzere ikiye ayrılır. Ara bağlantıları sağlayan sinüzoidal mesafeler kollajen, elastin, kan damarları ve sinirlerden ibaret bir stroma içinde bulunan düs kas hücrelerini içeren trabeküllerle sarıdır. Trabeküler mesafeler endotelyumla döşelidir ve derin penil arterlerin sarmal dallarıyla beslenirler (27,29,31). Kavernöz cisimlerin ön yüzünde oluşan olukta spongiyöz cisim yer alır ve içinden üretra geçer. Membranöz uretranın başladığı yerde, spongiyöz cisim genişleyerek ürogenital diyaframın alt yüzüne yapışır. Bu bölge bulbokavernöz kasla sarıdır. Distalde spongiyöz cisim genişleyerek içinde iki kavernöz cismin sonlandığı penis glansını oluşturur. Spongiyöz cisim tunikası daha ince (glansı örtmez) ve sinüzoidal mesafelerinin daha geniş olması dışında kavernöz cisimlere benzer bir anatomiye sahiptir (27,30). Tunika albuginea, sertleşmede ancak kollajen liflerin izin verdiği kadar genişler ve kendisini delip geçen perforan (emisser) venleri sıkıştırarak venöz dönüşü engeller ve rijid sertleşmeye katkıda bulunur. Tunika albuginea dıştan Buck fasyası adı verilen fibröz bir kılıfla sarıdır. Bu fasya her iki fasya arasına da girer ve spongiyöz cisimle kavernöz cisimler arasında da bir tabaka oluşturur. Buck fasyası, sertleşme sırasında sirkumfleks venler ve derin dorsal veni sıkıştırarak sertliğe katkıda bulunur. Colles fasyası, glansın altından başlayıp skrotumu da sararak ürogenital diaframa kadar uzanan ve karın ön duvarında Scarpa fasyasına birleşen gevşek bağ dokusudur. Dartos fasyası, cilde sıkıca tutunan düz adele tabakası olup skrotumun aynı isimli fasyasının uzantısıdır (27,28,30). Penis cildi bez ve kıl yapısı içermez. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturan bez yapıları bulunur. Penis derisi yağdan yoksundur ve oldukça

gevşek yapıda olup gerilmeye müsaittir. Deri, distalde glans penisin üzerine katlanarak sünet derisini (prepisyum) oluşturur ve koronaya yapışır (32).

Penisin Arterleri

Penis arterleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Yüzeysel arterler daha ziyade penisin kılıflarında dağılırlar. Bunlar femoral arterin bir yan dalı olan eksternal pudental arter ile internal pudental arterin bir yan dalı olan perineal arterdir. Derin arterler daha çok kavernöz cisimlerde dağılırlar. Bunların hepsi internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arterden gelirler (31). İnternal pudental arter, üretra ve spongiyöz cismi besleyen bulber ve üretral arter dallarını verdikten sonra krusların 1/3 arka kısmından kavernöz cisimlerin içine kavernozaal arterleri verir ve derin dorsal arter olarak kavernöz cisimlerin sırtında glansa kadar uzanır. Spongiyöz cisim ve glansın sertleşmesi bulber ve üretral arterlerle sağlanır. Kavernöz cisimde sertleşmenin sağlanması için gereken kanın %70'i kavernozaal arterlerle, %30'u derin dorsal arterle sağlanır. Penis dorsumunda derin dorsal ven, iki dorsal arter ve iki dorsal sinir, Buck fasyası altında bir arada seyrederek nörovasküler bandı oluştururlar. Penis içinde dağılan arterler giderek incelik ve sonuçta spiral şeklindeki helisin arterler oluşur (27). Helisin arterler penisteki ana direnci sağlayan damarlardır ve kavernozaal sinüzoidler içine giden akımı kontrol ederler (30). Bu arterlerin genişlemesiyle, düz kas ve endotelden oluşan sinüzoidal boşluklar meydana gelir (kavernöz sinüsler). Sertleşmede kanı depolayan ana yapı burasıdır (27). Penis flask ise asıl arteriyel akım trabeküler arterler içine doğrudur ve helisin arterler kısa, sarmal ve kapalı durumdadır. Sertleşme sırasında kan helisin arterler içine sapar, bunları uzatır, genişletir ve böylece sinüzoidal boşlukları doldurur (30).

Penisin Venleri

Kavernöz sinüslerden çıkan intermediyer venüller subtunikal kapiller pleksusa dökülür. Bu subtunikal pleksus ise emisser venleri oluşturur. Emitter venler, tunika albuginea katları arasında oblik olarak seyrettikten sonra sirkumfleks venlere dökülürler. Sirkumfleks venler spongiyöz ve kavernöz cisimlerden köken alırlar. Kavernöz cisimleri çevreleyerek, penis shaftının distal 2/3'lük bölümünde derin dorsal vene dik açı ile dökülürler. Derin dorsal ven kavernöz cisimler arasındaki olukta seyrederek preprostatik pleksusa dökülür (29,30,32). Penisin proksimal 1/3'lük bölümünde ise emisser venler, dorsomedial yüzeyde birleşerek kavernöz venleri oluştururlar. Genellikle 2-5 adet kavernöz ven vardır. Bu venler penis hilumunda krura ve bulbus arasında birleştikten sonra, internal pudental vene dökülürler. Penisin

cilt ve cilt altının venöz dönüşü, tek veya iki adet süperfisiyal dorsal ven ile safen vene olmaktadır. Bu sistem nadiren kavernöz cisimlerin drenajına da katkıda bulunur (29,30,32).

Sertleşme ve Boşalmanın Nöroanatomisi

Penis uyarılması otonom (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duyusal ve motor) sinirler yoluyla sağlanmaktadır (33). Sertleşme ve boşalmada hem somatik hem de otonom sinir sisteminin belirgin rolü vardır. Penisin parasempatik sinirleri primer “erektile” innervasyondur. Somatik sinir sistemi, primer olarak duyudan sorumlu olmakla birlikte iskiyokavernöz ve bulbospongiyöz kasların motor innervasyonunu da sağlar (30,33).

Somatik Sinir Yolları

1.Duyu yolları

Penisin duyusal sinirlerinin farklı özellikleri vardır. Örneğin penis glansının reseptör yoğunluğu vücudun diğer bölümlerinden daha yüksektir ve sinirlerin çoğunun uçları serbesttir (pasinian cisimcikleri) (30). Penisin duyusal lifleri glans, penis cildi, üretra ve kavernöz cisimden başlar. Glans peniste ince miyelin tabakalı A-delta ve demiyelinize C liflerinin serbest uçları ve korpusküler reseptörler vardır. Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini oluştururlar. Diğer sinir lifleri de eklenerek pudental sinir adını alır. Ağrı, ısı ve dokunma pudental sinir lifleri ile iletilir. Bu yol ile verilen uyarılar spinal kordun sakral 2. ile 4. kökleri arasından yükselir ve spinal kordun spinotalamik traktusundan duyu korteksine iletilirler (27,30,32). Vibrasyon hissi dorsal kolumnada, dokunma ve basınç hisleri hem spinotalamik hem dorsal kolumna yoluyla talamusa ulaşır. Glans duyarlılığının fizyolojik regülasyonu çeşitli faktörlere bağlıdır. Glans yüzeyindeki kornifiye papillalar (penil dikenler) androjen bağımlı olup, glanstaki lokal uyarıları algırlar (27).

2.Motor yollar

Somatik motor sinir, sakral 2-4 segmentler arasındaki merkezden ön boynuzdaki nukleus Onuf'tan çıkar ve pudental sinire katılarak iskiyokavernöz ve bulbokavernöz kasları innerve eder (27,30). Pudental sinir saf somatik değildir ve aynı zamanda otonomik sinir lifleri de içermektedir. İskiyokavernöz kasın kasılması ile rijid sertleşme fazı oluşurken, bulbokavernöz kasların kasılması dışarıya boşalma için gereklidir. Periüretal çizgili kaslar ve pelvik taban kasları da somatik sinir

sisteminin kontrolündedir ve bu kasların pudental sinir aracılığı ile uyarılması yeterli boşalmanın sağlanması için gereklidir (27,30,32).

Otonom Sinir Yolları

1.Sempatikler

Sempatik sinirler torakolomber (T10-L3) segmentten doğar ve daha sonra ventral sinir kökleri ve sempatik zincir yoluyla hipogastrik, ardından pelvik pleksusa giderler. Bu düzeyde parasempatik sinirlerle belirgin derecede bütünleşme fırsatı vardır. Postsinaptik lifler kavernoöz sinirler içinde penise gider. Süperiyör hipogastrik ganglion (presakral sinir) postsinaptik liflerin bazılarını alır. İnferyör hipogastrik gangliyon ile birleşen bu nöral pleksus, aortik bifurkasyon üzerinde pelvik organlara doğru yayılır. Superiyör hipogastrik pleksus distalde hipogastrik sinirleri oluşturur. Bu lifler sakral parasempatik çıkış lifleri ile karışarak mesane boynu, prostat, vaz deferens ve seminal veziküller gibi hedef organlara ulaşırlar (27,29,30,32).

2.Parasempatikler

Sakral omuriliğin S2, S3 ve S4 sinir köklerinin yoluyla erigent sinirler içinden pelvik pleksusa giderler. Pelvik pleksustan çıkan parasempatik lifler tüm pelvik organları ve penisi innerve ederler. Bu noktada liflerin çoğu sinaps yapar ve postsinaptik lifler kavernoöz sinirler içinde penise gider. Penise giden kavernoöz sinir, prostatik üretra düzeyinde saat 5-7 hizasında, membranöz üretra düzeyinde saat 3-9 hizasında ve bulber uretra düzeyinde saat 1-11 pozisyonunda geçer. Kavernoöz sinir özellikle prostatla komşuluğu ve açık ve transüretral prostatektomi sırasında travma riski taşıması açısından oldukça önemlidir. Bu sinirin bilateral kesisi, nörojenik erektil disfonksiyonla sonuçlanır (27,29,30,32).

Spinal Yollar

Medulla spinalis, penis ve ilgili kaslara giden aferent parasempatik, sempatik ve somatik yolların çıkış kaynağı ve glanstan ya da yukarı merkezlerden gelen cinsel uyarıların dağıtım istasyonudur. Supraspinal merkezler medulla spinalisteki refleks üzerinde genelde baskılayıcı rol oynarlar. Paraplejiklerde intrakavernoöz ilaçlarla sertleşme yanıtının artması hatta priapizm eğiliminin doğması bu görüşü desteklemektedir. Ancak yukarı merkezler medulla spinalise uyarıcı impulslar da gönderebilmektedir. Sertleşme mekanizmasının sağlıklı çalışması proerektil yolların uyarılması sırasında antierektil yolların inhibe olmasına bağlıdır. Normal erkekte penisin taktile uyarısı sertleşme yapar; fakat, aynı uyarı ile suprasakral spinal kord

hasarı olanlarda sertleşme olmasına rağmen, sakral hasarı olanlarda sertleşme sağlanamaz. Pudental aferentler spinal kordun medial dorsal boynuzunda ve sakral segmentin dorsal kommissüründe sonlanır. Dış duyu ile ilgili (eksteroseptif) bilgi lateral spinotalamik traktus ile, pozisyon ve hareketlerle ilgili (proprioseptif) bilgi de posteriyor kolon aracılığı ile merkezi sinir sistemine ulaşır. Serebral korteksten gelen eferent lifler, talamus ve spinotalamik merkezlerin içinden geçerek, spinal kordun anterolateral kolonunun gri maddesi içinde torakolumbar sempatik çıkışa (T10-L3) ulaşırlar. Bu bölge özellikle emisyon için sorumludur. Bu spinal sinirlerin ventral kökleri paravertebral sempatik zincirle bazı lifler yoluyla sinapslar yaparlar. Bazı lifler sinaps yapmadan sempatik trunkusu geçerler ve abdominal ve pelvik pleksusların periferel gangliyonlarında sonlanırlar (29,32).

Serebral Merkezler

Korteks genel olarak nöral erektil aktivitenin inhibisyonunu sağlar. Beyinde uyarı ile sertleşmenin sağlandığı bir pozitif merkez olarak medial frontal lob, burada özellikle en kuvvetli olarak prekallozal singulat girus ve subkallozal bölge ve girus rektusun kaudal bölgesi çalışmalarla gösterilmiştir (34). Nükleus paragigantoselüleristen (NPGİ) medulla spinalise uzanan nöronların çoğu serotoninerjiktir. Bu bölgenin uyarımı sertleşme, boşalma ve perineal çizgili kasların ritmik kontraksiyonlarını inhibe eder. Diensafalonda bulunan medial preoptik alanın (MPOA) bir çok deney ile erkek cinselliğinde önemli bir bölge olduğu bulunmuştur. Bu bölgede oluşturulan bir hasarın erkek cinsel eylemine zarar verdiği ama cinsel motivasyonu bozmadığı tespit edilmiştir (35). Bu bölge seksüel dürtü, davranış ve performansın ana proerektil bölgesidir. MPOA'nın uyarılması NPGİ'yi inhibe ederek spinal refleks üzerindeki negatif etkisini ortadan kaldırır. Hipotalamus içinde iç yan preoptik çekirdek (MPON) ve paraventriküler çekirdek (PVN) ve hipokampusun sertleşmede rol oynadığı bilinmektedir (36). Ancak priform korteks ve altındaki yapıların bozulduğu durumlarda patolojik sertleşmeler ve hiperseksüalite oluşmaktadır (37).

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

İskiyokavernöz kas penis krusunu sarar. Krus penisin arkasından her iki tarafta iskiyal kabartılara ve kollara bağlanır (29,38).

PENİSİN SERTLEŞMESİ

Penis sertleşmesinin anatomik mekanizması 1980'lerde penis gevşek ve sertleşmiş haldeyken, elektron mikroskobu incelemeleriyle aydınlatılmıştır (39,40). Bu modellerde gevşek kavernöz cisimde kasılmış sinüzoidle daralmış arterler, arteriyoller ve drene eden venüllerin tunika aibuginea altında bir arteriyovenöz ağ oluşturduğu görülür. Bu çalışmalardan ve vazodilatörlerle oluşturulan sertleşmelerin gözlemlenmesinden arteriyoller ağaçtaki ve trabeküler düz kasların erektil sürecin kilit mekanizmaları olduğu anlaşılmaktadır (41). Penil sertleşme, sinir sistemiyle (santral, spinal, periferik) lokal faktörlerin (sinüzoidal düz kaslar ve endotel) arasındaki etkileşimler sonucunda gelişen hemodinamik bir olaydır (27). Gevşek penis orta derecede kontrakte durumdadır, soğuk havada ya da fenilefrin enjeksiyonundan sonra daha da küçülebilir. Flask peniste sempatik sinir sistemi, arteriyolleri konstriksiyon ve düz kası kontraksiyon durumunda tutma çabasında egemen bir rol oynar. Penis içinden geçen kan akımı düşük düzeydedir ve beslenme amacıyla sadece az miktarda kan akımı vardır. Arteriyoller dilatasyon ve trabeküler düz kas gevşemesine yol açan parasempatik uyarıyla sertleşme oluşur (29,30).

Cinsel uyarı kavernöz sinir terminallerinden nörotransmitterlerin salınımını uyarır. Bu, düz kasların gevşemesine ve aşağıdaki olaylara sebep olur:

1. Hem diyastolik hem de sistolik fazlarda artmış kan akımıyla arteriyol ve arterlerde genişleme,
2. Gelen kanın sinüzoidlerde hapsedilmesi,
3. Subtunikal venüller pleksusların tunika aibuginea ve periferik sinüzoidler arasına sıkışması, venöz dönüşte azalma,
4. Tunikanın kapasitesine kadar genişlemesi, böylece iç dairesel ve dış uzunlama tabakalar arasındaki emisser venlerde dolaşımın daha da azalarak venöz dönüşün çok azalması,
5. İntrakavernöz basınçta yükselme (100 mmHg civarında devam ettirilir) sonucu penisin erektil duruma geçmesi (tam sertleşme fazı),
6. İskiyokavernöz adalelerin kasılması ile basınçta daha da yükselme (birkaçyüz milimetre civaya kadar) (rijid sertleşme fazı) (27,29,30).

Bir hayvan çalışmasında (42) detümesansın üç fazı bildirilmiştir:

1. İnisiyal detümesans (gevşeme) fazı; olasılıkla sempatik uyarıyla kapalı bir venöz dış akımına karşı oluşturulan geçici bir intrakavernozal basınç artışı mevcuttur.

2. Yavaş detümesans fazı; trabeküler düz kas kasılır, helisinal arteriyoller daralır ve intrakavernozal basınç düşerek tunika altı venlerin baskılanmasını hafifleterek venöz dış akımı artırır.

3. Hızlı detümesans fazı; sempatik uyarı hem arteriyel iç akımın hem de intrakavernozal basıncın hızla azalmasına yol açar, venöz dış akım artar ve hızlı detümesans oluşur.

EMİSYON, BOŞALMA VE ORGAZMIN FİZYOLOJİSİ

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

Evre I: arzu

Evre II: heyecan

Evre III: orgazm

Evre IV: rezolüsyon

I. Arzu evresinde gerçekleşen olaylar psikolojik kökenlidir ve cinsel fanteziler ve dürtüler ile ortaya çıkar.

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

III. Orgazm evresi, seksüel arzunun en üst noktasını oluşturur ancak, oldukça kısa sürelidir ve 3-15 saniye kadar devam eder. Bu evrede eş zamanlı olarak boşalma gerçekleşir. Bu dönem boşalmayla eş zamanlı olmasına rağmen, ondan farklı bir olaydır. Boşalma olmasa bile orgazm gelişebilir. Ayrıca bu dönem psikososyal faktörler, pelvik taban kaslarının tonusu, ilaç veya alkol kullanımı ve önceki orgazmdan sonra geçen süre gibi birçok faktörden etkilenir.

IV. Rezolüsyon evresi, ilk üç dönemde ortaya çıkan değişikliklerin normale döndüğü dönemdir. Bu evre eğer değişiklikler gerçekleşmiş ise hızlıdır ve kısa süre içerisinde tamamlanır (10-15 dakika). 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. Bu evre, orgazm evresi olarak adlandırılmakla birlikte, birbirini takip eden ancak birbirinden kesin sınırlarla ayrılamayan bir seri olaydan oluşmaktadır. Bu olaylardan emisyon ve boşalma net olarak anlaşılmasına rağmen orgazm seksüel yanıtların en az anlaşılabilir bölümünü oluşturmaktadır (27,30,32). 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.

Distal epididim, vaz deferens, seminal veziküller ve prostattan gelen sperm ve seminal sıvının posteriyor üretrada birikimine emisyon adı verilir. Emisyon iki faktör tarafından gerçekleştirilir:

1. Testiküler tübüller, eferent kanalcıklar, epididim ve vaz deferens içeren erkek genital sistemi düz kaslarının koordine kontraksiyonu.

2. Seminal vezikül ve prostatın ritmik kontraksiyonlarına bağlı olarak seminal plazmanın sekresyonu (30,32,43).

Emisyon esnasında mesane boynu geriye boşalmayı önlemek için kontrakte olur. Bu evre aynı zamanda boşalma öncesi evre olarak da adlandırılmaktadır (44,45). Böylece prostatik üretraya gelen seminal plazma distal üretradaki eksternal sfinkter, proksimalde kapalı mesane boynu ve çevrede erekte peniste oluşan kapalı bir alan içinde sıkışır. Emisyon boyunca erkek genital sistem kasları ve pelvik çizgili kasların kontraksiyonu ile prostatik üretra basıncı 500 cmH₂O ve üzerine çıkar (46).

Seminal plazmanın üretral meatustan dışarı atılması boşalma olarak adlandırılır. Boşalma hakkındaki ilk bilgiler 1786'da Hunter'in araştırmaları ile elde edilmiştir. Pelvik taban kasları bu esnada boşalmaya katkıda bulunmak amacıyla orgazm yanıtlarından biri olarak değerlendirilen ritmik kontraksiyonlar gösterir. Bu somatik uyarılara rağmen boşalma aynı zamanda refleks bir olaydır ve serebral kontrol olmadan da gerçekleşebilir (44-47).

Emisyon, boşalma ve orgazmın sinirsel kontrolü

Seminal sıvının posteriyor üretrada emisyonu ve mesane boynunun kapatılması, primer olarak alfa adrenerjik lifler ile kontrol edilen sempatik sinir sistemi yoluyla olmaktadır. 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 ganglionda, özellikle de süperiyor hipogastrik gangliyonda sinaps yaparlar. Buradan ayrılan sinir lifleri pelvik pleksus içinde hipogastrik ve presakral sinirler ile birlikte pelvik organlar, epididim, vaz deferens, seminal vezikül, prostat ve mesane boynuna dağılırlar. Bazı sempatik lifler ise sempatik ve parasempatik sinir pleksusu içeren pelvik pleksusa katılırlar (47,48).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda presakral ve hipogastrik sinirlerin her ikisinin uyarımının, mesane boynu, prostatik kaslar, seminal vezikül ve ejakülatör kanallarda kontraksiyona yol açtığını göstermiştir (47). Ayrıca lomber sempatektomi yapılan bireylerde (2-4. lomber gangliyon rezeksiyonu), seksüel fonksiyonlarda bozukluk olmamaktadır. Bu bulgulardan yola çıkarak araştırmacılar, mesane boynu, seminal vezikül ve vaz deferensteki sempatik motor liflerin, birinci lomber gangliyondan gelen presakral sinirlerden zengin olduğunu belirtmişlerdir. Benzer bulgular, yapılan hayvan çalışmaları ile de ortaya konulmuştur (47). Emisyon ve boşalma aynı zamanda refleks bir olaydır. Emisyonun afferent stimülusları penisin dorsal sinirleri ile spinotalamik traktustan ilerleyerek, talamus ve duyusal kortekse ulaşır. Efferent sinyaller ise anterolateral kolon boyunca ilerleyerek T10 ve L3'te yerleşmiş olan sempatik gangliyonların bulunduğu torakolomber sempatiklere ulaşır (45-47). Ejakülatın refleks atımı glandlar ve seminal plazmanın birikimi sonucu üretradan ortaya çıkan uyarılar ile gerçekleşir. Boşalmanın afferentleri emisyon ile aynıdır. Ayrıca S2-S4'ten kaynaklanan pudental sinirlerin perineal dallarından gelen somatik motor lifler de boşalmada rol oynar. Bu lifler ile eksternal ürogenital sfinkter ve ürogenital diaframın ritmik kontraksiyonları sağlanır (44,47,48).

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 (47).

TEZ BOŞALMA

Normal bir cinsel ilişki sonunda bir erkekte emisyon, boşalma ve orgazm olmak üzere üç fizyolojik olay gerçekleşmiş olur (49). Bu üç fizyolojik olaydan herhangi birisinde oluşabilecek bozukluklar sonuçta cinsel işlev bozuklukları olarak şikayet konusu olurlar ve genel olarak boşalma bozuklukları olarak adlandırılırlar. Ancak bunların etiyojileri, patogenezi, tanıları ve tedavileri farklıdır (44).

Tez boşalma (TB), erkek cinsel fonksiyon bozukluklarının en sık görülen şeklidir ve insidansı yaklaşık %35 civarındadır. Buna karşın erkek cinsel fonksiyon bozuklukları içinde tedavi edilme olasılığı en yüksek olan rahatsızlık da yine TB'dir. Bazı yazarlar, erkeğin vajinal penetrasyon başlangıcından sonraki boşalmaya kadar geçen süreyi göz önüne almakta ve 1 ile 7 dakika içerisinde boşalma olmasını TB olarak tanımlamaktadırlar (50). Master, Johnson ve Kaplan cinsel ilişkilerin en az %50'sinde kadının orgazmı öncesinde boşalmanın olmasını TB olarak tanımlamışlardır. Fakat kadının orgazma ulaşma problemi varsa, bu tanımlama ile erkeğe yanlışlıkla TB tanısı konulabilir (51-53). DSM IV'te TB "sürekli olarak ya da yineleyici bir biçimde, çok az bir cinsel uyarılma ile ve kişinin istemesinden önce, penisin vajinaya girmesi öncesi, girer girmez ya da girdikten hemen sonra boşalmanın olması" olarak tanımlanmıştır (54). Günümüzde kullanılan en yaygın tanımlama ise, minimal cinsel stimülasyonla penetrasyon öncesi veya hemen sonrasında istenilen zamandan önce boşalmanın meydana gelmesidir. Boşalma öncesi partnerin orgazmik cevabının derecesine, penisin intravajinal kalma süresine ve çiftlerden bir veya her ikisinin arzusu dışında boşalmanın olmasıyla ilişkili olarak şikayet konusu olur. Olayın sorgulanmasında hastanın normal olmayan beklentilerinin olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (50-54).

Boşalmanın kontrolü edinsel bir yetenek olup cinsel yaşantının ilk zamanlarında minimal olarak kazanılabilir. Cinsel deneyim arttıkça, çoğu erkek yeterli vajinal giriş ve cinsel ilişki yeteneği kazanabilir (55). Ortaya atılan birçok teori, vaka gözlemlerine dayalı olup sağlam ve objektif bilimsel temeller taşımamaktadır. Davranışçılara göre bozukluğun ana sebebi anksiyetedir ve bu, boşalma süresini kısaltmada etkili olmaktadır zira boşalma da anksiyete gibi sempatik sistemle yönlendirilmektedir (56). 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 (52,53,57,58). Bancroft, erkek bu sorunu hakkında kaygılandığı zamanlarda, boşalmasının daha hızlı ve orgazmının daha az tatmin edici olabildiğini ileri sürmektedir (59).

Biyoteziyometri çalışmaları TB'li erkeklerin penis gövdesi ve glansında artan duyarlılığın varolabildiğine ilişkin kanıtlar sağlamış olmasına rağmen, sorunun organik mi yoksa psikoseksüel mi olduğu bugün hala tam olarak ortaya konamamıştır. Başka bir görüşe göre penil hipersensitivitede, refleks boşalmayı sağlayan spinal kordon bölgesinin aşırı stimülasyonu ile TB görülebilir (30). Waldinger, TB ile ilgili yapılan deneysel çalışmaları derlediği yazısında, TB'nin santral serotonerjik sistem ile ilgili ve herediter faktörlerden etkilenen nörobiyolojik bir fenomen olduğunu ileri sürmüştür (50).

Tez boşalma, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Cinsel ilişkinin başlangıcıyla beraber çok erken başlayan TB'ye primer, başlangıçta yeterli boşalma kontrolü sağlanırken daha sonra görülen TB'ye sekonder TB denir. Psikoseksüel ve psikiyatrik ölçümler kullanılarak değerlendirilen TB'li 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 TB'li hastaların daha genç oldukları ve sekonder tipine göre cinsel ilişki sırasında anksiyetelerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (52,53,57,58). Bazı nadir sekonder TB vakalarında fiziksel etioloji aranmalıdır. Multiple skleroz gelişimi veya spinal kord tümörleri, kendilerini ilk TB ile gösterebilirler (60,61). TB yapabileceği ileri sürülmüş olan organik rahatsızlıklardan bazıları hiperprolaktinemi, frenulum kısıklığı, posteriyor üretranın iltihabi hastalıkları, prostat veya verumontanumun iltihabi hastalıkları, gonore, spinal kord travmaları, BPH, kemik pelvis kırıkları, DM, arterioskleroz, rölatif polisitemidir (60-62).

TEZ BOŞALMADA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

1. Psikojenik Tedavi ve Davranış Tedavisi

TB'yi psikoseksüel bir hastalık olarak kabul eden klasik psikolojik görüşe göre, psikolojik etiyoloji ve patogenezi psikoterapi ile düzeltilmelidir. Psikoterapötik yöntemler, hasta ve eşi arasında hayatın cinsel ve cinsel olmayan yönlerinde iletişimi sağlamak ve TB'nin yarattığı gerilimi azaltmak temelinde tedavi yaklaşımı sağlarlar. Genelde bu yaklaşımın sonuçları tam olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, %40'lara varan başarı oranları bildirilmiştir. Ancak izlem anketlerinden elde edilen bazı kanıtlar, bu iyileşmenin sürekli olmadığını göstermektedir (63).

Davranış tedavisi, boşalma üzerinde daha fazla hasta kontrolü sağlamayı ve cinsel uyarıdan tatmin olmayı amaçlar. Boşalma zamanının hasta tarafından hissedilmesi önemlidir. Böylece tatmin ve kontrol duygusu geliştirilebilir. Başla-kes (start-stop) yöntemi ve glansı boşalmadan hemen önce sıkma yöntemi ile %60-95 oranında başarı sağlanmakta, ancak 3 yılda bu başarı %25'lere düşmektedir (52,53,58,64,65).

2. Topikal Tedavi

Tez boşalma tedavisi için prilokain-lidokainli krem kullanarak iyi sonuçlar bildirilmiştir (52). Bununla birlikte cinsel ilişkiden 30 dakika önce krem sürülmesi ve kondom kullanılmasını gerektirmesi, tedaviye cevabın uzaması ile cinsel isteğin azalması nedeniyle popülaritesini yitirmiştir. Tedavide başarı oranları %5'ler düzeyindedir. Bu tür kremler kullanıldığında, penil veya vajinal hissizliği önlemek için vajinal penetrasyon öncesi penisin suyla yıkanması önerilmektedir. Kadınlarda istenmeyen anestetik etkisi olmayan, dokuz adet doğal ürünün karışımından meydana gelen SS kremin cinsel ilişkiden bir saat önce glans penise uygulanması ile yapılan çalışmalarda boşalma süresini geciktirdiği gösterilmiştir (66).

3. İntrakavernöz Tedavi

İntrakavernozal vazoaaktif ilaçlar boşalmayı geciktirmemesine rağmen, bazı hastalarda yararlı olabilirler. Detümesansı önlerler ve böylece çiftin memnuniyetiyle uyumlu birleşmeye olanak tanırırlar (30).

4. Sistemik İlaç Tedavisi

Tez boşalmalı hastaların partneriyle birlikte değerlendirmesini yapmak ve eğer endikeyse dikkatli bir izleme birlikte medikal tedavi uygulamak genellikle en doğru yaklaşımdır.

a. Nöroleptikler ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri

1960'lı yıllarda MAO inhibitörlerinden izokarboksazid ve fenelzinin nöroleptik ilaçlardan tioridazin ve klorprotiksinin boşalmayı geciktirdiği bildirilmiş ve bu ilaçlar TB tedavisinde kullanılmışlardır. Fakat yan etkileri sebebiyle bu ilaçlar günümüzde kullanılmamaktadır (52).

b. Trisiklik antidepresanlar

Tez boşalma tedavisinde ilk kez 1973 yılında Eaton tarafından kullanılan trisiklik antidepresanların (klomipramin) etki mekanizmasının boşalma refleksinin 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 (28).

c. Alfa-adrenerjik blokerler

Bu ilaçların TB tedavisinde kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Yapılan bir klinik çalışmada fenoksibenzamin ile başarılı sonuçlar alınmıştır (48). Diğer bir invitro çalışmada ise; fenoksibenzamin, prazosin, kloretiklomidin ve yohimbinin rat seminal vezikülünde kontraksiyonları inhibe ettiği, bu nedenle TB tedavisinde potansiyel etkileri olduğu savunulmaktadır (67).

d. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Bu ilaçlar, yan etki olarak gecikmiş boşalmaya neden olmalarıyla beraber TB'li hastaların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Yapılan plasebo kontrollü, randomize, çift-kör çalışmalar, SSRI grubu antidepresanların boşalma zamanını uzatmada etkili olduğunu göstermektedir (11,68,69). Waldinger ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda paroksetin, fluoksetin, sertralin ve fluvoksaminin TB tedavisindeki etkilerini araştırmışlar ve en iyi etkinin paroksetin'de olduğunu, fluoksetin ve sertralinin boşalma süresini paroksetinden daha az uzattığını ve fluvoksamin veya nefrazadonun boşalmayı geciktirmede klinik olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (50).

e. Fosfodiesteraz (PDE) tip 5 inhibitörleri

Son zamanlarda TB tedavisinde sildenafil sitratın tek başına veya kombinasyon tedavisi şeklinde kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Fakat sildenafil sitratın boşalmayı geciktirici mekanizmasının nasıl olduğu henüz bilinmemektedir (6-8,21-25).

Tez boşalma tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin etkinliğini açıklayabilecek bir çok olası mekanizma bulunmaktadır. Muhtemelen hem periferal hem merkezi mekanizmalar önemlidir. Tablo 1’de PDE5 inhibitörlerinin olası etki mekanizmaları şematik olarak tarif edilmektedir.

PDE5 inhibitörlerinin hem cinsel olarak uyarılmış hem de uykuya ilişkili sertleşmelerin total süresini artırdığı artık iyi bilinmektedir (70-74). Sorgulamalarla ya da görsel cinsel uyarı sırasında PDE5 inhibitörleri verilmesinin total sertleşme süresini klinik olarak belirgin şekilde uzattığı NPTR ile gösterilmiştir (70,71,74,75). PDE5 inhibitörleri sertleşme süresini muhtemelen penil doku oksijenasyonunu yükselterek artırmaktadır. Boşalma süresinin sertleşme süresiyle ilişkili olduğu bildirildiğinden sertleşme süresi uzadıkça boşalma süresi de uzayacaktır (76) ve PDE5 inhibitörlerinin boşalma süresini uzatabildiği bildirilmiştir (21,23).

Tablo 1: PDE5 inhibitörlerinin olası etki mekanizmaları

PDE5 inhibitörleri	→	VD, SV, prostat ve üretranın kontraktıl yanıtının modülasyonu	NO/cGMP ve cAMP yolaklarıyla Adrenerjik nörotransmisyonun inhibisyonu Doğrudan etki	→	Tez boşalmada düzelme	
	→	Periferal analjezi durumu oluşturması	Muhtemelen NO/cGMPyolağıyla	→		
	→	Total sertleşme süresinin uzaması	*Kavernöz hücrelerde cGMP birikmesi *Penil doku oksijenasyonunun artması	→		
	→	Santral sempatik çıkışın azalması	MPOA üzerinde NO/cGMP yolağına etkiyle Klasik nörotransmitterlerle etkileşim	→		

Tez boşalma tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin etkin olmadığına dair bulgular da mevcuttur: (i) Sildenafilin erkek ratlarda boşalma süresinin ve ilişki sıklığını muhtemelen cGMP/PDE5 ve dopaminin beyin bir çok alanında birlikte bulunmasında dolayı azalttığı bildirilmiştir (77,78); (ii) sodyum nitroprussid (SNP) ve atrial natriüretik faktör gibi cGMP artıran ajanların rat ve gine domuzu vaz

deferensinde (VD) gevşemeye neden olmadan cGMP seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir, bu durum VD'in yanıtız bir doku olduğunu göstermektedir (79-81); (iii) ekstrasellüler NO'in MPOA'da artışı erkek ratların çiftleşme davranışını artırırken düşmesi azaltmaktadır (80). Sildenafilin çiftleşme davranışını artırmaktan ziyade azaltabileceği bulgusu başka grupların çalışmalarında doğrulanmamıştır (77,78). Bu etki klinik çalışmalarda bildirilmemiştir ve aksine sildenafilin hem total sertleşme süresini uzattığı hem de tez boşalmayı düzelttiği bildirilmiştir (21,22,24). Bunun ötesinde sildenafilin priapizme yol açtığı bildirilmiştir (82,83).

VARDENAFİL

Vardenafil bir PDE tip 5 inhibitörüdür. Vardenafil HCl renksiz, kristalize bir madde olup, moleköl ağırlığı 579.1 gr/mol'dür ve 0.11 mg/ml oranında suda çözünürlüğe sahiptir (12).

Vardenafil'in Etki Mekanizması

Vardenafil, cinsel uyarı sonrasında penise olan kan akımını artırmakta ve sonuç olarak sertleşme bozukluğu olan erkeklerde sertleşme sağlama ve sürdürebilmeyi mümkün kılmaktadır. Cinsel uyarı ilk olarak terminal sinir uçlarından ve kavernöz cisim endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) salınımına neden olur. Vardenafil'in etki mekanizması özetle; NO, siklik guanozin monofosfatın (cGMP) yapımını katalize eden guanil siklaz enzimini stimüle eder. Artmış cGMP düzeyleri düz kas gevşemesini (vazodilatasyon) sağlayarak, penisin trabeküler boşluklarına kan akımını artırır ve böylece sertleşme gerçekleşir. cGMP'nin inaktif GMP'ye dönüşümünü, yani penisin gevşemesini ise PDE5 sağlar. Vardenafil PDE5'i inhibe ederek cGMP hidrolizini azaltır ve sertleşmeyi sağlar (12,15-20).

Fosfodiesterazların 11 farklı türü tanımlanmıştır ve bunların her biri için seçilmiş organ ve türlerde farklı dağılım şekilleri vardır. Bu nedenle, PDE5 inhibitörlerinin yüksek selektifliği, sadece bir düzenleyici sistemin modülasyonu için anahtar teşkil etmekte olup, diğerleri için geçerli değildir. Vardenafil insan PDE5'i ile cGMP hidrolizini spesifik olarak inhibe etmektedir. Aynı koşullarda sildenafil ile karşılaştırıldığında, vardenafil bu enzimi inhibe etmekte 10 kat daha potent bulunmuştur. Ek olarak, vardenafilin diğer PDE subtipleri ile minimal çapraz reaksiyon gösterdiği tespit edilmiştir. PDE5'in tek başına yüksek selektifliği yan etkileri azaltmak açısından da önemlidir. Örneğin; kalp atım hızında artış ve

vazodilatasyon gibi yan etkiler PDE1 ve PDE3'ün inhibisyonuna, mavi-yeşil görme bozuklukları ise PDE6'nın inhibisyonuna bağlıdır (12,13).

Vardenafil yutulduktan sonra hızla emilir ve 1 saatten kısa sürede maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Ağızdan alındıktan sonra tamamına yakını emildiği halde, ortalama mutlak biyoyararlanımı 10 mg doz için yoğun ilk geçiş etkisine bağlı olarak yaklaşık %15'tir. Vardenafil karaciğerde, başlıca sitokrom p450 3A4 (CYP3A4) olmak üzere sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edilir ve dışkıyla atılır. Sağlıklı deneklerde farklı dozlarda (40 mg) yapılan çalışmalarda, ilacın güvenilir ve iyi tolere edilebilir olduğu ve vücutta birikim göstermediği ortaya konulmuştur (84).

Vardenafilin yan etkileri

Vardenafilin en çok görülen yan etkileri baş ağrısı, yüzde kızarma, hazımsızlık, nazal konjesyon, görme bozuklukları ve diyare şeklindedir (84).

Vardenafilin Kontrendikasyonları

- a. İlacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık
- b. Nitrat içeren ilaçlarla birlikte kullanım
- c. Ciddi karaciğer yetmezliği
- d. Hipotansiyon (KB < 90/50 mmHg)
- e. Geçirilmiş miyokard infarktüsü
- f. Retinitis pigmentosa gibi herediter dejeneratif retinal bozukluklar

PENİL TÜMESANS VE RİJİDİTE MONİTÖRÜ (RİJİSKEN)

Sertleşme fizyolojisinin anlaşılması ve teknolojiye ilerlemeler, araştırma ve tedavi seçeneği konusundaki yeteneğimizi artırmıştır (29).

Gece sertleşmeleri ilk kez bebeklerde, Halverson tarafından 1940'da tanımlanmıştır (85). Sertleşmelerin siklik değişimleri ise, ilk olarak Ohlmeyer ve arkadaşları tarafından 20-40 yaş arası erkeklerde gözlemlenmiştir. REM (hızlı göz hareketleri) uykusu ile gece sertleşmelerinin ilişkilendirilmesi ise 1953'de Aserinsky ve Kleitman tarafından bildirilmiştir (86). Karacan ve arkadaşları, 3-79 yaş arası erkeklerde uyku boyunca 3-5 kere tekrarlanan sertleşme periyotları olduğunu ve bunun yaş ile değiştiğini gözlemleyerek, nokturnal penil tūmesansın (NPT) monitorizasyonu ile erektil disfonksiyon araştırmasında yeni bir tanı yöntemi

geliştirmişlerdir (87). Bradley ve Timm 1985'te bir rijisken monitör aleti tanımlamışlardır (Dacomed Corp, Minneapolis, ABD). Bu alet, nokturnal penil tümesans-rijidite (NPTR) kayıt üniti ve mikrokompüter-printer üniti olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Kayıt cihazı hastanın uyluğuna bağlanmakta ve iki sensör halkadan biri koronal sulkusa diğeri penis köküne yerleştirilmektedir. Her 15 saniyede bir penis çevresi ölçülmekte ve bazal çevre değeriyle kıyaslanmaktadır. Ayrıca halkalar, her 3 dakikada bir, 2-8 N bir güç uygulayarak sertliği ölçmektedir. Kökteki halkada 10 mm'den fazla bir çevre artırımını olduğunda, sertlik ölçüm sıklığı 30 saniyede bir sıklığına yükselir. Kökteki çevre artımı 10 mm altına inince, sertlik ölçümü yine 3 dakikada bir iner. Rijisken, üç kez 10'ar saatlik bilgiyi depolayabilir. Böylece bu süreler içindeki her tümesansın süresi ve sertliği kaydedilir. Sonuçta, kayıt üniti mikrokompütere bağlanarak kök ve uçtan iki ayrı grafik elde edilir (27).

Gecelik sertleşmelerin normal değerleri, kişilerin REM uykuları ile doğru orantılıdır. İyi kaydedilmiş kaliteli bir uykuda, sağlıklı bir kişinin gecede 3-5 kez ve yaklaşık 30 dakika süre ile sertleşmelerinin olması beklenmelidir. Halen kullanımda olan rijisken aletinin standart normal verileri şu şekildedir (88):

1. Başlangıç değerine göre ölçülen çevresel fark penis kök bölgesinde en az 3 cm, uçta ise 2 cm olmalıdır.
2. Hem kök, hem de uçta %70 üzerinde sertlik kaydedilmelidir.
3. Kaydedilen sertleşmeler en az 30 dakika süreli olmalı ve gecede 4-5 kez tekrarlanmalıdır.

NPTR ile elde edilen verilerin değerlendirilmesi, görsel olarak elde edilen çizimlere göre veya Levine ve arkadaşlarının geliştirdikleri "Rigiscan Summary Analysis" isimli bir yazılım kullanılarak sayısallaştırılarak yapılabilir (89).

Patolojik NPTR sonuçlarının değerlendirilmesi için Bradley bir şema geliştirmiştir. Buna göre NPTR grafiklerinin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken özellikler şunlardır (90):

- a. Kök ve uç sertlikleri arasındaki uyumsuzluk.
- b. Tümesans ve sertlik arasındaki uyumsuzluk.
- c. Kısa sertlik süreleri.
- d. Düşük amplitüdü sertlik.
- e. Sertlik veya tümesansın hiç görülmemesi.

Oral tedavilerin hem psikojenik hem de organik sebepli her türlü hastaya birinci basamak tedavi olarak sunulduğu günümüzde, NPTR yapılması açısından en uygun hasta özellikleri şu şekildedir :

1. Hikayesinde sabah sertleşmelerinin olmadığını söyleyen hastalar.
2. Oral tedavilere tam yanıt alınamayan, ancak nörovasküler hiçbir risk faktörü olmayan ve hatta damar incelemelerinde normal sonuçlar elde edilen hastalar.
3. Lumbosakral disk hastalığı şüphe edilen hastalar.
4. Medikolegal nedenlerle gece sertleşmelerinin dökümanente edilmesi gereken hastalar.
5. Ameliyat veya travma sonrası normal penil doppler parametreleri olmasına rağmen erektil disfonksiyonu olan hastalar.

Bu hasta gruplarında tedavinin yönlendirilmesi ve etiyolojik başka faktörlerin ortadan kaldırılması açısından NPTR halen vazgeçilmez bir yöntemdir.

Günümüzde NPTR'nin en çok kullanıldığı alanlardan birisi de ilaç çalışmalarıdır. İlaç çalışmalarında, invaziv olmayan bir test olması ve skalalara bağımlı değerlendirmelere göre objektif veriler elde edilmesine olanak sağlaması açısından faydalı olabilmektedir (91).

OLGULAR VE YÖNTEM

Temmuz 2004-Haziran 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi androloji polikliniğine başvuran ve cinsel ilişkilerinin en az yarısında 1 dakikadan daha kısa sürede boşaldığını söyleyen gönüllü olgular çalışmaya alındı. Olgulara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verilerek yazılı onay alındı. Çalışmaya alınan bütün olgular, tez boşalma sorgulaması, uluslararası erektil 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. En az altı aydır TB'si olan olgular
3. Son altı aydır düzenli cinsel hayatı 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

Çalışmaya alınmama kriterleri

1. Vardenafil 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. Alfa bloker kullanan olgular
 - d. Son altı ay içinde kalp krizi, stabil olmayan anjina, ciddi kardiyak aritmi hikayesi olan 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, antidepresan, 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 partnerinde 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 bozukluğu olan olgular

Çalışmaya alınan olguların genel fizik muayeneleri ve ürolojik muayeneleri, ayrıca kan sayım değerleri ve kan biyokimya değerleri normaldi. Bütün olgulara prostat sekreti mikroskopik incelemesi yapıldı ve kültür çalışıldı. Akut ya da kronik prostatitli, kronik pelvik ağrılı olgular veya enfeksiyon şüphesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Testlerden önce ve sonra kan basıncı ölçümleri yapıldı ve sonuçlar bütün olgularda normal bulundu.

Bu çalışma çift kör randomize ve çapraz karşılaştırmalı olarak yapıldı. Randomizasyon bilgisayar aracılığı ile yapıldı. Bütün olgulara testten üç gün önce cinsel ilişki kurmaları, daha sonra herhangi bir cinsel aktivitede bulunmamaları önerildi. Çalışmada görsel uyarı için ilk beş dakikası cinsel ilişkisiz sevişme sahneleri, sonraki bölümleri heteroseksüel ilişki içeren video kompakt diskler (VCD) kullanıldı. Kurgulanması aynı fakat içeriği farklı olan filmler kullanıldı. Birinci uygulamada 1. film, ikinci uygulamada 2. film gösterildi. Bütün olgulara ilaç verilmeden iki saat öncesinden sigara içmemeleri, alkollü içecek almamaları ve

yemek yememeleri söylendi. Her olgu için plasebo ve etken ilaç (10 mg vardenafil) farklı numaralı iki ayrı poşete kondu ve bunlardan birini olgu rastgele seçti. Kalan poşetteki ilaç ikinci ölçümde kullanıldı. Plasebo ve etken ilaç nişasta kaşeler içinde olgulara verildi. Olgu ilacı aldıktan hemen sonra, sakın bir odada NPTR aletininin (Rigiscan, Dacomed Corp, Minneapolis, ABD) kök ve uç sertliğini ölçen halkaları penisin kök ve ucuna (koronal sulkusun biraz altına) yerleştirildi. Penis uç kısmına frenulumu kapatmayacak şekilde prezervatif takıldı ve gerçek zamanlı tümesans ve sertlik görüntülemesi bilgisayar aracılığı ile sağlandı. Prezervatifler boşalmayı geciktirici herhangi bir madde içermiyordu. Olgulara ilaç verildikten sonraki kırkbeş dakika süresince cinsel uyarı özelliği olmayan dergiler okutuldu. Kırkbeşinci dakikada video çalıştırılarak görsel uyarı başlatıldı. Olgular görsel uyarının sekizinci dakikasında, ekrandaki uyarı yazısıyla birlikte frenulumu vibratörle (Ferti Care personal penil vibratör, Multicept, Danimarka) uyarı yapmaya başladı. Vibratörün titreşim sıklığı 100/dk ve titreşim derinliği 2.5 mm idi. Boşalma sonrası vibratörü kapatmaları ve vibrasyona devam etmemeleri söylendi. Boşalma gerçekleşikten hemen sonra film durduruldu ve görsel uyarı sonlandırıldı. Olguların olaylar sırasında grafiğe işaret koymaları için kullanılan rijiskenle irtibatlı düğme kişinin konsantrasyonunu bozabileceğinden kullanılmadı. Bunun yerine kendi uyarladığımız yöntemle ölçümler yapıldı ve hesaplamalar sırasında bu süreler kullanıldı. Vibratörde olgunun vibrasyonu başlatmak için parmakla basılan düğme kapağının altına elektrik düğmeleri yerleştirildi. Bu düğmelere bağlanan kablo aracılığı ile gözlemcinin bulunduğu diğer odadaki küçük bir lamba ile bağlantı sağlandı. Lamba, normalde sönmüştü ancak olgu vibratörü çalıştırdığında ve kapattığında yanıp sönmüyordu. Bu aradaki zaman gözlemcinin elindeki kronometre ile ölçülerek saniye düzeyinde boşalma süresi ölçüldü. Boşalma sonrası sertlik kaybolduktan 20 dakika sonra test sonlandırıldı. Vibrasyona başladıklarında penis ucu veya kökünün radyal sertliği %40'ın altında olan olguların verileri değerlendirme dışı bırakıldı. Testler boyunca olgularla herhangi bir iletişim kurulmadı.

Testler sonrası tüm 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 başlamayacakları ve test sırasındaki boşalma süresinin olgunun normal zamandaki ilişkilerine göre nasıl

olduğu soruldu. Birinci testten en az yedi, en fazla onbeş gün sonra diğer ilaçla (plasebo veya etken) test tekrarlandı.

İstatiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 programı kullanılarak Man-Whitney U ve ki kare testleri ile yapıldı. Eğri altı alanlar Microsoft Excell programında hesaplandı. p değerı 0.05'in altında olduğunda istatistiksel farklılık olduğuna karar verildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastadan 17'sinin sonuçları değerlendirilebildi. Ondört hastanın birinci veya ikinci testte yeterli sertlik sağlayamaması (vibrasyona başlarken sertlik değerinin %40'ın altında olması), altı hastanın ikinci teste gelmemesi, bir hastada boşalmanın olmaması, bir hastada GSCU sırasında vibrasyonla uyarı başlamadan önce boşalma olması, bir hastada teknik problem yaşanması nedeniyle sertlik ölçüm verileri değerlendirilmedi.

Tablo 2'de hastalara yapılan sorgulamaların (IIEF, NIH, IPSS, TB) ortalama skorları çalışmaya alınan olgular (grup 1) ve çalışma dışı kalan olgular (grup 2) için ayrı ayrı verilmiştir. IIEF sorgulaması orgazmik işlev skoru haricinde diğer veriler değerlendirildiğinde iki grup arasında fark bulunmadı. IIEF sorgulaması orgazmik işlev skoru grup 1'de grup 2'ye oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Çalışmada verileri değerlendirilen 17 hastanın yaş ortalaması 33.5 ± 7.7 (26-50) idi. TB yakınma süresi ortalaması 91.2 ± 87.7 (6-276) ay idi.

Olgular vardenafil aldığımda plasebo kullandıklarındakine göre ilk ölçülen kök veya uç sertliğine kadar geçen süre daha kısa olmasına rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 2: Çalışmaya alınan olgular (grup 1) ve çalışma dışı kalan olguların (grup 2) sorgulama verileri

Değerlendirilen veriler	Ortalama±SD	
	GRUP 1 (n:17)	GRUP 2 (n:23)
Yaş	33.5±7.7	37.3±8.2
IIEF Orgazmik işlev skoru*	9.4±1.1	8.4±1.6
IIEF Cinsel istek skoru	7.9±2.1	8.3±1.1
IIEF Cinsel memnuniyet skoru	9.5±2.1	9.4±2.3
IIEF Genel memnuniyet skoru	7.1±2.2	6.9±1.8
NIH Ağrı skoru	1.4±2.8	0.6±1.6
NIH İşeme semptom skoru	0.4±0.7	0.7±1.7
NIH Yaşam kalitesi skoru	1.1±1.4	0.7±1.4
IPSS İritatif semptom skoru	0.2±0.6	1.0±1.8
IPSS Obstrüktif semptom skoru	0.4±0.8	1.0±2.8
IPSS Yaşam kalitesi skoru	0.5±0.7	0.7±1.1
TB Yakınma süresi (ay)	91.2±87.7	83.0±83.0

*p<0.05

Değerlendirilen parametrelerin ortalamaları ve istatistiksel kıyaslamaları tablo 3'de gösterildi.

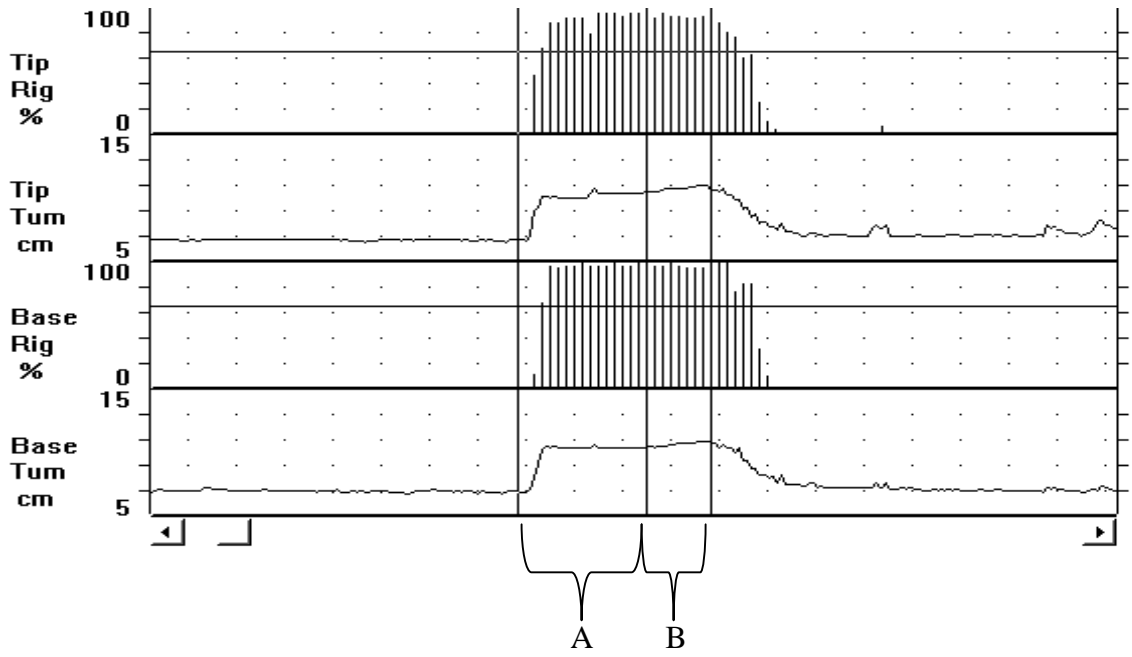
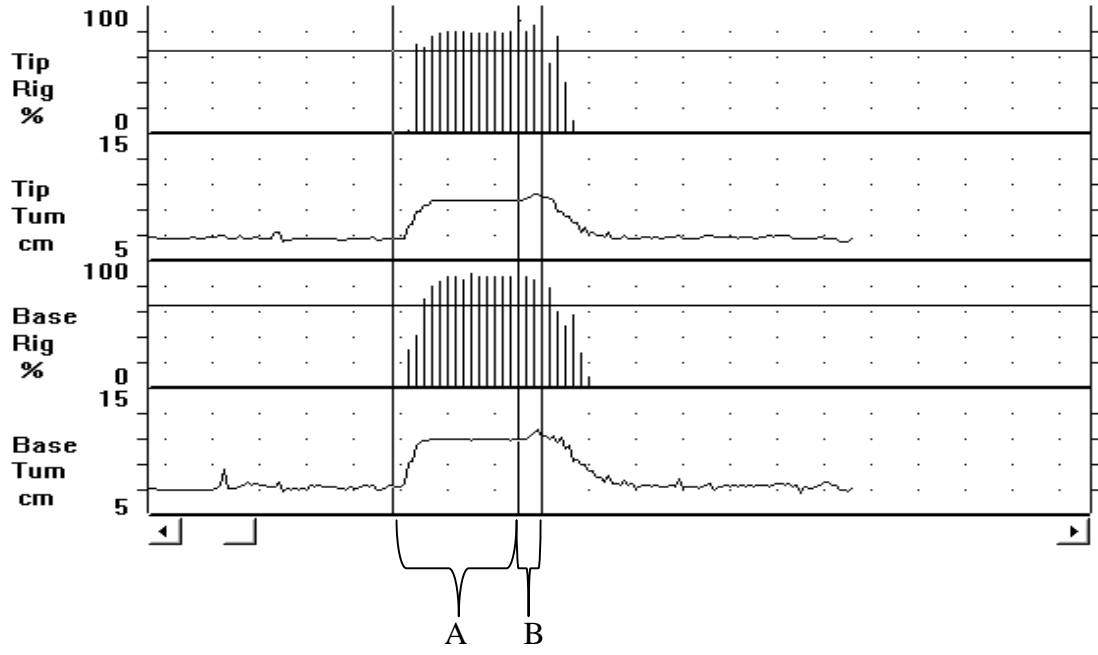
Görsel ve sesli cinsel uyarı sürecinde uç veya kök sertliği dakikalık eğri altı alanları vardenafil kullanıldığında daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Vibrasyona başlarken vardenafil ve plasebo kullanımları arasında kök sertliği açısından fark bulunmadı. Buna karşın olgular vardenafil aldıklarında vibrasyona başlarken uç sertliğinin plasebo kullanımına göre daha kaliteli olduğu gözlemlendi (p=0.03).

Uyarı ile boşalma süresi (vibrasyonla uyarı süresi) plasebo alındığında 62.7±15.9 (ortalama ± standart hata) saniye ve vardenafil alındığında 189.5±67.8 saniye idi. Vardenafil, plasebo ile karşılaştırıldığında boşalma süresini anlamlı şekilde artırdı (p=0.04) (Şekil 1).

Tablo 3: Olgular plasebo ve vardenafil kullandıklarında elde edilen verilerin karşılaştırılması

Değerlendirilen Parametreler	Ortalama±SH (min-max)		Z	P
	Plasebo	Vardenafil		
İlk ölçülen kök sertliğine kadar geçen süre (sn)	112.9±22.1 (0.0-330.0)	79.4±15.9 (0.0-240.0)	-1.12	0.26
İlk ölçülen uç sertliğine kadar geçen süre (sn)	116.5±22.4 (0.0-330.0)	82.9±14.7 (0.0-210.0)	-1.03	0.30
GSCU süresince kök sertliği eğri altı alanı (dakikalık)	65.7±5.7 (22.5-106.7)	72.5±3.8 (42.4-93.6)	-1.02	0.31
GSCU süresince uç sertliği eğri altı alanı (dakikalık)	60.5±5.5 (9.7-96.2)	66.8±3.8 (36.9-89.0)	-0.78	0.44
Vibrasyona başlarken kök sertliği (%)	67.7±4.7 (42.0-89.0)	78.4±3.7 (44.0-98.0)	-1.71	0.09
Vibrasyona başlarken uç sertliği (%)	59.9±4.5 (41.0-85.0)	73.8±3.7 (46.0-94.0)	-2.16	0.03
Vibrasyonla uyarı süresi (sn)	62.7±15.9 (5.0-267.0)	189.5±67.8 (16.0-959.0)	-2.07	0.04
Boşalma sırasındaki kök sertliği (%)	68.0±4.4 (28.0-91.0)	79.1±2.9 (50.0-96.0)	-1.76	0.08
Boşalma sırasındaki uç sertliği (%)	59.4±5.3 (13.0-94.0)	69.6±3.8 (42.0-94.0)	-1.36	0.17
Vibrasyon başlangıcından boşalmaya kadar geçen süredeki kök sertliğinin eğri altı alanı (dakikalık)	66.4±3.6 (41.3-87.3)	77.2±3.9 (44.3-95.5)	-2.08	0.04
Vibrasyon başlangıcından boşalmaya kadar geçen süredeki uç sertliğinin eğri altı alanı (dakikalık)	60.4±4.5 (28.6-86.2)	70.3±3.2 (40.0-92.1)	-1.50	0.13
Boşalma sonrası son kaydedilen kök sertliğine kadar olan süre (sn)	145.1±17.7 (30.0-275.0)	289.9±68.9 (90.0-1195.0)	-1.46	0.14
Boşalma sonrası son kaydedilen uç sertliğine kadar olan süre (sn)	123.9±15.2 (30.0-295.0)	228.1±46.9 (65.0-690.0)	-1.53	0.13
Boşalma sonrası dönemdeki kök sertliği eğri altı alanı (dakikalık)	42.0±2.9 (22.0-64.8)	52.7±3.4 (23.3-74.7)	-2.22	0.03
Boşalma sonrası dönemdeki uç sertliği eğri altı alanı (dakikalık)	35.1±3.7 (6.2-61.6)	43.3±3.0 (19.6-65.0)	-1.41	0.16



A: Görsel ve sesli cinsel uyarı süreci

B: Vibrasyon başlangıcından boşalmaya kadar olan süreç

Şekil 1: Çalışmaya alınan olgulardan birinin plasebo kullandığında (üstteki grafik) ve vardenafil kullandığında (alttaki grafik) kaydedilen sertlik ve tumesans grafikleri

Vibrasyon başlangıcından boşalmaya kadar geçen süredeki kök sertliğinin dakikalık eğri altı alanı vardenafil kullanıldığında plaseboya göre artmıştı ($p=0.04$). Bu dönemdeki dakikalık uç sertliği eğri altı alanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Vardenafil alındığında boşalma sonrası son kaydedilen uç veya kök sertliğine kadar geçen süre plasebo kullanımına göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı

Boşalma sonrası dönemdeki dakikalık kök sertliği eğri altı alanı vardenafil alındığında plasebo kullanımına göre artmıştı ($p=0.03$). Bu dönemdeki dakikalık uç sertliği eğri altı alanı vardenafil kullanıldığında daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Test sonrası yapılan etkinlik sorgulamasında hastalara vibrasyona başladıkları andaki cinsel heyecan düzeyi (Tablo 4) ve bu heyecan düzeyi ile normal zamanda ilişkiye başlayıp başlamayacakları sorulduğunda (Tablo 5) alınan cevaplar, plasebo ve vardenafil kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı (her biri için $p>0.05$).

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

	Cinsel heyecan düzeyi			p=0.728
	Aynı veya az	Daha fazla	Toplam	
Plasebo	8 (%47)	9 (%53)	17	
Vardenafil	6 (%35.3)	11 (%64.7)	17	
Toplam	14 (%41.2)	20 (%58.8)	34	

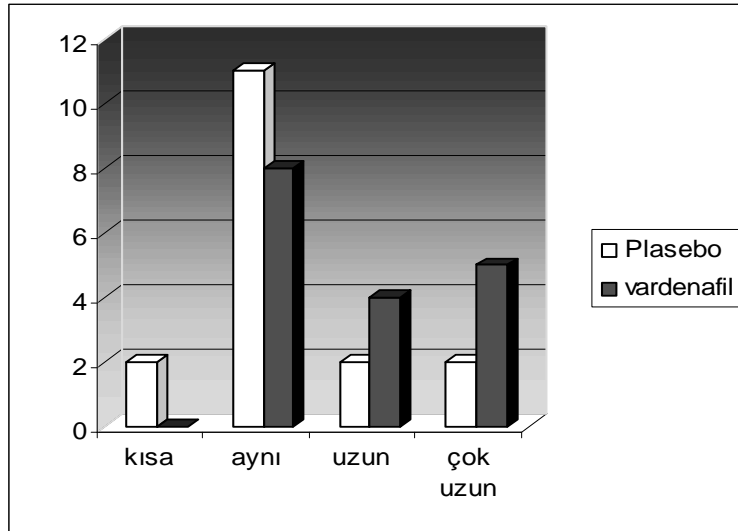
Tablo 5: Plasebo ve vardenafil kullanımında “vibrasyon başlangıcındaki cinsel heyecan düzeyindeyken normal zamanda cinsel ilişkiye başlarmıydınız?” sorusuna verilen cevapların karşılaştırılması

	İlişkiye başlarmıydınız?			p=0.656
	Evet	Hayır	Toplam	
Plasebo	13 (%76.4)	4 (%23.6)	17	
Vardenafil	15 (%88.2)	2 (%11.8)	17	
Toplam	28 (%82.4)	6 (%17.6)	34	

Olguların test sırasındaki boşalma süresini normal zamandaki ilişkilerine göre değerlendirmeleri istediğinde, istatistiksel olarak farklı olmamasına rağmen vardenafil aldıklarında olguların çoğunluğu test sırasındaki boşalma süresini daha uzun olarak değerlendirdi (Tablo 6). Yine vardenafil kullanan hiçbir olgu testler sırasında daha kısa sürede boşaldığını söylemedi ($p=0.157$) (Şekil 2).

Tablo 6: Olguların testler sırasındaki boşalma sürelerini normal zamandaki ilişkilerine göre değerlendirmeleri

	Boşalma süresi		Toplam	p=0.157
	Aynı ya da kısa	Daha uzun		
Plasebo	13 (%76.4)	4 (%23.6)	17	
Vardenafil	8 (%47)	9 (%53)	17	
Toplam	21 (%61.8)	13 (%38.2)	34	



Şekil 2: Olguların “testler sırasındaki boşalma süreniz normal zamandaki ilişkilerinize göre nasıldı” sorusuna verdikleri cevaplar

Çalışmada gözlenen yan etkiler

Plasebo aldıklarında olguların 4'ünde (%23.5) 6 yan etki, vardenafil aldıklarında 10'unda (%58.8) 13 yan etki gözlemlendi. Vardenafil aldıklarında 8 olguda (%47.0) baş ağrısı, ikisi baş ağrısı ile birlikte olmak üzere 3 olguda (%17.6) yüzde kızarma hissi, 1 olguda (%5.8) küntlük ve yine 1 olguda (%5.8) baş ağrısı ile birlikte ilaç aldıktan iki saat sonra kusma gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 7: Plasebo ve vardenafil kullananlarda gözlenen yan etkiler

Grup	Baş ağrısı (n,%)	Yüzde kızarma (n,%)	Mide ekşimesi (n,%)	Küntlük (n,%)	Görme problemi (n,%)	Diğer (n,%)
Plasebo (n: 17)	2 (%11.7)	1 (%5.8)	1 (%5.8)	1 (%5.8)	0 (%0)	1 (%5.8)
Vardenafil (n:17)	8 (%47.0)	3 (%17.6)	0 (%0)	1 (%5.8)	0 (%0)	1 (%5.8)

Gözlenen bütün yan etkiler hafif veya orta şiddette yan etkilerdi. Yan etki görülen olgu sayısı vardenafil kullanıldığında plaseboya göre fazlaydı ancak fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.08$) (Tablo 8).

Tablo 8: Yan etkiler açısından plasebo ve vardenafil kullanımının karşılaştırılması

	Yan etki		Toplam	p=0.08
	Yok	Var		
Plasebo	13 (%76.4)	4 (%23.6)	17	
Vardenafil	7 (%41.2)	10 (%58.8)	17	
Toplam	20 (%58.8)	13 (%41.2)	34	

TARTIŞMA

Boşalma bozuklukları en sık gözlenen ve en sık şikayet edilen erkek cinsel işlev bozukluklarıdır (2-5). Bunlar içinde tez boşalma, erkeklerin yaklaşık %35'ini etkileyen en sık görülen erkek cinsel rahatsızlık şeklidir (92). Üzerinde uzlaşmış bir tanımı, standart bir tedavi şekli, standart tanı kriterleri yoktur ve etiyolojisi ve patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır (3).

Masters ve Johnson tez boşalmayı ilişkilerin %50'sinde partneri orgazma ulaştırmak için boşalmayı inhibe edememe olarak tanımlamıştır (93). Diğer uçta Kaplan süre, gidiş geliş sayısı veya partnerin orgazm olup olmasına bakılmaksızın boşalma refleksi üzerinde istemli kontrol olmaması şeklinde tanımlamaktadır (94).

Vajen içi kalış süresi (VİKS) vajinal giriş başlangıcından intravajinal boşalmanın başlangıcına kadar geçen süredir ve çeşitli çalışmalarda TB'yi tanımlayabilme amacıyla kullanılmıştır (95). Obler TB'yi vajene girişten itibaren 2 dakikadan kısa sürede boşalma olarak tanımlamıştır ve kadın cinsel yanıtı tamamen ihmal edilmiştir (96). Waldinger ve arkadaşları vajene girişten itibaren bir dakikanın altında boşalma olarak tanımlamıştır (95). DSM-IV'te bu tanım "minimal cinsel uyarıyla persistan veya reküren boşalmanın kişi bunu arzulamadan oluşması" ve

bunun “belirgin distres veya kişiler arası sıkıntı” ile birlikte olması şeklinde genişletilmiştir (54).

Birinci ED konsültasyonu uluslararası komitesi tez boşalma tanımı için aşağıdaki kriterleri önermiştir:

Uluslararası Hastalık Sınıflamasının 10. revizyonuna göre cinsel disfonksiyon genel kriterleri karşılanmalıdır (54,97,98);

- Sevişmeden hoşnutluğu sağlayacak kadar boşalmayı geciktirememe
 - ya ilişkiye başladıktan kısa süre sonra boşalma (zaman sınırı gerekiyorsa 15 saniye içinde boşalma)
 - ya da ilişkiyi olası kılabilen sertleşme olmaksızın boşalma olması
- Sorunun uzun süreli cinsel aktivite yoksunluğundan bağımsız olması

Tanımlamadaki zorluklardan birisi de bölgesel ve sosyokültürel olarak farklı topluluklarda normal cinsel ilişki beklentilerinin farklı olmasıdır. Sotomayor ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası çok merkezli bir çalışmada (4), normal popülasyonda erkeklerin ve kadınların cinsel ilişkilerindeki VİKS beklenti değerleri araştırılmış ve ülkeler arası değerlerde bariz farklılıklar görülmüştür. Şöyleki; Amerikalı erkeklerin yeterli gördüğü ortalama VİKS değeri 13.6 dakika iken Almanya’dan elde edilen değer 6.9 dakika olmuştur. Yine aynı çalışmada kadınların yeterli gördüğü ortalama VİKS değeri Amerika’da 11.2 dakika iken Almanya’da 7.4 dakika bulunmuştur. Waldinger ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası çok merkezli bir çalışmada normal toplumdaki erkeklerin ortalama VİKS değerleri ölçülmüş ve yine ülkeler arası büyük farklılıklar gözlenmiştir; Türk erkeklerdeki ortalama VİKS değeri 3.7 dakika iken İngiliz erkeklerde bu değer 7.6 dakika bulunmuştur (5).

Tanımlamadaki uyumsuzluklara rağmen hasta öyküsünden tez boşalmayı tanıma ve teşhis etme zorluğu yoktur ve bir çok çalışmada 1-2 dakikanın altında boşalmanın bir çok erkek ve birlikte olduğu kişi için tedavi isteyecek kadar sıkıntı yarattığı bildirilmektedir.

Tez boşalma primer ya da sekonder olabilir. Primer olgular cinsel hayatlarının başından beri bu sorunu yaşıyorken, sekonder olgularda sorun sonradan ortaya çıkar (99). Neden genelde bilinmemektedir. Psikolojik veya biyolojik faktörler ya da ikisi birden patogeneizde rol oynuyor olabilir.

Tez boşalma tedavisinde psikoterapi (63,28,30), davranış tedavisi (52,53,58,64,65), topikal tedavi (52,66), intrakavernöz tedavi (30), sistemik ilaç tedavileri (trisiklik antidepresanlar, alfa adrenerjik blokerler, SSRI'lar ve PDE5 inhibitörleri) (6-8,11,21-26,28,48,67-69) ve kombine protokoller (100-101) kullanılmaktadır.

Boşalma mekanizmaları halen tam anlaşılmamış olmasına rağmen algılama işlevlerinin, serebral kontrolün ve bazı spinal reflekslerin olaya karıştığı bilinmekte, araştırmalarla bu konu aydınlatılmaya çalışılmaktadır. TB tedavisinde PDE5 inhibitörlerinin etkinliğini açıklayabilecek bir çok olası mekanizma bulunmaktadır. Bu ilaçlar muhtemelen hem periferel hem de merkezi mekanizmalar aracılığı ile etkilerini göstermektedirler.

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

İlk olarak NO/cGMP ve NO/cAMP sinyal yolağının tez boşalmada PDE5 inhibitörlerinin terapötik etkisinde rolü olabileceği düşüncesi bir çok eski ve yeni gözlemden ortaya çıkmıştır. PDE aktivitesinin ekspresyonu prostat (102,103), SV (104) ve iskelet kaslarında (105) bildirilmiştir. Nitreerjik innervasyon ve NOS aktivitesi insan VD, SV (106-108), prostat (107) uretra (109) ve iskelet kaslarında (110) saptanmıştır. NO genitoüriner organlarda predominant inhibitör nörotransmitter gibi görünmektedir (111-113). NO ve NO verici ajanların ratlarda seminal emisyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (114). Bunun ötesinde NO inhibitörleri ratlarda seminal emisyon sayısını artırmakta ve seminal emisyonla kadar geçen süreyi kısaltmaktadır (115). cAMP ve/veya cGMP rat düz kasında (116) ve gine domuzu VD'inde (117-119) gevşetici olarak işlev görürler. Sildenafil sitrat ve JPM8 (yeni bir PDE5 inhibitörü)'in kardiyak ve kavernöz düz kaslarda hem cGMP hem de cAMP'nin konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (120,121). İnsan SV düz kas gevşemesi ve buradan boşalmanın modülasyonu kısmen hücre içi cGMP yükselmeleriyle düzenlenmektedir (118). cAMP artıran ajan forskolin ve NO verici ajanların gine domuzu VD'inin (119) ve insan SV'inin (122) kontraktıl yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Sildenafil erkek farenin ürogenital kasında güçlü ve seçici nitreerjik transmisyon artışına neden olur (123). İsobütıl metilksantin ve RO-201724

gibi diğer PDE5 inhibitörlerinin laboratuvar hayvanlarının VD'inin gevşeme yanıtını artırdığı gösterilmiştir (117,124,125).

İkinci olarak, PDE5 inhibitörlerinin aksesuar seks organlarında adrenerjik nörotransmisyonu inhibe ettikleri düşünülmektedir. İnsan prostat şeritlerindeki adrenerjik gerginliğin PDE5 inhibitörleriyle tersine döndürüldüğü bildirilmiştir (126). Sildenafil insan VD'indeki (127) ve gine domuzu VD'indeki (128,129) adrenerjik nörotransmisyonu inhibe edebilmiştir. Bu adrenerjik yanıt modülasyonu parakrin (sempatik sinirlere komşu nitreerjik sinirlerde oluşturulan) ya da otokrin (sempatik nöronların kendisinde atıpkı kotransmitter olan NO) tarzda olabilir (129).

Son olarak, sildenafilin insan VD'inin düz kaslarında, muhtemelen sinir kavşağındaki potasyum (K^+) kanallarının açılmasını aktive ederek doğrudan inhibitör etki yaptığı gösterilmiştir. Sildenafilin etkisine maruz kalan K^+ kanalı kalsiyumla aktive olan K^+ kanalı gibi görünmektedir (130).

Sildenafilin laboratuvar hayvanlarında NO/cGMP sinyal yolağının aktivasyonu aracılığıyla periferel analjezi durumu oluşturduğu gösterilmiştir (131-133). Bu etki bazı tez boşalmalı erkeklerde bulunabilen penil hipersensitiviteyi gidermede değerli olabilir (134) ve bazı hastalardaki topikal anestetik tedavisi başarısını taklit edebilir (135).

Tez boşalan erkeklerde PDE5 inhibitörlerinin santral sinir sistemi (SSS) etkileri olabileceğini gösteren deliller bulunmaktadır. Bu deliller (i) sildenafil kan beyin bariyerini geçer ve beyinde çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik etkiler açığa çıkartır (136,137); (ii) SSS'de PDE5'i de içeren PDE'leri gösterilmiştir (138-142); (iii) SSS'nin davranış ve cinsellik dürtüsünün olduğu bölgelerde NOS ve guanilat siklaz daha fazla aktiftir (143-148); ve (iv) cinsel fizyolojinin çeşitli yönlerini de içeren (143-148) bazı SSS işlevlerinin modülasyonu NO/cGMP yolağına (147) atfedilmektedir. NO'in stimüle ettiği guanilat siklaz aktivitesinin santral rolü daha önce düşünülenlerden fazla karmaşıktır ve farklı hücre yanıtlarıyla ilişkilidir (149,150).

Medial preoptik alanda NO aktivitesinin sempatik tonusu azaltarak tonik olarak boşalmayı inhibe ettiği öne sürülmüştür (151), çünkü insanlar dahil çeşitli türlerde NO'nun santralden perifere sempatik çıkışı azaltarak sempatik düzenlemede rol aldığı bilinmektedir (152-155) ve bu etki cGMP'ye bağımlı bir mekanizmayla ya da klasik nörotransmitterlerle etkileşim aracılığıyla olmaktadır (156). Yanı sıra NO donörlerinin hipotalamusta cGMP seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir (157). Ratlarda intratekal sildenafil uygulamasının hipotalamusun MPOA'sında cGMP ve

NO seviyelerini artırdığı gözlenmiştir (158). Rat hipokampal kesitleri yüksek konsantrasyonda vardenafil ile inkübe edildiğinde ölçülen cGMP artmaktadır (159). Bunun ötesinde sildenafil kullanıcıları genel mental sağlık ve emosyonel iyilikte istatistiksel olarak anlamlı ilerleme olduğunu bildirmişlerdir (160). Tez boşalan hastalarda bazal ile karşılaştırıldığında anksiyete skoru azalmıştır (21). Sildenafilin SSS'deki etkisi periferel sinir sisteminde öngörülen rolü gibidir (158).

Nitrik oksit sentaz (NOS) ve karbon monoksit (CO) üretimini katalizleyen hemoksijenaz 2 (HO-2) insan VD ve SV'lerindeki sinir liflerinde birlikte bulunmaktadır (161) ve bu durum hem NO'nun hem de CO'nun doğrudan etkili transmitterler olarak ya da eferent nörotransmisyonun modülatörleri olarak işlev gördüğünü düşündürmektedir (162). Teorik olarak, cinsel uyarı sırasında VD, SV ve prostatın sinirlerinden salınan NO'nun sertleşmenin başlamasında ve sürdürülmesinde bu organları gevşek tutan bir faktör olduğu öne sürülmektedir. Bu hipotez Ertekin ve arkadaşlarının öne sürdüğü sertleşme sırasındaki bölgesel sempatik depresyonun oluşumunu açıklayabilir (163). Endotelial NOS (eNOS) geni olmayan fareler genetik olarak intakt farelerle karşılaştırıldığında boşalma olması için daha az uyarıya gereksinim duymaktadır ve daha kısa latans süresinde boşalma olur ki bu durum tez boşalma tablosuna benzemektedir (164). eNOS^{-/-} farelerde eNOS kontrol mekanizmasının olmaması bu farelerde aşırı aktif sempatik aracılı boşalma yanıtlarının sorumlusu olabilir (165). NO/cGMP yolağı insan SV gevşemesinden (122) kısmen sorumlu olduğundan PDE5 inhibitörlerinin tez boşalma tedavisinde kıymeti olabilir.

Nitrik oksit sentaz ve HO-2'nin birlikte bulunduğu göz önüne alındığında, NO ve CO arasında boşalma işlevinin modülasyonuna katkıda bulunan bir etkileşim olabilir. CO'nun NO aracılı cGMP artışını blokladığı ve CO üretimi inhibitörlerinin NO aracılı cGMP salınımını güçlendirdiği gösterilmiştir, bunlar HO-2 tarafından üretilen CO'nun NOS'a bağlanıp inaktive edebileceğini göstermektedir (166-168). Bu bulgular HO-2 geni olmayan farelerde gecikmiş boşalma ya da boşalmanın olmamasını ve azalmış bulbokavernöz aktiviteyi açıklayabilir (169).

Vardenafil esasen erektil işlev bozukluğunda kullanılan bir PDE5 inhibitörüdür. Oral alım sonrası bir saatten kısa sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edilir ve dışkıyla atılır. Vardenafil kavernöz cisimde NO'nun katalizlemesiyle oluşan ve sertleşmeyi sağlayan cGMP'yi inaktif GMP'ye dönüştüren PDE5

enziminin güçlü ve seçici inhibitörüdür. PDE5'i inhibe ederek cGMP hidrolizini azaltır. cGMP düzeyinin artması düz kas gevşemesini (vazodilatasyon) sağlayarak, penisin trabeküler boşluklarına kan akımını artırır ve böylece sertleşme gerçekleşir. (12,15-20).

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 noktural penil tümesans ve rijidite monütörü (NPTR) ile değerlendirilmesi birlikte kullanılmıştır. Kullanılan yöntem, boşalma süresini ölçmede ve diğer ilaçların etkinliğini değerlendirme amacıyla kullanılabilir 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 artırmaktadır. Yine de kullanılan bu yöntemin klinik uzantısıyla birlikte uygulanmasının daha objektif ve yararlı bilgiler sağlayacağı inancındayız. Bu çalışmanın klinik uzantısının yapılması düşünülmüş ancak çeşitli nedenlerle gerçekleştirilememiştir.

Sommer ve arkadaşlarının yaptığı ve 37 primer veya sekonder TB'li olgunun değerlendirildiği klinik çalışmada (26), 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 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. Bu araştırmacılar vardenafilin TB tedavisinde

kullanımının ümit verici sonuçlar sağlayabileceği görüşünü bildirmişlerdir. Sotomayor'un çalışmasında (4) Alman erkeklerin ortalama VİKS beklentilerinin 6.9 dk olduğu göz önüne alınırsa, Sommer ve arkadaşlarının vardenafil grubu için bildirdikleri VİKS, beklentileri karşılayacak düzeye oldukça yakın gibi görünmektedir.

Bizim çalışmamızda vardenafil kullanıldığında elde edilen ortalama VİKS (189.5±67.8 sn), Sommer'in elde ettiği değerden az gibi görünmesine rağmen, Waldinger'in çalışmasında (5) bildirdiği Türk erkeklerinde ölçülen ortalama VİKS'in 3.7 dk olduğu göz önüne alındığında vardenafilin bizim olgularımızda neredeyse gerçeğe uygun süreli ilişki düzeyine yakın derecede iyileşme sağladığı söylenebilir. Yanı sıra normal cinsel ortamda eğer vardenafil fayda sağlarsa olguların kendine güveni artıp anksiyeteleri azalarak ilişki süresi daha da uzayabilecektir.

Değişik çalışmalarda PDE5 inhibitörü sildenafilin tek ajan olarak ya da kombine protokollerle tez boşalmada etkili olduğu bildirilmiştir.

Abdel-Hamid ve arkadaşlarının çalışmasında (21) cinsel hayatlarının başından beri TB hikayesi olan, heteroseksüel primer TB'li 31 olgu, klomipramin (25 mg), sertralin (50 mg), paroksetin (20 mg), sıkma tekniği ve sildenafille (50 mg) randomize çapraz karşılaştırmalı çalışmaya alınmıştır. Tedavi seçenekleri birbirinden 2 haftalık periyotlarla ayrılmış 4 haftalık zaman dilimleri halinde olgulara uygulanmıştır. İlaçlar planlı cinsel ilişkiden 3-5 saat önce alınmıştır. Değerlendirmede hastaların kendilerinin kronometre ile ölçtükleri vajen içi kalış süresi (VİKS) değerleri, Shaheen ve Elrakhawy'in oluşturduğu anksiyete sorgulaması, Althof ve arkadaşlarının düzenlediği cinsel memnuniyet sorgulamasının (170) ilk 9 sorusu kullanılmıştır. Bu değerlendirmeler tedaviye başlamadan önce, her tedavi dönemi sonrası ve her 2 haftalık ara dönem sonrası yapılmıştır. Anksiyete skorları tedavi grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Tedaviler öncesi ortalama VİKS bir dakika iken sertralin ve sıkma tekniği ile üç dakikaya, paroksetin ve klomipramin grubunda dört dakikaya, sildenafil kullananlarda 15 dakikaya uzamıştır. VİKS'i artırmada en etkili olarak (%90.3) sildenafil bulunmuştur. Yine ortalama cinsel memnuniyet skorlarında da en iyi sonuç sildenafil grubundan elde edilmiştir. VİKS ve cinsel memnuniyet skorları açısından değerlendirildiğinde klomipramin, sertralin ve paroksetin birbirlerine yakın sonuçlar vermişlerdir. Sıkma tekniği %54.8'lik oranıyla etkinlik açısından en az etkili yöntem olarak bulunmuştur. Tedavi dönemlerinin hepsinde cinsel memnuniyet skorları ile

VİKS arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda çalışma dışı kalan olgulardaki orgazmik işlev skorunun çalışmaya alınan olgulara oranla daha düşük bulunması ($p<0.05$), bu olguların çoğunluğunun yeterli sertleşmeyi sağlayamayan olgular olduğu göz önüne alınırsa, yukardaki çalışmada bahsi geçen anksiyete skorlarının TB'li olgularda daha yüksek çıkması birbirini destekleyen bulgular gibi görünmektedir. Sonuçta TB'ye sekonder gelişen anksiyete kişinin cinsel ilişki sırasındaki motivasyonunu buna bağlı olarakta cinsel performansını etkileyebilmektedir.

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin hem cinsel olarak uyarılmış hem de uykuyla ilişkili sertleşmelerin total süresini artırdığı artık iyi bilinmektedir (70-74). Sorgulamalarla ya da görsel cinsel uyarı sırasında rijisken ile PDE5 inhibitörleri verilmesinin total sertleşme süresini klinik olarak belirgin şekilde uzattığı gösterilmiştir (70,71,74,75,171). PDE5 inhibitörleri sertleşme süresini muhtemelen penil doku oksijenasyonunu yükselterek artırmaktadır. Boşalma süresinin sertleşme süresiyle ilişkili olduğu bildirildiğinden sertleşme süresi uzadıkça boşalma süresi de uzayabilir (76). Çalışmamızda plaseboya oranla vardenafil kullanıldığında ilk ölçülen uç veya kök sertliğine kadar geçen sürenin anlamlı fark olmasa da daha kısa olması ve boşalma sonrası son kaydedilen kök ve özellikle uç sertliğine kadar geçen sürelerin daha uzun olması bu bilgileri destekler niteliktedir. Toplam sertleşme sürelerine bakıldığında vardenafil kullananlarda plaseboya oranla sürenin daha uzun ve yine bu olgularda vibrasyon süresinin de daha uzun olması ($p=0.04$), sertleşme süresi ile orantılı olarak boşalma süresinin artacağı bilgisini desteklemektedir.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (22) başka yöntemlerden fayda görmeyen 58 şiddetli tez boşalmalı olguda sildenafilin etkinliği değerlendirilmiştir. Sildenafil ilişkiden 1 saat önce ve yemeklerden 2-3 saat sonra 25-100 mg arası dozlarda alınmıştır. Bu araştırmacılar başka yöntemlerden fayda görmeyen olguların bu ilacı denemelerini önermektedir.

Yukardaki çalışmanın devamı olan Chen ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada (23), 138 primer TB'li olgu çalışmaya alınmıştır. Hastalar çalışmaya alınırken TB ve VİKS için oluşturulan derecelendirmelere göre hastaların kendi değerlendirmeleri esas alınmıştır. TB derecelendirmesi "son üç ay içindeki ilişkilerinizde hangi sıklıkta tez boşaldınız?" sorusuna verilen yanıtlarla yapılmıştır (0=neredeyse hiçbir zaman, 2=bazen, 4=yaklaşık yarısında, 6=çoğunlukla, 8=neredeyse her zaman). Dört veya daha yüksek değerler çalışmaya alınmıştır. VİKS

için ise hastalar kendi VİKS'lerini sıfırla üç arasında derecelendirmiş (0=5 dakikadan uzun, 1=3-5 dakika arası, 2=1-3 dakika arası, 3=1 dakikadan kısa) ve VİKS skorları 2 veya daha yüksek olan olgular çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hastaların tedavilere verdikleri yanıtlara göre tedavi seçenekleri değerlendirilmiş. Başlangıçta 138 olgunun tamamına 3 ay süre ile ilişkilerden 20 dk önce glansa sürülen topikal lidokain önerilmiş. Bu tedaviden memnun kalmayan olgulara (TB derecesi 4 veya daha yüksek olanlara) 3 ay süre ile 20 mg paroksetin (SSRI) kullanmaları önerilmiş. Hastalar ilk 1 ay boyunca paroksetini kahvaltı ile birlikte her gün, daha sonraki dönemde ilişkiden 7 saat önce almışlar. Bu 3 aylık tedaviden de memnun kalmayan hastalara ilişkiden 7 saat önce 20 mg paroksetin ve 1 saat öncesinde esnek doz (25,50 veya 100 mg) sildenafil almaları önerilmiş. 138 olgunun 38'i (% 27.5) topikal tedaviden fayda görmüş. Topikal tedaviden memnun kalmayan 100 olgunun 42'si (% 42) tek başına SSRI'dan memnun kalmış. Topikal tedavi ve SSRI ile tedavi edilemeyen 58 hastanın 56'sı (%97) sildenafil-SSRI kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Sadece 2 hasta bu üç tedavi şeklinin hiç birinden memnun kalmamıştır.

Salonie ve arkadaşlarının sadece paroksetin ve paroksetinle birlikte sildenafil kullanan hasta gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada (24) 80 TB'li hasta çalışmaya alınmış. Çalışma öncesi hastalar 4 hafta süresince VİKS'lerini kronometre ile kendileri ölçmüş ve ilişkilerinin ilk 1 dakikası içinde boşalan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. 40 hastaya 21 gün boyunca günlük 10 mg paroksetin ve sonrasında ihtiyaç halinde ilişkiden 3-4 saat önce 20 mg paroksetin önerilmiş (toplam altı ay). Diğer 40 kişilik gruba ise 21 gün boyunca günlük 10 mg paroksetin tedavisi sonrası ihtiyaç halinde ilişkiden 3-4 saat önce 20 mg paroksetin ve yine ihtiyaç halinde ilişkiden 1 saat önce 50 mg sildenafil kombinasyonu önerilmiş (toplam altı ay). Tedavi öncesi, 3.ayda ve 6. ayda ortalama VİKS ölçümü, IIEF sorgulaması, genel sorgulama ve haftalık koit sıklığı sorgulaması yapılmış. Ortalama boşalma süreleri karşılaştırıldığında kombinasyon grubunda başlangıçta 0.35 dakika olan VİKS, tedavi sonrası belirgin uzama göstermiş ve 5.3 dakikaya yükselmiş. Yine haftalık ilişki sayısı kombinasyon grubunda 1'den 3.2'ye yükselmiş. 6. ay sonunda kombinasyon grubunda başlangıçta da normal olan IIEF erektil ve orgazmik fonksiyon verilerinde anlamlı değişiklik olmazken, başlangıçta TB derecesiyle orantılı olarak düşük bulunan cinsel ilişki memnuniyeti ve genel memnuniyet skorları tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı ve belirgin yüksek bulunmuş. Sonuç olarak kombinasyon grubunda VİKS ve ilişki memnuniyeti daha iyi sonuçlar

vermiştir. Kombinasyon grubunda daha fazla yan etki olmasına rağmen hastaların %90'ı ihtiyaç halinde kullanılan tedaviye devam etmek istemiş.

Sekonder tez boşalmalı ve çeşitli derecelerde erektil disfonksiyonu olan 38 olguluk çalışmada (172) 50-100 mg sildenafil tedavisi ile %95 olguda belirgin cinsel memnuniyet skoru artışı ve VİKS uzaması olduğu bulunmuştur. Tez boşalması süren iki olguda sertralin eklenmesi fayda sağlamıştır.

Diğer bir çalışmada (25) 25-100 mg sildenafille birlikte 50 mg sertralin (48 kişi), sadece 50 mg sertralin (51 kişi) ve sadece sildenafil 50 mg (30kişi) karşılaştırılmıştır. En yüksek başarı oranı sertralinle birlikte sildenafil kullanan grupta (%62,5), daha sonra sadece sertralin alanlarda (%56,8) ve en az başarı oranı ise sadece sildenafil (%40) kullanan gruptaydı.

Kliniğimizde sağlıklı gönüllülerde laboratuvar ortamında yapılan, çift kör çapraz karşılaştırmalı ve plasebo kontrollü çalışmada (171), sildenafilin boşalma süresine, boşalma sonrası penil sertliğe ve boşalma sonrası refrakter periyod üzerine etkileri incelenmiş ve plasebo kullanan olgularda 2 dakika civarında olan boşalma süresinin sildenafil kullananlarda 4 dakikaya uzadığı gösterilmiştir. Vibrasyon uygulanmamış olmasına rağmen sildenafil kullanan olgularda boşalma sonrası dönemdeki uç ve kök sertliğinin plasebo kullananlara göre daha kaliteli olduğu ve daha uzun sürdüğü tesbit edilmiştir. Çalışmamızda boşalma sonrası dönemdeki uç ve kök sertliklerinin kaliteleri ve süreleri açısından vardenafil ve plasebo kullanımını karşılaştırdığımızda, boşalmadan hemen sonra GSCU ve vibrasyonla uyarıyı durdurmamıza rağmen bu parametrelerin vardenafil kullananlarda nisbeten daha iyi olması daha önceki çalışmayı destekler nitelikte görünmektedir. Cinsel ilişki sırasında görsel, işitsel ve taktil uyarıların devam edebileceği düşünülürse bu çalışmada laboratuvar ortamında bu parametrelerde gözlenen artışların kişilerin doğal ortamlarındaki cinsel ilişkilerindeki yansımalarının daha iyi olacağı düşüncesindeyiz. Yine önceki laboratuvar çalışmamızda plasebo kullanımında 19 dakika olan boşalma sonrası refrakter periyodun sildenafil alan olgularda 15 dakikaya indiği gösterilmiştir. Kliniğimizde daha önce yapılmış olan bu çalışma ve şu anki çalışmamızın verilerini birlikte değerlendirdiğimizde PDE5 inhibitörlerinin TB'li olgularda daha uzun süreli ve daha kaliteli ilişkiyi mümkün kılacakları sonucuna varmaktayız.

Başka bir çalışmada (6) 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 (7) cinsel ilişkilerinin %75'i veya daha fazlasında ilk 2 dakika içinde boşaldığını ifade eden ve DSM-IV kriterlerine göre belirledikleri 73 primer TB'li 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 seksüel memnuniyet artışı, yine artmış boşalma kontrol yeteneği ve kendine güven tesbit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda vardenafil kullanıldığında plaseboya göre hafif ve orta şiddette yan etki görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın klinik uzantısının olmaması nedeniyle bu yan etkilerin olguların bu tedaviyi kullanma olasılığını ne kadar etkileyeceği konusu halen cevap bekleyen sorulardan birisidir Ancak bu yan etkilerin memnuniyet skorlarındaki artışla birlikte değerlendirildiğinde tolere edilebilecek seviyelerde olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda vardenafil kullanan olgularda boşalmayı oluşturmak için gereken vibrasyon süresinin daha uzun olması ve boşalma sonrası dönemdeki sertleşme kalitesinin ve süresinin plaseboya oranla nisbeten daha fazla olması, vardenafilin TB'li olgularda normal cinsel ilişkilerindeki vajen içi kalış sürelerini uzatabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda piyasada bulunan üç PDE5 inhibitörünün birbirleriyle karşılaştırmasının yapılacağı bir çalışma planlanmaktadır.

Çalışmamızda test sırasında olgularla her hangi bir kişisel etkileşimin olmaması in vitro olsa dahi bu çalışmanın güvenilirlik payını artırmaktadır. Geliştirdiğimiz bu düzenek boşalma ve detümesans fizyolojisi incelemelerinde ve TB' de ilaç etkisini değerlendirme modeli olarak kullanılabilir. İyi düzenlenmiş klinik çalışmalarla desteklendiğinde bu yöntemin güvenilirliğinin daha iyi ortaya konabileceği kanaatindeyiz.

Tez boşalma tedavisinde henüz sona ulaşamamış olması nedeniyle bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Psikojenik tedavi ve davranış tedavilerinde elde edilen başarı oranlarının takiplerde düşmesi, topikal tedavilerde kondom kullanımının gerekmesi ve bu yöntemde önerilen ilişki öncesi glansın suyla

yıkanması gibi ilişkinin doğal seyrini olumsuz etkileyen ve kişinin cinsel isteğinin azalmasına neden olabilen olumsuzluklarının olması, sistemik ilaç tedavileri arasında bugün üzerinde en çok durulan SSRI'ların planlı cinsel ilişkiden uzun süre önce alınmalarının gerekmesi ve yine bu ilaçların yan etki olarak cinsel istek kaybına neden olabilmeleri, sonuçta bu yöntemlerin hepsinin kullanımını ve etkinliğini sınırlamaktadır. Erken dönem çalışmaları devam eden ve TB tedavisinde kullanım amacıyla geliştirilen yeni nesil SSRI olan dapoksetin tedavide yeni bir seçenek olarak sırasını beklemektedir (173). Her ne kadar PDE5 inhibitörleri TB'li olgularda henüz önerilmese de bizce faydalı olabilecektir. Klinik çalışmaların ışığında bu olgularda PDE5 inhibitörleri tek başına ya da diğer yöntemlerle kombine edilerek kullanılabilir. Amaç kaliteli bir cinsel ilişki ise ve PDE5 inhibitörleri bu kaliteyi artıracaksa bizce kullanılmasında sakınca yoktur. Bazı olgular birden fazla ilişki talebiyle gelmektedir. Eğer çiftin istekleri ortaksa bu talebin karşılanması için de PDE5 inhibitörleri kullanılabilir.

SONUÇLAR

- Çalışmaya alınan olgularla çalışma dışı kalan olgular karşılaştırıldığında çalışmaya alınan olguların IIEF orgazmik skorları daha iyiydi.
- Vardenafil, plasebo ile karşılaştırıldığında uyarı ile boşalma süresini (vibrasyonla uyarı süresi) anlamlı şekilde artırdı.
- Boşalma öncesi GSCU dönemindeki sertleşme vardenafil kullanıldığında plaseboya göre daha kaliteliydi fakat istatistiksel olarak anlamsızdı.
- Uç sertliği baz alındığında vibrasyona başlandığı andaki sertleşme kalitesi plaseboyla karşılaştırıldığında vardenafil kullanıldığında daha iyiydi.
- Vibrasyon başlangıcından boşalmaya kadar geçen süredeki kök sertliği sertleşme kalitesi vardenafil kullanıldığında daha kaliteliydi.
- Vardenafil kullanıldığında boşalma sonrası son kaydedilen uç veya kök sertliğine kadar geçen süre plasebo alınmasına göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı.
- Boşalma sonrası dönemdeki sertleşme kalitesi vardenafil kullanıldığında plaseboya göre daha iyiydi. Kök sertliği farkı istatistiksel anlamlıydı fakat uç sertliği farkı istatistiksel olarak anlamsızdı.

- İlaç etkinliği açısından değerlendirildiğinde, vardenafil kullanan olguların çoğu kendi subjektif değerlendirmelerinde test sırasındaki boşalma sürelerinin normal ilişkilerine göre daha uzun olduğunu belirttiler. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Vibrasyon anındaki cinsel heyecan düzeyi sorulduğunda her iki kullanımda da olguların çoğu normal ilişkilerindekine göre aynı ya da daha fazla olduğunu söylediler ancak bu istatistiksel olarak anlamsızdı.
- Hafif ya da orta şiddette yan etki görülen olgu sayısı vardenafil kullanıldığında plasebo kullanımına göre fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamsızdı.

KAYNAKLAR

- 1- Abdel-Hamid IA. Phosphodiesterase 5 inhibitors in rapid ejaculation: Potential use and possible mechanisms of action. *Drugs* 2004;64:13–26.
- 2- Jannini EA, Lenzi A. Ejaculatory disorders: epidemiology and current approaches to definition, classification and subtyping. *World J Urol* 2005;23:68-75.
- 3- Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol* 2006;175:842-8.
- 4- Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med* 2005;2(suppl 2):110-4.
- 5- Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, et al. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005; 2:492–7.
- 6- Atan A, Basar 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.
- 7- McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005;2:368-75.
- 8- Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl*. 2006 Mar 27;(Epub ahead of print).
- 9- Symonds T, Roblin D, Hart K. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003;29:361–70.
- 10- Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendation on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004; 1:6–23.
- 11- McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline HCl: a single-blind placebo controlled cross-over study. *J Urol* 1998;159: 1935–8.
- 12- Saenz de Tejada I, Angula J, Cuevas P, et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the PDE5 inhibitor vardenafil. *Int J Impot Res* 2001;13:282-90
- 13- Gbekor E, Bethell S, Fawsett L, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor profiles against all human phosphodiesterase families: implications for use as pharmacological tools. *Eur Urol* 2002;1(suppl 1):A244.

- 14- Kim NN, Huang YH, Goldstein I, et al. Inhibition of cyclic GMP hydrolysis in human corpus cavernosum smooth muscle cells by vardenafil, a novel, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Life Sci* 2001;69:2249-56.
- 15- Montorsi F, Salonia A, Briganti A, et al. Vardenafil for the treatment of erectile dysfunction: a critical review of the literature based on personal clinical experience. *Eur Urol* 2005;47:612-21.
- 16- Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, et al. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003;61(4 Suppl 1):8-14.
- 17- Corbin JD, Beasley A, Blount MA, et al. Vardenafil: structural basis for higher potency over sildenafil in inhibiting cGMP-specific phosphodiesterase-5 (PDE5). *Neurochem Int* 2004;45:859-63.
- 18- Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, et al. Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology* 2006;66:210-6.
- 19- Choi S, O'Connell L, Min K, et al. Efficacy of vardenafil and sildenafil in facilitating penile erection in an animal model. *J Androl* 2002;23:332-7.
- 20- Ormrod D, Easthope SE, Figgitt DP. Vardenafil. *Drugs Aging* 2002;19:217-27.
- 21- Abdel-Hamid IA, ElNaggar EA, ElGilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001;13:41-5.
- 22- Chen J, Greenstein A, Mabjeesh NJ, et al. Role of sildenafil treatment in premature ejaculation (PE) [abstract 133]. *Int J Impot Res* 2001;13(Suppl 4):548.
- 23- Chen J, Mabjeesh NJ, Matzkin H, et al. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology*. 2003;61:197-200.
- 24- 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.
- 25- Lozano AF, Castane ER. Premature ejaculation: sildenafil plus sertraline versus sertraline alone and sildenafil alone [abstract 956]. *J Urol* 2003;169(Suppl 4):247.

- 26- Sommer F, Klotz T, Mathers M. Treatment of premature ejaculation: a comparative vardenafil and SSRI crossover study. *J Urol* 2005;173(suppl 3):A741.
- 27- Anafarta K. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Yaman S, Göğüş O ve ark. (eds). *Temel Üroloji* (1. baskı). Güneş Kitabevi, Ankara 1998, s. 17-27.
- 28- Aytekin 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.
- 29- 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.
- 30- Eardley I, Sethia K (eds). *Erectile dysfunction: current investigation and management*. Mosby International Ltd, Londra 1998, pp. 5-19.
- 31- Kuran O. Ürogenital sistem anatomisi. *Sistematik anatomi* (3. baskı). Filiz Kitabevi, İstanbul 1993, s. 478-515.
- 32- Ateşçi YZ. Penisin anatomisi. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B (eds), *Erkek ve kadın cinsel sağlığı* (1. baskı). Türk Androloji Derneği, İstanbul 2004, s. 14-20.
- 33- Çayan S. Ereksiyon fiziyojji ve patofiziyojji. *Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları. TÜYK sınavı hazırlık kursu ders notları*. Ankara 2004, s. 553-56.
- 34- Dua S, Mac Lean PD. Localisation for penile erection in medial frontal lobe. *Am J Physiol* 1964;207:1425-34.
- 35- 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.
- 36- Murph M. The neuroanatomy and neurophysiology of erection. In: Gregoire A, Pryor JP (eds). *Impotence: An integral approach to clinical practice*. Churchill Livingstone, Edinburg 1993;29-47.
- 37- Giuliano FA. Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am* 1995;22:747-66.
- 38- Williams PL, Warwick R (eds), *Gray's Anatomy* (36th ed). Churchill Livingstone, Edinburg 1980; pp. 562-4 and 1408-23.
- 39- Fournier GR Jr, Juenemann KP, Lue TF, et al. Mechanism of venous occlusion during canine penile erection: Anatomic demonstration. *J Urol* 1987;137:163-7.

- 40- Banya Y, Ushiki T, Takagane H, et al. Two circulatory routes within the human corpus cavernosum penis: A scanning electron microscopic study of corrosion casts. *J Urol* 1989;142:879-83.
- 41- Lue TF. Erectile dysfunction. In: Tanagho EA, McAninch JW (eds), *Smith's General Urology* (15th ed). 2000, pp. 592-611.
- 42- Bosch RJ, Benard F, Aboseif SR, et al. Penile detumescence: characterization of three phases. *J Urol* 1991;146:867-71.
- 43- Guyton AC (ed). *Textbook of medical physiology* (7th ed). Missisipi 1989, pp.1388-90.
- 44- Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest* 2002;25:1006-19.
- 45- Master VA, Turek PJ. Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:363-76.
- 46- Bohlen D, Hugonnet CL, Mills RD, et al. Five meters of H(2)O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation. *Prostate* 2000;44:339-41.
- 47- 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.
- 48- Shilon M, Paz GF, Homonnai ZT. The use of phenoxybenzamine treatment in premature ejaculation. *Fertil Steril* 1984;42:659-61.
- 49- Newman HF, Reiss H, Northrup JD. Physical basis of emission, ejaculation, and orgasm in the male. *Urology* 1991;19:341-50.
- 50- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002;168:2359-67.
- 51- Çayan S, Karadeniz T. Prematür ve gecikmiş ejakülasyon. Tellaoğlu S, Kadioğlu A (eds), *Erkek seksüel disfonksiyonu*. Nobel Tıp Kitabevleri, 2000, s. 227-37.
- 52- Schuster TG, Ohl DA. Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin N Am* 2002;29:939-48.
- 53- Semans JH. Premature ejaculation: A new approach. *South Med J* 1956;49:353-7.
- 54- American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994:509-11.
- 55- Murphy JB, Lipshultz LI. Abnormalities of ejaculation. *Urol Clin North Am* 1987;14:583-96.

- 56- Metz ME, Pryor JL, Nesvacil LJ, et al. Premature ejaculation: a psychophysiological review. *J Sex Marital Ther* 1997;23:3-23.
- 57- Bridley GS. The fertility of men with spinal injuries. *Paraplegia* 1984;22:337-48.
- 58- Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Sexological approach to ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002;25:317-23.
- 59- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D, et al. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study. *J Urol* 1994; 151:54-61.
- 60- Rowan RL, Howley TF. Premature ejaculations. *Fertil Steril* 1963;14:437-40.
- 61- Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, et al. Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Hormone Res* 1985;22:196-203.
- 62- Khur CS, Heiman J, Cardenas D, et al. Premature emission after spinal cord injury. *J Urol* 1995;153:429-31.
- 63- Sadock VA. Normal human sexuality and sexual dysfunctions. In: *Comprehensive textbook of psychiatry*. Kaplan HL, Sadock BJ (eds). Williams and Wilkins, 1995; pp. 1295-1321.
- 64- Kaplan HS. *The new sex therapy—active treatment of sexual dysfunctions*. Brunner-Mazel Pub, New York, 1974.
- 65- Anafarta K. Seminal emisyon, ejakülasyon, orgazm. Özdiler E, Aydos K (eds), *Erkek infertilitesi*. Ankara Üniversitesi Basımevi, 2000; s. 329-36.
- 66- Choi HK, Jung GW, Moon KH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology* 2000;55:257-61.
- 67- Hsieh JT, Liu SP, Hsieh CH, et al. An in vivo evaluation of the therapeutic potential of sympatholytic agents on premature ejaculation. *BJU Int* 1999;89:503-6.
- 68- Yilmaz U, Tatlısen 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
- 69- 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.
- 70- 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.

- 71- 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.
- 72- Carson CC, Burnett AL, Levine LA, et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology* 2002;60 (2 Suppl 2):12-27.
- 73- 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.
- 74- 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.
- 75- Boolell M, Allen ML, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996;8:47-52.
- 76- Kaeya Y, Deguchi A, Yokota Y. Analysis of measured values of ejaculation time in healthy males. *J Sex Marital Ther* 1997;23:25-8.
- 77- Giuliani D, Ottani A, Ferrari F. Influence of sildenafil on copulatory behaviour in sluggish or normal ejaculator male rats: a central dopamine mediated effect? *Neuropharmacology* 2002;42:562-7.
- 78- Ottani A, Giuliani D, Ferrari F. Modulatory activity of sildenafil on copulatory behaviour of both intact and castrated male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72:717-22.
- 79- Diamond J, Janis RA. Increases in cGMP levels may not mediate relaxant effects of sodium nitroprusside, verapamil and hydralazine in rat vas deferens. *Nature* 1978;271:472-3.
- 80- Patel AI, Hennan JK, Diamond J. Activation of guanosine 3, 5,-cyclic monophosphate-dependent protein kinase in rat vas deferens and distal colon is not accompanied by inhibition of contraction. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:894-900.
- 81- Hennan JK, Diamond J. Effect of NO donors on protein phosphorylation in intact vascular and nonvascular smooth muscles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1565-80.
- 82- Aoyagi T, Hayakawa K, Miyaji K, et al. Sildenafil-induced priapism. *Bull Tokyo Dent Coll* 1999;40:215-7.

- 83- Sur RL, Kane CJ. Sildenafil citrate-associated priapism. *Urology* 2000;55:950.
- 84- Sachse R, Rohde G. Safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple dose treatment with the new PDE5-inhibitor BAY 38-9456. *Eur Urol* 2000;37(suppl 2):A321.
- 85- Halverson HM. Genital and sphincter behavior of the male infant. *J Gen Psychol* 1940;56:95-7.
- 86- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953;118:273-7.
- 87- Karacan I, Williams RL, Thornby JI, et al. Sleep related penile tumescence as a function of age. *Am J Psychiatry* 1975;132:932-7.
- 88- Rigiscan: Ambulatory Rigidity and Tumescence System Document No: 750-156-0486. Dacomed Corporation, Minneapolis, MN.
- 89- 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.
- 90- Bradley WE, Timm GW, Gallagher JM, et al. New method for continuous measurement of nocturnal penile tumescence and rigidity. *Urology* 1985;26:4-9.
- 91- 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.
- 92- Reed S, King M, Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *J Public Health Med* 1997;19:387-91.
- 93- Masters WH, Johnson VE. *Human sexual inadequacy*. Boston (MA): Little, Brown & Co, 1970:92-115.
- 94- Kaplan HS. *How to overcome premature ejaculation*. New York (NY): Brunner/Mazel, 1989:5.
- 95- 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.
- 96- Obler M. Systematic desensitization in sexual disorders. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1973;4:93-6.
- 97- Rowland DL, Cooper SE, Schneider M. Defining premature ejaculation for experimental and clinical investigations. *Arch Sex Behav* 2001;30:235-53.

- 98- Hendry WF, Althof SE, Benson GS, et al. Male orgasmic and ejaculatory disorders. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al., editors. Erectile dysfunction, proceeding of the first international consultation on erectile dysfunction. Plymouth: Health Publications Ltd, 2000:477-506.
- 99- Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989;15:130-4.
- 100- Althof SE. Pharmacologic treatment of rapid ejaculation. *Psychiat Clin North Am* 1995;18:85-94.
- 101- Kaplan PM. The use of serotonergic uptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Marital Ther* 1994;20:321-7.
- 102- Uckert S, Kuthe A, Jonas U, et al. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001;166:2484-90.
- 103- Stacey P, Rulten S, Dapling A, et al. Molecular cloning and expression of human cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5). *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:249-54.
- 104- Djoseland O, Gordeladze JO, Hoglo S, et al. Evidence for androgen-dependent phosphodiesterase activity in rat seminal vesicle and epididymis. *Int J Androl* 1980;3:363-6.
- 105- Yanaka N, Kotera J, Ohtsuka A, et al. Expression, structure and chromosomal localization of human c-GMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase PDE5A gene. *Eur J Biochem* 1998;255:391-9.
- 106- Jen PY, Dixon JS, Gosling JA. Colocalization 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.
- 107- Dixon JS, Jen PYP. Development of nerves containing nitric oxide synthase in the human male urogenital organs. *Br J Urol* 1995;76:719-25.
- 108- Jen PY, Dixon JS, Gosling JA. Colocalization of neuropeptides, nitric oxide synthase and immunomarkers for catecholamines in nerve fibres of the adult human vas deferens. *J Anat* 1999;195:481-9.
- 109- 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.

- 110- Haminski HJ, Andrade FH. Nitric oxide: biologic effects on muscle and role in muscle diseases. *Neuromuscular Disord* 2001;11:517-24.
- 111- Pennefather JN, Lau WA, Mitchelson F, et al. The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of pharmacological and histological studies. *J Auton Pharmacol* 2000;20:193-206.
- 112- Naseem KM, Mumtaz FH, Thompson CS, et al. Relaxation of rabbit lower urinary tract smooth muscle by nitric oxide and carbon monoxide: modulation by hydrogen peroxide. *Eur J Pharmacol* 2000;387:329-35.
- 113- Andersson KE. Neurotransmission and drug effects in urethral smooth muscle. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2001;207:26-34.
- 114- Hull EM, Lumley LA, Matuszewich L, et al. The roles of nitric oxide in sexual function of male rats. *Neuropharmacology* 1994;33:1499-504.
- 115- Bialy M, Beck J, Abramczyk P, et al. Sexual behavior in male rats after nitric oxide synthesis inhibition. *Physiol Behav* 1996;60:139-43.
- 116- 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.
- 117- 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.
- 118- 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.
- 119- Kato K, Furuya K, Tsutsui I, et al. Cyclic AMP-mediated inhibition of noradrenaline-induced contraction and Ca²⁺ in-flux in guinea-pig vas deferens. *Exp Physiol* 2000;85:387-98.
- 120- Stief CG, Uckert S, Becker AJ, et al. Effects of sildenafil on cAMP and c GMP levels in isolated human cavernous and cardiac tissue. *Urology* 2000;55:146-50.
- 121- El-Thaher TS, Khatib S, Saleem M, et al. A novel compound JPM8: in vivo penile activity promotion in rats, effect on the relaxation and cGMP/cAMP accumulation in isolated rabbit corpora cavernosa. *Int J Impot Res* 2002;14:453-61.

- 122- Heuer O, Uckert S, Machtens SA, et al. Effects of various nitric oxide donating agents on the contractility and cyclic nucleotide turnover of human seminal vesicles in vitro. *Urology* 2002;59:958-62.
- 123- Frith D, Gibson A. Effect of sildenafil citrate on nitrergic transmission in anococcygeus muscles from the urogenital system of male and female mice. *Eur J Pharmacol* 2000;400:305-12.
- 124- 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.
- 125- Bultmann R, Klebroff W, Starke K. Nucleotide-evoked relaxation of rat vas deferens: possible mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2002;436:135-43.
- 126- Takeda M, Tang R, Shapiro E, et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 1995;45:440-6.
- 127- Machtens S, Uckert S, Stief CG, et al. Effects of various nitric oxide-donating drugs on adrenergic tension of human seminal vesicles in vitro. *Urology* 2003;61:479-83.
- 128- Cederquist B, Gustafsson LE. Modulation of neuroeffector transmission in guinea-pig pulmonary artery and vas deferens by exogenous nitric oxide. *Acta Physiol Scand* 1994;150:75-81.
- 129- Schwarz P, Diem R, Dun NJ, et al. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves. *Circ Res* 1995;77:841-8.
- 130- 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.
- 131- 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.
- 132- Asomoza-Espinosa R, Alonso-Lopez R, Mixcoatl-Zecuatl T, et al. Sildenafil increases diclofenac antinociception in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2001;418:195-200.
- 133- Mixcoatl-Zecuatl T, Aguirre-Banuelos P, Granados-Soto V. Sildenafil produces antinociception and increases morphine antinociception in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2000;400:81-7.
- 134- Xin ZC, Choi YD, Rha KH, et al. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1996;156:979-81.

- 135- Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995;154:1360-1.
- 136- 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.
- 137- Milman HA, Arnold SB. Neurologic, psychological and aggressive disturbances with sildenafil. *Ann Pharmacother* 2002;36:1129-34.
- 138- Beavo J, Conti M, Heaslip RJ. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Mol Pharmacol* 1994;46:399-405.
- 139- 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.
- 140- Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA. Cloning and characterization of a cAMP-Specific cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7071-6.
- 141- Kotera J, Fujishige K, Omori K. Immunohistochemical localization of cGMP-binding cGM-specific phosphodiesterase (PDE5) in rat tissues. *J Histochem Cytochem* 2000;48:685-93.
- 142- Giordano D, DeStefano ME, Citro G, et al. Expression of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in mouse tissues and cell lines using an antibody against the enzyme amino-terminal domain. *Biochem Biophys Acta* 2001;1539:16-27.
- 143- Burnett AL, Saito S, Maguire MP, et al. Localization of nitric oxide synthase in spinal nuclei innervating pelvic ganglia. *J Urol* 1995;153:212-7.
- 144- Terenghi G, Riveros-Moreno V, Hudson LD, et al. Immunohistochemistry of nitric oxide synthase demonstrates immunoreactive neurons in spinal cord and dorsal root ganglia of man and rat. *J Neurol Sci* 1993;118:34-7.
- 145- Melis MR, Argiolas A. Role of central nitric oxide in the control of penile erection and yawning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:899-922.
- 146- 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.

- 147- 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.
- 148- Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signalling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1995;57:683-706.
- 149- Bellamy TC, Wood J, Goodwin DA, et al. Rapid desensitization of nitric oxide receptors soluble guanylyl cyclase, underlies diversity of cellular cGMP responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:2928-33.
- 150- Wykes V, Bellamy TC, Garthwaite J. Kinetics of nitric oxide cyclic GMP signaling in CNS cells and its possible regulation by cyclic GMP. *J Neurochem* 2002;83:37-47.
- 151- Pfau JG. Neurobiology of sexual behavior. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:751-8.
- 152- Sakuma L, Togashi H, Yoshioka M, et al. N G Methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo: a role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone. *Circ Res* 1992;70:607-11.
- 153- Hansen J, Jacobsen TN, Victor RG. Is nitric oxide involved in the tonic inhibition of central sympathetic outflow in humans? *Hypertension* 1994;24:439-44.
- 154- 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.
- 155- Mastsumura K, Abe I, Isuchihashi T, et al. Central nitric oxide attenuates the baroreceptor reflex in conscious rabbits. *Am J Physiol* 1998;274:1142-9.
- 156- Krukoff TL. Central regulation of autonomic control: no brakes? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:474-8.
- 157- Pu S, Kalra PS, Kalra SP. Diurnal rhythm in cyclic GMP/ nitric oxide efflux in the medial preoptic area of the male rats. *Brain Res* 1998; 808: 310-2.
- 158- 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.
- 159- Prickaerts J, VanStaveren WC, Sik A, et al. Effects of two selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil and vardenafil on object recognition memory and hippocampal cyclic GMP levels in the rat. *Neuroscience* 2002;113:351-61.

- 160- Paige NM, Hays RD, Litwin MS, et al. Improvement in emotional well-being and relationships of users of sildenafil. *J Urol* 2001;166:1774-8.
- 161- Grozdanovic Z, Goessl C. Comparative localization of heme oxygenase-2 and nitric oxide synthase in the autonomic innervation to the human ductus deferens and seminal vesicle. *J Urol* 1999;162:2156-61.
- 162- Baranano DE, Ferris CD, Snyder SH. Atypical neural messengers. *Trends Neurosci* 2001;24:99-106.
- 163- Ertekin C, Colakoglu Z, Altay B. Hand and genital sympathetic skin potentials in flaccid and erectile penile states in normal potent men and patients with premature ejaculation. *J Urol* 1995;153:76-9.
- 164- Kriegsfeld LJ, Demas GE, Huang PL, et al. Ejaculatory abnormalities in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase (eNos^{-/-}). *Physiol Behav* 1999;67:561-6.
- 165- Burnett AL. Lecture 2: nitric oxide synthase and heme oxygenase knockout mice: what have we learned? *Int J Impot Res* 2000;12(Suppl 3):42-4.
- 166- Ingi T, Cheng J, Ronnett GV. Carbon monoxide: an endogenous modulator of the nitric oxide-cyclic GMP signaling system. *Neuron* 1996;16:835-42.
- 167- Hartsfield CL. Crosstalk between carbon monoxide and nitric oxide. *Antioxid Redox Signal* 2002;4:301-7.
- 168- Honkala K, Pirila P, Laasonen K. Coadsorption of CO and NO on the Pd (111) surface: combined abinitio and Monte Carlo study. *Phys Rev Lett* 2001;86 (26 Pt 1):5942-5.
- 169- Burnett AL, Johns DG, Kriegsfeld LJ, et al. Ejaculatory abnormalities in mice with targeted disruption of the gene for heme oxygenase-2. *Nat Med* 1998;4:84-7.
- 170- Althof SE et al. Development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatment for erectile dysfunction. *Urology* 1999;53:793 -9.
- 171- Ekmekcioglu O, Inci M, Demirci D, Tatlisen 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.
- 172- Lobik L, Cytron S, Kravchick S, et al. The effect of sildenafil citrate in the treatment of secondary rapid ejaculation [abstract 1414]. *J Urol* 2003;169(Suppl 4):378.

173- 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.