

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**EREKTİL DİSFONKSİYON HASTALARINDA
FOSFODİESTERAZ TİP 5 İNHİBİTÖRLERİ İLE
TEDAVİDE SONUÇLARIN VE TEDAVİYE
HASTA UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Sertaç ÇİMEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**EREKTİL DİSFONKSİYON HASTALARINDA
FOSFODİESTERAZ TİP 5 İNHİBİTÖRLERİ İLE
TEDAVİDE SONUÇLARIN VE TEDAVİYE
HASTA UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Sertaç ÇİMEN

Danışman Öğretim Üyesi: Doç.Dr.Güven Aslan

İZMİR - 2006

İÇİNDEKİLER

Tablo Listesi..... ii

Şekil Listesi

..... ii

i

Teşekkür

..... i

v

Özet..... v

Özet (İngilizce)

..... v

i

Giriş ve Amaç..... 1

Genel Bilgiler 2

Gereç ve Yöntemler

..... 2

2

Bulgular

..... 2

3

Tartışma

..... 3

1

Sonuç ve Öneriler

..... 3

5

Kaynaklar

..... 3

6

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Türkiye'deki tahmini erektil disfonksiyonlu hasta prevalansı

Tablo 2. Eretil disfonksiyona yol açan hastalıklar

Tablo 3. Eretil disfonksiyona yol açan cerrahi girişimler

Tablo 4. IIEF'te erkek cinsel işlev alanları

Tablo 5. IIEF erektil fonksiyon alanı kullanılarak erektil disfonksiyon sınıflaması

Tablo 6. ED tedavisinde alternatif yöntemler

Tablo 7. Sorgu formu

Tablo 8. Önerilen PDE5 inhibitörlerinin hasta sayılarına göre dağılımı

Tablo 9. PDE5 inhibitörü kullanımının, ilaçtan memnuniyetin ve memnuniyetsizlik nedenlerinin hasta sayılarına göre dağılımı

Tablo 10. Yan etkilerin hasta sayılarına göre dağılımı

Tablo 11. Hastaların farklı ilaca 'kendi isteğiyle' geçiş nedenlerinin hasta sayılarına göre dağılımı

Tablo 12. ED nedeniyle başvuru sonrası saptanan hastalıkların hasta sayılarına göre dağılımı

Tablo 13. İlaça devam eden ve edemeyen hastaların IIEF skorlarının karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Penisin kesitsel görünümü

Şekil 2. Penisin tabakaları

Şekil 3. Penisin arteriyel ve venöz sistemi

Şekil 4. Siklik GMP Sentezi ve PDE5 inhibitörlerinin etki mekanizması

Şekil 5. İlacın etkisinden memnun olan hastaların ilacı bırakma nedenlerine göre dağılımı

Şekil 6. Yan etkilerin PDE5 inhibitörü kullanımına etkisi

Şekil 7. Yeni ilaçtan memnuniyet oranlarının karşılaştırılması

Şekil 8. Penil protez implantasyonu tedavisini kabul etmeme nedenleri

Şekil 9. Erektile disfonksiyona eşlik eden hastalıkların hasta sayılarına göre dağılımı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu tez çalışmasının her aşamasında görüş, yardım ve katkılarını aldığım, bilgi ve deneyimlerini paylaştığım Doç. Dr. Güven Aslan'a, uzmanlık eğitimim sırasında katkıları yanında çalışma hayatı ve bilimsel düşünce adına kendime her zaman örnek aldığım, bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Çelebi'ye ve Prof. Dr. Adil ESEN'e sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimi programı sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Prof. Dr. Murat SADE, Prof. Dr. Ziya KIRKALI, Prof. Dr. Uğur MÜNGAN, Doç. Dr. Aykut KEFİ ve Uzm.Dr.Ömer Demir ile Uzm.Dr.Bora İrer'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca yaptığım işten büyük keyif almamı sağlayan ve eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr.İsmail Özdemir, Dr.Ahmet Cihan, Dr.Asif Cahangirov, Dr.Ozan Bozkurt, Dr.Hatice Sıçramaz, Dr.Bilgin Öztürk, Dr.Ruhi Güngör ve Dr.Elnur Mammadov'a teşekkür ediyorum. Sizleri tanımaktan her zaman mutluluk duyacağım. Kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her aşamada destek veren ve yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

EREKTİL DİSFONKSİYON HASTALARINDA FOSFODİESTERAZ TİP 5 İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİDE SONUÇLARIN VE TEDAVİYE HASTA UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sertaç Çimen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Inciraltı 35340 İzmir

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleriyle tedavi, erektil disfonksiyonun etkili bir tedavi şeklidir. cGMP hidrolizini baskılayarak, korpus kavernozumalarda relaksasyona, dolayısıyla penil ereksiyona katkıda bulunurlar. Çalışmamızda erektil disfonksiyon nedeniyle kliniğimize başvuran ve PDE5 inhibitörü önerilen hastaların tedavi memnuniyeti, tedaviye uyumu, farklı tedavi ihtiyacı, tedavi değişim tercihi ve buna etki eden faktörler ile eş memnuniyetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla hastalar telefonla aranmış ve çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra sözel olurları alınan hastaların PDE5 inhibitörü tedavisi başlanma tarihi, halen PDE5 inhibitörü kullanıp kullanmadıkları, PDE5 inhibitörüyle ilgili tedaviden memnuniyetleri, kullanmama nedenleri, tedavi değişikliği olup olmadığı, hangi tedavilere geçiş olduğu ve eş memnuniyeti sorgulanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 345 hastayla görüşülmüş ve hastaların yaş ortalaması $56 \pm 11,2$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların %66,4'ünün ilacın etkisinden memnun olduğu öğrenilmiştir. Hastaların %10,7'sinin ilacı yüksek maliyeti nedeniyle hiç kullanmadığı, %50'sinin ise etkisinden memnun olduğu ilacı yüksek maliyeti nedeniyle alamadığı belirlenmiştir. İlk önerilen ilaçtan memnun olmayan hastaların %50,2'sinin farklı bir PDE5 inhibitörüne geçtiği öğrenilmiştir. Bu geçişin, doktor önerisiyle yapıldığı hastalarda tedavi başarısı, geçişin doktor önerisi olmaksızın yapıldığı hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,5$). PDE5 inhibitöründen memnun olmayan hastaların %51,9'una penil protez implantasyonu önerildiği ancak bu hastaların %14,7'sinin tedaviyi, inflatable penil protezin yüksek maliyeti nedeniyle alamadığı belirlenmiştir. PDE5 inhibitörleriyle tedavi erektil disfonksiyonun etkin bir tedavi şeklidir. Tedavide doktor-hasta iletişiminin önemi bilinmeli, doktor izleminden çıkmanın, önemli bir tedavi başarısızlığı nedeni olacağı bilgisi hastaya verilmelidir. Erektile disfonksiyonun olumsuz psikososyal etkileri ve yüksek maliyet nedeniyle tedavi alamayan hasta popülasyonu düşünülerek tedavi maliyetleri yeniden gözden geçirilmelidir.

Anahtar sözcükler

PDE5 inhibitörü, erektil disfonksiyon, hasta memnuniyeti

EVALUATION OF THE TREATMENT RESULTS AND ADAPTATION TO TREATMENT IN THE PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 INHIBITOR THERAPY AMONG ERECTILE DYSFUNCTION PATIENTS

Dr. Sertaç Çimen

Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Urology Inciraltı 35340 İzmir

PDE5 inhibitor therapy is an efficacious treatment for erectile dysfunction. PDE5 inhibitors supply penile erection by inhibiting the hydrolysis of cGMP and therefore relaxing the corpus cavernosum. In this study, retrospective evaluation of the patients who admitted to our clinic with the complaint of erectile dysfunction and whom were on PDE5 inhibitor treatment in terms of follow-up results and patient satisfaction were aimed. With this aim, the patients were called by phone and after informing about the study and taking the consent, patient satisfaction with the treatment, purposes of withdrawal, treatment alterations and partner satisfaction were investigated. Interviews were made with 345 patients, whom accepted to enroll in the study and the mean patient age was $56 \pm 11,2$. 66,4% of the patients were learnt to be satisfied with the treatment. It was determined that 10,7% of the patients did never use the medication and 50% could not continue because of high treatment cost. It was recognized that 50,2% of the patients whom are not satisfied with the treatment tried another PDE5 inhibitor. The success rate of the treatment was found to be higher in the followed-up group than the group out of follow-up. It was determined that penile prosthesis implantation was advised to 51,9% of the group unsatisfied with the PDE5 inhibitor treatment but 14,7% of these patients refused this treatment because of the high cost of the inflatable prosthesis.

Therapy with PDE5 inhibitors is an effective means of erectile dysfunction treatment. The importance of doctor-patient communication must be considered, and the patient must be advised for adaptation to follow-up program. High treatment costs should be re-evaluated by considering the negative psychosocial effects of erectile dysfunction and the patient population who cannot afford the treatment costs.

Key words

PDE5 inhibitor, erectile dysfunction, patient satisfaction

GİRİŞ VE AMAÇ

Eretil disfonksiyon (ED), cinsel aktivite için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanması biçiminde tanımlanır (1,2). ED psikososyal sağlık üzerinde derin etkiler bırakmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (3,4). Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunica albugineanın koordine çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir psiko-nörovasküler olaydır (5) . ED hakkında her geçen gün artan bilgi birikimi, tedavi talep eden hasta sayısı ile birlikte güvenilir, uygun ve iyi tolere edilebilen tedavi arayışlarını da arttırmaktadır (6). Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleriyle tedavi, erektil disfonksiyonun oral yoldan uygulanan bir tedavi şeklidir. Mart 1998'de sildenafil sitratın FDA tarafından onay almasını takiben, kullanımının kolaylığı, yüksek tedavi başarı ve düşük yan etki oranları ile tüm dünyada çok yaygın bir kullanım alanı bulmuşlardır. Çalışmamızda ED nedeniyle üroloji polikliniğine başvuran ve PDE5 inhibitörü önerilen hastaların tedavi memnuniyeti, tedaviye uyumu, farklı tedavi ihtiyacı, tedavi değişim tercihi ve buna etki eden faktörler ile eş memnuniyetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Eretil disfonksiyon (ED), cinsel aktivite için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanması biçiminde tanımlanır (1,2). ED psikososyal sağlık üzerinde derin etkiler bırakmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (3,4). Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunica albugineanın koordine çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir psiko-nörovasküler olaydır (5) . ED hakkında her geçen gün artan bilgi birikimi, tedavi talep eden hasta sayısı ile birlikte güvenilir, uygun ve iyi tolere edilebilen tedavi arayışlarını da arttırmaktadır (6).

ED tüm dünyada 100 milyondan fazla erkek ve seksüel partnerini etkileyen ciddi bir tıbbi sorundur. İyimser bir tahmine göre tüm dünyada insidans 20 milyon erkek civarındadır (7).

Eretil Disfonksiyonun Prevalansı

ED prevalansı ile ilgili yapılan çalışmaların güvenilirliği oldukça tartışmalıdır. ED'un yaşamı tehdit eden bir durum olmaması yanında toplumun kültürel yapısının özellikleri, hastaların ve sağlık görevlilerinin cinsel konuları konuşmadaki çekingenlikleri, bireylerin ED nedeniyle doktora başvurmaları önünde önemli engeller oluşturmaktadır. Bunun sonucu olarak ED tedavisi gören erkeklerin, etkilenen populasyonun sadece küçük bir bölümünü teşkil ettiği düşünülmektedir (8). Örnek olarak, Danimarka'da 51 yaş üzerindeki 431 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, deneklerin %40'ının çeşitli oranlarda seksüel problemleri olduğu halde, ancak %5'inin bu problemleri nedeniyle doktora başvurduğu saptanmıştır (9).

Dünyanın değişik bölgelerinde yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda ED prevalansına ilişkin çeşitli tahminler elde edilmiştir. Ancak bir çalışmanın sonuçlarını başka bir çalışmanın sonuçları ile karşılaştırmak kolay değildir. Çünkü üzerinde çalışılan popülasyonların boyutları ve özellikleri, kullanılan ED tanımları ve çalışmanın yapıldığı yıllar birbirinden farklıdır. Bu sınırlamalar göz önüne alınarak, ED prevalansı İngiltere'de %32, Fransa'da %42, Almanya'da

%19, İtalya'da %48, Çin' de %50 ve A.B.D. 'de %35-52 olarak belirlenmiştir (10,11,12,13,14,15,16,17).

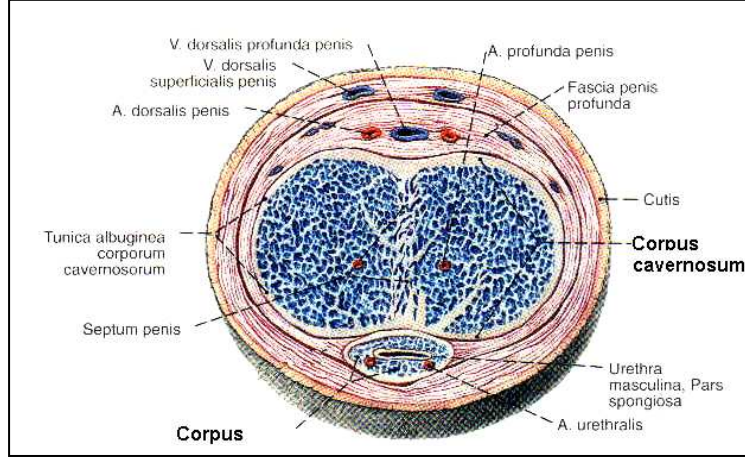
Feldman ve arkadaşları tarafından yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS) ED prevalansı ile ilgili çok önemli veriler sağlamıştır (18). Çalışma sonucunda, Boston-Massachusetts bölgesinde rastgele seçilen 11 şehir ve kasabada, yaşları 40-70 arasında değişen 1290 erkekte uygulanan bir anket sonucunda ED prevalansı %52 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %9,6'sında ağır, %25,2'sinde orta, %17,2'sinde ise hafif şiddette ED saptanmıştır. Türkiye' de yaklaşık 5.050.000 erektil disfonksiyonlu hasta bulunduğu tahmin edilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Türkiye'deki tahmini erektil disfonksiyonlu hasta prevalansı

Yaş	Nüfus	Prevalans	Hasta sayısı
20-29	6.257.000	%5	313.000
30-39	5.048.000	%15	757.000
40-49	3.687.000	%39	1.437.930
50-59	2.219.000	%48	1.065.120
60-69	1.607.000	%57	915.990
70+	830.000	%67	556.100
Toplam	19.648.000		5.045.140

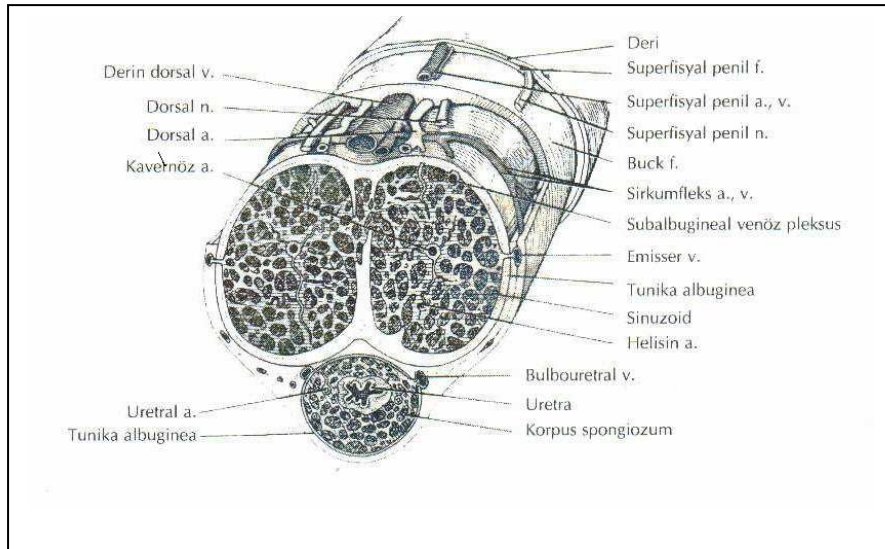
Penisin Fonksiyonel Anatomisi

Penis, bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşan erektil bir organdır (Şekil 1).



Şekil 1: Penisin kesitsel görünümü

Spongioz cisim distalde glansı ve proksimalde bulbusu oluşturur. Kavernöz cisimler, distalde birbirine birleşik, proksimalde birbirinden ayrılarak iki krus halinde simfizis pubisin tuberositas iskiuma yapışan bir çift süngerimsi silindirik boru şeklindedirler. Kruslar ventralde iskiokavernoz kaslarla sarılıdır. Herbir korpus elastik liflerden fakir, kollajen liflerden zengin, içte sirküler dışta longitudinal liflerden oluşan tunica albuginea ile örtülüdür (Şekil 2) (19).



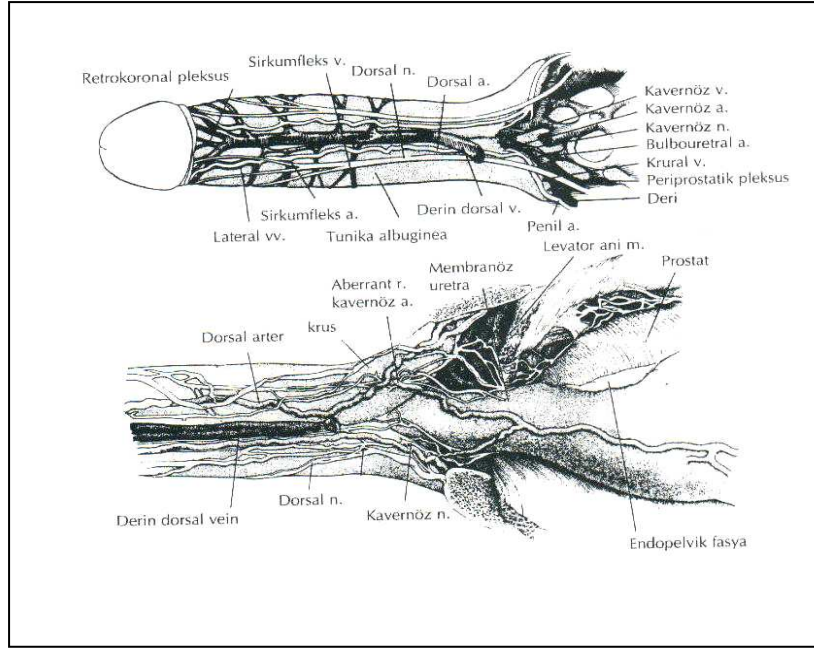
Şekil 2: Penisin tabakaları

Buck fasyası dorsalde her iki kavernoza yapıyı çevreler ve önde spongiozumu çevrelemek için ayrılır. Rektus shaftından gelen elastik ve kollajen

lifler, Buck fasyası ile karışarak penisin fundiform ligamenti olarak devam ederler. Pubisten gelen derin lifler penisin suspensuar ligamentini oluştururlar. Perinede Buck fasyası tunica albuginea ile birleşir. Distalde ise koronada glansın tabanıyla birleşir (20,21,22,23).

Penil Kan Akımı

İnternal iliak arterden ayrılan internal pudental arter, penil kan akımını sağlayan ana arterdir. Ürogenital diyaframı geçtikten sonra, Alcock kanalında perineal dalını verir ve penil arter adını alır. Penil arterler kısa bir seyir gösterdikten sonra bulbar, kavernoza, dorsal ve üretral olmak üzere dört uç dala ayrılırlar (Şekil 3).



Şekil 3: Penisin arteriyel ve venöz sistemi

Dorsal arter: Penise girdikten sonra Buck fasyasının hemen altında distale doğru ilerler ve ereksiyon esnasında glans penisin dolgunlaşmasına yol açar. Penil fasyalar ve cilt, kısmen dorsal arter kısmen de eksternal pudental arter tarafından beslenir.

Kavernoza arter: Ereksiyondan sorumlu ana arterdir. Tunica albugineayı delerek kavernoza ven ve sinirlerle beraber krusların ikiye ayrıldığı yerden korpus kavernozauma girer ve helisin arterler olarak adlandırılan çok sayıda kıvrıntılı, kas

yapısı içeren, 150-300 mikron çaplı uç dallara ayrılır. Helisin arterler, doğrudan kavernoöz alana açılır ve rezistans arterler olarak görev yaparlar.

Üretral arter: Üretranın her iki yanında korpus spongiozum içinde longitudinal olarak uzanırlar ve trasesi boyunca korpus spongiozum, üretral doku ve glans penisi besler.

Bulbar arter: Penis bulbusuna girip Cowper bezi ve proksimal üretral bulbusu besler (22,23).

Penisi yüzeysel, orta ve derin olmak üzere üç ven grubu drene eder ;

Derin venöz sistem: Hem korpus kavernozum hem de korpus spongiozumu drene eder. Kavernoöz alanın kan akımını toplayan postkavernoöz venler birleşerek subalbugineal venöz pleksusu, ardından da emisser venleri oluştururlar (24). Emisser venler oblik bir hatta ilerleyerek tunica albugineaaya geçerler ve supratunikal alana çıkarlar (25). Distal ve midpeniste birleşerek sirkumfleks venleri oluşturarak derin dorsal vene, proksimal peniste ise kavernoöz veni oluşturarak internal pudental vene dökülürler. Korpus spongiozum ise bulbar ve üretral venler tarafından drene edilir. Emisser ve sirkumfleks venler içinde valflerin varlığı gösterilmiştir (26).

Orta venöz sistem: Buck fasyası ile tunica albuginea arasındadır. Glans penisten gelen venler retrokoronal alanda birleşerek pleksus oluşturur ve derin dorsal vene drene olurlar. Derin dorsal ven orta hattın proksimalinde iki korpus kavernozum arasında ilerleyerek periprostatik pleksusa dökülür.

Yüzeysel venöz sistem: Cilt ve cilt altı dokuyu drene eder ve eksternal pudental vene dökülür.

Ereksiyon Fizyolojisi

Penil kan akımının artmasına yol açan penil vasküler rezistans azalması penil ereksiyon oluşmasında primer hemodinamik olay olarak kabul edilir. Genel bir ifade ile ereksiyonun oluşumu esas olarak iki olayın entegrasyonu ile sağlanır;

- I. Arteriyel ve kavernoözal düz kas relaksasyonu ile sinüzoidlere olan kan akımının artışı (27,28)
- II. Kanla dolan sinüzoidlerle tunica albuginea arasında yer alan emisser venlerin basıyla kapanıp sinüzoidler içindeki göllenmenin artması

Bu temelden yola çıkılarak penil ereksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler altı fazda ele alınabilir:

1. *İstirahat (Flaccid) fazı:* İnsan korpus kavernozumunda sempatik uyarı ile açığa çıkan noradrenalin, düz kas tonusunun modülasyonunda rol oynayan majör nörotransmitterdir (29). Detümesans ve penisin istirahat hali büyük oranda, sempatik sinir terminallerinden salınan noradrenalinin, korporal düz kaslardaki postsinaptik yerleşimli alfa reseptörleri aktive etmesi sonucu oluşur (30). Noradrenalin ile artan düz kas tonusu penise olan kan akımının düşük düzeyde kalmasına yol açar. Noradrenalinin etkisine başlıca postsinaptik yerleşimli alfa-1 reseptörleri aracılık etmekle birlikte, alfa-2 reseptörlerinin de katkısı olduğu bilinmektedir (30). Sempatik deşarj ile düz kaslar tonik olarak kontrakte olmakla yalnızca nütrisyonel amaçlı arteriyel akıma izin verir. Doppler ultrasonografik incelemede, bu evrede kavernozaal arter çapı 0,05 cm ve kavernozaal arter maksimum kan akım hızı 15 cm/sn veya daha az düzeydedir.
2. *Latent faz:* Seksüel uyarı ile kavernozaal sinir uçlarından nörotransmitter salınımı olur. Uyarıların penisi besleyen arter ve kavernozaal düz kaslardaki reseptörlere ulaşması, ereksiyon mekanizmasını tetikler (31). Hem diastolik hem de sistolik fazda arter ve arteriyollerin dilatasyonu ile kavernozaal arter kan akımı artar. Peniste yavaş bir uzama ve dolma başlar. Yoğun kan akımı genişleyen sinüzoidler tarafından hapsedilir. Tunica albuginea ile periferik sinüzoidler arasında subtunikal ven pleksuslarının kompresyonu, venöz kan akımını azaltır. İntrakavernozaal basınç yaklaşık 100 mmHg'ya kadar yükselir. Bununla birlikte en yüksek kavernozaal arter kan akım hızı bu fazda görülür. Kavernozaal arter çapı bu fazda iki katına çıkar ve 0,1 cm'ye ulaşır. Doppler ultrasonografik değerlendirmede bu fazda kavernozaal arterde maksimum sistolik akım hızı 30 cm/sn civarında ölçülür.
3. *Tümesans fazı:* Tam ereksiyon gelişinceye kadar intrakavernozaal basınç artmaya devam eder. Penis hızla genişler ve tam kapasiteye ulaşana kadar uzamaya devam eder (24). İntrakavernozaal basınç, diastolik basıncı aştıktan sonra akım sadece sistolik fazda görülür.
4. *Tam ereksiyon fazı:* İntrakavernozaal basınç artarak sistolik basınca yaklaşır. Pudental arterdeki kan akımı, tümesans fazındakinden daha az, fakat istirahat fazındakinden daha fazladır. Papaverin ile elde edilen ereksiyonlarda, Doppler ultrasonografik incelemede, latent ve tümesans

fazlarıyla karşılaştırıldığında kan akımının azaldığı ve istirahat fazına göre biraz daha fazla olmakla birlikte, arter çapının küçüldüğü görülür. Venöz akımın arteriyel akıma eşit olması nedeniyle penil volüm ve basınç sabit kalır.

5. *Rijid ereksiyon fazı:* Pudental sinirden kaynaklanan uyarı ile iskiokavernoz kasta oluşan istemli kasılma sonucunda kavernoza cisim içindeki basınç sistolik basınçtan daha yüksek değerlere ulaşır. Bu faz sadece masturbasyon ve cinsel ilişki sırasında görülür. İnternal pudental arterde akım sıfıra yakındır ve kavernoza arterde akım ölçülemez. Kasların yorulmaları nedeniyle bu fazın birkaç dakikadan uzun sürmemesi nedeniyle iskemi oluşmaz.

6. *Detümesans fazı:*

a. *İnisiyal detümesans:* Ejakülasyon veya stimülasyonun bitmesinden sonra istirahat fazındaki gibi kavernoza cisim içinde tekrar sempatik sinirlerden salınan noradrenalinin hakimiyeti başlar. Sempatik sistemde artan aktivite, helisin arter tonusunun artmasına ve trabeküler düz kaslarda kasılmaya yol açar. Kapalı bir venöz sisteme rağmen düz kas kontraksiyonu ile geçici bir intrakorporeal basınç artışı olur. Arteriyel akım başlangıç düzeyine döner ancak veno-oklusiv mekanizma hala aktiftir.

b. *Yavaş detümesans:* Arteriyel akım azalarak bazal düzeylere ulaştığında, venöz kanallar yavaşça yeniden açılır. İntrakavernozal basınçta da orta derecede bir azalma vardır.

c. *Hızlı detümesans:* İntrakavernozal basınç hızla düşer ve veno-oklusiv mekanizma inaktif hale gelir. Arteriyel akımın da uyarı öncesi haline dönmesiyle penis flakid hale yeniden döner.

Ereksiyonun Nörofizyolojisi

Diensefalonda yer alan medial preoptik-anterior hipotalamik bölge ve dorsal hipotalamik bölge seksüel kontrol merkezidir (32,33). Bu bölgeler seksüel motivasyon, davranış ve performansın ana projektal bölgeleridir (21). Bu

bölgelerden kalkan uyarı medulla spinalisteki majör periferel kontrolün yapıldığı parasempatik merkeze (S2-4 bölgesine), buradan da pudental sinir ve nevri erigentes aracılığıyla genital bölgeye ulaşır (17).

Asetilkolin, ganglionik ileti (nikotik reseptörler aracılığıyla) ve vasküler düz kas gevşemesi (muskarinik reseptörler aracılığıyla) için gereklidir (34). İnsan kavernoöz düz kasında ve penil arter çevresinde kolinerjik reseptörlerin varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (35). Asetilkolin, ereksiyon sırasında endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak, dolaylı yolla da düz kasların gevşemesine yol açar (35,36). Nitrik oksit, vasküler endoteliumda NO sentaz enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir (37). Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirlerden ve endotelial hücrelerden salınan NO ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), guanilat siklaz enzimini aktive ederek guanozin monofosfatı (GMP), siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürür (38,39). Oluşan cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır. Aynı uyarı ile ortaya çıkan prostaglandin E₁ de, adenilat siklaz enzimini aktive ederek, adenozin trifosfattan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturur. Ortamdaki cAMP, protein kinaz A' yi aktive eder ve sonuçta yine hücre içi kalsiyum girişi azalır. Her iki mekanizmanın sonucunda da hücre içi kalsiyum düzeyi düşer (40,41).

Hücre içi kalsiyum düzeyinin düşmesi ile birlikte kavernoözal düz kaslar ve intrakavernoözal damarlar gevşer (42). Buna bağlı olarak kavernoözal düz kas tonusu azalır. Böylece artan kan akımı ile birlikte kavernoözal sinüzoidlere kan dolmaya başlar ve ereksiyon oluşur. Buna karşın detümesans fazında adrenerjik aktivite (α_1 reseptörler) ve endotelin-1 (ET-1) düz kas tonusunu artırır. Sinüzoidal düz kas kontraksiyonu ile birlikte sinüzoidler boşalır.

Eretil Disfonksiyon için Risk Faktörleri

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için de bazı hazırlayıcı faktörler söz konusudur. Erkeklerin çoğunda ED için çok sayıda risk faktörü vardır ama bunlardan biri veya birkaçı baskın olabilir (43). Organik ED'un prevalansını etkileyen faktörlerin çoğu kronik hastalıklar, cerrahi, travma, farmakoterapi, sigara ve alkol kullanımı ile ilgilidir (44).

1. *Yaşlanma*: Gelişmiş toplumlarda yaşam süresinin belirgin uzaması ED'un görülme sıklığını yükseltmektedir. ED prevalansı yaşla birlikte artmaktadır,

ancak yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir (45). Sinir sisteminin yaşlanması bu kişilerde kimyasal ve fonksiyonel değişmelere sebep olmaktadır (46,47). Ayrıca yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fiziksel problemler de kişinin cinsel aktivitesi üzerine olumsuz etki yapmaktadır (48). Massachusetts çalışmasında 40 yaş grubundaki kişilerde komplet ED oranı %5,1 iken 70 yaşındaki kişilerde bu oran %15 olarak bildirilmiştir (49).

2. *Kronik hastalıklar:* Hemen hemen tüm kronik hastalıklar, doğrudan sinir, vasküler veya hormonal sistemleri etkiler ya da sinüsoidal düz kaslarda mikroskopik düzeyde değişikliklere yol açar. Dolaylı olarak ise, hastanın psikososyal yapısını etkileyip anksiyete, stres ve depresyonunu artırarak ED'a neden olur (44).
 - a. *Aterosklerotik damarsal hastalıklar:* 50 yaşın üzerindeki olguların % 40-50'sinde ED' un nedeni olarak gösterilmektedir (50,51).
 - b. *Kronik hipertansiyon:* Gerek hipertansiyonda oluşan patofizyolojik değişikliklerin, gerekse tedavi amacıyla alınan antihipertansiflerin çeşitli mekanizmalarla hastanın erektil fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların, libido azalması, prolaktin yükselmesi veya santral sinir sistemi depresyonu yaparak ED'a yol açtıkları düşünülmektedir.
 - c. *Diabetes mellitus:* Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda ED oranı %35-75 arasında bildirilmektedir (52,53). Diyabetik hastalarda ED sıklıkla diyabetik nöropati ve periferik vasküler hastalıklarla birlikte (54,55). Diğer hastalardan farklı olarak diyabetik hastalarda ED, daha erken yaşta başlar.
 - d. *Kronik renal yetmezlik:* Bu gruptaki hastalarda ED oranı % 40-60 olarak bildirilmiştir (56). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hiperprolaktinemi, hipogonadizm, anemi ve çinko yetmezliği bu hastalarda etken olarak düşünülmektedir (57).
 - e. *Nörolojik hastalıklar:* Serebrovasküler olaylar, beyin ve spinal kord tümörleri, epilepsi, multipl skleroz, Parkinson gibi hastalıklarda sıklıkla ED görülmektedir.
 - f. *Hormonal nedenler:* Tüm organik ED olguları içinde endokrinolojik nedenler %3-6 lık kısmı oluşturmaktadır (58). Hipertiroidizm ve artmış

prolaktin seviyesi sekonder hipogonadizme neden olur. Hipogonadizm, yaklaşık %10 erkekte ED'a sebep olmaktadır.

- g. *Diğerleri:* Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda ED oranı %50 olarak bildirilmektedir (59). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bildirilen oran ise %30'dur (60). Ayrıca beslenme bozukluğuna yol açan hastalıklar, lösemi, anemi ve diğer kronik hastalık süreçlerinde de ED görülebilmektedir. ED'a yol açan medikal hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.
3. *Travma:* Şiddetli pelvik travma geçiren erkeklerde, ED gelişme riski yüksektir (61,62). Prostatik üretra rüptür onarımlarını takiben %54 oranında ED görülmektedir (63).
4. *Cerrahi Girişimler:* Sinir sisteminde yaralanmaya yol açan ya da penisin kan akımını engelleyen cerrahi yaklaşımlar iatrojenik ED'a sebep olurlar. Sinir koruyucu radikal prostatektomilerden sonra %15-57 ve sinir korunmayanlarda %74 oranında ED bildirilmiştir (64,65,66,67). Transüretal prostat rezeksiyonu sonrası % 4-12 ve internal optik üretrotomi sonrası %2 hastada ED geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (68,69,70,71). ED'a yol açan cerrahi girişimler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2: Erektile disfonksiyona yol açan kronik hastalıklar

Sistemik hastalıklar	Ateroskleroz Diabetes Mellitus Sistemik hipertansiyon Koroner arter hastalığı Kronik böbrek yetmezliği
-----------------------------	--

	Kronik karaciğer yetmezliği İdiyopatik hemakromatozis Skleroderma
Nörolojik hastalıklar	Epilepsi (temporal lob) Serebrovasküler hastalık Multipl skleroz Gullian-Barre sendromu Arnold Chiari malformasyonu Charcot-Marie Tooth hastalığı Parkinsonizm Alzheimer hastalığı
Otoimmün hastalıklar	Poliglandüler otoimmün hastalıklar
Solunum sistemi hastalıkları	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
Endokrin hastalıklar	Hipertiroidizm Hipotiroidizm Hipogonadizm Hiperprolaktinemi Hiperöstrojenizm
Penil faktörler	Peyronie hastalığı Epispadias Post-priapizm Veno-oklüziv disfonksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon Anksiyete Widower sendromu
Beslenme bozuklukları	Protein malnütrisyonu Çinko eksikliği
Hematolojik hastalıklar	Orak hücreli anemi Lösemiler
İnfeksiyon hastalıkları	Bruselloz Tüberküloz Tripanosomiasis

Tablo 3: Erektile disfonksiyona yol açan cerrahi girişimler

Nörolojik cerrahi	Kafa travması / cerrahisi Spinal kord travması / cerrahisi
Vasküler cerrahi	Aorta-iliak by-pass

	Aorta-femoral by-pass Pelvik kaçak sendromu
Gastroenterolojik cerrahi	Abdominoperineal rezeksiyon Proktokolektomi Pelvik ekzantrasyon Anterior rezeksiyon
Retroperitoneal cerrahi	Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu
Pelvik cerrahi	Pelvik veya perineal travma / cerrahisi Pelvik radyasyon Pelvik lenfadenektomi Pelvik ekzantrasyon
Ürolojik cerrahi	Radikal prostatektomi Açık prostatektomi Sistoprostektomi Perineal üretroplasti Bilateral orşiektomi Transüretal üretrotomi Transüretal prostatektomi

5. *İlaçlar:* İlaçlara bağlı ED insidansı %25 civarındadır (72). ED'a neden olduğu bilinen ilaçlar arasında antihipertansifler, diüretikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, hormonal ilaçlar, H2 antagonistleri bulunmaktadır.
6. *Sigara:* Sigara kullanımı ED için bir risk oluşturmaktadır (73). Sigara içme, endotelde oluşturduğu hasar nedeniyle düz kas relaksasyonunu inhibe etmektedir. ED, sigara içenlerde iki kat daha fazla görülmektedir. Daha önce sigara içip bırakmış kişilerde ED prevalansı hiç sigara içmemiş olanlara yakındır ve sigaranın bırakılması ile ED gerilemektedir.
7. *Alkol:* Kullanım süresi ve miktarı ile değişmekle beraber uzun süreli kullanımının intrapenil sinir iletimi mekanizmasına zarar verdiği düşünülmektedir. Ayrıca alkol tüketimi sonucunda karaciğer yetmezliğine ikincil olarak artan östrojen düzeyi de ED riskini artırır (74).

Eretil Disfonksiyonun Sınıflaması

En yalın biçimiyle ED üç grupta sınıflanır:

Organik ED: Damarsal, sinirsel, hormonal veya kavernoza anormallikler veya lezyonlara bağıdır. ED bulunan erkeklerin ortalama %78'inde psikojenik faktörlerle birlikte veya tek başına organik faktörler mevcuttur (75).

Psikojenik ED: Fiziksel bir hasar olmadan erektil mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağıdır. Geçmişte ED şikayetleri ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunda, psikojenik faktörlerin ED nedeni olduğu düşünölmekteydi (76). Ancak, tanısai yöntemlerin gelişmesiyle birlikte, hastaların yalnızca %10-30'unda psikojenik ED saptanmıştır (77).

Psikojenik ED, daha çok genç hastalarda izlenmektedir. Etkilene hastaların ancak %10'u 50 yaşın üzerindedir. Psikojenik ED nedenleri arasında şunlar sıralanabilir: Performans anksiyetesi, başarısızlığı bekleme, eşler arasında çekiciliğın kaybı, eşler arasında iletişim bozukluğu, yetersiz cinsel bilgi (78,79).

Karma organik/psikojenik ED: Bazı hastalarda organik ve psikojenik ED birlikte bulunur. Burada etken, kronik hastalıkların organik erektil disfonksiyona neden olması ve hastalığın kendisinin nedeni olduğu anksiyeteye birlikte ED'un kendisinin hastada yarattığı ruhsal çöküntü olabilir.

Eretil Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri

ED'u olan erkekler için uygun değerlendirme aşağıdaki bileşenleri içermelidir (1);

- 1. Medikal Öykü:** Hastanın ED yakınmasında rol oynayabilecek faktörlerin ortaya çıkarılmasında önemli bir araçtır. Damarsal faktörler (örn. hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, sigara), endokrin faktörler (örn. hipogonadizm), sinirsel faktörler (örn. multipl skleroz, omurilik yaralanmaları, serebrovasküler travma), psikolojik faktörler (örn. depresyon, anksiyete), diğer medikal durumlar (örn. penil veya pelvik travma veya cerrahi, Peyronie hastalığı, prostatit, priapizm öyküsü), alkol kullanımı, ilaçlar ve ilaç istismarı ile yapıldıysa daha önceki ED'a yönelik değerlendirme ve tedaviler detaylı olarak sorgulanmalıdır.
- 2. Cinsel öykü:** Hem hasta hem de mümkünse partnerinin cinsel öyküsü alınmalıdır. Yazılı cinsel anketler yararlı olabilirse de kişisel görüşmenin yerini tutamayacağı açıktır. ED'un doğasını tanımlamaya yardımcı olmak ve diğer cinsel disfonksiyon formlarından ayırmak için hastanın ve partnerinin ED'u algılayışı, ED'un başlangıç biçimi, yaygınlığı, sabah ve akşam ereksiyonlarının olup olmadığı, varsa ereksiyonların sıklığı ve süresi, cinsel doyuma erişilip erişilemediği gibi konularda bilgi edinmek gerekir.
- 3. Fizik Muayene:** Tüm ED hastalarına odaklanmış bir fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayene, sekonder seks karakteristiklerinin değerlendirilmesini, kardiyovasküler, nörolojik ve penil, testiküler ve rektal muayeneye odaklanacak şekilde genitoüriner sistemin değerlendirilmesini içermelidir. Son üç ay içinde değerlendirilmemişse, kan basıncı ve nabız ölçülmelidir. Fizik muayene yapılırken, penil anormalliklere (örn. Peyronie hastalığı), prostat büyüklüğüne ve hipogonadizmle ilgili olabilecek belirti ve bulgulara özel önem verilmelidir.
- 4. Psikososyal değerlendirme:** Hastanın ED yakınmasıyla bağlantılı olup, psikolojik konsültasyon ve/veya tedavi gerektirebilecek psikososyal faktörlerin belirlenmesi amacıyla başlangıçtaki taramanın bir parçası olarak yapılmalıdır. Bu başlık altında ele alınması gereken konular performans anksiyetesi, hasta-partner ilişkisinin doğası, kullanılan cinsel birleşme teknikleri, motivasyonları ve tedaviyle ilgili beklentilerdir.

5. *Tanısal testler ve anketler:* Hastanın kendi kendisini soru formlarıyla değerlendirmesinin uygun olduğu görüşü giderek daha geniş kabul görmektedir (80,81). 1993'te ABD NIH Paneli, ED'un derecesini objektif bir şekilde sayısal olarak belirlemek ve tedavinin sonuçlarını değerlendirmek amacıyla uygun araçların geliştirilmesini önermiştir. Hastanın kendi başına uyguladığı bir anket olan Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (International Index of Erectile Function-IIEF) bunun sonucunda geliştirilmiş ve yapılan çalışmalarda değişik kültür ve dil topluluklarında geçerli olduğu ve psikometrik özellikleri tam olarak yansıttığı gösterilmiştir (82). IIEF, ED'un tanı ve tedavisinin sonuçlarının klinik değerlendirilmesinde kısa, güvenilir, çok boyutlu, hastanın kendi kendisine uygulayabildiği bir ölçü modelidir (83). On beş sorudan oluşan IIEF, cinsel işlevin beş alanını değerlendirmektedir. Bunlar erekil fonksiyon (altı soru), orgazmik fonksiyon (iki soru), cinsel istek (iki soru), cinsel ilişki tatmini (üç soru), ve genel tatmindir (iki soru). Sorulara göre cinsel işlevlerin sorgulandığı alanlar tabloda gösterilmiştir. IIEF, aralarında Türkçe'nin de yer aldığı 31 dilde geçerlidir. Kontroller ve hastalar arasında bazal skorların karşılaştırılmasına dayanılarak IIEF'in ED'u olan ve olmayan erkekleri ayırt etmekte ileri derecede anlamlı olduğu gösterilmiştir (83). Tablo 4'te IIEF'in cinsel işlevin alanlarına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 4: IIEF'te erkek cinsel işlev alanları

Alan	Sorular	Toplam Skor
Eretil fonksiyon	1, 2, 3, 4, 5, 15	1-30
Orgazmik fonksiyon	9, 10	0-10
Cinsel istek	11, 12	2-10
İlişki tatmini	6, 7, 8	0-15
Genel tatmin	13, 14	2-10

Bu nedenle IIEF, klinisyenler ve araştırmacılar için ayrıntılı cinsel öyküye ve ED'un değerlendirilmesinde kullanılan diğer tanı testlerine ek olmakla birlikte, özellikle tedaviye yanıt olarak erekil fonksiyondaki değişimlerin saptanmasında kullanılmaya elverişlidir (84). IIEF'de altı sorudan oluşan erekil fonksiyon alanı, ED'un şiddetini hafif, orta veya ağır olarak sınıflandıran güvenilir bir ölçüttür (83).

Total erektil fonksiyon alanı skorları ve onlarla bağlantılı olarak ED şiddeti Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: IIEF erektil fonksiyon alanı kullanarak erektil disfonksiyon sınıflaması

Erektil Fonksiyon Alanı Skoru	Erektil Disfonksiyon Sınıflaması
1- 10	Ağır
11-17	Orta
18-25	Hafif
26-30	ED yok

6. *Laboratuvar Testleri:* Laboratuvar testleri hastanın yakınmalarına ve risk faktörlerine göre uygulanır (85). Eğer son 12 ay içinde bakılmamışsa, tüm hastalara açlık kan şekeri ve lipid profili bakılmalıdır. Sabah ölçülen serbest testosteron düzeyi veya hipogonadizm varlığında daha güvenilir bilgi verdiği için serbest testosteron düzeyi hormonal testler içinde yer almalıdır. Ek hormonal testlere ancak testosteron düzeyinin düşük gelmesi durumunda başvurulmalıdır. Ek laboratuvar testleri ise sadece seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır (prostat kanseri taraması için PSA düzeyi bakılması gibi).

Tedavi

Hekimler, hastaları ve partnerleriyle, günümüzde ED için mevcut bütün tedavi seçeneklerini, başarı oranlarını bu yöntemlerin potansiyel komplikasyonlarıyla birlikte tartışmalıdırlar. Kişisel, kültürel, etnik, dinsel ve finansal faktörler, ED için seçilecek tedavi şeklini yoğun şekilde etkilemektedirler (86). Bu nedenle tedavinin şekli hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Tüm hastalar düşünüldüğünde iyi medikal pratik adına yapılması gereken ilk adım değiştirilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına çalışmaktır (87). Bu nedenle algoritmeler konusunda esnek olma gerekliliği ortaya çıkmıştır (86). Tablo 6'da ED tedavisinin alternatifleri verilmiştir.

Tablo 6: ED tedavisinde alternatif yöntemler

--

Erektile Disfonksiyonun Tedavisi

- ❖ Psikoseksüel terapi
- ❖ Hormonal tedavi
- ❖ Testosteron replasman tedavisi
- ❖ Nonhormonal medikal tedaviler
- ❖ Oral tedaviler
 - Yohimbin
 - Apomorfin
 - Fentolamin
 - Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (sildenafil,tadalafil,vardenafil)
- ❖ Intrauretral supozituvlar
 - Prostaglandin E₁
- ❖ Intrakavernosal enjeksiyon ajanları
 - Papaverin
 - Fentolamin
 - Prostaglandin E₁
- ❖ Vakum konstriksiyon cihazları
- ❖ Penil protezler
 - Malleable
 - Inflatable
- ❖ Vasküler cerrahiler
 - Penil revaskülarizasyon
- ❖ Ven bağlama ameliyatları

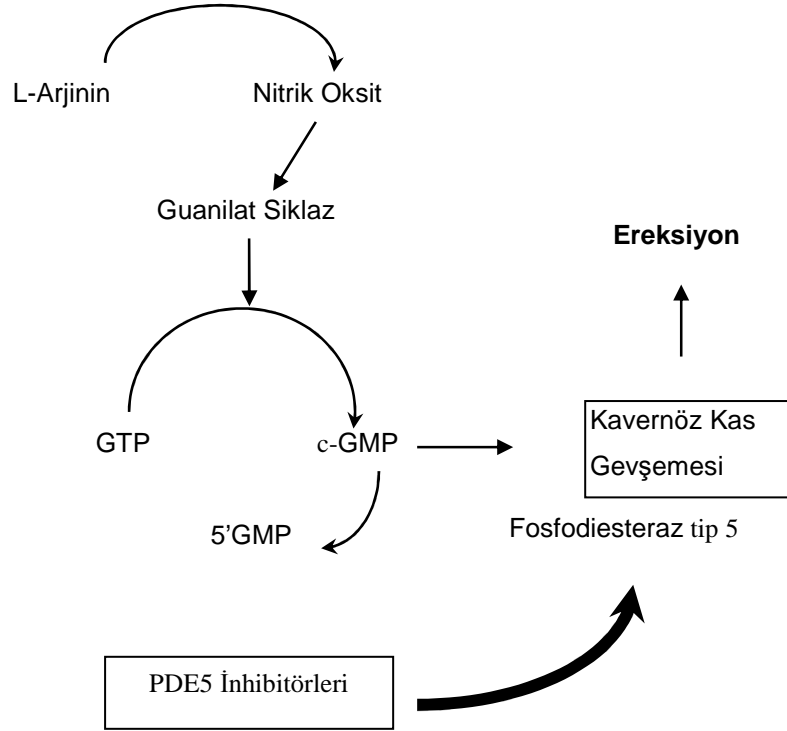
Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleriyle tedavi, erektil disfonksiyonun oral yoldan uygulanan etkili ve güvenli bir tedavi şeklidir (88). Mart 1998'de sildenafil sitratın FDA tarafından onay almasını takiben, kullanımının kolaylığı, yüksek tedavi başarı ve düşük yan etki oranları ile tüm dünyada çok yaygın bir kullanım alanı bulmuşlardır.

PDE5 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

Penil ereksiyon, korpus kavernozumda sinuzoidal arterlerin relaksasyonu ve sinuzoidlerin kanla dolması ile gerçekleşen hemodinamik bir durumdur (89,90). Cinsel uyarı sonrası, penil kan damarlarının endotelial hücreleri ve korpus kavernozumların lakuner boşluklarından parasempatik non-adrenerjik, non-kolinerjik nöronların uyarısı ile L-arjininden NO sentezi gerçekleşir (91,92,93). Guanilat siklaz enziminin NO ile aktivasyonu sonucu oluşan cGMP,

penil arteriyoller ve korpus kavernozumun düz kaslarının gevşemesine neden olacak sinyalleri gönderir (93). Siklik GMP seviyesi, guanilat siklaz tarafından sentezlenmesi ve siklik nukleotid fosfodiesteraz (PDE) izoenzimleri tarafından guanozin 5' monofosfata (GMP) yıkılması arasında bir dengede tutulur (94). Bu nedenle cGMP hidrolizini baskılayan ajanlar, korpus kavernozumlarda relaksasyona, dolayısıyla penil ereksiyona katkıda bulunurlar (Şekil 4).



Şekil 4: Siklik GMP sentezi ve PDE5 inhibitörlerinin etki mekanizması

Fosfodiesteraz izoenzimleri vücutta farklı dokularda değişik yoğunluklarda yer alır. İnsan korpus kavernozumunda fosfodiesteraz tip 2, tip 3 ve tip 5 izoenzimleri gösterilmiştir (95). Ancak yapılan çalışmalarda PDE5'in diğerlerine oranla daha yoğunlukta olduğu saptanmıştır (96). PDE5 inhibitörlerinin, insan korpus kavernozumlarında doğrudan relaksasyon etkisi yoktur; etkilerini ortamdaki cGMP konsantrasyonunun azalmasını önleyerek ve bu şekilde NO'e bağlı oluşan relaksasyonun devamlılığını sağlayarak gösterirler.

Eretil disfonksiyon hastalarıyla ilgili klinik kanıtlar, PDE5 inhibitörü olan sildenafil, vardenafil ve tadalafilin üstün bir etkinlik ve güvenilirlik profiline sahip olduğunu göstermiştir (85). Bu ajanlardan ilk olarak kullanıma giren sildenafil,

cinsel uyarının varlığında, alındıktan 30-60 dakika sonra etkisini gösterir ancak ağır yağlı yemek yenmesi bu etkiyi azaltır (85). Dozları 25, 50 ve 100 mg şeklindedir ve genellikle 50 miligramlık tabletle tedaviye başlandıktan sonra izlemde, yanıt ve yan etkilere göre doz ayarlaması yapılır.

Sildenafil IIEF skorunda ve diğer tatmin skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselmeyi sağladığı bildirilmiştir. Sildenafil tedavideki söz konusu etkinliği farklı hasta alt gruplarında gösterilmiştir. Diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarda ereksiyonda %66,6'ya varan oranda düzelme ve %63 oranında başarılı cinsel ilişki girişimi bildirilmiştir. Bu oranlar plasebo grubunda sırasıyla %28,6 ve %33 olarak belirtilmiştir. Farklı bir altgrup olarak bilateral sinir-koruyucu radikal prostatektomi uygulanmış olan olgular üzerinde yapılmış olan bir çalışmada sildenafil tedavisiyle %76 oranında başarılı vajinal ilişki yanıtı saptanmıştır. Vardenafil in vitroda sildenafilten 10 kat daha potenttir ancak bu, daha büyük bir klinik etkinliği her zaman beraberinde getirmez (85). Cinsel uyarı varlığında, alındıktan 30 dakika sonra etkisini gösterir ve bu etki yağlı yemek yemekle azalır. Dozları 5, 10 ve 20 mg şeklindedir. Genel olarak, tedaviye 10 miligramlık tabletle başlanması önerilir ve hastanın yanıtıyla yan etkilere göre doz ayarlaması yapılır. Vardenafilin de sildenafil gibi IIEF skorunda ve diğer tatmin skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselmeyi sağladığı bildirilmiştir. Diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarda plaseboyla sağlanan %13 lük yanıt karşılık %72 oranında ereksiyonda düzelme yanıtı alınmıştır. Bilateral sinir-koruyucu radikal prostatektomi sonrası 20 mg Vardenafil tedavisi verilen ağır ve orta-hafif şiddetli ED hasta gruplarında ilişkiye girebilme başarısı %28 ve %74 iken, bu oranlar plasebo grubunda sırasıyla %4 ve %49 olarak bildirilmiştir. Tadalafil de, cinsel uyarı varlığında, alındıktan 30 dakika sonra etkisini gösterir ancak ilk iki ajandan farklı olarak yenilen yemekle etkisi değişmez (85). Dozları 10 ve 20 miligram şeklindedir. Genel olarak 10 miligram dozla tedaviye başlanması ve dozun izlemde hasta yanıtına ve yan etkilere göre ayarlanması önerilir. Tadalafilin diyabetik hastalardaki etkinliğini ortaya koyan çalışmalarda bu ilacı alan grupta gözlenen ereksiyonda %64 düzelme yanıtına karşılık, kontrol grubunda %25 oranı saptanmıştır.

Tüm PDE5 inhibitörleri NO/siklik GMP yolağı üzerine aynı yolla etki ederler ve benzer bir yan etki profilleri vardır (85). PDE5 inhibitörlerinin ortak yan etkileri baş ağrısı, yüzde kızarıklık, dispepsi, nazal konjesyon, baş dönmesi,

görme bozukluğu, sırt ağrısı ve myaljidir. PDE5 inhibitörlerinin tümü, uzun etkili nitrat kullanan ya da kısa etkili, nitrat ihtiva eden ilaçlar alan hastalarda kontrendikedirler. Ayrıca, aktif koroner iskemisi ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalara verilmemelidirler.

İlaçların farklı hasta gruplarındaki tedavi etkinliklerini ölçmek amacıyla yapılan çalışmalarda terapötik etkinlik iki kritik komponent üzerinden saptanmaya çalışılmıştır: hasta ve partner memnuniyeti (96). Bu çalışmalarda ilaçların tedavideki etkinliklerinin yanında, hastaların farklı ajanlarla yapılan tedavilere uyumu ve uyumsuzluk nedenleri, karşılaşılan yan etkiler ile birlikte değerlendirilmiş ve PDE5 inhibitörlerinin sınıf içi farklılıkları ile birlikte gelecekte beklenen ortaya konmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda ED nedeniyle üroloji polikliniğine başvuran ve PDE5 inhibitörü önerilen hastaların tedavi memnuniyeti, tedaviye uyumu, farklı tedavi ihtiyacı, tedavi değişim tercihi ve buna etki eden faktörler ile eş memnuniyetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Üroloji polikliniğine ED nedeniyle başvuran ve PDE5 inhibitörü tedavisi önerilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Ülkemizde PDE5 inhibitörü reçetelendirilmesi 1999 yılında başladığından bu dönemden sonra başvuran hastalar çalışmaya alındı. Kliniğimizde ED hastalarına yönelik veritabanı bulunduğundan hasta demografik ve klinik bilgileri bu veritabanından elde edildi. Hastalar telefonla arandı ve çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra sözel olurları alınan hastaların telefonda kendilerine yöneltilen sorulara yanıt vermeleri istendi. Hastalara telefonda mevcut cinsel fonksiyonları, IIEF soru 3 ve soru 4 (erektile fonksiyon alt grubu), IIEF 13, 14 (genel tatmin alt grubu), genel etkinlik sorusu (Global efficacy question) yöneltildi (Tablo 7). PDE5 inhibitörü tedavisi başlanma tarihi, halen PDE5 inhibitörü kullanıp kullanmadıkları, PDE5 inhibitörüyle ilgili tedaviden memnuniyetleri, kullanmama nedenleri (etki yetersizliği, maliyet veya diğer nedenler), tedavi değişikliği olup olmadığı, hangi tedavilere geçiş olduğu, yeni tedaviden memnun olup olmadığı sorgulandı. Ayrıca eş memnuniyeti (IIEF soru 13, 14), “Eşiniz almakta olduğunuz tedaviden memnun mu?” soruları sorularak değerlendirildi.

Tablo 7: Sorgu formu

PDE5 inhibitörü kullandı mı?: H E

PDE5 inhibitörü ne zaman önerildi?:

Kullandığı PDE5 inhibitöründen memnun mu?: H E

Kullanmaya devam ediyor mu?: H E

Memnun olmamasının veya devam etmemesinin nedeni?: Etkisizlik Yüksek maliyet Yan etkiler
Gerek duymaması Cinsel ilişkiye girmemesi Başka bir tedavi alması

Neden maliyetse ilaç sosyal güvence kapsamında ödenseydi kullanır mıydı?: H E

PDE5 inhibitörüne bağlı yan etki gözlemlendi mi?: H E:.....

Başka bir tedavi aldı mı?: Farklı PDE5 Penil protez Diğer...

Farklı PDE5 inhibitörüne geçiş: Doktor önerisiyle Doktor önerisi olmadan

Memnun mu?: H E

Penil protez implantasyonu: Önerilmedi Önerildi, yapıldı Önerildi, kabul etmedim

Kabul etmeme nedenleri: Sosyal koşullar Ameliyatın riskleri Eşinin kabul etmemesi

ED sonrası tanısı konan sistemik hastalığı var mı?: DM HT KAH HL Diğer:..

Almakta olduğunuz tedavi ereksiyonlarınızda düzelme sağladı mı?: H E

IIEF 3- “Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?”

5 Hemen hemen hepsinde 4 Çoğunlukla 3 Bazen 2 Nadiren 1 Hiç

0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

IIEF 4- “Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?”

5 Hemen hemen hepsinde 4 Çoğunlukla 3 Bazen 2 Nadiren 1 Hiç

0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

IIEF 13- “Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?”

5 Çok tatminkardı 4 Orta derecede tatminkardı 3 Ne tatminkardı ne de değildi 2 Pek tatminkar değildi
1 Hiç tatminkar değildi

IIEF 14- “Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz ne kadar tatminkardı?”

5 Çok tatminkardı 4 Orta derecede tatminkardı 3 Ne tatminkardı ne de değildi 2 Pek tatminkar değildi
1 Hiç tatminkar değildi

Eşiniz ilacı aldığınız dönemdeki cinsel hayatınızdan memnun mu? H E

BULGULAR

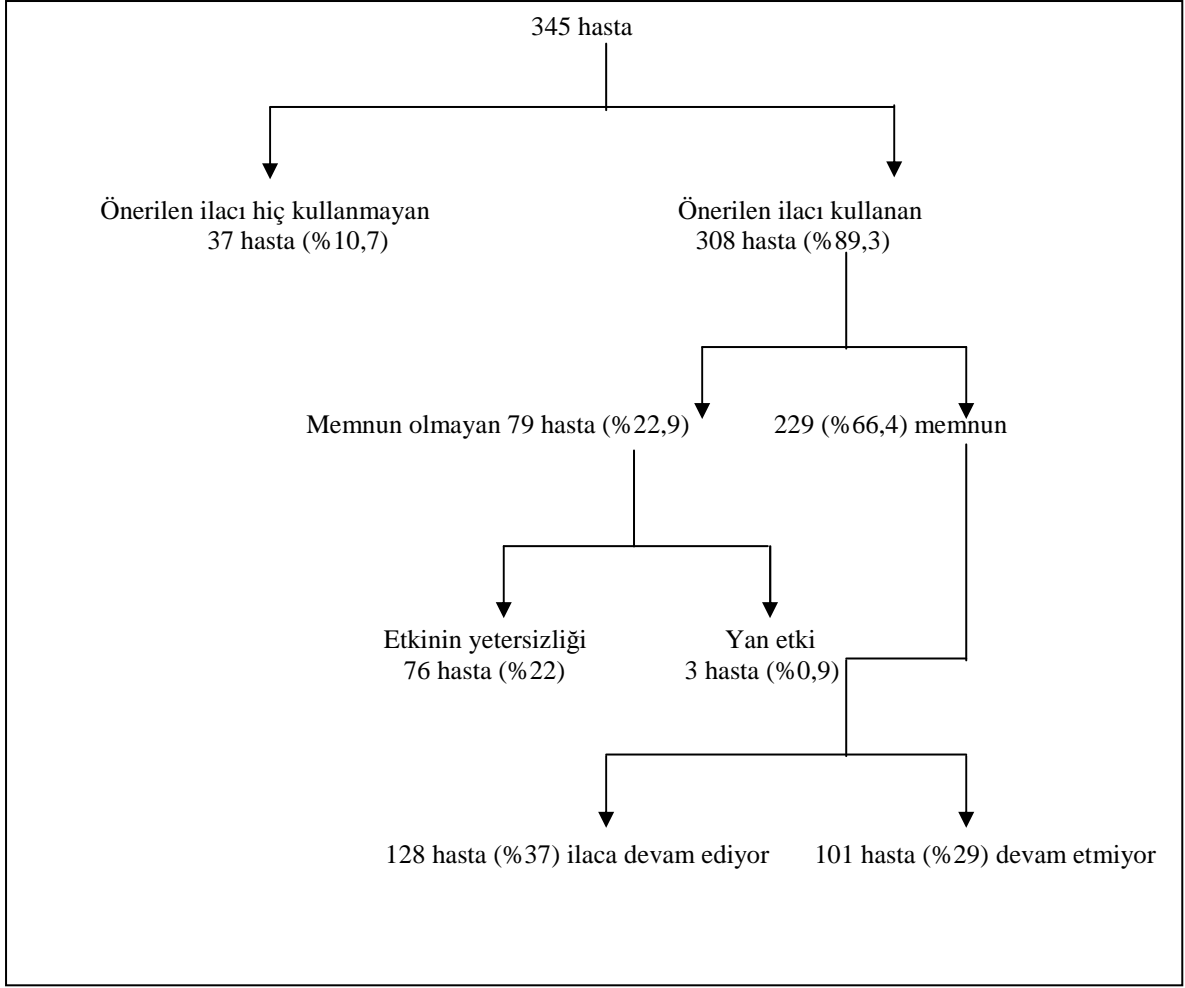
Cinsel işlev bozuklukları veritabanında demografik ve klinik verileri bulunan ve ED nedeniyle PDE5 inhibitörü tedavisi önerilmiş olan 468 hasta telefonla arandı 358 hastaya telefonla ulaşıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden 345 hastayla görüşüldü. Eş memnuniyeti ile ilgili sorular dahil olmak üzere tüm sorular hastanın kendisine yöneltildi. Hastaların yaş ortalaması $56 \pm 11,2$ olarak hesaplandı. Başvuru tarihleri Mayıs 1999 ile Nisan 2006 dönemleri arasındaydı. Hastaların 288'ine ilk tedavi ajanı olarak sildenafil, 38 hastaya vardenafil ve 19 hastaya tadalafil önerilmişti (Tablo 8).

Tablo 8: Önerilen PDE5 inhibitörlerinin hasta sayılarına göre dağılımı

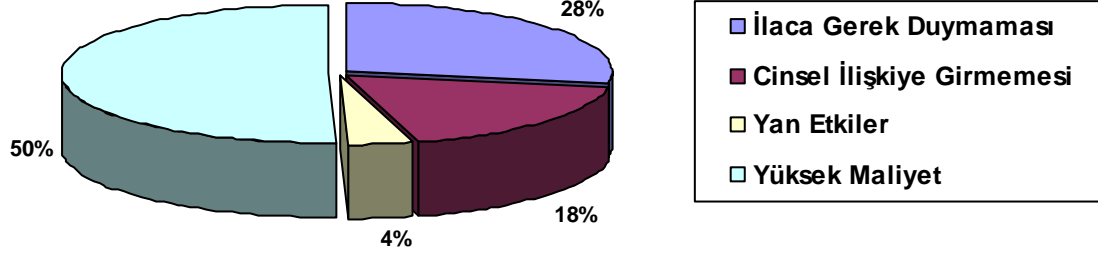
PDE5 inhibitörü	Hasta Sayısı (n=345)
Sildenafil	288 (%83,5)
Vardenafil	38 (%11)
Tadalafil	19 (%5,5)

Bu hastaların 308'inin önerilen ilacı denediği, kalan 37'sinin (%10,7) ise önerilen ilacı hiç kullanmadığı öğrenildi (Tablo 9).

Tablo 9: PDE5 inhibitörü kullanımının, ilaçtan memnuniyetin ve memnuniyetsizlik nedenlerinin hasta sayılarına göre dağılımı



Önerilen ilacı hiç kullanmayan hasta grubundaki hastaların tümü ilacı yüksek maliyeti nedeniyle alamadığını ve sağlık güvencesi kuruluşları tarafınca ödenmesi durumunda alacağını ifade etti. Önerilen ilacı kullanan 308 hastanın 79'u ilaçtan memnun kalmadığını belirtti. Bu hastaların 76'sı memnuniyetsizlik nedeni olarak ilacın etkisinin yetersizliğini ileri sürerken 3'ü yan etkiler nedeniyle memnun kalmadığını belirtti. İlaçtan memnun kalan 229 hastanın 101'inin ilacı kullanmaya devam etmediği öğrenildi. Bunun nedeni olarak 28 hasta ilaca artık gerek duymamasını, 18 hasta artık cinsel ilişkiye girmemesini, 4 hasta ilaca bağlı yan etkileri ve 51 hasta ise ilacın yüksek maliyetini gösterdi (Şekil 5).



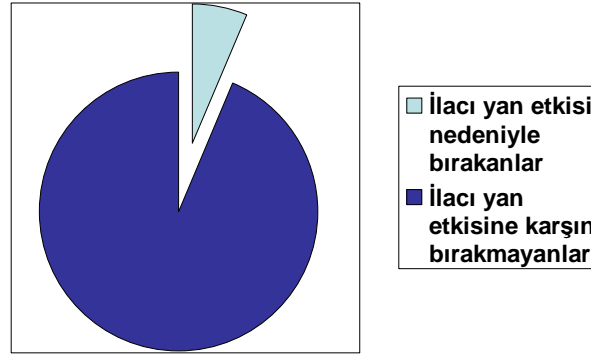
Şekil 5: İlacın etkisinden memnun olan hastaların ilacı bırakma nedenlerine göre dağılımı

Toplam 62 hastada ilaca bağlı yan etki gözlemlendi. Bu hastaların 41'inde yan etki olarak baş ağrısı, 15'inde nazal konjesyon ve 6'sında görme bozukluğu olduğu öğrenildi (Tablo 10).

Tablo 10: Yan etkilerin hasta sayılarına göre dağılımı

Yan etki	Hasta Sayısı (n=308)
Baş ağrısı	41 (%13,3)
Nazal konjesyon	15 (%4,8)
Görme bozukluğu	6 (%1,9)

Yan etki gözlenen hastaların 4'ünde (%6,4) 'yan etki' ilacı bırakma nedeniydi ve ortak yan etki baş ağrısıydı (Şekil 6).



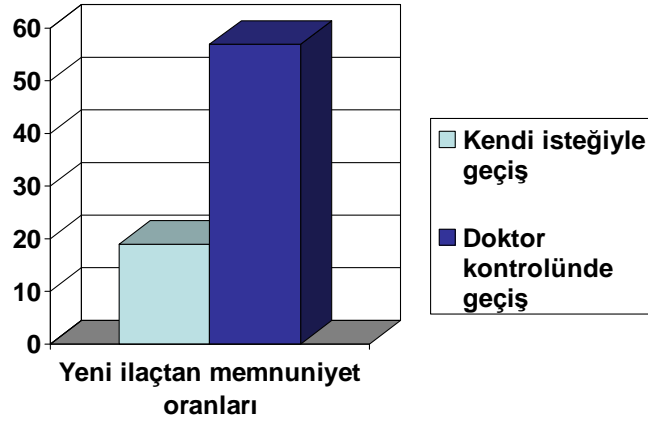
Şekil 6: Yan etkilerin PDE5 inhibitörü kullanımına etkisi

İlk önerilen ilaçtan memnun kalmayan hastalardan (n=79) 16'sı (%20,3) daha sonra ikinci bir ilacı 'kendi isteğiyle' denemiş ve bu hastaların 3'ü (%18,8'i) dışındakiler yeni ilaçlarından da aynı nedenlerle memnun kalmamışlardı. Bu hastaların 14'ü ilk önerilen ilacı 'ilacın etkisinin yetersizliği' nedeniyle, kalan 2'si ise 'yan etki' nedeniyle bırakmışlardı (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların farklı ilaca 'kendi isteğiyle' geçiş nedenlerinin hasta sayılarına göre dağılımı

Geçiş Nedenleri	Hasta Sayısı (n=308)
Etki yetersizliği	14 (%4)
Yan etkiler	2 (%0,6)

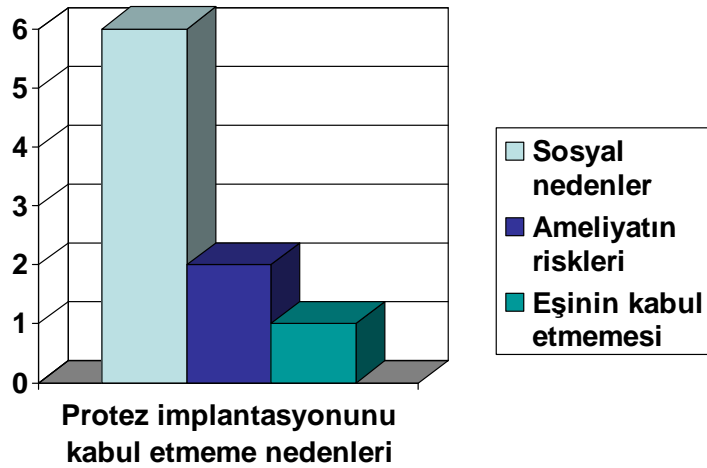
İlk önerilen ilaçtan memnun kalmayan hastalardan (n=79), 23'üne (%29,2) kliniğimize yaptığı kontrol başvurusunda yeni bir PDE5 inhibitörü önerilmişti. Bu hastaların 13'ününün (%56,5'inin) yeni ilaçtan memnun oldukları görüldü (Şekil 7).



Şekil 7: Yeni ilaçtan memnuniyet oranlarının karşılaştırılması

Önerilmiş olan PDE5 inhibitöründen memnun olmayan 79 hastanın 41'ine (%51,9) penil protez implantasyonu önerildi ve bu hastaların 32'sine (%78) penil protez implantasyonu yapıldı.

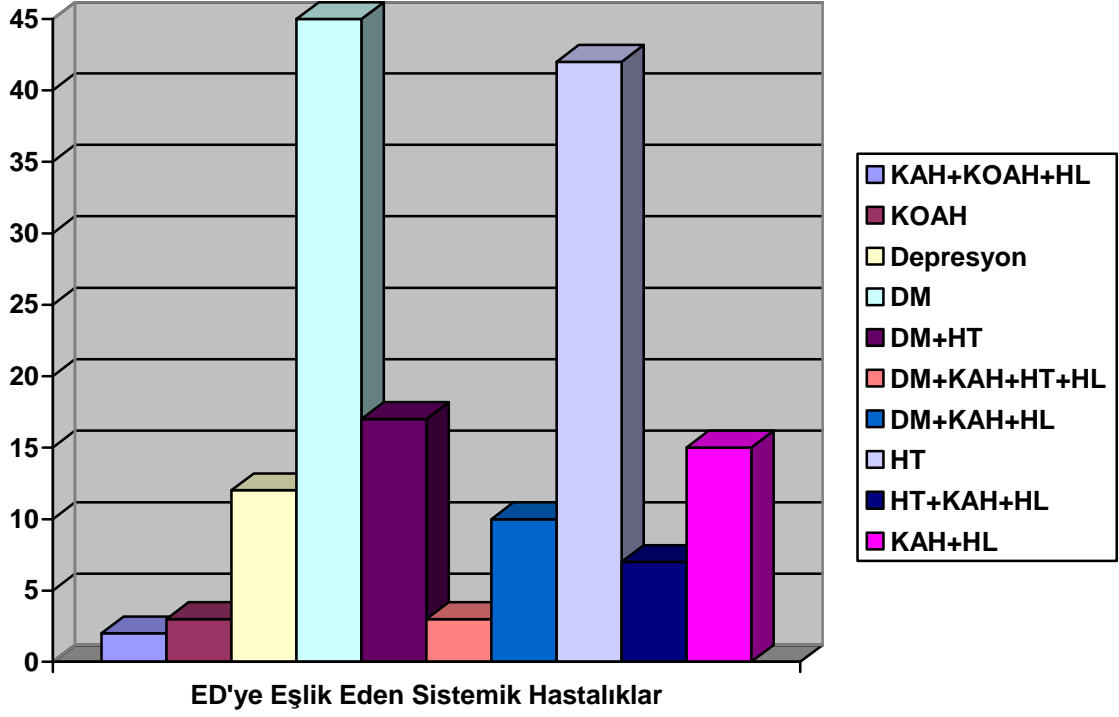
Penil protez implantasyonu tedavisini kabul etmeyen 9 hastanın 6'sı (%66,6) malleable protezi sosyal koşullar nedeniyle uygun bulmadığını, 2'si (%22,2) ameliyatın olası komplikasyonlarını göze alamadığını ve 1'i (%11,1) eşinin bu tedaviyi kabul etmediğini belirtti (Şekil 8).



Şekil 8: Penil protez implantasyonu tedavisini kabul etmeme nedenleri

Bu tedaviyi 'malleable protezin yaratabileceği sosyal zorluklar' nedeniyle kabul etmeyen hastaların tümü 'inflatable protezi, sosyal güvence kurumları tarafınca ödenmesi durumunda tercih edeceklerini' belirtti.

345 hastanın 155'inde (%44,9) ko-morbid hastalık mevcuttu. Hastaların başvurdukları dönemde erektil disfonksiyon kliniklerine eşlik eden bilinen hastalıkları grafikte gösterilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9: Eretil disfonksiyona eşlik eden hastalıkların hasta sayılarına göre dağılımı

Hastaların 66'sında ise ED nedeniyle başvuru sonrası sistemik hastalıklar saptandığı öğrenildi. Bu hastaların 33'ünde (%9,5) hiperlipidemi, 18'inde (%5,2) koroner arter hastalığı, 15'inde (%4,3) ise diabetes mellitus saptanmıştı (Tablo 12).

Tablo 12: ED nedeniyle başvuru sonrası saptanan hastalıkların hasta sayılarına göre dağılımı

Sistemik hastalık	Hasta Sayısı (n=345)
Hiperlipidemi	33 (%9,5)
Koroner Arter Hastalığı	18 (%5,2)
Diabetes Mellitus	15 (%4,3)

Toplam 228 hastanın eşi tedaviden memnunken 80 hastanın eşi tedaviden memnun kalmamıştı. Tedaviden hasta memnunken eşinin memnun olmaması durumu 1 hastada saptandı. Önerilen ilaçtan memnun olup, ilacı kullanmaya devam eden hastaların IIEF3, IIEF4, IIEF13 ve IIEF14 skoru ortalaması sırasıyla $4,06\pm0,51$, $3,82\pm0,38$, $3,77\pm0,63$ ve $4,18\pm0,57$ iken ilacın etkisinden memnun olduğu halde yüksek maliyet nedeniyle ilacı hiç alamayan veya ilaca devam edemeyen hastaların skor ortalamaları sırasıyla $2,72\pm0,43$, $3,19\pm0,74$, $2,54\pm0,54$ ve $3,07\pm0,23$ olarak hesaplandı (Tablo 13).

Tablo 13: İlaça devam eden ve edemeyen hastaların IIEF skorlarının karşılaştırılması

	IIEF3	IIEF4	IIEF13	IIEF14
İlaça devam eden hasta grubu	4,06	3,82	3,77	4,18
İlaça devam edemeyen hasta grubu	2,72	3,19	2,54	3,07

TARTIŞMA

Eretil disfonksiyon (ED), erkeğin cinsel aktivite için yeterli ereksiyonu sürekli veya tekrarlayan bir biçimde sağlayamaması şeklinde tanımlanmaktadır (1,2). Bu tanı temel olarak hastanın kendi bildirişisiyle konmakta ve tanının objektif bazı testler ve partner görüşüyle desteklenme gerekliliğine karşın, bu katkılar, gerek tanıyı koymada, gerekse de hastalığı sınıflamada, hastanın kendi bildirisinin yerini tutamamaktadır (97). Eretil disfonksiyonun yönetiminde hasta-doktor iletişimi tanıda olduğu gibi izlemde ve tedavide de oldukça önemlidir. ED hakkında her geçen gün artan bilgi birikimi, tedavi talep eden hasta sayısı ile birlikte güvenilir, uygun ve iyi tolere edilebilen tedavi arayışlarını da arttırmaktadır (6). İdeal bir ED tedavisi, uygulanması basit, non-invaziv, ağrısız, etkin ve yan etkilerden arındırılmış bir tedavi olmalıdır (98). Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleriyle tedavi, eretil disfonksiyonun oral yoldan uygulanan etkili ve güvenli bir tedavi şeklidir (88). Eretil disfonksiyon hastalarıyla ilgili klinik kanıtlar PDE5 inhibitörü olan sildenafil, vardenafil ve tadalafilin üstün bir etkinlik ve güvenilirlik profiline sahip olduğunu göstermiştir (85). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda PDE5 inhibitörü tedavilerinde %30-35'e varan oranda başarısızlık bildirilmiştir (99). Bu ilaçlara yanıtızlığın nedenini araştıran çalışmalarda PDE5 inhibitörlerinin tedavide başarısız sayıldığı durumlarda hastaya yaklaşımın nasıl olması gerektiği de ortaya konmaya çalışılmıştır (97). Bu çalışmalar, böyle bir durumda, hemen, farklı bir PDE5 inhibitörünü denemeye başlamak ya da farklı bir tedavi alternatifini gündeme getirmek yerine başarısızlığın nedeni olabilecek etkenlerin gözden geçirilmesini önermişlerdir. Sözkonusu etkenlerden en önemlileri hasta eğitimi, doz ayarlanması ve ko-morbid klinik durumların düzeltilmesidir. Öncelikle PDE5 inhibitörü tedavisinden yarar görmediğini' veya başka bir deyişle ilacından memnun olmadığını' belirten her hastanın ilacı önerilen dozda, önerilen süre boyunca ve önerilmiş olan kullanım talimatlarına uygun bir biçimde kullanmış olduğu varsayılmamalı ve 'hasta eğitimi' başlığı altında toplanabilecek olan bu başarısızlık etkenleri gözden geçirilmelidir.

İlacın, kullanım talimatlarına uygun bir biçimde kullanılıp kullanılmadığının sorgulanması esnasında hastanın ilacın etkisini göstermesi için cinsel uyarının gerektiği bilgisinden haberdar olup olmadığı, ilacın etkisinin başlaması için gerekli süreyi ve ilacın diyetle etkileşimini bilip bilmediği ayrı ayrı sorulmalıdır. Yapılan

çalışmalar, PDE5 inhibitörlerinden verim alabilmek için en az 6-8 kez kullanılmaları gerektiğini ortaya koymuştur (97). Tedavinin başarısız olduğu hükmüne varmadan önce hastalar, bu açıdan da sorgulanmalıdır. Gruenwald ve ark. sildenafil tedavisinden memnun kalmayan 220 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların %38'inin ilaçla ilgili hiçbir resmi bilgi almadıklarını, kalanların neredeyse tümünün de eksik bilgi sahibi olduğunu saptamışlardır (100). Çalışmacılar, hastaları tam olarak bilgilendirdikten sonra yeniden izlemişler ve hastaların %39'unun tedaviden memnun kaldığını görmüşlerdir. Buna benzer çalışmalar, tadalafil ve vardenafil tedavilerinden memnun kalmamış olan hastalar üzerinde de yapılmış ve hasta eğitimi ile birlikte gerekirse doz ayarlaması yapılarak, ilaç memnuniyetinde sırasıyla %52 ve %46 artış saptanmıştır (101). Aynı amaçla yapılan farklı çalışmalarda da erektil disfonksiyona eşlik eden komorbid hastalıklara odaklanılmış ve tedavi etkinliğinin, ED'ye eşlik eden DM, hipertansiyon ve dislipidemi gibi klinik durumların tedavi altına alınmasıyla arttırılabileceği belirtilmiştir (102). Bizim çalışmamızda 'ilaçtan memnun olmama' oranı %23'e yakındır. Tedavi başlangıcında bütün hastalara ilacın kullanımına ilişkin bilgilendirme yapılmış olmasına karşın, çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan, hastaların, önerilen kullanım talimatlarına ne derece uyduğu tarafımızca bilinmemektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan ilaç memnuniyetsizliği oranı literatürde bildirilene yakındır. Hastanın ilacı talimatlara uygun olarak kullanıp kullanmadığına ilişkin 'kurtarma' sorgulamalarının önemini vurgulayan çalışmalarda, sorgulama yapılmadan alternatif PDE5 inhibitörüne geçişin yararlı olacağına dair hiçbir kanıtın bulunmadığını belirtilmiştir (97). Bu kanı, bizim çalışmamızla da doğrulanmıştır. Çalışmamızda, önerilen ilk PDE5 inhibitöründen memnun olmayan hastaların bir grubu doktor önerisi olmadan farklı bir PDE5 inhibitörünü kullanmaya başlamışlar, bir grubu ise doktor önerisiyle yeni bir ilaca başlamışlardır.

Doktora başvurmadan yeni ilaç deneyen gruptaki %18,8 lik başarı oranına karşın, ikinci grupta karşılaşılan %56,5 lik başarı oranı, 'hasta eğitimi' gözardı edilerek uygulanan ilaç değişiminin beklenen yararı sağlamayacağı görüşünü doğrulamaktadır.

Yapılan çalışmalarda PDE5 inhibitörlerine bağlı baş ağrısı, yüzde kızarma, dispepsi, nazal konjesyon, baş dönmesi, görme bozukluğu, sırt ağrısı ve myalji gibi yan etkiler tanımlanmıştır (85). Bizim çalışmamızda yan etki olarak baş ağrısı

(%13,3), nazal konjesyon (%4,8) ve görme bozukluğu (%1,9) gözlenmiştir. Bu oranlar, literatürde bildirilenlerle uyumludur.

Eretil disfonksiyonu olan hastaların ko-morbid hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmeleri, ED ile DM, KAH ve HT arasındaki güçlü ilişki nedeniyle klinik olarak önemlidir. Yapılan çalışmalarda, ED riskini DM'un 2,4 kat, koroner arter hastalığının ise 1,7 kat arttırdığı belirlenmiştir (103). Kardiyovasküler hastalıklar ED için önemli bir risk faktörü sayıldığı için, ED, koroner arter hastalığı için 'erkenden uyarıcı bir haberci' olarak görülür (104). Çalışmamızda, ED nedeniyle başvuran hastaların medikal öyküleri retrospektif olarak tarandığında bu çalışmalarla uyumlu olarak DM, HT, KAH ve hiperlipideminin ED'ye eşlik eden ko-morbid hastalıklar içinde önemli bir yer tuttuğu gözlenmiştir. Hastaların yaklaşık olarak %19'unda ED nedeniyle başvuru sürecinde hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve DM gibi kardiyovasküler hastalıklar saptanmıştır ve bu bulgu, ED'nin kardiyovasküler hastalıklar açısından bir haberci olabilme özelliğini doğrular niteliktedir.

PDE5 inhibitörlerinin tedavideki etkinliğini konu alan çalışmalar, terapötik etkinliği ölçerken hasta memnuniyetinin yanında partner memnuniyetini de bir belirleyici olarak alırlar (96). Montorsi ve ark. yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, sildenafil kullanan hastaların partnerlerinin memnuniyet düzeylerini ölçmüşler ve partnerlerin %74'ünün tedaviden tatmin olduklarını belirlemişler ayrıca, hasta memnuniyeti ile partner memnuniyeti arasında korelasyon saptamışlardır (105). Bizim bulgularımıza göre de bu korelasyon mevcuttur.

ED nedeniyle yaptığı başvuru sonrasında PDE5 inhibitörü tedavisi alması önerildiği halde tedaviye hiç başlamayan (%10,7) hasta grubu sorgulandığında ilacı 'yüksek maliyet' nedeniyle alamadıklarını ifade etmişlerdir.

İlacı deneyerek tedaviden memnun kalmasına karşın, tedaviyi bırakan hasta grubunun (%29) %50'si de (%14,5) aynı nedenle tedaviyi kesmişlerdir. Tedaviyi almakta olan ve bu tedaviden memnun kalan hasta grubuyla, tedaviye ihtiyacı olduğu halde 'yüksek maliyet' nedeniyle tedavi alamayan hasta grupları IIEF3, IIEF4, IIEF13 ve IIEF14 skorları açısından karşılaştırılmış ve tüm skorlar tedaviyi alan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tüm hasta popülasyonunun yaklaşık olarak %25,2'sini oluşturan bu hastaların hepsi, bir sağlık güvencesi kurumu tarafınca ödenmesi durumunda ilacı kullanacaklarını

belirtmişlerdir. Bu görüş ED'nin hastaların psikososyal sağlığına etkileri düşünülerek ele alınmalıdır.

Almakta olduğu PDE5 inhibitörü tedavisinden memnun olmayan hastaların (n=79) yaklaşık olarak %52'sine penil protez implantasyonu önerildiği belirlendi. Bu hastaların %22'sinin (%11,4) tedaviyi kabul etmediği öğrenildi. Tedaviyi kabul etmeyen hastaların yaklaşık olarak %67'sinin (%7,6) penil protez implantasyonunu 'malleable penil protezi sosyal koşullar nedeniyle kullanamayacağı' gerekçesiyle olumsuz karar verdikleri saptandı. Malleable penil protez implantasyonu yapılmasının penisin saklanması güçleştireceği kaygısıyla tedaviyi reddeden bu hastaların tümü sağlık güvencesi kurumları tarafınca ödenmesine karşın tedaviyi kabul etmemişlerdi. Protez tipi olarak 'inflatable' protezi tercih eden bu hastalar, 'inflatable' protezin sağlık güvencesi kurumları tarafınca karşılanmayan yüksek maliyeti nedeniyle bu tedaviyi alamamışlardı. Bu gruptaki hastalar (n=9) da, PDE5 inhibitörü tedavisini yüksek tedavi maliyeti nedeniyle alamayanlar gibi, kurumlar tarafınca karşılanması durumunda bu tedaviyi alacaklarını belirtmişlerdir. Bu görüş de, özellikle bu hastaların başarısız bir medikal tedavi döneminden geçmiş oldukları ve bu sürecin psikososyal sağlıklarına olumsuz etkileri düşünülerek ele alınmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak PDE5 inhibitörleriyle tedavi erektil disfonksiyonun etkin bir tedavi şeklidir. Tedavinin, ilaçtan memnun olmayan hastalardaki etkinliği basit önlemlerle arttırılabileceğinden, bu önlemler alınmadan farklı bir tedavi alternatifi gündeme getirilmemelidir. Tedavide doktor-hasta iletişiminin önemi bilinmeli, doktor izleminden çıkmanın, önemli bir tedavi başarısızlığı nedeni olacağı bilgisi hastaya verilmelidir. Eretil disfonksiyonun olumsuz psikososyal etkileri ve yüksek maliyet nedeniyle tedavi alamayan hasta popülasyonu düşünülerek tedavi maliyetleri yeniden gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. NIH:NIH Concensus Conference. İmpotence. NIH Concensus Development Panel on İmpotence. JAMA 1993;83:270
2. Montague CK, Barada JH, Belker AM. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. J Urol 1996;156:2007-2011
3. Wagner G, Saenz de Tejada I. Clinical review: Update on male erectile dysfunction. BMJ 1998; 316: 678-82
4. Melman A, Gingel JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J Urol 1999;161:5-11
5. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. Urology 1993;42(4):468-481
6. Pryor JP. Editorial comment on erectile dysfunction. BJU 2001;88(Suppl)3:1-2
7. National Center for Health Statistics: National Hospital Discharge Survey,1985. Department of health and Human Services,1989
8. Banet AE, Melmen A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995;22:699-709
9. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and dysfunction in middle-aged Danish men. Arch Sex Behav 1993;22: 51-58
10. Spector Kr, Boyle M. The prevalence and perceived etiology of male sexual problems in a non-clinical sample. Br J med Psychol 1989;59:351-358
11. Guliano Fa, Kneleson S, Paturand JP. Epidemiologic study of erectile dysfunction in France. Eur Urol 1996;30(Suppl.2):250
12. Braun M, Wasmer G, Klotz T, Engelman U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J İmpot Res 2000;12: 305-11
13. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A. Frequency and determinants of erectile dysfunction in İtaly. Eur Urol 2000;37: 43-9
14. Lui DL, Ng ML. Sexual dysfunction in China. Ann Acad Med Singapore 1995;24:728-731

15. Rosen RC, Leiblum SR, Hall KS. Etiological and predictive factors in sex therapy. Abstract In Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Sex Therapy and Research, New Orleans, 1987
16. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual behavior in the human male. Philadelphia, WB Saunders 1948; 236-237
17. Slag MR, Moreley EJ, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. JAMA 1983;249:1736
18. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, Krane RJ et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study J Urol 1994;151:54-61
19. Goldstein AM, Padma Padma-Nathan H: The microarchitecture of the intracavernosal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. J Urol 1990, 144:1144-6
20. Bitsch M, Kroman-Andersen B, Schouj-Sjontoft E. The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa. J Urol 1990;143:642-5
21. Anafarta K, Baykara M, Baydınç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. Temel Üroloji. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N.(Eds) Güneş Kitabevi, Ankara.1998:1-28
22. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ.(Eds) Campbell's Urology (7th Edition), WB Saunders company, Philadelphia. 1998;119-122
23. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. Smith's General Urology (15th Edition). Tanagho EA, McAnich JW.(Eds) Lange Med Pub, California. 2000:10-11
24. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism In: Campbell' Urology (7th ed), edited by Walsh pC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, Philadelphia, Saunders;1998, chapt 38, 1157-1170
25. Hanyu S, Iwanaga T, Tamaki M, Kano K, Sato S. Increase in venous outflow from the corpora cavernosa during mild erection in dogs. Urol Int, 1992;48:52-63
26. Fitzpatrick TJ. The penile intercommunicating venous valvular system J.Urol 1982;27:1099-1100

27. Lue TF, Tanagho EA. Hemodynamics of erection. Tanagho EA, Lue TF, McClure RD.(Eds) Contemporary management of impotence and infertility. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;28-38
28. Lerner SE, Melman A, Christ GJ. A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. J Urol 1993;149:1246-1255
29. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction : characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. J Urol 1995;153(6):1998-2003
30. Kirkeby HJ, Forman A, Sorensen S , Andersson KE. Alpha-adrenoceptor function in isolated penile circumflex veins from potent and impotent men. J Urol 1989;142:1369-71
31. Newman HF, Tchertkoff V. Penile vascular cushions and erection. Invest Urol 1980;18:43-45
32. Johnston P, Davidson JM. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. Horm Behav 1972;3:345-357
33. Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical neurophysiological methods. Br J Urol 1998;81:785-795
34. Apaydın E. Penil Ereksiyon Fizyolojisi. Çelikkol A, Bayraktar E. (eds)Ege psikiyatri sürekli yayınları. Cinsel işlev bozuklukları. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1998;3(1):59-80
35. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J et al. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. J Urol 1992;1650-1655
36. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988;333:664-666
37. Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit cavernous smooth muscle by electric field stimulation. Urology 1992;40(5):471-475
38. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ et al. Nitric oxide mediates of relaxation of the corpus cavernosum in response to non-adrenergic, non-cholinergic neurotransmission. N Engl Med 1992;9:90-94
39. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol 1997;157(1):320-4
40. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995; 75(1):191-236

41. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation Upon electrical Field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Com* 1990;170:843-850
42. Kim N, Azadzo KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Endothelin: Localization synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernozum. *Am J Physiol* 1991;261:1078-1085
43. American Urological Association Erectile Dysfunction Clinical Guidelines Panel. Report on the treatment of organic erectile dysfunction. AUA, Inc,1996
44. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:269-709
45. Weizman R, Hart J. Sexual behavior in healty married elderly men. *Arch Sex Behav* 1987;16(1):39-44
46. Potvin AR, Syndulko K, Tourtellotte WW, Lemmon JA et al. Human neurologic function and aging process. *J Am Geriat Soc Med* 1980;18(1):1-12
47. Hsueh WA. Sexual dysfunction with aging and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:18-23
48. Rowland DL, Greenleaf W, Mas M, Myers L et al. Penile and finger sensory theresholds in young, aging and diabetic males. *Arch Sex Behav* 1989;18:1-12
49. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, Krane RJ et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study *J Urol* 1994;151:54-61
50. Kaiser FE, Viosca SP, Morley J, et al. Impotence and aging: clinical and hormonal factors. *J Am Geriatr Soc* 1998;36:511
51. Mulligan T, Katz PG. Why aged men become impotent. *Arch Intern Med* 1989;149:1365
52. Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1990;6(4):771-95
53. Zemel P. Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:27-33
54. Saenz de Tejada I, Goldstein I. Diabetic penile neuropaty. *Urol Clin North Am* 1988;15:17-22

55. Saenz de Tejada I, Goldstein I. ED and diabetics. *Urol Clin North Am* 1989;11:11
56. Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patient with chronic renal failure. *J Nerv Ment Dis* 1975;160(3):220-226
57. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P et al. Effects of oral zinc therapy on gonadal function in haemodialysis patients: a double blind study. *Ann Intern Med* 1982;97(3): 357-361
58. Faiman C. Endocrine causes of impotence. *Cleve Clin J Med* 1993;60:428-9
59. Cornely CM, Schade RR, Van Thiel. Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology* 1984;4:1227-1230
60. Fletcher EC, MartinRJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982;81:413-21
61. Porst H, Van Ahlen H, Tackman W. Etiology and therapeutic possibilities of post-traumatic erectile impotence. *Aktuelle Traumatol*, 1987;17:196-203
62. Porst H. Van Impotence following pelvic fracture. *J Trauma* 1988;28:695-6
63. Dhabuwala CB, Hamid S, Katsikas DM. Impotence following delayed repair of prostatomembranous urethral distruption. *J Urol* 1990;144:677
64. Ojdeby G, Claezon A, Brekkan E et al. Urinary incontinance and sexual impotence after radical prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:473-477
65. Catolona WJ. Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997;17:189
66. Geary ES, Dendinger T, Freiha FS, Stamey T. Nerve sparing radical prostatectomy: a different view. *J Urol* 1995;154:145-9
67. Finkle AL, Taylor SP. Sexual potency after radical prostatectomy. *J Urol* 1981;125:350
68. Lunglmayr G. Sexual function after transurethral prostate resection. *Wien Med Wochenschr* 1996;146:175-177
69. Lue TF. Impotence after prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1990;17:613-620
70. Samdal F, Vada K, Lundmo P. Sexual function after transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:27-9

71. McDermott DW, Bates RJ, Heney NM et al. Erectile impotence as complication of cold-knife urethrotomy. *Urology* 1981;18:467
72. Slag MR, Morley EJ, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983;249:1736
73. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982 81:413-21
74. McClure RD. Endocrine evaluation and therapy. Tanagho AE, Lue TF, McClure RD.(Eds) *Contemporary management of impotence and infertility*. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;84-94
75. Foremann MM, Doherty PC. Experimental approaches to the development of pharmacological therapies for erectile dysfunction. In:Riley AJ, Peet M, Wilson CA,eds. *Sexual Pharmacology*. Oxford: Oxford Medical publications. 1993; 87:113
76. Junemann KP, Persson-Junemann C, Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Semin Urol*. 1990;8(2):80-93
77. Crowe M, Jones M. Sex therapy: The successes, the failurers, the future. *Br J Hosp Med* 1992;48:474-479
78. Williams DE. Impotence: Psychologic contributions to ethiology and management. *Prob Urol* 1991;5:510-518
79. Lopiccolo J. Diagnosis and treatment of male sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1986;11:215-232
80. Conte HR. Development and use of self-report techniques for assesing sexual functioning: a review and critique. *Arch Sex Behav* 1983;12:555-576
81. Andersen BL. Broffit B. Is there a reliable and valid self report measure of sexual function? *Arch Sex Behav*. 1988;17:509-525
82. Rosen RC, Riley A, Wagner G,Osterloh IH et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assesment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-830
83. Stewart AL, Ware J, eds. *Measuring Function and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach*. Durham and London. Duke University Press;1992
84. Rosen RC, Leiblum SR, Spector I. Psychologically based treatments for male erectile disorder:a cognitive interpersonal model. *J Sex Marital Ther* 1994;20:67-85

85. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction, 2005
86. Jardin A, Wagner G, Khoury S. Recommendations of the 1st International Consultation on Erectile Dysfunction; Erectile Dysfunction: Plymouth UK: Health Publication Ltd. 2000: 709-726
87. Hatzichristou DH, Pescatori ES. Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction; BJU 2001;88 Supp 3:11-17
88. Boolell M, Allen MJ, 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
89. Lue TF. Hemodynamics of erection in the monkey. J Urol 1983; 130:1237
90. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995;75:191
91. Burnett AL, Lowenstein CJ, Chang TSK, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. Science 1992; 257:401
92. Trigo-Rocha F, Hsu GL, Donatucci CF, Lue TF. The role of cAMP, cGMP, endothelium and non-adrenergic, non-cholinergic neurotransmission in canine penile erection. J Urol 1993;149:872
93. Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. Biol Reprod 1995;52:485
94. Beavo JA. Cyclic nucleotid phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. Physiol. Rev 1995; 75:125
95. Wallis MR, Corbin DJ, Francis HS, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function. Am J Cardiol 1999;83:3-12
96. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. BJU Int 2005;96:257
97. Eardley I. Optimisation of PDE5 inhibitor therapy in men with erectile dysfunction: Converting non-responders to responders. Eur Urol Article in press.
98. Hanash KA. Comparative results of goal oriented therapy for erectile dysfunction. J Urol 1997;157:2135-2138

99. Mason P, Lambert MS, Brown M, Shabsigh R. PDE5 Inhibitors: Current status and future trends. *Urol Clin N Am* 2005;32:511
100. Gruenwald I, Shenfield O, Chen J, Raviv G et al. Positive effect of counselling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. *Eur Urol* 2006, in press.
101. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, Tsimtsiou Z et al. Treatment strategy for 'non-responders' to tadalafil and vardenafil. A real life study. *Eur Urol* 2006, in press.
102. Guay AT, Perez JB, Jacobson J, Newton RA. Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated risk factors. *J Androl* 2001;22:793
103. Holden CA, Mc Lachlan RI, Pitts M, et al. Men in Australia, telephone survey (MATES) I: a national survey of the reproductive health and concerns of middle aged and older Australian men. *Lancet* 2006;366:218
104. Rosen CR, Wing R, Schneider S, Gendrano N. Epidemiology of erectile dysfunction: The role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin Am* 2005;32:403
105. Montorsi F, Althof SE. Partner responses to sildenafil citrate (viagra) treatment of erectile dysfunction. *Urology* 2004;63:762