

ERKEK CİNSEL DİSFONKSİYON KILAVUZU: Erektıl Disfonksiyon ve Erken Boşalma

(Metin güncelleme Mart 2009)

E. Wespes, E. Amar, I. Eardley, F. Giuliano, D. Hatzichristou,
K. Hatzimouratidis, F. Montorsi, Y. Vardi

Eur Urol 2002;41(1):1-5.

Eur Urol 2006;49(5):806-15

Tanım, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Erektıl disfonksiyon (ED) tatminkar cinsel performans için yeterli bir ereksiyonu başlatma ve sürdürmede kalıcı bozukluk halidir. ED benign bir hastalık olmasına karşın, fiziksel ve psikososyal sağlığı etkiler ve bu sıkıntıyı yaşayan hasta ile birlikte partnerinin ve ailesinin yaşam kalitesi (YK) üzerinde önemli bir etkisi vardır. Yakın zamanlarda ED ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların bir derlemesinde erkeklerin yaklaşık %5-20'sinde orta-ağır ED saptanmıştır. Bildirilen görülme sıklığı farklılıkları, muhtemelen metodoloji farklılıklarına ve çalışma popülasyonlarının yaş ve sosyo-ekonomik durumlarına bağlıdır.

Erektıl disfonksiyon egzersiz azlığı, obezite, sigara, hiperkolesterolemi ve metabolik sendrom dahil kardiyovasküler hastalık ile ortak risk faktörlerini paylaşır. ED riski bu faktörlerin modifiye edilmesiyle, özellikle egzersiz yaparak ve kilo vererek azaltılabilir. ED için bir diğer risk faktörü her tip (açık, laparoskopik ve robotik) radikal prostotektomidir

(SKRP); çünkü, bu operasyon sonucunda kavernoöz sinir hasarı, corpus kavernozum oksijenasyonunda azalma ve vasküler yetersizlik riski söz konusudur. RP geçiren hastaların yaklaşık %25-75'inde post-operatif ED görülür. Sinir koruyucu radikal prostektomi (NSRP) düşünülen hastaların idealde potansı sağlam olmalı ve RP sonrasında erektil fonksiyonun geri kazanılması için kavernoöz sinirler korunmalıdır.

Tanı ve Tetkikler

Temel tetkikler

ED bulunan tüm hastalarda şekil 1'de ana hatları verilen temel tetkikler (minimal tanısal değerlendirme) yapılmalıdır.

Cinsel aktivite ile ilişkili potansiyel kardiyak risklere bağlı olarak, ikinci Princeton Uzlaşma Konferansı'nda cinsel aktivite başlatmak veya sürdürmek isteyen erektil ED'li olan hastalar 3 risk kategorisine sınıflandırılmıştır (şekil 2). Düşük risk grubuna koroner arter hastalığı bakımından (cinsiyetin erkek olması dışındaki) 3'ten az risk faktörü bulunan, hafif veya stabil anginası bulunan (değerlendirilmiş ve/veya tedavi edilmekte olan), komplikasyonsuz eski miyokard infarktüsü, sol ventrikül disfonksiyonu veya konjestif kalp yetersizliği (NYHA sınıf I) bulunan, eski başarılı koroner revaskülarizasyon geçirmiş, kontrollü hipertansiyonu ve hafif kapak hastalığı bulunan asemptomatik hastalar dahil edilmiştir. Tüm diğer hastalar orta veya yüksek risk kategorisine dahil edilmiş ve bir kardiyoloji konsültasyonu zorunlu tutulmuştur.

Özgül muayeneler ve testler

ED bulunan hastaların çoğunluğu cinsel sağlık açısından te-

davi edilebilirse de, bazı koşullarda özgül tanısal testler kullanılabilir:

- Primer (organik hastalık veya psikojenik bozuklukların neden olmadığı) erektil bozukluğu bulunan hastalar
- Potansiyel olarak kūratif damar cerrahisinden yarar sağlayabilecek pelvis veya perine travma öyküsü bulunan genç hastalar
- Cerrahi düzeltme gerektirebilecek penis deformiteleri (örn., Peyronie hastalığı, konjenital kurvatur) olan hastalar
- Karmaşık psikiyatrik veya psikoseksüel bozuklukları bulunan hastalar
- Kompleks endokrin bozuklukları bulunan hastalar
- Hasta veya partnerinin talebi üzerine endike olabilecek özgül testler
- Mediko-legal nedenler (örn., penis protez implantı, cinsel istismar).

Özgül tanısal testler şunları içermektedir:

- Rigiscan® kullanarak noktürnal penil tumesans ve rijidite (NTPR) testi
- Vasküler tetkikler
 - İntrakavernöz vazoaktif ilaç enjeksiyonu
 - Kavernöz arterlerin dupleks ultrasonu
 - Dinamik infüzyonlu kavernoziyometri/kavernoziyografi (DICC)
 - İnternal pudental arteriyografi
- Nörolojik tetkikler (örn., bulbokavernöz refleks latensi, sinir iletisi çalışmaları)
- Endokrinolojik tetkikler
- Özel psikodiyagnostik değerlendirme

NTPR en az 2 gece yapılmalıdır. Penisin ucunda kaydedilen, 10 dakika veya daha uzun süren en az %60 rijiditenin kayde-

dildiği erektil olay varlığı fonksiyonel bir erektil mekanizma olduğunu gösterir.

İntrakavernöz enjeksiyon testi vasküler durum hakkında sınırlı bilgi sağlar; ancak Duplex ultrason vasküler durumu değerlendirmek için daha basit bir yol sağlar. Duplex ultrasonu normalse, yani zirve sistolik kan akımı >30 cm/sn ve direnç indeksi >0.8 ise daha ileri vasküler tetkik gereksizdir. Ancak ultrason anormalse, yalnızca vasküler rekonstruktif cerrahi için potansiyel aday olan hastalarda arteriyografi ve DICC yapılmalıdır.

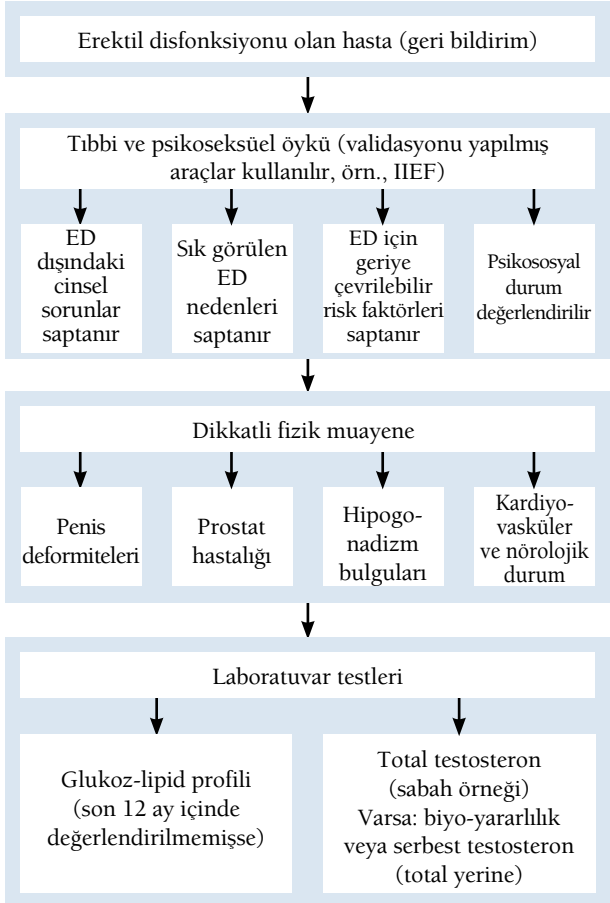
Tanısal Tetkikler için öneriler

neriler	KD	D
• ED ile ilişkili validasyonu yapılmış anketlerin klinik kullanımı tüm cinsel fonksiyon alanlarının ve özgül bir tedavi modalitesinin etkisinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir.	3	B
• ED ile ilişkili altta yatan medikal patolojilerin saptanması için ilk ED değerlendirmesi sırasında fizik muayene gereklidir.	4	B
• Tersine çevrilebilir risk faktörleri ve modifiye edilebilir yaşam tarzı faktörlerini saptamak ve tedavi etmek için glukoz-lipid profili ve total testosteron dahil rutin laboratuvar testleri gereklidir	4	B

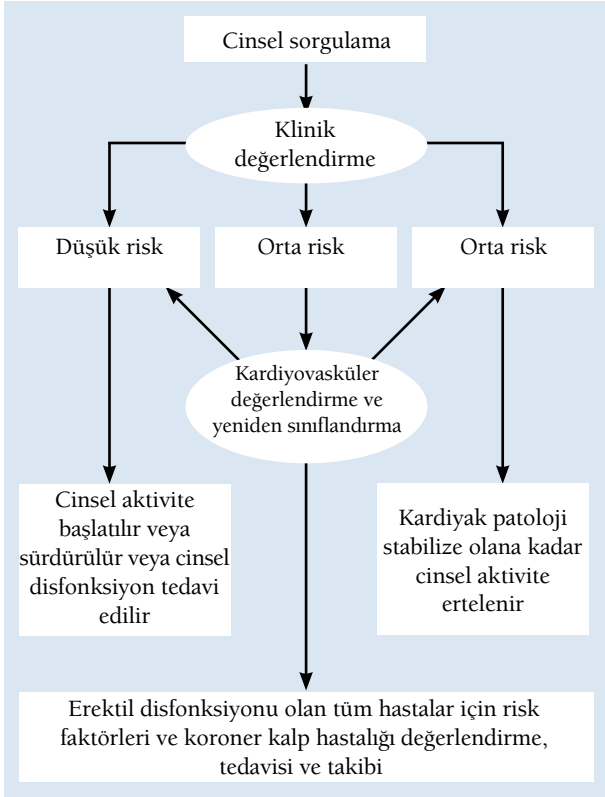
-
- Yalnızca birkaç patolojide özgül tanısal testler endikedir 4 B
-

KD = kanıt düzeyi; ÖD = öneri derecesi; ED = erektil disfonksiyon

Şekil 1. Erektile disfonksiyonu olan hastalarda minimal tanısal değerlendirme (temel tetkikler).



Şekil 2: Kardiyak riske göre tedavi algoritması
(2. Princeton Uzlaşma Konferansı)



ED Tedavisi

Yalnızca belli ED türlerinin özgül tedaviler ile iyileşme potansiyeli vardır:

- Psikojenik ED: psikoseksüel tedavi tek başına veya bir diğer terapötik yaklaşımla birlikte verilebilir; ancak zaman alır ve sonuçları değişkendir.
- Genç hastalarda görülen post travmatik arteriyojenik ED: cerrahi penis revaskülarizasyonunun uzun dönemli başarı oranı %60-70'tir.
- Hormonal ED nedenleri: testosteron replasman tedavisi etkindir; ancak, testiküler yetersizliğin diğer endokrinolojik sebepleri dışlandıktan sonra kullanılmalıdır. Güncel olarak, prostat kanserine öyküsü veya prostatizm semptomları bulunan erkeklerde kontraendikedir. Dijital rektal muayene (DRE), serum prostata özgül antijeni (PSA) ve hematokrit değerlendirmesini içeren uygulamalar ile yakından takip gereklidir ve ayrıca karaciğer veya prostat hastalığı gelişip gelişmediği monitorize edilmelidir.

RP'yi takiben pro-erektil ilaçların kullanılması cerrahi sonrasında erektil fonksiyon sağlanması için çok önemlidir. Birkaç çalışmada herhangi bir fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörü veya intrakavernozal enjeksiyon (terapötik veya profilaktik) alan hastalarda RP sonrası erektil fonksiyon iyileşmesinin yüksek oranlarda gerçekleştiği gösterilmiştir. Rehabilitasyona RP sonrası mümkün olduğu kadar çabuk başlanmalıdır.

ED bulunan erkeklerin çoğu nedene özgül olmayan tedavi seçenekleri ile tedavi edilecektir. Bu yaklaşım etkinlik, güvenlik, invazivlik ve maliyet ve bunun yanı sıra hasta ve partner tatminine dayanan yapılandırılmış bir tedavi stratejisi gerektirir. Tedavi seçeneklerinin seçiminde hasta ve partnerinin

tatmini ve diğer YK faktörleri üzerindeki etkilerin yanı sıra etkinlik ve güvenlik de dikkate alınmalıdır. Şekil 3'te ED için bir tedavi algoritması sunulmaktadır.

Birinci basamak tedavi

Oral farmakoterapi

ED tedavisi için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından üç güçlü selektif PDE-5 inhibitörüne ruhsat verilmiştir. Bunlar ereksiyonu başlatmaz ve ereksiyonun ortaya çıkması için cinsel uyarı gerekir. Etkinlik vajinal penetrasyon için yeterli sertlik olarak tanımlanmıştır.

Sildenafil (Viagra™)

1998'de lansmanı yapılan sildenafil piyasaya çıkarılan ilk PDE-5 inhibitörüdür. Uygulandıktan 30-60 dakika sonra etkilidir. Ağır bir yağlı öğün emilimini azaltabilir veya emilim süresini uzatabilir. 25, 50 ve 100 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 50 mg'dır ve hastanın yanıtı ve yan etkilerine göre uyarlanır. Etkinlik 12 saate kadar sürebilir.

Pazarlama öncesi çalışmalarda, bir doz-yanıt çalışmasında 24 haftalık tedaviden sonra, plasebo alan erkeklerde %25 olan ereksiyon iyileşme oranı 25, 50 ve 100 mg sildenafil alan erkeklerde sırasıyla %56, %77 ve %84 bulunmuştur. Her türlü ED hasta alt grubunun neredeyse tümünde sildenafilin etkin olduğu kanıtlanmıştır.

Tadalafil (cialis™)

Tadalafil ED için 2003'te ruhsat almıştır. Uygulandıktan 30 dakika sonra etkindir; fakat zirve etkinliği yaklaşık 2 saat sonra ortaya çıkar. Etkinlik 36 saat süreyle devam eder. Et-

kinliği besinlerden etkilenmez. 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve hastanın yanıtına ve yan etkilere göre uyarlanır.

Pazarlama öncesinde, doz-yanıt çalışmaları, 12 haftalık tedaviden sonra, plasebo alanlarda %35 olan ereksiyon iyileşme oranı 10 mg ve 20 mg tadalafil alan erkeklerde sırasıyla %67 ve %81 olmuştur. Bulgular pazarlama sonrası çalışmalarda da doğrulanmıştır. Tadalafil ayrıca tedavisi güç alt gruplarda da ereksiyonu iyileştirmiştir.

Vardenafil (levitra™)

Vardenafil ED için 2003'te ruhsat almıştır. Uygulandıktan 30 dakika sonra etkindir. Yağlı öğün etkisini >%57 azaltır. 5, 10 ve 20 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır ve yanıt ve yan etkilere göre uyarlanır. İn vitro, sildenafilen 10 kat daha güçlüdür. Ancak, bu mutlaka daha fazla klinik etkinliği olacağı anlamına gelmez.

Pazarlama öncesindeki doz-yanıt çalışmaları, 12 hafta tedaviden sonra plasebo alan erkeklerde %30 olan ereksiyon iyileşme oranı 5 mg, 10 mg ve 20 mg vardenafil alan erkeklerde sırasıyla %66, %76 ve %80 olmuştur. Etkinlik pazarlama sonrası çalışmalarda da doğrulanmıştır. Vardenafil ayrıca tedavisi güç alt gruplarda da ereksiyonu iyileştirmiştir.

Farklı PDE-5 inhibitörlerinin seçimi veya tercih edilmesi

PDE-5 inhibitör seçimi cinsel birleşme sıklığına (ara sıra kullanım veya düzenli tedavi, haftada 3-4 kez) ve hastanın ilaçla ilgili kişisel deneyimine bağlıdır. Hastaların bir ilacın kısa veya uzun etkili olup olmadığını, olası dezavantajlarını ve nasıl kullanıldığını bilmeleri gerekir.

Isteğe bağılı veya kronik PDE-5 inhibitörü kullanımı

PDE-5 inhibitörleri ihtiyaç halinde kullanılan bir tedavi olarak piyasaya sürülmesine karşın 2008'de tadalafil 2.5 ve 5 mg dozlarda sürekli, her gün kullanım için de ruhsat almıştır. 12 hafta süreyle 5 ve 10 mg tadalafil günlük kullanımı ve 24 hafta süreyle 2.5 ve 5 mg tadalafil kullanımının değerlendirildiği iki çalışmada, günlük dozların iyi tolere edildiği ve bunun erektil fonksiyonu anlamlı derecede iyileştirdiği gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda ihtiyaç halinde kullanım kolu eksiktir. Günlük tadalafil planlı cinsel aktiviteden ziyade spontan cinsel aktiviteyi veya sık cinsel aktiviteyi tercih eden eşler için ihtiyaç halinde kullanılan tedavi dozuna alternatif sağlamaktadır. Günlük alınan doz, doz uyarlama zorunluluğunu ve cinsel aktivitenin zamanla bağlantılı olması gereğini ortadan kaldırmaktadır.

Diğer çalışmalarda kronik tadalafil tedavisinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiği ve ilaç kesildikten sonra da kalıcı etkisi bulunduğunu göstermiştir; ancak ihtiyaç halinde tedavinin böyle bir etkisi yoktur. Bu saptama tip 2 diyabeti bulunan erkeklerde kronik sildenafil ile yapılan bir diğer çalışmada da doğrulanmıştır. Tersine, bir diğer RKC'de 10 mg/gün günde tek doz uygulanan vardenafilin hafif-orta ED bulunan hastalarda ihtiyaç halinde vardenafil tedavisiyle karşılaştırıldığında, tedavi kesildikten sonra kalıcı bir etkisi gösterilememiştir.

Yan etkiler

Sık görülen advers olaylar arasında baş ağrısı, yüz kızarması, baş dönmesi, dispepsi ve nazal konjesyon yer almaktadır. Sildenafil ve vardenafil ile hastaların %2'den azında görme bozuklukları saptanmışken, tadalafil ile hastaların %6'sında sırt ağrısı/kas ağrısı saptanmıştır. Ancak, yan etkiler genellikle

hafif seyretmektedir, sürekli kullanım durumunda bir süre sonra kaybolmaktadır ve yan etkilere bağı tedaviyi bırakma oranı plasebo ile benzerdir.

Kardiyovasküler güvenlik

Tüm PDE-5 inhibitörlerinin klinik çalışma ve pazarlama sonrası verilerinde miyokard infarktüsü oranlarında artış gösterilememiştir. Hiçbir PDE-5 inhibitörü stabil anginası bulunan erkeklerde efor testi sırasında toplam efor zamanını veya iske-miye kadar geçen zamanı olumsuz etkilememiştir. Gerçekte, efor testlerini iyileştirme olasılıkları vardır.

Nitratların önceden kestirilemeyen hipotansiyon olasılığı nedeniyle tüm PDE-5 inhibitörleri ile birlikte kullanılmaları tamamen kontraendikedir. Organik nitratlar ve PDE-5 inhibitörleri arasındaki etkileşim süresi PDE-5 inhibitörü ve nitrata göre değişmektedir. Bir hastada PDE-5 inhibitörü kullanılırken angina gelişirse, nitrogliserin yerine diğer anti-angina ilaçları kullanılabilir veya uygun zamanın geçmesi beklenir (sildenafil için 24 saat ve tadalafil için 48 saat).

Genelde, PDE-5 inhibitörünün yan etki profili, hasta çoklu antihipertansif ajanları almakta iken bile kötüleşmemektedir.

Alfa-bloker etkileşimleri

Tüm PDE-5 inhibitörlerinin alfa-blokerler ile etkileşebileceği ve bazı koşullar altında ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabileceği görülmektedir. Güncel olarak sildenafilin prospektüsünde alfa bloker aldıktan sonraki 4 saat içinde sildenafil 50 veya 100 mg (25 mg değil) alınmaması konusunda bir uyarı vardır. Alfa bloker ile vardenafil kullanımı önerilmemektedir. Ancak, tamsulosin ile birlikte uygulanan vardenafil klinik olarak önemli hipotansiyon ile ilişkili bulunmamıştır. Ta-

dalafil, tamsulosin dışındaki alfa blokerleri alan hastalarda kontraendikedir.

Doz ayarlamaları

Ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin ve HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir, sakuinavir) alan hastalarda daha düşük PDE-5 inhibitör dozu gerekli olabilir. Rifampisin, fenobarbital, fenitoin veya karbamazapin alan hastalarda daha yüksek PDE-5 inhibitörü dozu gerekli olabilir. Böbrek veya karaciğer disfonksiyonu uygulaması da doz uyarlaması gerektirebilir. Hipogonadizm bulunan hastalarda, androjen takviyesi erektil yanıtı iyileştirir.

PDE-5 inhibitörlerine yanıt vermeyenlerin tedavisi

Hastaların PDE-5 inhibitörüne yanıtız kalmasının iki ana nedeni ilacın yanlış kullanılması veya ilacın etkin olmayışıdır. Doktorlar hastanın ruhsatlı bir ilaç kullanıp kullanmadığını ve ilacın uygun reçete edilip doğru kullanılıp kullanılmadığını kontrol etmelidir (yeterli cinsel uyarı ve doz ve ilacı alma ve cinsel ilişki girişimi arasında yeterli zaman).

Hastanın PDE-5 inhibitörünü uygun kullanıyor olması koşuluyla, etkinliği iyileştirmenin birkaç yolu vardır. Bunlar arasında ilişkili risk faktörlerinin modifikasyonu, eşlik eden hipogonadizmin tedavisi, bir diğer PDE-5 inhibitörüne geçme veya PDE-5 inhibitörünü sürekli kullanma yer almaktadır. Bu girişimlerin kullanılmasını destekleyecek kanıtlar sınırlıdır.

Vakumlu konstriksiyon cihazları

Bir vakumlu konstriksiyon cihazı (VKC) venöz kanı penise çekmek için penise negatif basınç uygular ve daha sonra penis kaidesine görülebilir bir sıkıştırma bandı uygulanması yoluyla gelen venöz kan peniste kalır. Bu yöntem yaşlı hastalar

için daha kabul edilebilirdir. Cinsel ilişki için tatmin edici ereksiyon olarak tanımlanan etkinlik %90 gibi yüksek bir orandadır. Tatmin oranları %27 ve %94 arasında değişmektedir. 2 yıldan sonra uzun dönemli VKC kullanımı %50-64'e düşer. VKC kullanımını terk eden erkeklerin çoğu bunu ilk 3 ay içinde yapar. Vakum tedavisi ile ilişkili yan etkiler penis ağrısı, uyuşma ve ejakülasyon gecikmesidir ve hastaların %30'dan azında ortaya çıkar.

İkinci basamak tedavi

Oral ilaçlara yanıt vermeyen hastalara intrakavernöz enjeksiyon önerilebilir. Alprostadil (Caverject®, Edex/Viridal®) ED'nin intrakavernöz tedavisi için ruhsat alan tek ilaçtır. 5-40 µg dozlarda intrakavernöz tedavi için en etkin monoterapidir. Ereksiyon 5-15 dakika sonra görülür ve enjekte edilen doza göre sürer. Doğru enjeksiyon sürecini öğrenmek için hasta muayenehanedeki bir eğitim programına (bir veya iki ziyaret) alınmalıdır.

Etkinlik oranı %70 civarındadır ve enjeksiyonların %94'ünden sonra cinsel aktivite bildirilmiştir ve tatmin oranları hastalarda %87-93.5, partnerlerde %86-90.3 olarak bildirilmiştir. Tedaviyi bırakma oranı %41-68 arasında bildirilmiştir ve bırakmaların çoğu ilk 2-3 ay arasında gerçekleşmiştir. İntrakavernöz alprostadil komplikasyonları arasında penis ağrısı (hastaların %50'sinde yapılan enjeksiyonların %11'inden sonra), uzun süreli ereksiyon (%5) priapizm (%1) ve fibrozis (%2) yer almaktadır. İlaç kombinasyonları (başlıca alprostadil+ papaverin+fentolamin) ile (üç ilaç kombinasyonu) etkinlik %90'a kadar çıkabilir. Papaverin kullanıldığında fibrozisin (toplam doza bağlı olarak) daha sık olduğu (%5-10) saptanmıştır.

4 saatlik ereksiyondan sonra, kalıcı impotansla sonuçlanabilecek olan intrakavernöz kas hasarından sakınmak amacıyla hastaların doktorlarına tekrar başvurmaları önerilmektedir. Kanı aspire etmek ve intrakavernöz basıncı azaltmak için 19 gauge iğne kullanılır. Penis yumuşaması için bu basit teknik genellikle yeterlidir. Ancak, penis tekrar sertleşirse, intrakavernöz kasa fenilefrin enjektinde edilmelidir, bu ilaca her 5 dakikada bir 200 µg ile başlanır ve gerekliyse 500 µg'ye çıkarılır. Bu sorun oluştuğunda, bir sonraki intrakavernöz enjeksiyon dozu genellikle azaltılır.

Prostaglandin E1 yarı-katı pellet olarak intraüretral yoldan uygulanabilir (125-1000 µg). Penis kaidesine yerleştirilen bant ortaya çıkan sertliği daha da iyileştirir. Klinik başarı oranı intrakavernöz enjeksiyonlardan daha düşüktür; fakat hastaların %70'i tedaviden memnun veya çok memnun kalmaktadır. Yan etkiler arasında lokal ağrı (%29-41), baş dönmesi (%1.9-%14) ve üretral kanama yer almaktadır (%5).

Üçüncü basamak tedavi (Penil Protezler)

Farmakoterapinin başarısız olduğu veya kalıcı çözüm isteyen hastalarda penis protezi cerrahi olarak implante edilebilir. Protezler ya bükülebilir (yarı rijid) ya da şişirilebilirdir (2 veya 3 parça). Hastaların çoğu üç parça şişirilebilir cihazları tercih etmektedirler; çünkü ereksiyonlar daha 'doğal'dır. Fakat bu implantlar daha pahalıdır. Uygun danışmanlıktan sonra hastalarda memnuniyet oranı %70-87 olarak bildirilmiştir.

Penis protezi implantasyonunun iki temel komplikasyonu mekanik yetersizlik (güncel 3 parça protezler ile 5 yılda %5'den daha az) ve enfeksiyondur. Antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon oranı %2-3'tür ve antibiyotik-emdirilmiş veya hidrofilik-kaplı implant kullanılarak daha da azaltılabilir.

Enfeksiyon protezin çıkarılması, antibiyotiğin uygulanması ve 6-12 ay sonra yeniden-implantasyonu gerektirir. Ancak, kurtarma tedavisi kullanılarak %82 başarı oranına ulaşılmıştır. Kurtarma tedavisi protezi çıkarma ve corpora'nın çoklu antibiyotik içeren solüsyonla titiz biçimde irrije edilmesini takiben hemen yeniden-implantasyondur. Diyabet enfeksiyon için temel risk faktörü olarak kabul edilmesine karşılık, güncel veriler bunu desteklememektedir.

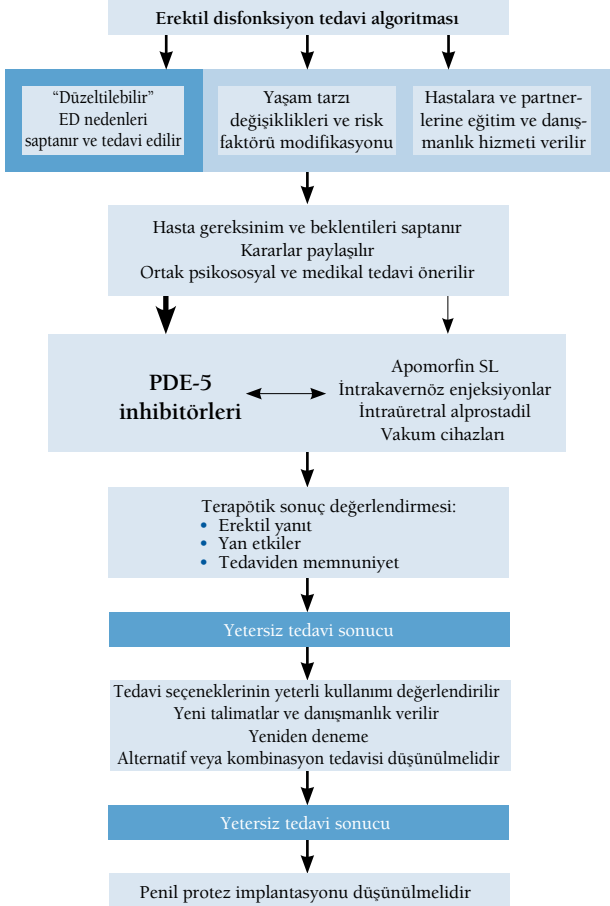
ED tedavisi önerileri

Öneriler	KD	ÖD
• Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörü modifikasyonları ED tedavisinden önce yapılmalı ya da bu tedaviye eşlik etmelidir	1b	A
• Pro-erektil tedaviler radikal prostatektomiden sonra mümkün olan en erken fırsatta verilmelidir	1b	A
• ED'nin düzeltilebilecek bir nedeni saptanırsa, ilk önce neden tedavi edilmelidir	1b	B
• PDE-5 inhibitörleri birinci basamak tedavidir	1a	A

• Günlük PDE-5 inhibitörleri uygulanması sonuçları iyileştirebilir ve erektil fonksiyonu restore edebilir	1b	A
• Yetersiz/yanlış reçete ve kötü hasta eğitimi PDE-5 inhibitörlerine yetersiz yanıtın temel nedenleridir	3	B
• Testosteron tedavisi PDE-5 inhibitörlerine yanıt vermeyen hipogonadik hastalarda etkinliği tamamlar	1b	B
• Hafif-orta ED, psikojenik ED veya PDE-5 inhibitörlerine kontraendikasyonu bulunan hastalarda apomorfin kullanılabilir	1b	B
• Stabil ilişkisi olan hastalarda bir vakumlu konstriksiyon cihazı kullanılabilir	4	C
• İntrakavernöz enjeksiyon ikinci basamak tedavidir	1b	B
• Penil implant üçüncü basamak tedavidir	4	C

KD = kanıt düzeyi; ÖD = öneri derecesi; ED =erektil disfonksiyon; PDE-5 inhibitörü = fosfodiesteraz tip 5 inhibitör.

Şekil 3. ED tedavi algoritması



PDE-5 inhibitörü = fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü.

PREMATUR EJAKULASYON

Tanım, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

PE'nin en iyi nasıl tanımlanacağı konusunda uzlaşmada güçlükler yaşanmaktadır. En geniş kabul gören iki tanım aşağıdadır:

- Cinsel ve Erektile Disfonksiyon Hakkında İkinci Uluslararası Danışma Toplantısında PE 'minimal uyarıdan sonra ve istenenden daha erken, penetrasyondan önce veya hemen sonra gerçekleşen ejakülasyondur. Rahatsızlık ve sıkıntı yaratır ve bu durumu ilgili kişi istemli olarak kontrol edemez veya çok az kontrol edebilir,' şeklinde tanımlanmıştır.
- Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM) yaşam boyu süren PE için tamamen yeni bir tanım benimsemiştir ve bu tanım ilk kanıt dayalı tanımdır, "*erken boşalma daima veya neredeyse daima vajinal penetrasyondan önce veya bir dakika içinde ortaya çıkan boşalma ile karakterize bir erkek cinsel disfonksiyonudur; ve tüm veya neredeyse tüm vajinal penetrasyonlarda boşalmayı geciktirememesi durumudur ve bunun sıkıntı, rahatsızlık, öfke ve/veya cinsel yakınlaşmadan kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçları vardır*".

Böylece, erken boşalma 'yaşam boyu'(primer) veya 'edinsel' (sekonder) olarak sınıflanabilir. Yaşam boyu PE ilk cinsel deneyimden itibaren ortaya çıkar ve yaşam boyu bir sorun olarak kalır. Boşalma vajinal penetrasyondan önce veya < 1-2 dakika sonra olmak üzere çok hızlı gerçekleşir. Edinsel PE ise aşamalı veya ani başlangıçlı olabilir ve sorun öncesinde ortaya çıkmadan ejakülasyon normaldir. Boşalmaya kadar geçen zaman çok kısadır; fakat genellikle yaşam boyu PE'deki kadar hızlı değildir.

Erken boşalma en sık görülen erkek cinsel disfonksiyonudur ve prevalans oranı %20-30'dur. İntravajinal ejakulatuar latans (gecikme) zamanı (IELT) < 1-2 dakika olarak tanımlanan yaşam boyu PE prevalansının %2-5 olduğuna ilişkin veriler vardır; ancak bu veriler sınırlıdır. PE etyolojisi bilinmemektedir ve anksiyete, penil hipersensivite ve serotonin reseptör disfonksiyonu dahil önerilen biyolojik ve psikolojik varsayımları destekleyecek veri çok azdır. Eretil disfonksiyonun tersine, PE prevalansı yaşla etkilenmez. PE risk faktörleri genellikle bilinmemektedir.

Erken boşalmanın özgüven ve partnerle ilişki üzerinde olumsuz etkisi vardır. Mental sıkıntı, anksiyete, utanma ve depresyona neden olabilir. Ancak PE bulunan erkeklerin çoğu yardım almak için başvuruda bulunmaz.

Tanısal tetkik

PE tanısı hastanın tıbbi ve cinsel öyküsü temelinde konulur. Öyküde PE yaşam boyu veya edinsel olarak sınıflandırılmalıdır ve PE'nin durumsal mı (belirli koşullar altında veya belirli partnerle) veya sürekli mi olduğu belirlenir. Ejakülasyona kadar geçen zamana, cinsel uyarı derecesine, cinsel aktivite ve YK üzerindeki etkisine ve uyuşturucu kullanımı veya süstimaline özellikle dikkat edilmelidir. PE'nin ED'den ayırt edilmesi de önemlidir.

Tek başına IELT kullanılması PE'yi tanımlamak için yeterli değildir; çünkü PE bulunan ve bulunmayan erkekler arasında önemli bir örtüşme vardır. Günlük klinik pratikte IELT'nin kendi kendine değerlendirilmesi yeterlidir. PE'nin objektif olarak değerlendirilme gereği sonucunda Erken Boşalma Tamı Aracı (PEDT) gibi birkaç anket geliştirilmiştir. PE'yi tanımlamak ve tedavi etkilerini belirlemek üzere kullanılan

diğer anketler arasında Erken Boşalma Profili (PEP), Erken Boşalma İndeksi (IPE) ve Erkek Cinsel Sağlık Anketi Ejakülatuar Disfonksiyon (MSHQ- EjD) yer almaktadır. Günümüzde, gündelik klinik uygulamada rolleri opsiyoneldir.

Fizik muayene, PE ile ilişkili olarak altta yatan vasküler, endokrin ve nörolojik sistemleri, veya kronik hastalıklar, endokrinopati, otonom nöropati, Peyroni hastalığı, üretrit veya prostatit gibi diğer cinsel disfonksiyonları kısaca gözden geçirmeyi içerir. Laboratuvar veya fizyolojik testler öykü veya fizik muayenede saptanan özgül bulgulara göre yönlendirilmelidir ve rutin olarak önerilmemektedir.

PE tanısı için öneriler

Öneriler	KD	ÖD
• PE tanı ve sınıflandırması tıbbi ve cinsel öykü temelinde yapılır. Çok yönlü olmalıdır ve IELT'yi, algılanan kontrolü, sıkıntıyı ve ejakülatuar disfonksiyona yönelik kişiler arası zorlukları değerlendirmelidir.	1a	A
• Kişisel-değerlendirme ile hesaplanan IELT'in klinik kullanımı yeterlidir. Klinik araştırmalarda kronometre ile ölçülen IELT gereklidir	2a	B
• Hasta tarafından bildirilen sonuçlar ile PE bulunan erkekleri saptayabilme olasılığı vardır. Bunların klinik uygulamalarda önerilebilmesi için ileri çalışmalar gereklidir.	3	C

- | | | |
|--|---|---|
| • PE veya diğerk cinsel disfonksiyonlar, özellikle ED ile ilişkili altta yatan medikal patolojilerin saptanması için ilk PE değerlendirmesi sırasında fizik muayene gerekli olabilir | 3 | C |
| • Rutin laboratuvar veya nörofizyolojik testler önerilmemektedir. Ek testler öykü veya fizik muayeneden elde edilen özgül bulgular tarafından yönlendirilmelidir | 3 | C |

KD = kanıt düzeyi; IELT = intravajinal ejakulatuvar latans zamanı; ÖD = öneri derecesi.

PE tedavisi

PE pek çok ilişkide nadiren probleme neden olur. Bu tür durumlarda, tedavi psikoseksüel danışmanlıkla sınırlı olmalıdır. Tedaviye başlamadan önce, hasta beklentilerini ayrıntılı biçimde tartışmak gereklidir. Erektile disfonksiyon veya diğerk cinsel disfonksiyonlar veya genitoüriner enfeksiyon (örn., prostatit) PE ile aynı zamanda veya daha önce tedavi edilmiştir.

PE tedavisinde çeşitli davranışsal tekniklerin yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Yaşam boyu PE'de, davranışsal teknikler birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Bu teknikler çok zaman almaktadır, partnerin desteğini gerektirir ve uygulaması güç olabilir. Yaşam boyu PE'de farmakoterapi tedavinin temelidir; fakat tüm medikal tedaviler endikasyon dışı kullanılmaktadır. PE'de istikrarlı biçimde etkinliği gösterilen ilaçlar yalnızca kronik selektif serotonin geri alım inhibitörü

(SSRI) ve gerektiğinde kullanılan topikal anestetik ajanlardır. PE için şekil 4'te bir tedavi algoritması sunulmuştur.

Psikolojik/davranışsal stratejiler

Davranışsal stratejiler Semans tarafından geliştirilen 'dur-başla' (stop-start) programı ve Masters ve Johnson tarafından önerilen bu programın modifikasyonu olan 'sıkma' (squeeze) tekniğidir. Cinsel birleşme beklentisinden önce masturbasyon pek çok genç erkek tarafından kullanılan bir başka tekniktir.

Genelde, kısa vadede başarı oranı %50-60 olarak bildirilmiştir. Bir çift kör, randomize, çaprazlama çalışmada farmakolojik tedavinin davranışsal tedaviye göre IELT'de daha fazla uzama sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, klinik deneyimler bu tekniklerle sağlanan iyileşmenin genellikle uzun dönemde sürdürülemediğini göstermektedir.

Topikal anestetik ajanlar

Lidokain-prilokain krem (%5) ilişkiden 20-30 dakika önce uygulanır. Topikal anestetik ajanın uzun süreli uygulanması (30-45 dakika) penis uyuşmasına bağlı ereksiyon kaybıyla sonuçlanabilir. Topikal anestetik ajanın vajen duvarına geçerek partnerde uyuşukluk yapmaması için bir prezervatif gereklidir. İki RKÇ'de, lidokain-prilokain krem plaseboya nazaran kronometre ile ölçülen IELT'yi anlamlı derecede arttırmıştır. Hiçbir önemli yan etki bildirilmemiştir. Lidokain 7.5 mg + prilokain 2.5 mg'nin bir aerosol formülasyonu (Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation)(TEMPE) geliştirilmektedir ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.

SS-krem dokuz bitki ekstresinden yapılan topikal bir anestetik ilaçtır. Glans penise birleşmeden 1 saat önce sürülür

ve birleşmeden hemen önce yıkanır. Bir RKC'de, 0.2 g SS-krem uygulanması IELT'yi ve tatmini plasebo grubuna göre anlamlı derecede iyileştirmiştir. Hastaların %18.5'inde hafif lokal yanma ve hafif ağrı vardır. Hiçbir sistemik yan etki, veya cinsel fonksiyon veya partnerde istenmeyen bir etki gözlenmemiştir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

PE tedavisinde günlük selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ilk seçenektir, ancak PE için endikasyon dışı kullanılmaktadırlar. Sık kullanılan SSRI'lar arasında paroksetin (20-40 mg/gün), sertraline (25-200 mg/gün) ve fluoksetin (10-60 mg) yer almaktadır.

Sistemik bir derleme ve meta-analiz temelinde, SSRI'ların IELT geometrik ortalamasını 2.6-13.2 kat artırması beklenmiştir. Paroksetinin fluoksetin, klomipramin ve sertralinden üstün olduğu saptanmıştır. Ejakülasyon gecikmesi ilaç alındıktan birkaç gün sonra başlayabilir, fakat 1-2 hafta sonra daha belirgin hale gelir ve birkaç yıl sürebilir. SSRI'ların sık görülen yan etkileri arasında bitkinlik, sersemleme hissi, esneme, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, ishal ve terleme vardır; bunlar sıklıkla hafiftir ve 2-3 hafta içinde tedricen iyileşirler. Libido azalması, anorgazmi, anejakülasyon ve ED de bildirilmiştir. İsteğe bağlı tedavi, günlük doz ile tedaviye göre daha az etkilidir ama yan etkilerin azaltılması için başlangıçta günlük tedavi denenmesi veya eş zamanlı düşük doz günlük isteğe bağlı tedavi ile kombine edilebilir.

Dapoksetin, özgül olarak isteğe bağlı PE oral tedavisi için tasarlanmış güçlü bir SSRI'dır. İki RKC'nin entegre bir analizinde dapoksetin 30 ve 60 mg'nin plaseboya nazaran IELT'yi anlamlı derecede daha fazla arttırdığı gösterilmiştir. 30 mg ve

60 mg doz gruplarındaki hastaların sırasıyla %51 ve %58’inde ejakülasyon kontrolünün iyileştiği bildirilmiştir. Her iki dapoksetin dozu da ilk dozdan itibaren etkin olmuştur. Sık görülen yan etkiler bulantı, ishal, baş ağrısı ve baş dönmesidir. Cinsel ilişkide kontrol ve tatmin duygusu bakımından iki derece ya da daha fazla artış (en kötüden en iyiye 1’den 5’e derecelenmiş) olan erkeklerin oranı dapoksetin 30 mg ve 60 mg ile sırasıyla %36.3 ve %44.5 olmuştur (plasebo ile %15). Bir diğer RKÇ’de, dapoksetin, PE ile ilişkili kişisel sıkıntı ve kişiler arası güçlükleri azaltmıştır. Dapoksetine yedi Avrupa ülkesinde (İsveç, Avusturya, Finlandiya, Almanya, İtalya ve Portekiz) PE’nin ihtiyaç halinde tedavisi için ruhsat verilmiştir (Aralık 2008). Bu ilaç bu tür endikasyon için ruhsat verilen ilk ve tek ilaçtır.

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma PE’de PDE-5 inhibitörlerinin terapötik rolünü desteklemiştir. Ancak, sildenafilin plasebo ile karşılaştırıldığı yalnızca bir randomize kontrollü çalışma vardır. IELT anlamlı derecede iyileşmemiş olsa da, sildenafil özgüveni, ejakulatuar kontrol hissini ve genel cinsel tatmin hissini arttırmıştır ve anksiyeteyi ve boşalmadan sonra ikinci ereksiyona ulaşmak için geçen refrakter zamanı azaltmıştır.

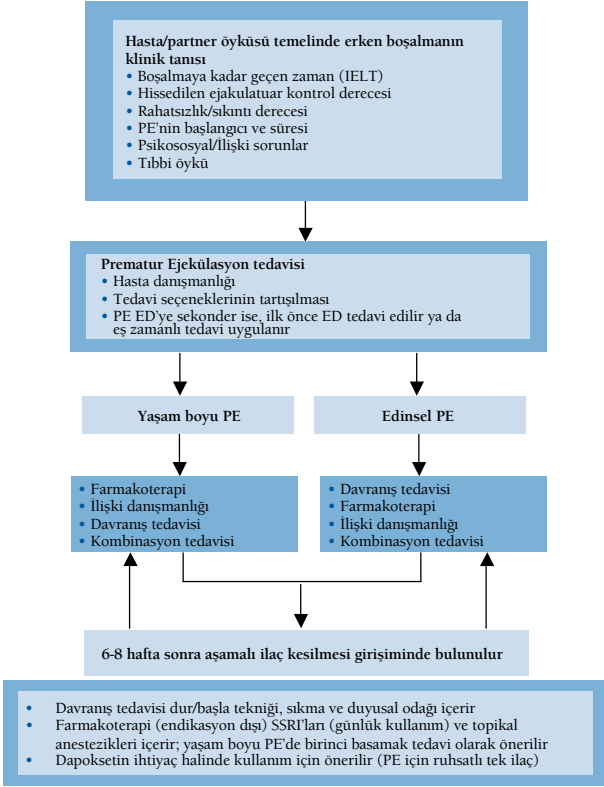
Diğer 2 RKÇ’de, lidokain-prilokain monoterapisi sildenafili kombinasyonlar ile benzer etkinlik göstermiştir, öte yandan tek başına sildenafilin etkinliği plaseboya benzer bulunmuştur. Bir başka çalışmada, birkaç SSRI ve ‘durma-sıkma’ tekniğine nazaran sildenafil IELT ve tatmini anlamlı derecede iyileştirmiştir ve genel anksiyeteyi azaltmıştır. Birkaç açık uçlu çalışmada SSRI ile kombine edilen sildenafilin, SSRI monoterapisinden üstün olduğu saptanmıştır.

PE tedavisi için öneriler

Öneriler	KD	ÖD
• Öncelikle erektil disfonksiyon, diğer cinsel disfonksiyonlar veya genitoüriner enfeksiyon (örn., prostatit) öncelikle tedavi edilmelidir	2a	B
• PE'de davranışsal teknikler yarar sağlayabilir. Ancak, zaman alıcıdır, partnerin desteğini gerektirir ve uygulaması güç olabilir	3	C
• Yaşam boyu PE'de tedavinin temelini farmakoterapi oluşturur	1a	A
• Günlük SSRI'lar PE için birinci basamak, endikasyon dışı farmakolojik tedavidir. Piyasadaki güncel SSRI'ların farmakokinetik profili isteğe bağlı doz ayarlamasına olanak vermemektedir	1a	A
• Kısa etkili SSRI olan dapoksetin yedi Avrupa ülkesinde isteğe bağlı tedavi için ruhsat almıştır	1a	A
• Topikal anestezi ajanlar SSRI'lara uygun alternatifler (endikasyon dışı)	1b	A
• PDE-5 inhibitörleri	2B	C
• Tedavi kesildikten sonra yineleme olasıdır	1b	A
• Davranış tedavisi farmakoterapinin etkisini ve yinelemenin önlenme oranını artırabilir	3	C

KD = kanıt düzeyi; IELT = intravajinal ejakulatuvar latans zamanı; ÖD = öneri derecesi. ED = erektil disfonksiyon; PE = erken boşalma; SSRI = selektif serotonin geri alım inhibitörü; pm = ihtiyaç halinde uygulama

Şekil 4 PE'nin Tedavi Planlaması



PE = erken boşalma; IELT = intravajinal ejakulatuar latans (boşalma gecikme) zamanı; ED = erektil disfonksiyon
SSRI = selektif serotonin reseptör inhibitörü. Uyarlandığı kaynak:
Lue et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med 2004;1:6-23.

Bu kısa kitapçıkta daha kapsamlı EAU kılavuzu (ISBN 978-90-79754-09-0) temel alınmıştır ve Avrupa Üroloji Derneği üyeleri websitelerinde - <http://www.uroweb.org> bu kılavuza erişebilir.