

EREKTİL DİSFONKSİYON I ERECTILE DYSFUNCTION

Erektıl Disfonksiyonun Medikal Tedavisindeki Yeni Gelişmeler
Recent Developments in the Medical Treatment of Erectile Dysfunction**Fikret Erdemir, Fatih Fırat, Bekir Süha Parlaktaş****Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tokat****Özet | Abstract**

Erektıl disfonksiyon (ED) erkeklerde sık görülen bir cinsel işlev bozukluğudur. Görülme sıklığı yaş ile birlikte artmakta olup erkeklerin üçte birinin yaşamları boyunca bu sorundan etkilendiği bilinmektedir. Erektıl disfonksiyon kişilerin ilişkilerini, yaşam kalitelerini ve kendilerine olan özgüvenini olumsuz olarak etkilemektedir. Erektıl disfonksiyon tedavisinde ilk olarak yaşam tarzı değişiklikleri, ED'ye neden olabilecek ilaçların kesilmesi ve ardından farmakoterapi gelmektedir. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ED'nin oral tedavisinde en etkili ilaç grubunu oluşturmaktadır. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri yetersiz olduğunda intraüretral ve intrakavernozal alprostadil ile vakum ereksiyon cihazları ya da penil protezler alternatif tedavi yöntemleri olarak kullanılmaktadırlar. Özellikle son 3 dekattır görülen bilimsel ilerlemeler penil ereksiyonun fizyolojisi ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu derlemede de ED tedavisinde hedef olabilecek yeni moleküler ve deneysel çalışmaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anhtar kelimeler: Korpus kavernozum, erektıl disfonksiyon, patofizyoloji, tedavi

Erectile dysfunction (ED) is a common sexual problem in men. The incidence increases with age and affects up to one third of men throughout their lives. It causes a substantial negative impact on intimate relationships, quality of life, and self-esteem. The first-line therapy for ED consists of lifestyle changes, modifying drug therapy that may cause ED, and pharmacotherapy. Phosphodiesterase type 5 inhibitors are the most effective oral drugs for the treatment of ED. Intraurethral and intracavernosal alprostadil, vacuum pump devices, and penile prostheses are alternative therapeutic options when phosphodiesterase type 5 inhibitors fail. Significant scientific advances during the past 3 decades have deepened our understanding of the physiology and pathophysiology of penile erection. The aim of this review was to evaluate the future therapeutic modalities, such as new molecular and experimental studies, in the treatment of ED.

Key words: Corpus cavernosum, erectile dysfunction, pathophysiology, treatment.

Santral, hormonal ve periferik etki mekanizmaları altında gerçekleşen ereksiyonda temel olay cinsel uyarı sonrası korpus kavernozumdaki düz kas elemanlarının relaksasyonunu takiben sinüzöitlerin kan ile dolmaya başlamasıdır. (1-3) Bu mekanizmanın oluşumunda nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), nitrik oksit (NO), siklik guanozin monofosfat (cGMP), Ca²⁺ ve tunika albugineanın kendisi rol oynamaktadır.(4-6) Ereksiyon mekanizması ile ilgili çalışmaların özellikle son 20 yılda giderek artmasına paralel olarak ereksiyon patofizyolojisinde pek çok yapının yer aldığı gösterilmiştir. Bu derlemede, erektıl disfonksiyon (ED) medikal tedavisindeki moleküler ve klinik düzeyde ortaya konulan yenilikler incelenecektir.

Melanosit stimüle edici hormonun santral sinir sisteminde melanokortin (MC) reseptörleri üzerinden etki ederek ereksiyonu sağladığı bilinmektedir. Son yıllarda selektif olmayan MC reseptör agonisti melanokortan II ve PT-141 ile ilgili başarılı sonuçların bildirildiği çalışmalar yayınlanmıştır.(7-10) Melanotan'ın cilt altı injeksiyonu ile %69 başa-

rı elde edildiği bildirilmekle beraber yan etkilerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir. Mark ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MC-4 reseptör antagonisti verilmesi ile ED tedavisinde sildenafil benzer seviyede etkinlik sağlandığı bildirilmiştir.(11) Rajesh ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise yeni bir MC reseptör agonisti olan MK-0493'ün ED açısından klinik olarak anlamlı bir etki göstermediği bildirilmiştir.(12)

Rho-kinaz yolunun, Ca²⁺ sensitizasyonundaki artış ile kavernoza vazokonstriksiyona yol açtığı ve dolayısı ile rho-kinaz antagonizmasının ED'de potansiyel tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.(3) Bununla ilişkili olarak ratlarda rho-kinaz antagonisti Y-27632 uygulaması ile NO'den bağımsız ereksiyon sağlandığı bildirilmiştir.(13, 14) Park ve arkadaşları ise rho-kinaz inhibitörlerinin kronik olarak verilmesi ile ratlarda vasküler ED gelişiminin önlenileceğini ileri sürmektedirler.(15) Bir çalışmada diabet oluşturulan ratlarda kronik rho-kinaz tedavisinin etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonunda diabetik ratlar-

da RhoA/ROCK'ın artmasının PTEN/Akt yolağı aracılığı ile korporal apoptozisi artırdığı ve bu durumun kronik olarak bir rho-kinaz inhibitörü olan "fasudil" verilmesi ile önlendiği anlaşılmıştır.(16)

Yüksek kolesterol düzeylerinin endotelial disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Bu durum göz önüne alındığında statinler gibi 3-hidroksi metil glutaril CoA (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin verilmesinin aterosklerozu engelleyerek altta yatan endotelial disfonksiyonu indirekt olarak düzeltip, kavernoza dokuya olumlu etki edeceği bildirilmiştir. Son dört yıl içinde yapılan çalışmalarda kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda statin kullanmanın indirekt etki ile ereksiyon kalitesini artırdığı bildirilmektedir.(17-20) Buna karşın Solomon'un 2006 yılında yaptığı çalışmada statinlerin ereksiyona katkılarının olmadığı belirtilmektedir.(18) Dahası bazı çalışmalarda statinlerin ED'ye yol açabilecekleri de vurgulanmaktadır.(21-23)

Reaktif oksijen radikalleri özellikle hücre membranlarındaki lipidlere etkiyerek lipid peroksidasyonuna yol açmakta bu da hücrenin fonksiyonlarının ve bütünlüğünün bozulmasına yol açmaktadır. Oksidatif strese bağlı hasarı önlemede temel yaklaşım antioksidanların kullanılmasıdır.(24) Bununla ilişkili bir antioksidan ajan olan alfa lipoik asitin Nitrik Oksit Sentaz (NOS) üzerinden etki ederek ED'yi düzeltilebileceği gösterilmiştir.(25) Bir başka çalışmada ise antioksidan kullanımının arteriyojenik ED bozukluğunun giderilmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir.(26) Bundan başka bir antioksidan ajan ve Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE5i), kombine kullanımının ED tedavisinde daha etkili olacağı da belirtilmektedir.(27) Hirata ve arkadaşları tarafından diyabetik ratlarda ED tedavisinde antioksidanlar kullanılmış ve tek başına antioksidan ya da insülin verilen ratlarda intrakavernoza basıncın önemli derecede arttığı tespit edilmiştir.(28) Yine tiazolidinedion grubu ilaç olan pioglitazonun (peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör ligandı) düşük dozlarda diyabetik ratlarda fibrozis ve oksidatif stresi azaltarak ereksiyona katkı sağladığı gösterilmiştir.(29) Antioksidan ve PDE5i'nü içeren kombine tedavinin ED'de daha etkin olduğu daha sonra yapılan çalışmalarda da belirtilmiştir.(30-32)

Radikal prostatektomi (RP) ve radikal sistektomi gibi pelvik cerrahi operasyonlar sırasında kavernoza sinirlerin yaralanmasına bağlı olarak ED'nin ortaya çıktığı bilinmektedir.(33) İmmünofilinler, immün ve nöral dokularda bulunan ve aksonal dejenerasyonu önlediği düşünülen yapıdır. FK506, immünofilin grubu ilaçların prototipidir ve immüno-supresif etkisinin yanında santral ve periferik sinir sisteminde güçlü nörotrofik etkileri in vitro ve in vivo deneylerde gösterilmiştir.(34, 35) FK506 ve GPI-1046 adlı imünofilinlerin, kavernoza sinirleri yaralanmış farelerde sinir işlevinin geri dönüşümünü artırdığı belirtilmiştir.(36-38) Ancak FK506'nın bir immüno-supresif ajan olması kullanımını sınırlamaktadır. Nörotrofik etkili ancak immüno-supresif özellik göstermeyen GPI-1046 ile ilgili bir araştırmada ratlara tek

tarafı kavernoza sinir kesisi yapılarak, GPI-1046; 4 hafta süreyle uygulanmış ve tedavi süresi sonunda anlamlı sonuçların alındığı bulunmuştur.(39) İmmüno-supresif etkinliği olmayan diğer bir immünofilin ilaç FK-1706'dır.(40, 41) Bella ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bilateral kavernoza sinir hasarı oluşturularak FK-1706 uygulanan grupta ilaç uygulanmayan gruba göre intrakavernoza basınçlarda doza bağlı olarak iyileşme görülmüştür.(42) VEGF, bFGF, GPI-1485, beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin de aksonal rejenerasyona yardım ettiği bildirilmiştir.(36, 42-44) İmmünofilinlerin diğer bir muhtemel etki mekanizması ise; bu ajanların hasarlı hücrelerde glutatyon düzeylerini artırarak antioksidan koruyucu etki göstermeleridir.(45, 47-52) Temelde korpus kavernoza da nöromodülatör rol oynamakta olup adenoza sinyal yolunun A (2B) reseptör ilişkili olarak bozulması organik ED'ye neden olmaktadır.(53)

Nitrik oksit donörü olan NCX 4050'nin, insan ve tavşan korpus kavernoza üzerine güçlü relaksasyon etkisi olduğu görülmüştür.(53) NO donörü olan NCX-911 ile ilgili çalışmalar ise halen devam etmektedir (54) Bischoff ve arkadaşları tavşanlarda NO kaynaklı olmayan ancak NO ile sinerjistik etki gösteren BAY 41-2272 isimli ajanın guanilat siklazı aktive etmesiyle penil ereksiyonu artırdığını göstermişlerdir.(55) NO donörleri ile ilgili benzer çalışmaların yapıldığı anlaşılmaktadır.(56) Bu çalışmalardan başka korpus kavernoza sfingozin-1-fosfatın fosforilasyon aracılığı ile endotelial NO sentezini artırarak ED tedavisinde kullanılabileceği yeni bir bilgi olarak verilmektedir.(46)

Gap junctionlar, komşu hücreleri birbirine doğrudan bağlayan düşük dirençli transmembran kanalları içeren plazma membranının özelleşmiş bölümleridir.(58) Konneksin olarak bilinen 6 homolog transmembran proteini bir semikanalı oluşturmaktadır. Tanımlanmış birçok konneksin olmasına rağmen, insan korpus kavernoza'daki gap junction kanalları esas olarak konneksin 43'ten (Cx-43) oluşmaktadır.(59) Protein yapıda olan konneksinlerin endokrin, nöral ve vasküler dokulardaki gap junctionlarda hücresel dengeyi düzenlediği ve son zamanlarda da düz kas hücrelerinin relaksasyonu ile konneksin-43'ün ilişkili olabileceği ve bu durumda gelecekte ED tedavisinin medikal kısmında yer alacağı vurgulanmaktadır.(60) Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise sialoprin'in intrakavernoza uygulanmasının ratlarda ereksiyon sağladığı ortaya konulmuştur.(61)

Son zamanlarda eritropoietin proteini ve reseptörünün santral ve periferik sinir sisteminde bol miktarda salgılandığı beyin, spinal kord ve siyatik sinirde dejeneratif ya da toksik hasarı olan hayvan modellerinde verildiğinde nöronal hasarı azalttığı gözlenmiştir. İnsanda nörovasküler demet, penil dokularda dorsal sinirlerde, korpus kavernoza sinüzoidal endotelinde ve dorsal ven ile arterin endotelial hücrelerinde EPO reseptör immünreaktivitesi saptandığı bildirilmiştir.(62) Ekzojen EPO verilmesinin kavernoza yara-

lanma oluşturulan rat modellerinde erektil fonksiyonu iyileştirmede önemli olduğunu göstermiştir.(63) RP sonrası gelişen ED mekanizmasında penis düz kaslarındaki apoptozisde rol alan Sonik hedgehog (SHH) sinyal yolunda önemli olduğu ve gelecekteki tedavi hedefleri arasında yer alacağı bildirilmektedir.(64, 65)

NO sinyal yolunun düzenlenmesinde kaveola ve kaveolin-1'in önemli olduğu ortaya konulmuştur. Ratlarda yapılan çalışmalarda pelvik sinir hasarı sonrası kavernoza dokularında ekspresyonlarının azaldığı ve bunun da ED ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Erken verilen sildenafilin bu ekspresyonun azalmasını düşürebileceği de düşünülmektedir.(66) Ereksiyonda Ca^{++} , K^{+} ve Cl^{-} kanallarının da görev aldığı ortaya konulmasından sonra bu konuda da çalışmaların giderek arttığı anlaşılmaktadır. Bir çalışmada yaşlı ratlarda L tipi Ca^{++} kanalları (cav 1.3) ve bu kanalların reseptörü olan Ryrs1'in korpus kavernoza da azaldığı ve bu durumun ileride yapılacak olan medikal tedaviler için hedef olabileceği belirtilmektedir.(67) Bir başka çalışmada ise hipertansif ratlarda fosfor Erk1/2 (P-Erk1/2) ve fosfor Akt1 (P-Akt1)'in ekspresyonlarının ED ile ilişkisi korpus kavernoza da incelenmiş olup P-Erk1/2'in aşırı ekspresyonunun ED ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur.(68) Kalsiyum ve K^{+} ilişkili kanallarla ilgili birçok çalışmanın yapıldığı görülmektedir.(69,70) Yine tavşanlarda yapılan çalışmada klor kanallarının da korpus kavernoza doku örneklerinde relaksasyon mekanizmasında rollerinin olduğu yakın zamanda ortaya konulmaya başlanmıştır.(71)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) genindeki değişiklik ve polimorfizmlerin düşük serum ACE seviyeleri ve pek çok kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.(72) Bu durumun ED ile ilişkili olabileceği de belirtilmektedir. Toplam 449 olgunun incelendiği bir çalışmada ED yakınması olan bireylerde ACE delesyon polimorfizmi %88.9 olarak saptanırken bu oranın kontrol kolunda %57.1 olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu görülmektedir.(73) Bundan başka renin anjiyotensin sisteminde (RAS) önemli bir yapı olan anjiyotensin II'nin peniste olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili çalışmalar RAS sisteminin ED patolojisinde önemli olabileceğini ortaya koymaktadır.(73) RAS sisteminin diabetik ratlarda artarak Hem oksijenaz-1'in (HO-1) artışına yol açtığı gösterilmiştir. Buna göre RAS sistemi antagonisti losartan verilmesi ile ED'nin geri döndürülebileceği belirtilmiştir.(74)

Hem oksijenaz (HO)-1'in hipoksiye bağlı olarak kardiyomiyozitler, damar düz kas hücreleri ve kalp dokusu üzerinde arttığı gösterilmiştir. HO-1 stres mediatörlerine karşı çok duyarlı olup bu duyarlılığın sebebi hücreleri hipoksiye karşı koruma amaçlıdır. Yapılan bir çalışmada HO-1 ve HO-2'nin, kavernoza arter ve insan korpus kavernoza sinuzoidal boşluklarının duvar endotelinde bulunduğu ve NOS/NO ile CO/HO sistemlerinin korpus kavernoza düz kas tonusunun kontrolünde fonksiyonel rolü olduğu gösterilmiştir.(75)

Mineralokortikoid hormon olan aldosteron'un 1992 yılında vasküler yapılar üzerine etkili olduğunun gösterilmesinden sonra korpus kavernoza da aldosteron reseptörlerinin olduğu Muguruma ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur. Ortalama yaşları 38 yıl olan 10 erkek olgudan elde edilen penil dokuların incelenmesi sonrası aldosteronun doğrudan relaksan ya da kontraktil etki yapmadığı buna karşın nöradrenalinin yaptığı kontraktil etkiyi arttırdığı gösterilmiştir.(76)

Prolidaz, bir ekzopeptidaz olup kollajen mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Kollajenin aterosklerotik plakta temel yapılardan biri olduğu aterosklerozunda endotelial disfonksiyon ve bununla ilişkili ED patogenezi ve progresyonunda önemli olduğu bilinmektedir. Buna göre serum prolidaz aktivitesinin vaskülojenik ED'nin derecesi ile arttığı en yüksek oranın arteriyel yetmezlikte olduğu gösterilmiştir.(77) Ayrıca ED'nin varlığı ve şiddeti ile ilgili olarak kromozom 1q31-q32 üzerinde lokalize bir protein olan serum kitotiriozidaz düzeyinde ED derecesi ile paralellik gösterdiği ortaya konulmuştur.(78) Bundan başka endotelial rejeneratif potansiyeli olan endotelial progenitor hücrelerin ED'ü önlemede önemli olabileceği ve bununla ilgili olarak osteokalsin-1 pozitif EPC'nin çalışıldığı anlaşılmaktadır. Toplam 35 olgunun incelendiği bir çalışmada osteokalsin-1 pozitif EPC'nin penil doppler USG yapılan hastalarda intima media kalınlığı ile uyumlu olduğu ortaya konulmuştur.(79)

Dopamin reseptörleri üzerinden etki ederek ereksiyonu sağlayan ajanlar ile ilgili çalışmalar bir dönem yoğun olarak yapılmakla birlikte yakın zamanda bu çalışmaların daha sınırlı kaldığı görülmektedir. Bunlar özellikle son dört yılda araştırılan selektif D4 agonisti PIP3EA ile D4 agonistleri ABT-724, ABT-670, PD-168077, CP-226,269, A-412997 ve ratlarda epidermal proliferasyonu arttırdığı gösterilen PD168077 olarak görülmektedir.(80-86)

ED'da bir başka araştırma yapılan grup, topikal ilaç uygulamalarıdır ki; bunlar nitrogliserin, papaverin, minoksidil, yohimbin ve androjenleri kapsamaktadır. 2006 yılında Padma Nathan ve arkadaşlarının 1732 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada glans penise 100, 200, 300 mg dozlarda PGE1 verilmesi sonrası gruplarda ED'nin düzeldiği bildirilmektedir.(87) Bundan başka Dai ve arkadaşları rho-kinaz inhibitörlerinin topikal olarak uygulanmasıyla ratlarda ereksiyonu sağladıklarını göstermişlerdir.(88) Dokudan ilaç geçişini arttıran ajanlar ise cildin keratinize tabakasının yağ yapısını geçici olarak değiştirerek düşük molekül ağırlıklı ajanların geçişine olanak sağlamaktadırlar. Bu ilaçların başarı oranları %28.9-67 arasındadır.(89-92)

Penil ereksiyonda bir diğer potansiyel farmakolojik hedef "p guanilat siklaz" olarak bilinen (PGC) yoldur. Söz konusu bu membran bağımlı enzim, atrial natriüretik peptid (ANP), beyin kaynaklı natriüretik peptid (BNP), C-tip natriüretik peptid (CNP) ve guanilin peptidler (guanilin ve uroguanilin [UGN]) gibi atriüretik peptidlerin hedefidir.(93) CNP'nin hem insan hem de rat ve tavşan korpus kaverno-

zumundaki reseptörlere bağlanması ile konsantrasyon bağımlı olacak şekilde intrasellüler cGMP seviyelerini artırarak relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir.(94) Yine yakın zamanlarda ANP ve BNP'nin ratlarda penil ereksiyonun göstergesi olan intarkavernozaal basınç artışına yol açtığı gösterilmiştir.(95, 96)

Opiorfinler endojen nöral endopeptidaz inhibitörleri olarak bilinen peptid yapıdaki moleküller olup intrakavernozaal olarak verilmelerinin ereksiyona yol açtığı gösterilmiştir.(97) Elde edilen verilerde blebbistatinin, önceden çeşitli dokuya selektif potent agonistlerle kasılmış insan ve sıçan korpus kavernozaum düz kasında tama yakın relaksasyon yaptığını ortaya çıkarmıştır.(98)

Pürin nükleotidleri ekstrasellüler haberciler olup P1 ve P2 reseptörleri üzerinden etki ederler. P2Y1 reseptörleri peniste laküner boşluğu döşeyen epitelde ve kan damarlarında bulunurken korpus kavernozaum düz kası ve üretrada eksprese edilmezler. Daha önceki çalışmalar pürinerjik sistemin ereksiyon mekanizmasındaki olası rolünü kanıtlamıştır.(99, 100) P2Y₆ reseptör aktivasyonunun muhtemelen nitrik oksit üretimi aracılığı ile endotel bağımlı relaksasyona neden olduğu düşünülmektedir.(101) Ereksiyon mekanizmasında üzerinde çalışılan bir başka ajan olan Urotensin-II (U-II) bir oktapeptid olup nöroskretuar bir hormondur. U-II ve Urotensin reseptörünün endotelyum ve vasküler düz kas hücreleri gibi kardiyovasküler dokularda bulunduğu gösterilmiştir.(102) U-II reseptörünün temelde endotelyumda lokalize olduğu, bu reseptörün fonksiyone olduğu ve L-arjinin/NO'ı içine alan endotelyal bağımlı relaksasyonda görev aldığı ileri sürülmüştür.(102, 103)

ED tedavisinde pek çok yöntem kullanılmakla birlikte daha çok doğu Asya ülkelerinde yaygın olan bitkisel yöntemlerde bulunmaktadır. Son zamanlarda ED tedavisinde alternatif olarak fitoterapiye ilgi giderek artmaktadır.(104-109)

Sonuç olarak erektil disfonksiyon ile ilgili olarak biyokimyasal, genetik, fizyolojik, farmakolojik ve histolojik araştırmaların moleküler ve doku düzeyinde giderek yoğunlaşması ereksiyon işlev mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını sağlayarak yeni tedavi hedeflerinin oluşmasını ve ED tedavisinde klinik tedavi protokollerinin oluşmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA. 1993;270:83-90.
2. Akkus E, Kadioğlu A, Esen A, Doran fi, Ergen A, Anafarta K, Hattat H. (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A Population Based Study. Eur Urol 2002;41:125-33.
3. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. Eur Urol. 2006;49:806-15.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, Mc Kinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.
5. Nathan PG, Christ G, Adaikan G, Becher E, Brock G. Eretil disfonksiyonun farmakoterapisi. Seksüel Tıp. Erkek ve kadında seksüel fonksiyon bozuklukları. 2006;505-54.
6. Tolra JR, Campana JM, Ciutat LF, Miranda EF. Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. J Sex Med. 2006;3:901-19.
7. Diamond LE, Earle DC, Rosen RC, Willett MS, Molinoff PB. Double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety, pharmacokinetic properties and pharmacodynamic effects of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy males and patients with mild-to-moderate erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2004;16:51-9.
8. Wessells H, Hruby VJ, Hackett J, Han G, Balse-Srinivasan P. MT-II induces penile erection via brain and spinal mechanisms. Ann N Y Acad Sci. 2003;994:90-5.
9. Rosen RC, Diamond LE, Earle DC, Shadiack AM, Molinoff PB. Evaluation of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of subcutaneously administered PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy male subjects and in patients with an inadequate response to Viagra. Int J Impot Res. 2004;16:135-42.
10. Stephen HK, Alexander VM, Preeti BS, Victor J H, Todd WV, Hunter W. Melanocortin Receptors, Melanotropic peptides and penile erection. Curr Top Med Chem. 2007;7:1098-106.
11. Mark IL, David H, Andrew C. Discovery of a selective small-molecule melanocortin-4 receptor agonist with efficacy in a pilot study of sexual dysfunction in humans. J. Med. Chem. 2010;53:3183-97.
12. Rajesh Krishna, PhD, FCP, Peggy Wong, PhD, Catherine Stevens. Lack of Erectogenic Activity of a Novel Selective Melanocortin-4 Receptor Agonist in a Clinical Experimental Model. Journal of Clinical Pharmacology. 2008;48:1237-41.
13. Chitale K, Wingard CJ, Clinton Webb R, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, Mills TM. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. Nat Med. 2001;7:119-22.
14. Demir O, Murat N, Aslan G, Gidener S, Esen AA. Effect of doxazosin with and without rho-kinase inhibitor on human corpus cavernosum smooth muscle in the presence of bladder outlet obstruction. J Urol. 2006;175:2345-9.
15. Park K, Kim SW, Rhu KS, Paick JS. Chronic administration of an oral Rho kinase inhibitor prevents the development of vasculogenic erectile dysfunction in a rat model. J Sex Med. 2006;3:996-1003.
16. Li WJ, Park K, Paick JS, Kim SW. Chronic Treatment with an Oral Rho-Kinase Inhibitor Restores Erectile Function by Suppressing Corporal Apoptosis in Diabetic Rats. J Sex Med. 2010 Mar 2.
17. Castro MM, Rizzi E, Rascado RR, Nagasaki S, Bendhack LM, Tanus Santos JE. Atorvastatin enhances sildenafil-induced vasodilation through nitric oxide-mediated mechanisms. Eur J Pharmacol. 2004;498:189-94.
18. Solomon H, Samarasinghe YP, Feher MD, Man J, Rivas-Toro H, Lumb PJ, et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. Int J Clin Pract. 2006;60:141-5.
19. Dadkhah F, Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Lashay A, Amiri E. Atorvastatin improves the response to sildenafil in hypercholesterolemic men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil. Int J Impot Res. 2010;22:51-60.

20. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol.* 2004;172:255-8.
21. Rizvi K, Hampson JP, Harvey JN. Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction? A systematic review. *Fam Pract.* 2002;19:95-8.
22. Herrmann HC, Levine LA, Macaluso J, Walsh M, Bradbury D. Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results. *J Sex Med.* 2006;3:303-8.
23. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Bagheri H. Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug Saf.* 2009;32:591-7.
24. Turner TT, Lysiak JJ. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. *J Androl.* 2008;29:488-98.
25. Jeremy JY, Jones RA, Koupparis AJ, Hotston M, Angelini GD. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *J Urol.* 2006;175:1175-6.
26. De Young L, Yu D, Freeman D, Brock GB. Effect of PDE5 inhibition combined with free oxygen radical scavenger therapy on erectile function in a diabetic animal model. *Int J Impot Res.* 2003;15:347-54.
27. De Young L, Yu D, Bateman RM, Brock GB. Oxidative stress and antioxidant therapy: their impact in diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl.* 2004;25:830-6.
28. Hirata H, Kawamoto K, Kikuno N, Kawakami T, Kawakami K, Saini S, et al. Restoring erectile function by antioxidant therapy in diabetic rats. *J Urol.* 2009;182:2518-25.
29. Kovanecz I, Ferrini MG, Vernet D, Nolazco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Ageing-related corpora veno-occlusive dysfunction in the rat is ameliorated by pioglitazone. *BJU Int.* 2007;100:867-74.
30. Vicari E, La Vignera S, Condorelli R, and Calogero AE. Endothelial antioxidant administration ameliorates the erectile response to PDE5 regardless of the extension of the atherosclerotic process. *J Sex Med.* 2010;7:1247-53.
31. Kawakami T, Urakami S, Hirata H, Tanaka Y, Nakajima K, Enokida H, Shiina H, Ogishima T, Tokizane T, Kawamoto K, Miura K, Ishii N, Dahiya R. Superoxide dismutase analog (Tempol: 4-hydroxy-2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidine 1-oxyl) treatment restores erectile function in diabetes-induced impotence. *Int J Impot Res.* 2009;21:348-55.
32. Barassi A, Colpi GM, Piediferro G, Dogliotti G, D'Eril GV, Corsi MM. Oxidative stress and antioxidant status in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6:2820-5.
33. Dubbelman YD, Dohle GR, Schroder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol.* 2006;50:711-8.
34. Brisson TE, Broderick GA, Thiel DD, Heckman MG, Pinkstaff DM. Vardenafil rescue rates of sildenafil nonresponders: objective assessment of 327 patients with erectile dysfunction. *Urology.* 2006;68:397-401.
35. Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Koverech A. Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2005;66:1080-5.
36. Hayashi N, Minor TX, Carrion R, Price R, Nunes L, Lue TF. The effect of FK1706 on erectile function following bilateral cavernous nerve crush injury in a rat model. *J Urol.* 2006;176:824-9.
37. Burnett AL, Kramer MF, Dalrymple S, Isaacs JT. Nonimmunosuppressant immunophilin ligand GPI-1046 does not promote in vitro growth of prostate cancer cells. *Urology.* 2005;65:1003-37.
38. Kendirci M, Zsengeller Z, Bivalacqua TJ, Gur S, Usta MF, Chen M, Szabo C, Hellstrom WJ. Poly (Adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition preserves erectile function in rats after cavernous nerve injury. *J Urol.* 2005;174:2054-59.
39. Hosogai N, Hamada K, Tomita M, Nagashima A, Takahashi T. FR226807: a potent and selective phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Eur J Pharmacol.* 2001; 428:295-302.
40. Salem EA, Kendirci M, Hellstrom WJ. Udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7:661-9.
41. He ZJ, Zhang K, Jin J, Li NC, Na YQ, Bai WJ, et al. Aildenafil citrate: a new potent and highly selective phosphodiesterase type 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2006;12:1080-3.
42. Bella AJ, Hayashi N, Carrion RE, Price R, Lue TF. FK1706 enhances the recovery of erectile function following bilateral cavernous nerve crush injury in the rat. *J Sex Med.* 2007;4:341-6.
43. Akbal C, Tinay İ, Türkeri L, Şimşek F. Radikal prostatektomi sonrası görülen erektil işlev bozukluğundan korunma yöntemleri ve erken rehabilitasyonun erektil işlev bozukluğuna etkisi. *Türk Üroloji Dergisi.* 2006;32:442-53.
44. Padma-Nathan H. PDE-5 Inhibitor Therapy for Erectile Dysfunction Secondary to Nerve Sparing Radical Retropubic Prostatectomy. *Rev Urol.* 2005;7:33-8.
45. Yu G, Mason H, Wu X, Wang J, Chong S, Beyer B, et al. Substituted pyrazolopyridopyridazines as orally bioavailable potent and selective PDE5 inhibitors: potential agents for treatment of erectile dysfunction. *J Med Chem.* 2003;46:457-60.
46. Phatarpekar PV, Wen J, Xia Y. Role of Adenosine Signaling in Penile Erection and Erectile Disorders. *J Sex Med.* 2009;3.
47. Marks AR. Cellular functions of immunophilins. *Physiol Rev.* 1996;76:631-49.
48. Rulten SL, Kinloch RA, Tateossian H, Robinson C, Gettins L, Kay JE. The human FK506-binding proteins: characterization of human FKBP19. *Mamm Genome.* 2006;17:322-31.
49. Galat A. A note on clustering the functionally-related paralogues and orthologues of proteins: a case of the FK506-binding proteins (FKBPs). *Comput Biol Chem.* 2004;28:129-40.
50. Avramut M, Achim CL. Immunophilins and their ligands: insights into survival and growth of human neurons. *Physiol Behav.* 2002;77:463-8.
51. Sezen SF, Lagoda G, Burnett AL. Role of immunophilins in recovery of erectile function after cavernous nerve injury. *J Sex Med.* 2009;6:340-6.
52. Donatucci CF, Greenfield JM. Recovery of sexual function after prostate cancer treatment. *Curr Opin Urol.* 2006;16:444-8.
53. Filippi S, Crescioli C, Vannelli GB, Fazzini A, Natali A. Effects of NCX 4050, a new NO donor, in rabbit and human corpus cavernosum. *Int J Androl.* 2003;26:101-8.
54. Kalsi JS, Kell PD, Celtek S, Ralph DJ. NCX-911, a novel nitric oxidoreleasing PDE5 inhibitor relaxes rabbit corpus cavernosum in the absence of endogenous nitric oxide. *Int J Impot Res.* 2004;16:195-200.
55. Bischoff E, Schramm M, Straub A, Feurer A, Stasch JP. BAY 41-2272: a stimulator of soluble guanylyl cyclase induces nitric oxide-dependent penile erection in vivo. *Urology.* 2003;61:464-7.

56. Angulo J, Wright HM, Cuevas P, González-Corrochano R, Fernández A, Cuevas B, et al. Nebivolol Dilates Human Penile Arteries and Reverses Erectile Dysfunction in Diabetic Rats through Enhancement of Nitric Oxide Signaling. *J Sex Med.* 2010;25.
57. di Villa Bianca R, Sorrentino R, Imbimbo C, Palmieri A, Fusco F. Sphingosine 1-phosphate induces endothelial nitric-oxide synthase activation through phosphorylation in human corpus cavernosum. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316:703-8.
58. Melman A, Christ GJ. Integrative erectile biology. The effects of age and disease on gap junctions and ion channels and their potential value to the treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001;28:217-31.
59. Christ GJ, Moreno AP, Melman A, Spray DC. Gap junction-mediated intercellular diffusion of Ca²⁺ in cultured human corporal smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1992;263:373-83.
60. Brink PR, Valiunas V, Wang HZ, Zhao W, Davies K. Experimental diabetes alters connexin43 derived gap junction permeability in short-term cultures of rat corporeal vascular smooth muscle cells. *J Urol.* 2006;175:381-6.
61. Davies KP, Tar M, Rougeot C, Melman A. Sialorphan (the mature peptide product of Vcsa1) relaxes corporal smooth muscle tissue and increases erectile function in the ageing rat. *BJU Int.* 2007;99:2431-5.
62. Liu T, Allaf ME, Lagoda G, Burnett AL. Erythropoietin receptor expression in the human urogenital tract: immunolocalization in the prostate, neurovascular bundle and penis. *BJU Int.* 2007;100:1103-6.
63. Burnett AL, Allaf ME, Bivalacqua TJ. Erythropoietin promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a retrospective analysis. *J Sex Med.* 2008;5:2392-8.
64. Angeloni NL, Bond CW, Monsivais D, Tang Y, Podlasek CA. The role of hedgehog-interacting protein in maintaining cavernous nerve integrity and adult penile morphology. *J Sex Med.* 2009;6:2480-93.
65. Podlasek CA, Meroz CL, Korolis H, Tang Y, McKenna KE, McVary KT. Sonic hedgehog, the penis and erectile dysfunction: a review of sonic hedgehog signaling in the penis. *Curr Pharm Des.* 2005;11:4011-27.
66. Becher EF, Toblli JE, Castronuovo C, Nolazco C, Rosenfeld C, Grosman H, Vazquez E, Mazza ON. Expression of caveolin-1 in penile cavernosal tissue in a denervated animal model after treatment with sildenafil citrate. *J Sex Med.* 2009;6:1587-93.
67. Luo Y, Jiang R. Expressions of Cav1.3 and RyR1 in the corpus cavernosum of the penis in aged rats. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2009;15:985-9.
68. Mao JB, Xu CX, Jiang R. Expressions of phospho-Erk1/2 and phospho-Akt1 in the corpus cavernosum of spontaneous hypertensive rats. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2010;16:24-8.
69. Kun A, Matchkov VV, Stankevicius E, Nardi A, Hughes AD, Kirkeby HJ, Demnitz J, Simonsen U. NS11021, a novel opener of large-conductance Ca(2+)-activated K(+) channels, enhances erectile responses in rats. *Br J Pharmacol.* 2009;158:1465-76.
70. Zhu JH, Jia RP, Xu LW, Wu JP, Wang ZZ, Wang SK, et al. Reduced expression of SK3 and IK1 channel proteins in the cavernous tissue of diabetic rats. *Asian J Androl.* 2010;5.
71. Chu LL, Adaikan PG. Role of chloride channels in the regulation of corpus cavernosum tone: a potential therapeutic target for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008;5:813-21.
72. Andersen ML, Guindalini C, Santos-Silva R, Bittencourt LR, Tufik S. Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphism and Erectile Dysfunction Complaints in the Brazilian Population. *J Sex Med.* 2010;1.
73. Jin LM. Angiotensin II signaling and its implication in erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;63:302-10.
74. Abdel Aziz MT, El Asmer MF, Mostafa T, Atta H, Mahfouz S, Fouad H, et al. Effects of losartan, HO-1 inducers or HO-1 inhibitors on erectile signaling in diabetic rats. *J Sex Med.* 2009;6:3254-64.
75. Jin YC, Gam SC, Jung JH, Hyun JS, Chang KC, Hyun JS. Expression and activity of heme oxygenase-1 in artificially induced low-flow priapism in rat penile tissues. *J Sex Med.* 2008;5:1876-82.
76. Muguruma H, Kawanishi Y, Sugiyama H, Kagawa J, Tanimoto S, Yamanaka M, Kojima K et al. Effect of aldosterone on isolated human penile corpus cavernosum tissue. *BJU Int.* 2008;102:500-3.
77. Savas M, Yeni E, Celik H, Ciftci H, Utangac M, Oncel H, et al. The association of serum prolidase activity and erectile dysfunction. *J Androl.* 2010;31:146-54.
78. Safarinejad MR, Safarinejad S. Plasma Chitotriosidase Activity and Arteriogenic Erectile Dysfunction: Association with the Presence, Severity, and Duration. *J Sex Med.* 2010.
79. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Gianesello L, Calcagno A, Pilon C, et al. Evidence for Osteocalcin Production by Adipose Tissue and Its Role in Human Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;1.
80. Erdemir F, Parlaktaş BS. Erektile disfonksiyonun medikal tedavisindeki yenilikler. *Androloji Bülteni.* 2006;28:12-7.
81. Giovannoni MP, Vergelli C, Biancalani C, Cesari N, Graziano A. Novel pyrazolopyrimidopyridazinones with potent and selective phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitory activity as potential agents for treatment of erectile dysfunction. *J Med Chem.* 2006;49:5363-71.
82. Brioni JD, Moreland RB, Cowart M, Hsieh GC, Stewart AO, Hedlund P. Activation of dopamine D4 receptors by ABT-724 induces penile erection in rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:6758-63.
83. Enguehard-Gueiffier C, Gueiffier A. Recent progress in medicinal chemistry of D4 agonists. *Curr Med Chem.* 2006;13:2981-93.
84. Enguehard-Gueiffier C, Hubner H, El Hakmaoui A, Allouchi H, Gmeiner P. 2-[(4-phenylpiperazin-1-yl) methyl]imidazo(diaz)ines as selective D4 ligands. Induction of penile erection by 2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-ylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (PIP3EA), a potent and selective D4 partial agonist. *J Med Chem.* 2006;49:3938-47.
85. Patel MV, Kolasa T, Mortell K, Matulenko MA, Hakeem AA, Rohde JJ, Nelson L, Cowart MD, Nakane M, Miller LN, Uchic ME. Discovery of 3-methyl-N-(1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4'-bipyridine]-1'-ylmethyl)benzamide (ABT-670), an orally bioavailable dopamine D4 agonist for the treatment of erectile dysfunction. *J Med Chem.* 2006;49:7450-65.
86. Cowart M, Latshaw SP, Bhatia P, Daanen JF, Rohde J, Nelson SL. Discovery of 2-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-ylmethyl)-1H-benzimidazole (ABT-724), a dopaminergic agent with a novel mode of action for the potential treatment of erectile dysfunction. *J Med Chem.* 2004;47:3853-64.
87. Padma-Nathan H, Yeager JL. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology.* 2006;68:386-91.
88. Dai Y, Sun Z, Chitale K, Webb RC, Mills TM. Effect of topical application of a Rho-kinase inhibitor on the erectile response in rats. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2004;10:589-92.
89. Morales A. Developmental status of topical therapies for erectile and ejaculatory dysfunction. *Int J Impot.* 2000;12:80-5.

90. Aşçı R. intrakavernozal farmakoterapi. Eretil Disfonksiyon için risk faktörleri. Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul. 2004;278-89.
91. Goldstein I, Payton TR, Schechter PJ. A double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of topical gel formulation of 1% alprostadil (Topiglan) for the in-office treatment of erectile dysfunction. *Urology*. 2001;57:301-5.
92. Schanz S, Hauck EW, Schmelz HU, Weidner W, Fierbeck G. Topical treatment of erectile dysfunction with prostaglandin E ethyl ester. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;12:1055-9.
93. Kütthe A, Reinecke M, Uckert S, Becker A, David I, Heitland A, et al. Expression of guanylyl cyclase B in the human corpus cavernosum penis and the possible involvement of its ligand C-type natriuretic polypeptide in the induction of penile erection. *J Urol*. 2003;169:1918-22.
94. Tulis DA. Novel therapies for cyclic GMP control of vascular smooth muscle growth. *Am J Ther*. 2008;15:551-64.
95. Sousa CM, Havt A, Santos CF, Arnaud-Batista FJ, Cunha KM, Cerqueira JB, et al. The Relaxation Induced by Uroguanylin and the Expression of Natriuretic Peptide Receptors in Human Corpora Caverosa. *J Sex Med*. 2010;19.
96. Kun A, Kiraly I, Pataricza J, Marton Z, Krassoi I, Varro A, Simonsen U, Papp JG, Pajor L. C-type natriuretic peptide hyperpolarizes and relaxes human penile resistance arteries. *J Sex Med*. 2008;5:1114-25.
97. Davies KP. The role of opiorphins (endogenous neutral endopeptidase inhibitors) in urogenital smooth muscle biology. *J Sex Med*. 2009;3:286-91.
98. Zhang XH, Aydin M, Kuppam D, Melman A, Disanto ME. In vitro and in vivo relaxation of corpus cavernosum smooth muscle by the selective myosin II inhibitor, blebbistatin. *J Sex Med*. 2009;6:2661-71.
99. Gur S, Sikka SC, Knight GE, Burnstock G, Hellstrom WJ. Purinergic contraction of the rat vas deferens in L-NAME-induced hypertension: effect of sildenafil. *Asian J Androl*. 2010;12:415-21.
100. Shabbir M, Burnstock G. Purinergic receptor-mediated effects of adenosine 5'-triphosphate in urological malignant diseases. *Int J Urol*. 2009;16:143-50.
101. Lau DH, Metcalfe MJ, Mumtaz FH, Mikhailidis DP, Thompson CS. Purinergic modulation of human corpus cavernosum relaxation. *Int J Androl*. 2009;32:149-55.
102. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Cirino G, Mitidieri E, Coletta C, Grassia G, Roviezzo F, Grieco P, Novellino E, Imbimbo C, Mirone V, Sorrentino R. Urotensin II: a novel target in human corpus cavernosum. *J Sex Med*. 2010;7:1778-86.
103. Liu D, Chen J, Wang J, Zhang Z, Ma X, Jia J, Wang Y. Increased expression of urotensin II and GPR14 in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Int J Mol Med*. 2010;25:845-51.
104. Kim TH, Jeon SH, Hahn EJ, Paek KY, Park JK, Youn NY, Lee HL. Effects of tissue-cultured mountain ginseng (*Panax ginseng* CA Meyer) extract on male patients with erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2009;11:356-61.
105. Reepmeyer JC, d'Avignon DA. Structure elucidation of thioketone analogues of sildenafil detected as adulterants in herbal aphrodisiacs. *J Pharm Biomed Anal*. 2009;49:145-50.
106. Zanolli P, Benelli A, Zavatti M, Rivasi M, Baraldi C, Baraldi M. Improved sexual behavior in male rats treated with a Chinese herbal extract: hormonal and neuronal implications. *Asian J Androl*. 2008;10:937-45.
107. Jang DJ, Lee MS, Shin BC, Lee YC, Ernst E. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:444-50.
108. Aung HH, Dey L, Rand V, Yuan CS. Alternative therapies for male and female sexual dysfunction. *Am J Chin Med*. 2004;32:161-73.
109. Guirguis WR. Oral treatment of erectile dysfunction: from herbal remedies to designer drugs. *J Sex Marital Ther*. 1998;24:69-73.