

PREMATÜR EJAKÜLASYON

KILAVUZU

EDİTÖRLER

Önder Çınar
Tahsin Turunç



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



Bu kılavuz Menarini Türkiye'nin Koşulsuz Eğitim Desteği ile basılmıştır.

GEÇ OLSUN, GÜÇ OLMASIN!



PREMATÜR EJAKÜLASYON KILAVUZU

ISBN: 978-625-99322-7-9

Basım Tarihi: Galenos Yayınevi, İstanbul, Aralık 2023

Editörler

Doç. Dr. Önder Çınar

Prof. Dr. Tahsin Turunç

Yazarlar

Uzm. Dr. Uğur Akgün, Bursa Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Gökhan Çeker, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Müslim Doğan Değer, Tekirdağ Şehir Hastanesi

Doç. Dr. Murat Demir, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Yayına Hazırlık

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 (530) 177 30 97

info@galenos.com.tr - www.galenos.com.tr **Yayıncı Sertifika No:** 14521

Baskı

Basım Yeri: Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti. Yeşilce Mah. Aytekin Sok.

Oto Sanayi Sitesi No: 21 Kat: 2 Seyrantepe Sanayi, Kağıthane, İstanbul, Turkey

Tel.: +90 (212) 80 00 09 **Sertifika No:** 48150

Giriş

Prematür ejakülasyon (PE) ile ilgili olarak ilk yayın 1887 yılında Gross tarafından yayınlanmıştır (1). Ancak, üzerinden geçen 100 yılı aşkın süreye rağmen PE'nin tanımı, patofizyolojisi ve tedavisi hakkında kesin bir ortak görüşe varılamamıştır. Son yıllarda PE ile ilgili çalışmalar oldukça hızlanmıştır. PE tanımı, sınıflaması, epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili tartışmalar halen devam etmekte olup, bu makale güncel ve kanıta dayalı veriler doğrultusunda tüm bu konuları anlatmayı amaçlamaktadır.

Tanım

PE tanımını yapmanın bazı zorlukları mevcuttur. Bunun en önemli nedenlerinden biri tatminkar bir boşalma süresinin kişi ve partnerine göre değişmesidir. Bir hastanın oldukça kısa diye tariflediği boşalma süresi başka bir birey için oldukça tatminkar olabilir. Ayrıca yine hasta için normal olarak kabul edilen boşalma süresi kişinin partneri için tatminkar olmayabilir. Bu sebeplerden dolayı kesin bir tanım ortaya koymak oldukça zordur (2). Geçmişte birçok farklı kuruluş PE ile ilgili farklı tanımlamalarda bulunmuştur (Tablo 1) (3-10). Ancak bu tanımların tamamının kanıta dayalı olduğunu söylemek mümkün değildir. PE'nin klinik önemi, kişi ve partnerinin cinsel ilişki uyumundan ve tatmininden kaynaklanmaktadır. Bazı erkeklerin oldukça kısa sürede ejakülasyon yaşaması kişi ve partnerinde sorun teşkil etmezken, bazı erkeklerde ejakülasyon süresi oldukça uzun olmasına rağmen kişi veya partneri için problem olabilmektedir.

Tatminkar bir ejakülasyon süresi her ne kadar kişi ve partnerine göre değişse de standart değerler oluşturmak, hastalığı tanımlamak, yeni araştırmalar üretmek ve tedavi sunmak için önemlidir. Bu amaçla Waldinger ve ark. (9) ejakülasyon süresinin nesnel klinik ölçümünün önemini ortaya koymuşlardır ve intravajinal ejakülatuar gecikme zamanını (IELT) tanımlamışlardır. IELT vajinal penetrasyondan ejakülasyona kadar geçen sürenin kronometre ile ölçülmesi esasına dayanır. Yapılan çalışmada cinsel ilişki esnasında çiftler için kronometre kullanımının cinsel ilişki için engel (anksiyete, stres, dikkat dağınıklığı vs.) teşkil etmediği gösterilmiştir (10).

Tablo 1. Prematür ejakülasyon (PE) için yapılmış olan tanımlamalar

1970	Masters ve Johnson	Vajinal penetrasyonların en az yarısında tatminkar ejakülasyon süresine kadar ejakülasyonu geciktiremeyen erkekteki ejakülasyon süresini prematür ejakülasyon olarak kabul eder.
1980	DSM III	Cinsel aktivite sırasında ejakülasyon ve orgazm kontrolünün tekrarlayan ve süregelen şekilde olmaması nedeniyle, hastanın isteğinden önce ejakülasyonun gerçekleşmesi

Tablo 1. Devamı

1994	Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması, 10. baskı (ICD-10)	Genel cinsel işlev bozukluğu kriterlerini karşılayan bireyler için, her iki partnerin de cinsel ilişkiden zevk alması için ejakülasyonu yeterince kontrol edememe, cinsel ilişkinin başlamasından önce veya hemen sonra (bir süre sınırı gerekiyorsa, 15 saniye içinde) veya ilişkiyi mümkün kılmak için yeterli ereksiyon olmadığında ejakülasyon meydana gelmesi. Sorun, cinsel aktiviteden uzun süre uzak kalmanın sonucu değildir.
2000	DSM-IV-TR	Vajinal penetrasyondan önce, penetrasyon sırasında ya da kısa bir süre sonra ve kişi istemeden önce minimum cinsel uyarılma ile sürekli ya da yineleyici ejakülasyon olması. Durum ayrıca belirgin bir sıkıntıya veya kişilerarası zorluğa neden olmalıdır.
2001	Avrupa Üroloji Derneği. Ejakülasyon Bozuklukları Rehberi	Vajinal penetrasyondan önce “yeterli” süre boyunca boşalmayı kontrol edememe. İntravajinal ejakülasyon meydana geldiğinde doğurganlığın herhangi bir şekilde bozulması söz konusu değildir.
2003	Metz ve McCarthy	Erkeğin gönüllü, bilinçli kontrolü veya çoğu ilişkide ne zaman ejakülasyon olacağını seçme yeteneği yoktur.
2004	Uluslararası Ürolojik Hastalıklar Konsültasyonu	Penetrasyondan önce, sırasında veya kısa bir süre sonra ve kişi dilemeden önce minimum uyarı ile sürekli veya yineleyici boşalma, hastanın üzerinde çok az istemli kontrolünün olduğu veya hiç olmadığı, bu da hastayı ve/veya partnerini rahatsız veya sıkıntıya sokar.
2004	PE'nin Farmakolojik Yönetimine İlişkin Amerikan Üroloji Derneği Kılavuzu	İstenilenden daha erken, penetrasyondan önce veya hemen sonra meydana gelen, partnerlerden birini veya her ikisini de rahatsız eden ejakülasyon.
2005	Waldinger ve ark.	IELT'si 1 dakikadan az olan erkeklerin “kesin” PE'si varken, IELT'leri 1 ile 1,5 dakika arasında olan erkeklerin “olası” PE'si vardır. Ek olarak, ilişkili psikolojik problemler açısından PE'nin ciddiyetinin ek bir derecelendirmesi tanımlanmalıdır.
2008	Uluslararası Cinsel Tıp Derneği	Her zaman veya neredeyse her zaman vajinal penetrasyondan önce veya 1 dakika içinde meydana gelen ejakülasyon ve vajinal penetrasyonların tamamında veya neredeyse tamamında boşalmayı geciktirememesi ve sıkıntı, hayal kırıklığı gibi olumsuz kişisel sonuçlarla karakterize erkek cinsel işlev bozukluğu.
DSM: Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, IELT: Vajina içi boşalma gecikme süresi		

Tablo 1’de görüldüğü gibi daha önceleri çok sayıda tanımlama yapılmışsa da hepsinin eksiklikleri bulunmaktadır. Bu tanımlamaların noksanlıklarının üstesinden gelmek için Uluslararası Cinsel Tıp Derneği’nin (ISSM) PE konusunda uluslararası uzmanlardan oluşan Ad Hoc Komitesi PE tanımı için aşağıdaki 3 özelliğin olması hususunda ortak bir karara varmışlardır (7);

Vajinal penetrasyondan ejakülasyona kadar geçen sürenin kısa olması (yaşam boyu için <1 dk, edinilmiş PE için <3 dk).

Kişinin ejakülasyonu geciktirememesi,

PE’nin çiftlerin ilişkilerinde stres veya çatışmaya neden olması.

Ancak bu tanımlar da sorunun tümünü açıklamaya yetmemektedir. Çünkü bu tanım vajinal ilişki dışındaki (anal, oral vs.) ve farklı cinsel yönelimleri olan çiftler arasındaki ilişkideki PE’yi karşılamamaktadır. Ayrıca ISSM bu tanımda; bir dakikadan uzun sürede ejakülasyon gerçekleşmesine rağmen PE mevcudiyetini düşünen hastalar, sürekli değil de bazen PE şikayeti olanlar, hayatının belli dönemlerinde PE yaşayanlar veya PE yaşamamasına rağmen partnerler arasında ilişki süresinin strese neden olduğu ilişki durumları için bir tanım üretmedi.

ISSM’nin PE kılavuz komitesi 2014 yılında PE için yeni bir tanımlamada bulmuştur. Bu tanıma göre PE, her zaman ya da neredeyse her zaman, vajinal penetrasyon başlamadan önce veya vajinal penetrasyon başladıktan sonra bir dakika içerisinde meydana gelen ejakülasyon olarak ifade edilmektedir. PE, ilk cinsel deneyimden itibaren (yaşam boyu PE) ya da ejakülasyonu erteleme süresinde anlamlı olarak (çoğunlukla 3 dakika veya daha kısa sürede) azalma (kazanılmış PE) şeklinde olabilir. Bu durum ejakülasyonu vajinal penetrasyonun tamamında veya neredeyse tamamında erteleme yetersizliği ile beraber olup kişide sıkıntı, üzülmeye ve hayal kırıklığına bağlı olarak cinsel yakınlıktan çekinmeye yol açan olumsuz sonuçlar doğurmaktadır (11,12).

Amerikan Psikiyatri Derneği’nin, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’nda (DSM-5) PE tanımlaması sıkça kullanılmaktadır. Bu tanıma göre PE, sürekli veya yineleyici bir şekilde olan, çok az bir cinsel uyarılma ile ve kişinin istemesinden önce gelişen, vajinaya girmeden, girer girmez ya da girdikten hemen sonra ejakülasyon olması durumudur. Kişide ve partnerinde belirgin bir strese yol açar ya da çiftler arası ilişkide sorun oluşturur. Temelde yatan herhangi bir zihinsel bozukluk, ilişkide yaşanan sorunlar, baskı veya madde/ilâç kullanımı veya tıbbi bir rahatsızlık gibi faktörler bu durumla ilgili değildir. Ayrıca, DSM-5, ISSM’nin ömür boyu PE tanımını kabul etmiş ve bu bozukluğun karşılaşmaların %75-100’ünde görülmesi ve en az 6 ay boyunca sürmesi gerekliliği kriterlerini eklemiştir (13).

Sınıflandırma

PE sınıflandırması zaman içinde değişikliklere uğramıştır. İlk başta, PE iki temel alt kategoriye ayrılmıştır ancak daha sonra PE, “sendromal” bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Şu anki DSM-5’e göre kabul edilen PE sınıflandırması, dört farklı PE sendromunu içermektedir (Tablo 2) (14).

1. Yaşamboyu PE

İlk cinsel birleşmeden sonra PE, hemen her ilişkide ve her partnerle son derece kısa bir süre içinde meydana gelen bir durumdur. Bu süre, çoğu erkekte (%80-90) 30-60 saniye arasında sürerken, diğer erkeklerin büyük bir kısmında (%10) bu süre 1-2 dakika civarındadır (6). Ayrıca ejakülasyon, ön sevişme sırasında penetrasyon olmadan (anteportal ejakülasyon) veya penis vajinaya girmeden hemen önce (intraportal ejakülasyon) gerçekleşebilir. Anteportal ejakülasyon PE’nin en şiddetli biçimi olarak kabul edilir.

2. Edinilmiş PE

Yaşamının bir döneminde normal ejakülasyon deneyimi yaşayan bireylerin daha sonra PE sorunu yaşamaması, yaşamın ilerleyen dönemlerinde normalden daha erken ejakülasyon ortaya çıkması durumunu ifade eder. Genellikle, bu durumun temelinde organik veya psikolojik sebepler yatmaktadır. Bu sebepler arasında erektil disfonksiyon (2), prostatit (15), hipertiroidizm (16), psikiyatrik veya ilişki sorunları, cinsel performans kaygısı (17) veya farklı ilaçların kesilmesi/detoksifikasyonu gibi faktörler bulunabilir (18-20).

3. Doğal Değişken PE

Bu durum, cinsel performansın doğal çeşitliliği olarak kabul edilir ve psikopatolojik bir işaret olarak yorumlanmamalıdır. Bu kişilerin ejakülasyon süreleri değişkenlik gösterir ve bazı durumlarla (anlık stres, kaygı, yorgunluk, hastalık gibi durumlar) ilişkilendirilebilir.

4. PE Benzeri Boşalma Bozukluğu (Subjektif PE)

Ejakülasyon süreleri normal aralıkta (2-6 dakika) veya bazen uzun bir süre (5-25 dakika) olsa da, PE şikayetini temsil eder. Bu durumda organik veya nörobiyolojik bir bozukluk bulunmamakta, ejakülasyon süresinin yanlış algılanmasıyla ilişkilendirilir. Ayrıca, partnerin geç orgazm olmasından kaynaklanan bir durumda, ejakülasyon gecikme süresinin kısa algılanması da mümkündür.

Tablo 2. Prematür ejakülasyon (PE) şikayeti olan erkeklerin sınıflandırılmasında kullanılan dört PE sendromunun semptomlarının özeti

	Ömür boyu PE	Edinilmiş PE	Doğal değişken PE	Erken boşalma benzeri işlev bozukluğu
İntravajinal boşalma gecikme süresi	Olguların çoğunda (%80) 30-60 saniye içinde veya 1 ile 2 dakika arasında (%20)	IELT kısadır (2 dakikadan az)	Boşalma süresi kısa veya normal olabilir	IELT normal aralıkta veya daha uzun süreli olabilir
Semptomlar	İlk cinsel ilişkiden itibaren	Erken boşalma, ilk boşalmadan itibaren değil, sonradan ortaya çıkar	Erken boşalma tutarsızdır ve düzensiz olarak gerçekleşir	Tutarlı veya tutarsız hızlı boşalmanın öznel algısı
	Hemen hemen her partnerle	Kişinin daha önce normal boşalma deneyimleri vardı	Boşalmayı geciktirme yeteneği azalmış veya eksik olabilir	Boşalmayı geciktirme yeteneği azalmış veya eksik olabilir
	Boşalma neredeyse her ilişkide çok erken oluyor	Başlangıç ya ani ya da kademeli	Boşalma kontrolünün azaldığı izlenimi	Hayali erken boşalma veya boşalma kontrolünün olmaması
Etiyoloji	Kişide ömür boyu vardır (nörobiyolojik/genetik neden)	Disfonksiyon, ürolojik/tiroid disfonksiyonlarının veya psikolojik/ilişki problemlerinin sonucu olabilir	Psikolojik Psikoterapi birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir	Bu meşguliyet, başka bir ruhsal bozukluk tarafından daha iyi açıklanamaz.

Epidemioloji

PE'nin epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda, özellikle son on yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Daha önce birçok epidemiyolojik çalışma yapılmış olsa da, PE'nin kanıta dayalı tanımının yakın zamanda yapılması ve önceki çalışmaların objektif kriterlere dayanmaması nedeniyle güvenilir sonuçlar elde edilememiştir (21). PE tanımı

oluşturulana kadar geçen süre zarfında literatürde PE yaygınlığı %3 ile %77 arasında değişen sonuçlarla sunulmuştur (22,23). Bu geniş yelpazedeki sonuçlar, bu çalışmaların güvenilir olmadığını göstermektedir. Standart bir tanı ve operasyonel kriterlerin eksikliği, çalışmalara katılan gönüllülerin ve veri toplama yöntemlerinin, bildirilen prevalans oranlarının çeşitliliğine katkıda bulunmuştur. PE hastalığının belirli kriterleri hakkındaki tartışmalar, yalnızca gerçek yaygınlık oranlarının belirlenmesini değil, aynı zamanda hastalığın tedavisine dair kanıta dayalı araştırmaların yürütülmesini de engellemiştir. Uluslararası Cinsel Sağlık Derneği ve Amerikan Psikiyatri Derneği (APA), oluşturdukları tanılarda özel kriterler belirlemişlerdir. Bu kriterler, temel olarak boşalma süresi, istenilen süreden erken boşalma ve stres veya anksiyeteye neden olma koşullarını içermektedir. Son on yılda yapılan çalışmaların çoğu, bu üç kriteri temel alarak yürütülmüştür. Bu kriterler göz önüne alındığında, hastalığın yaygınlığının önceki çalışmalardan daha düşük olduğu görülmüştür (12,13). Farklı ülkelerde yürütülen iki ayrı çalışmada PE yaygınlığı benzer oranlarda saptanmıştır (Tablo 3). Genel olarak PE prevalansı %19 ila %30 arasında değişmektedir (21-26).

Tablo 3. Alt sınıflandırmaya göre PE şikayetinin yaygınlığı

PE sınıflandırması	Türkiye popülasyonunda yaygınlık (%)	Çin popülasyonunda yaygınlık (%)
Ömür boyu PE	2,3	3,18
Edinilmiş PE	3,9	4,48
Değişken PE	8,5	11,38
Subjektif PE	5,1	6,40
Toplam yaygınlık	19,8	25,80

PE: Prematür ejakülasyon

PE'nin yeni tanı kriterleri ve sınıflandırılması, hastalığın farklı görünüşleri, nedenleri ve gelişim mekanizmalarını anlamaya yönelik devam eden araştırmalara izin verecektir (27). Yaşam boyu ve sonradan edinilmiş PE'nin fizyopatolojisi farklı olabilir, ancak ejakülasyon kontrolünün eksikliği ve olumsuz kişisel sonuçların mevcudiyeti gibi ortak özelliklerin varlığı, hem yaşam boyu hem de sonradan edinilmiş PE için birleştirici bir tanı yapma olasılığını desteklemektedir (12). PE'nin mutlak patofizyolojisi ve gerçek yaygınlığı hala belirsizliğini korurken, hastalığın gerçek prevalansının ortaya konulması doğru analiz ve tedavi fırsatlarının geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Patofizyoloji

PE'nin kökenleri genellikle psikolojik ve biyolojik faktörler olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılır (Tablo 4) (28). Psikolojik faktörler arasında cinsel inançlar, endişe, stres,

cinsel aktivitenin sıklığı ve cinsel ilişki teknikleri gibi etkenler bulunmaktadır. Biyolojik nedenler arasında ise penil aşırı hassasiyet, aşırı uyarılabilir boşalma refleksi, endokrin faktörler, genetik yatkınlık ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptör işlev bozukluğu yer almaktadır. Ayrıca, kronik prostatit de ürolojik kökenli nedenlerden biri olarak PE ile ilişkilendirilmiştir (28).

Tablo 4. Prematür ejakülasyon etiyojisi

Psikolojik faktörler	Biyojenik faktörler
<ul style="list-style-type: none"> - Anksiyete - Seks Tekniği: Boşalma kontrolünde etkili tekniklerin farkında olmama - Erken cinsel deneyim: Telaş, sinirsel deneyim - Cinsel aktivite sıklığı: Daha az sıklıkta cinsel davranış - Psikanalitik kuramlar: Köklü nefret, kişilik bozuklukları 	<ul style="list-style-type: none"> - Genetik faktörler: 5-HTTLPR geninin polimorfizmleri 5-hidroksitriptamin reseptör disfonksiyonu: 5-HT2C reseptörü aşırı duyarlılığı ve/veya 5-HT1A reseptörü aşırı duyarlılığı - Penil duyarlılık: Artmış - Endokrin nedenler: Diyabet, hipertiroidizm, düşük B12 vitamini seviyeleri - Ürolojik durumlar: Prostatit - Nörojenik hastalıklar: MS, periferik nöropatiler ve medüller genişleme süreçleri - İlaça bağlı: Amfetamin, kokain ve dopaminerjik ilaçlar - Kronik böbrek yetmezliği - Düşük seminal magnezyum seviyeleri - Artan serum leptin seviyeleri - Varikosel - Cinsel işlev bozukluğu: ED ve libido azalması
<p>PE: Erken boşalma, 5-HTTLPR: Serotonin-taşıyıcıya bağlı destekleyici bölge, 5-HT2C: 5-hidroksitriptamin 2C, 5-HT1A: 5-hidroksitriptamin 1A, MS: Multipl skleroz, ED: Erektile disfonksiyon</p>	

Anksiyete, hızlı boşalmayı hızlandıran başlıca etken olarak kabul edilir.

Anksiyete psikolojik olarak şu anlamlara gelebilir:

- Korkulu olma hali, cinsel ilişkiden korkma çekinme,
- Performans kaygısı, daha önce yaşadığı başarısız ilişkiler veya aşağılanmalar bu anksiyeteye neden olabilir (29).

Yapılan araştırmalar, PE sorunu yaşayan hastalarda kaygının belirgin bir şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu kaygının ejakülasyonun emisyon aşamasında etkin olan sempatik sinir sistemini aktive ederek boşalmayı hızlandırdığı belirtilmiştir. Performans kaygısının yalnız başına PE'ye neden olmadığı, ancak mevcut PE şiddetini artırdığı gösterilmiştir. Ancak performans kaygısı mevcut olduğunda, temel etiyojenik neden atlanabilir (30).

Seks Tekniği

Zilbergeld, boşalma kontrolünün, cinsel aktivite sırasında bilinçli veya bilinçsiz olarak öğrenilen geciktirme tekniklerinin bir sonucu olduğunu savunmaktadır. Boşalma kontrolü iyi olan erkekler, boşalmayı geciktirmek için cinsel aktivite sırasındaki davranışlarında değişiklikler yaptıklarını bildirmişlerdir. Bu değişiklikler, pelvik kasları rahatlatmayı, tempoyu yavaşlatmayı ve vajinal itişin derinliğini veya türünü değiştirmeyi içermektedir (31). Ancak, yazar bu değişikliklerin ölçülebilir verilerini sunmamış ve boşalma kontrolü zayıf olan erkeklerden oluşan bir kontrol grubu kullanmamıştır.

Erken Cinsel Deneyim

Masters ve ark. (8), erken şartlanmanın PE'nin önemli bir nedeni olduğunu iddia etmişlerdir. Örneğin, farklı yerlerde veya seks işçileriyle gerçekleştirilen ilk cinsel deneyimler gibi deneyimlerin, PE şartlanmasına yol açabileceğini belirtmişlerdir. Bu tür ilişkilere "hızlı seks" veya "aceleci seks" terimi de kullanılabilir. Hızlı seksin PE'ye neden olabileceği düşünülse de, bu konuda literatürde kesin ve kanıta dayalı güçlü veriler bulunmamaktadır. Master ve ark. (8) yaptıkları çalışmada hızlı seks terimini kişinin daha önce 2-3 kez hızlı seks yaptığı şeklinde tanımlamışlardır, ancak bu tanımlı herhangi bir kanıta dayalı veriye dayandırmamışlardır. Ayrıca, PE sorunu yaşamayan hastalardaki hızlı seks deneyimlerine dair sorgulama yapılmaması da bu çalışmanın eksikliklerindedir.

Cinsel Aktivite Sıklığı

Sık cinsel etkinlik, ejakülasyon öncesi duyuşal deneyimlerin artmasına, ejakülasyon süresinin uzamasına, kaygının azalmasına ve penil hassasiyetin azalmasına yol açabilir. Ancak cinsel etkinlik sıklığı ile PE arasındaki çalışmalar çelişkilı sonuçlar vermektedir (32).

Psikanalitik Teoriler

Kaplan, PE'nin kadınlara yönelik bilinçsiz ve kökten gelen bir nefretle bağlantılı olduğunu öne sürdü. Erkeklerin hızla boşalması, sembolik olarak kadını lekelediğini ve kadının cinsel zevkini ellerinden aldığı iddia etti. Ancak bu teori eşcinsel erkeklerde erken boşalmayı açıklamaz. Ayrıca, vajinal ilişkinin kadınlar için birincil cinsel zevk kaynağı olduğunu varsayar. Aynı yazar, cinsel işlev bozukluğu yaşayan çoğu erkeğin kişilik bozukluğuna sahip olmadığını ve bu nedenle önceki psikodinamik açıklamayı tersine çevirdiğini ileri sürdü (33).

Biyolojik Sebepler

Genetik

Yürütölen incelemeler, PE'nin genetik bir bileşeni olduğunu desteklemektedir. Hollandalı PE sorunu yaşayan erkekler üzerinde yapılan bir araştırma, bu bireylerin akrabalarında

yüksek bir PE sıklığının olduğunu göstermiştir. Ek olarak, ikiz erkekler üzerinde yapılan çalışmalar da bu tezi doğrulamaktadır (34).

Serotonin taşıyıcı destekleyici bölgeyi kodlayan kromozom 17'deki serotonin taşıyıcı destekleyici bölge geninin (5-HTTLPR) polimorfizmleri, PE'nin genetik temelini araştıran birçok çalışmada incelenmiştir. 5-HTTLPR geninin iki farklı varyant aleli bulunmaktadır: kısa (S) ve uzun (L) alel. Ozbek ve ark. (35) ile Luo ve ark. (36), 5-HTTLPR alel frekanslarının PE hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ve kısa alelin PE hastalarında daha sık olduğunu bulmuşlardır. Ancak, Janssen ve ark. (37), PE hastalarında uzun alel taşıyıcılarının daha kısa IELT (intravaginal ejakülasyon süresi) değerlerine sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, Safarinejad (38), PE ile birlikte 5-HTTLPR uzun aleli taşıyıcılarının, kısa aleli taşıyıcılarına göre seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile tedaviye daha iyi yanıt verme eğiliminde olduğunu bildirmiştir.

Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, altı olgu-kontrol çalışmasını inceleyerek 481 yaşam boyu PE hastası ve 466 sağlıklı kontrol kişiyi içeriyordu. Yazarlar, yaşam boyu PE riski ile 5-HTTLPR polimorfizmleri arasında önemli ilişkiler bulmuşlar ve uzun alelin bireyleri yaşam boyu PE riskine karşı koruyabileceği sonucuna varmışlardır (39).

5-Hidroksitriptamin Reseptör Disfonksiyonu (Nörobiyolojik Teori)

Nörobiyolojik teori, insanlarda yaşam boyu PE'nin kısmen merkezi serotonin nörotransmisyonunda azalma, 5-hidroksitriptamin 2C (5-HT2C) reseptörlerinin aşırı hassasiyeti ve/veya 5-hidroksitriptamin 1A (5-HT1A) reseptörlerinin aşırı hassasiyeti ile ilişkilendirilebileceğini öngörmüştür (40).

Düşük serotonin (5-HT) nörotransmisyonu ve/veya 5-HT2C reseptörlerinin düşük hassasiyeti olan erkeklerin, genetik olarak daha düşük bir ejakülasyon eşiğine sahip olabileceği ve minimal uyarı ile hızlı bir şekilde ejakülasyonun gerçekleştiği varsayılmıştır. SSRI'ların PE'yi inhibe etmedeki etkinliğinin, muhtemelen sinaptik 5-HT konsantrasyonlarının artışı yoluyla 5-HT taşıyıcısının blokajı ve 5-HT2C reseptörünün aktivasyonuna dayandığı ve bu nedenle 5-HT reseptörünün işlevini azalttığı önerilmiştir (41).

Penil Hipersensitivite

Periferik sinir sisteminin ejakülasyon üzerindeki etkileri iyi bir şekilde belirlenmişken, merkezi sinir sisteminin uyarı yoğunluğu ve boşalma refleksi üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, yaşam boyu PE hastalarında dorsal penil sinir ağlarının diğer erkeklerden daha yoğun olduğu rapor edilmiştir. Bu bilgiler ışığında, günümüzde bazı deneysel düzeyde tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (42,43).

Endokrin Sebepler

PE'li erkeklerde folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH) ve testosteron seviyelerinin diğer erkeklerle farklılık göstermediği bazı çalışmalar bulunmasına rağmen, başka çalışmalarda yüksek testosteronun PE ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (44,45).

Korona ve ark. (46), PE hastalarında düşük prolaktin seviyelerini rapor etti. Aynı zamanda mastürbasyon sırasında yüksek anksiyete ve suçluluk duyguları yaşayan hastalarda da düşük prolaktin seviyeleri gözlemlendi, bu durum serotonin ve reseptörlerini içeren nörolojik yolda bozulmaların olabileceğini düşündürmektedir. Canat ve ark. (47), PE hastaları ile kontrol grupları arasında toplam testosteron, serbest testosteron ve FSH serum seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır. Ancak, sonraki bir çalışma, PE hastalarında daha düşük LH ve prolaktin seviyelerini bildirmiştir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, PE hastalarında serum testosteron, gonadotropinler ve prolaktin düzeylerinin bozulmadığını göstermiştir (48).

Nedeni bilinmemekle birlikte, Diyabetes mellitus tanısı konulan hastalarda daha yüksek PE prevalansı gözlemlenmiştir (49).

Tiroid hormonlarının yükselmesi PE ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, hipertiroidizmin PE için yeni ve geri döndürülebilir bir etiyolojik risk faktörü olarak düşünülmesine neden olmaktadır. Hipertiroidizm ve PE arasındaki kesin patogeneze hala belirsiz olmasına rağmen, hipertiroidizm ile PE arasındaki ilişkinin artmış sempatik aktivite, değişmiş serotonin (serotonin) nörotransmisyonu veya değiştirilmiş bir parakrin sisteme (örneğin östrojen-androjen oranı) sekonder olabileceği öne sürülmüştür. Bu durum, epididimal kasların kontraktilesinde artışa yol açabilir (16,50,51).

Ürolojik Hastalıklar

Ürolojik hastalıklardan biri olan kronik prostatitin PE'ye neden olabileceği rapor edilmiştir. Fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, meydana gelen yoğun inflamasyonun sinirsel hipersensitiviteye yol açabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, siprofloksasin adlı ilacın kronik prostatitin neden olduğu PE'yi tedavi etmekte etkili olduğu bildirilmiştir (52-54).

Nörolojik Hastalıklar

Multipl skleroz ve periferik nöropatilerin nedeni bilinmese de PE'ye yol açabileceği bildirilmiştir. Ancak, bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

İlaca Bağlı

Amfetamin, kokain ve dopaminerjik ilaçların PE'ye yol açabileceği bildirilmiştir. Ancak, bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır, bu nedenle kanıta dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır (55).

Kronik Böbrek Yetmezliği

Nedeni tam olarak bilinmese de, kronik böbrek yetmezliğinin hormonal, nörojenik ve psikolojik değişikliklere yol açarak PE'ye neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, böbrek nakli ile birçok hastada PE'nin iyileştiği bildirilmiştir (56).

Varikosel

Cinsel işlev bozukluğu nedeniyle başvuran hastalarda varikosel ile PE arasında ilişki bulundu (57). Varikosel ile PE ilişkisindeki mekanizma(lar) karmaşık ve açıklanması zor görünmektedir.

Eretil Disfonksiyon

Araştırmalarda, erektil disfonksiyon (ED) yaşayan erkeklerin %30-50'sinde PE olduğu belirtilmiştir. Bu durumun nedeni olarak, ED'li erkeklerin ereksiyon kaybı konusundaki endişelerinin ve ereksiyonu koruma amacıyla PE alışkanlığı kazanmış olmaları göz önüne alınmaktadır (58).

Hastanın Değerlendirilmesi

PE teşhisinde kullanılabilecek dört temel psikometrik araç vardır: Erken Boşalma Teşhis Aracı (PEDT), Erken Boşalma Profili (PEP), Arap Erken Boşalma İndeksi ve Çin Erken Boşalma İndeksi. Bu araçlar arasında araştırma ve klinik amaçlar için en uygun olanları ilk ikisidir (Form 1-2) (58,59). Bu anketler, hastaların ejakülasyon kontrolü algısını, memnuniyet seviyelerini ve cinsel ilişkiden aldıkları memnuniyeti değerlendirmek için hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütlerini kullanır.

Çiftleri mümkün olduğunca birlikte değerlendirmek, çünkü bir kişi için sorun olabilecek bir durum, diğer partner için tamamen normal olabilir, son derece önemlidir. Çiftlerin beklentilerini saptamak da büyük bir öneme sahiptir, çünkü penetrasyon süresi ve uyarılma eşiği oldukça öznel ve kişiseldir. Birçok erkek, partnerini ürolojik muayeneye dahil etmek isteyebilir. Ancak kadının beklentilerini anlamak, evlilikle ilgili sorunları ele almak ve ayrıca kadının potansiyel cinsel işlev bozukluklarını (örneğin anorgazmi, hipoaktif cinsel istek, cinsel uyarılma bozukluğu, vajinismus) ele almak son derece önemlidir. Ayrıca, çiftler arasındaki sorunların PE kaynaklı olup olmadığı veya PE sonucu olup olmadığı konusunun açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (59).

PE tanısının amacı, semptomların ortaya çıkma zamanı, bir partnerle veya bir duruma bağlı olarak ilişkilendirilme ve diğer cinsel işlev bozukluklarıyla ilişkilendirilme durumuna göre tanımlamaktır. Psikolojik veya organik bir risk faktörü varsa, etiyolojik olarak ele alınmalıdır (60).

Form 1:**PREMATÜR EJAKÜLASYON DEĞERLENDİRME ANKETİ****(Premature Ejaculation Diagnostic Tool-PEDT)****1. Boşalmayı geciktirmek sizin için ne ölçüde zordur?**

0. Hiç zor değil
1. Biraz zor
2. Orta derecede zor
3. Çok zor
4. Aşırı derecede zor

2. İsteğinizden önce mi boşalıyorsunuz?

1. Hemen hemen hiçbir zaman ya da hiçbir zaman (%0)
2. Tüm girişimlerin yarısından azında (%25)
3. Tüm girişimlerin yaklaşık yarısında (%50)
4. Tüm girişimlerin yarısından çoğunda (%75)
5. Hemen hemen her zaman ya da her zaman (%100)

3. Çok az bir uyarı ile hemen boşalıveriyormusunuz?

1. Hemen hemen hiçbir zaman ya da hiçbir zaman (%0)
2. Tüm girişimlerin yarısından azında (%25)
3. Tüm girişimlerin yaklaşık yarısında (%50)
4. Tüm girişimlerin yarısından çoğunda (%75)
5. Hemen hemen her zaman ya da her zaman (%100)

4. İsteğinizden önce boşalmanız nedeniyle kendinizi engellenmiş hissediyormusunuz?

0. Hiç değil
1. Biraz
2. Orta derecede
3. Çok
4. Aşırı derecede

5. Boşalmanıza kadar geçen sürenin, eşinizin cinsel açıdan tatmin olamamasına yol açmasından ne ölçüde endişe duyuyorsunuz?

0. Hiç değil
1. Biraz
2. Orta derecede
3. Çok
4. Aşırı derecede

PEDT SKOR SİSTEMİ:

- PE var; PEDT \geq 11
- Muhtemel PE; PEDT =9 veya 10
- PE yok; PEDT \leq 8

Form 2:

PREMATÜR EJAKÜLASYON PROFİLİ-ERKEK

(Premature Ejaculation Profile-PEP)

Son bir ayki cinsel ilişkilerinizi düşündüğünüzde;

1. Boşalma üzerindeki kontrolünüz:

0=Çok zayıf/kötü 1=Zayıf/kötü 2=Orta 3=İyi 4=Çok iyi

2. İlişkilerinizden aldığınız zevki/hazı/tatmini nasıl tanımlarsınız?

0=Çok zayıf/kötü 1=Zayıf/kötü 2=Orta 3=İyi 4=Çok iyi

3. Boşalma süreniz kendinizi kötü hissetmenize (stresli hissetmenize) neden oluyor muydu?

- 4=Hiç
- 3=Biraz
- 2=Orta derecede
- 1=Oldukça fazla
- 0=Aşırı derecede

4. Boşalma süreniz nedeniyle eşiniz ile sorun (problem) yaşadınız mı?

4=Hiç

3=Biraz

2=Orta derecede

1=Oldukça fazla

0=Aşırı derecede

Bir indeks puan, sorulara verilen yanıtların ortalaması alınarak elde edilir.

Prematür Ejakülasyon Tedavisi

PE rahatsızlığında tedaviye başlamadan önce PE'nin alt tipinin belirlenmesi sonrasında hasta beklentilerinin anlaşılması ve hastayla tartışılması önemlidir. Yaşam boyu PE tipinde ilk tedavi seçeneği farmakoterapi olarak düşünülmeli ancak kazanılmış tipte ise altta yatan nedene yönelik tedavi hedefi olmalıdır (11). Yaşam boyu PE tedavisinde ayrıca bu kişilerin ve eşlerinin psikoseksüel sorunlarının da ele alınması önerilmektedir (11). Altta yatan neden olmadan kazanılmış PE'si olan hastalarda SSRI ve topikal ajanlar kullanılabilir (11). Değişken PE'si olan hastalar genellikle tedavi istemezler, bu hastalar sporadik erken boşalma hakkında bilgilendirilebilir (61).

1. Davranışçı Tedaviler

Davranışçı terapiler, kişilerin düşünce ve deneyimlerini odaklamayı ön planda tutan psikoterapi yöntemleridir. Davranışçı tedaviler “dur-başla” ve bunun modifikasyonu “sıkma” tekniği, pelvik taban egzersizleri, cinsel ilişki öncesi mastürbasyonu içermektedir.

“Dur-başla” tekniğinde, partner bireyin penisini ejakülasyon hissi gelişene kadar uyarır. Ejakülasyon hissi geliştiğinde birey partnerini durdurur, ejakülasyon hissi geçene kadar beklenir ve sonrasında partner tekrar penisi uyarmaya devam eder. “Sıkma” tekniği de benzer olmakla birlikte partner ejakülasyon hissi geçene kadar bireyin glans penis ile penil shaftın birleştiği noktaya elle baskı uygular. Her iki teknik de üç siklus şeklinde uygulanır. Bu uygulamalar belli bir süre tekrarlandıktan sonra hastanın ejakülasyonu geciktirme başarısının arttığı ve ejakülasyon süresinin uzadığı gözlemlenmekte ve belirli bir süre sonra bu uygulamaları sürdürmeye gerek kalmayabilmektedir.

Güçsüz pelvik taban kasları ejakülasyonu geciktirme becerisini bozabilmektedir. Pelvik taban egzersizlerinin (Kegel egzersizleri) bu konuda fayda sağladığı gösterilmiştir. Hasta pelvik taban kaslarını öncelikle uzanarak sonrasında otururken ve ayakta 3 saniye boyunca kasma ve sonra 3 saniye gevşek bırakması ve bu işlemi birkaç kez tekrarlaması önerilir. Bu egzersizler sırasında karın, kask ve kalça kaslarını gevşek tutmak ve nefesi tutmamak önemlidir. Pelvik taban egzersizlerinin her seferde en az 10 tekrar şeklinde

günde en az 3 kere yapılması önerilmektedir. Pelvik taban egzersizlerini elektrik uyarısı ile uygulamanın faydalı olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Ancak PE hastalarında elektrik stimülasyonu uygulanması pelvik taban egzersizleri etkinliğini anlamlı olarak artırmadığı gösterilmiştir (62).

Cinsel ilişki öncesi mastürbasyon da özellikle genç bireyler tarafından kullanılan bir diğer yöntemdir. Cinsel ilişkiden 1-2 saat önce yapılan mastürbasyon, penil desensitizasyonla ejakülasyonda gecikmeye neden olmaktadır.

Koitusun belirli bir süre yasaklanmasının, hastanın partner ile cinsel ilişkinin koitus dışındaki alanlarına odaklanmalarını ve bu alanlardan daha fazla keyif almalarını sağlamaya bu sayede performans kaygısını azaltmaya yardımcı olabildiği gösterilmiştir (63).

Davranışsal tedavilerin yanında düzenli egzersizin de PE semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Sedanter hayat tarzı olan ve düzenli fiziksel aktivite yapan erkeklerin karşılaştırıldığı çalışmada, fiziksel aktivite yapanların hiçbirinde PE saptanmazken her iki grup arasında PEDT skorları ve IELT süreleri arasında egzersiz yapanlar lehine anlamlı fark saptanmıştır (64).

Cinsel ilişki sırasında prezervatif kullanmak da hassasiyeti azaltarak ejakülasyonu geciktirmeye yardımcı olur ayrıca uzun ön sevişme, başka yöne dikkat çekme, alternatif cinsel ilişki pozisyonları, aralıklı veya sık cinsel ilişki yer almaktadır.

Farmakolojik ajanlarla davranışçı tedavilerin kıyaslandığı çift-kör randomize bir çalışmada farmakolojik tedavilerin (klomipramin, sertralin, paroksetin ve sildenafil) IELT uzaması açısından davranışçı tedavilerden daha üstün olduğu gösterilmiştir (11).

2. Medikal Tedaviler

PE için günlük uzun etkili SSRI'lar, gerektiğinde veya günlük kullanıma uygun olan klomipramin, gerektiğinde kullanılan kısa etkili bir SSRI olan dapoksetin, topikal lokal anestezipler, tramadol ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5I) olmak üzere 6 ana medikal tedavi seçeneği mevcuttur (11). Bu ilaçlar içerisinde sadece dapoksetin ve ölçülü-doğru prilokain + lidokain aerosol sprey kullanım Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onay almış olup, PE tedavisi için kullanılan diğer tüm ajanlar endikasyon dışı (off-label) kullanılmaktadır.

a. Uzun Yarılanma ömürlü SSRI'lar ve Trisiklik Antidepresanlar

Uzun yarılanma ömürlü SSRI'ların tümü PE tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. Endikasyonlu molekül varlığında endikasyon dışı kullanımın medikolegal sorunlar doğurabileceği unutulmamalıdır.

Paroksetin (10-40 mg), sertralin (50-200 mg) ve fluoksetin (20-40 mg) gibi SSRI grubu ilaçların endikasyon dışı günlük kullanımı ejakülasyonu geciktirmede çoğu zaman

etkilidir. Aynı zamanda bir trisiklik antidepresan olan klomipramin (12,5-50 mg) de PE tedavisinde kullanılabilir (21). Ejakülasyon geciktirici etkisi en güçlü olan SSRI'nın paroksetin olduğu (20 mg dozda IELT süresinde yaklaşık 9 kat uzama sağladığı) gösterilmiştir (65).

Ejakülasyonda klinik olarak anlamlı gecikme genellikle tedavinin başlangıcından 1-3 hafta sonra gerçekleşir ve tedavi kesildikten sonra 6-12 aya kadar devam edebilmektedir. Halsizlik, esneme, bulantı, diyare ve terleme gibi yan etkiler hafiftir, genellikle ilk hafta ortaya çıkar ve 2-3 hafta içinde yavaş yavaş kaybolur. Libido azlığı ve ED gibi yan etkiler özellikle depresyon nedeniyle SSRI kullanan erkeklerde görülürken, depresif olmayan erkeklerde SSRI ilişkili libido azalması ve ED çok sık değildir (61). Çocuk isteği olan erkeklere SSRI grubu ilaçların sperm motilitesini etkileyebileceği anlatılmalı ve eğer ilaç alıyorsa yavaş yavaş kesilmelidir (61). Bipolar bozukluğu olan erkeklerde SSRI grubu ilaçlar mümkün olduğunca kullanılmamalıdır (66).

Sistemik meta-analiz sonuçlarına göre, depresyon veya anksiyete bozukluğu nedeni ile SSRI veya diğer grup ilaçların kullanımının intihar düşüncesi ve girişiminde küçük de olsa artışa neden olmakla birlikte, depresif bozukluğu olmayan ve PE nedeniyle SSRI kullanan bireylerde bu tip yan etkiler görülmemektedir (67). Ani doz azaltılması veya ilaç kesilmesi durumlarının SSRI geri çekilme sendromuna neden olabileceği akılda tutulmalı ve hastalar bu yönden uyarılmalıdır.

Paroksetinin ve klomipraminin günlük kullanımı olduğu gibi cinsel ilişkiden birkaç saat önce de kullanılabilir (21).

Diğer yandan, başka bir sebeple başlanacak olan SSRI tedavisinde eğer ejakülasyon süresinde uzama istenmiyorsa sitalopramin tercih edilmesi uygun olacaktır (65). Uzun yarı ömürlü SSRI'lardan fluvoksaminin PE semptomlarını istatistiksel olarak anlamı oranda etkilemediğini gösteren bir çalışma da mevcuttur (61).

b. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, sildenafil, tadalafil ve vardenafil ED için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmekle birlikte, son çalışmalar PE'li hastalarda da kullanımını desteklemektedir (68). PDE5I'lerin ejakülasyonu santral ve periferik düzeneklerle uzattığı düşünülmektedir. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada IELT önemli ölçüde iyileşmemiş olsa da; sildenafilin, ejakülatuar kontrol algısını ve genel cinsel tatmini artırdığı, anksiyeteyi azalttığı ve ejakülasyondan sonra ikinci bir ereksiyon elde etmek için refraktör süresini azalttığı gösterilmiştir (21,69). Yakın zamanda yayınlanan 7 çalışmayı içeren 471 hastalık meta-analizinde, PE için PDE5I kullanan bireylerde plasebo grubuna göre anlamlı oranda daha fazla IELT tespit edilmekle birlikte, yine plaseboya göre daha sık yan etki tespit edilmiştir (70). Kılavuzlar PDE5I'ni yaşam boyu PE'si ve ek olarak ED'si olan olgularda ilk seçenek tedavi olarak önermektedir. 2023 EAU kılavuzunda PE için

PDE5I'lerin yalnız veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılması önerilmektedir (71). PDE5I kullanımında en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, çarpıntı ve yüz kızarmasıdır. Altı hafta boyunca günlük 5 mg tadalafilin PE tedavisinde etkili olduğu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir (72).

c. Topikal Lokal Anestezikler

Ejakülasyonu geciktirmek için lokal anesteziklerin kullanımı farmakolojik tedavinin bilinen en eski şeklidir. Lidokain (150 mg/mL) ve prilokain (50 mg/mL) kombinasyonunun ölçülü doz aerosol spreyi EMA tarafından yaşam boyu PE'nin tedavisi için resmi olarak onaylanan ilk topikal formüldür. Topikal lokal anestezikler (lidokain ve/veya prilokain içeren kremler, jeller veya spreyler) IELT'yi geciktirmede orta derecede etkilidirler (11). Planlanan cinsel ilişki öncesinde uygulandığında ejakülasyon hissinde herhangi bir değişiklik yaratmadan penisin hassasiyetini azaltırlar. Lidokain-prilokain krem ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada IELT'de plasebo grubunda ortalama 1 dakika artış sağlanırken tedavi grubundaki artış ortalama 6-7 dakika olarak bulunmuştur (73).

Cinsel ilişkiden 10 ile 30 dakika önce uygulanan lokal anestezik ilaçların en önemli dezavantajı dozaj sorunudur. Aşırı dozda glans ve penis derisinin uyuşmasına neden olarak erektil yetmezliğe kadar giden cinsel tatmin sorunlarına, düşük dozda ise PE tedavisinin etkisiz kalmasına neden olabilirler. Bu tedavinin yan etkileri arasında peniste hipoestezi, uyuşma, vulvo-vajinal yanma hissi ve ED yer almaktadır. Lokal anestezikler cinsel ilişkiden önce temizlenmedikleri takdirde kadın partnere geçerek vajinal uyuşmalara neden olabilmektedir. Bu sorunu önlemek için prezervatifler de kullanılabilir. Alternatif olarak da ilişki öncesi penis olası ilaç rezidüsü kalmayacak şekilde yıkanabilir. Diğer topikal lokal anesteziklerin aksine sprey formu emilimi hızlı olduğu için kondom kullanımı gerektirmemektedir. Ayrıca, insan sperm hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerle ilişkili olabileceğinden, çocuk isteyen çiftler topikal lidokain/prilokain içeren maddeler kullanmamalıdır.

d. PDE 5 inhibitörü ve SSRI Kombinasyonu

Yakın zamanda yayınlanan çalışmada PE tedavisinde PDE5I'lerinin plaseboya, PDE5I ve SSRI kombinasyonunun da SSRI monoterapisine göre daha etkili olduğu kaydedilmiştir (74). Bir başka çalışmada da kombine tedavinin PDE5I veya SSRI monoterapilerine ve PDE5I tedavisinin SSRI tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (75). Aynı çalışmada PDE5I tedavisi alan ED ve PE'li olgulara kısa etkili dapoksetin eklendiğinde, kombine tedavinin dapoksetine göre PE tedavisinde daha etkin olduğu saptanmıştır. Gerektiğinde paroksetin 30 mg, dapoksetin 30 mg, sildenafil 50 mg ve sildenafil 50 mg + dapoksetin 30 mg tedavilerinin karşılaştırıldığı tek kör plasebo-kontrollü bir diğer çalışmada, plaseboya göre tüm tedavi gruplarında IELT ve memnuniyet skorları düzelerken, sildenafil ile kombine dapoksetin kombinasyonunun diğer monoteraplere göre daha olumlu sonuçları olduğu

dikkat çekmiştir (72). Dolayısı ile monoterapiden yarar göremeyen ED'li veya ED'siz PE'li olgularda PDE5i ve kısa etkili SSRI kombine tedavisi iyi bir seçenek olabilir.

e. Tramadol

Tramadol, opioid reseptör agonisti ve norepinefrin serotonin geri alım inhibitörü özelliklerine sahip santral etkili bir analjeziktir. Beş ile yedi saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir. Tramadol 62 ve 89 mg tabletin etkinliğinin değerlendirildiği geniş, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmada yaşam boyu PE olan ve IELT <2 dakika olan erkeklerde, 12 hafta sonrası ortalama IELT artışı plasebo grubunda 0,6 dakika (1,6 kat), tramadol 62 mg grubunda 1,2 dakika (2,4 kat) ve tramadol 89 mg grubunda 1,5 dakika (2,5 kat) olarak bulunmuştur (76). PE tedavisinde tramadolün kullanıldığı 11 klinik çalışmayı kapsayan derlemede cinsel aktiviteden 1-2 saat önce gerektiğinde alınan 25-89 mg dozlardaki tramadolün doza bağlı olarak IELT'de 3 dakikaya varan (ortalama 2,77 dakika) net artış sağladığı gösterilmiştir (74). Dokuz çalışmayı içeren meta-analizde gerektiğinde tramadol kullanımı, her ne kadar elde edilen kanıtlar düşük ve orta kalitede tanımlasa da PE'nin yönetimi için etkili bir ilaç olarak görülmektedir (77). Uykuda artış, kaşıntı, baş dönmesi, kabızlık, bulantı, sedasyon ve ağız kuruluğu olası yan etkileri olarak değerlendirilebilir. Tramadol, SSRI'lar ve klomipramin etkisiz ise veya tolere edilmemişse bazen üçüncü basamak ajan olarak kullanılmakla birlikte potansiyel bağımlılık riski ve opioidlerle ilişkili yan etkiler göz önüne alındığında son derece dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca, tramadolün SSRI'lar ile kombinasyonunda ölümcül olabilen serotonerjik sendroma yol açabileceği de unutulmamalıdır.

2022 EAU kılavuzundaki değişimle tramadolün endikasyon dışı kullanımı ilişki öncesi kullanılan SSRI'lara bir alternatif olarak güçlü öneri derecesiyile sunulmuştur (71).

Prematür Ejakülasyon Tedavisinde Dapoksetin Kullanımı

Dapoksetin selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRI) grubunda yer alan kısa ve güçlü etkili moleküldür. PE tedavisinde onay dışı (off-label) kullanılmakta olan uzun etkili SSRI'lar gibi, ejakülasyon kaskadında yer alan sinapslarda serotonin geri alımını engelleyerek serotoninin birikmesi yoluyla etki göstermektedir. Kimyasal yapı olarak fluoksetine benzemektedir (78). Dapoksetin molekülünün, toplumda yaygın olarak görülmekte olan PE tedavisindeki ihtiyacı karşılaması amaçlanmıştır. Çünkü dapoksetin öncesi PE tedavisinde yer alan seçenekler olan davranışsal ve bilişsel tedavinin uzun dönem etkinliği net olarak gösterilememiş (79); topikal ajanların kullanımı uygulanan penil bölgede his kaybı riski ile ilişkilendirilmiştir (80). Onay dışı olarak kullanılan diğer SSRI grubu ilaçlar temel olarak depresyon gibi psikiyatrik bozuklukları etkin şekilde tedavi etmek için zaman içinde serum konsantrasyonlarını sabit tutmayı amaçladığından, uzun etkili farmakokinetik profillere sahiptirler ve terapötik konsantrasyonlara ulaşmaları birkaç saat sürmektedir (81). Dapoksetin ise diğer SSRI'lardan farklı olarak özellikle PE

tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir. Dapoksetinin PE tedavisinde diğer SSRI'lara üstünlükleri şu şekilde sıralanmaktadır:

- Dapoksetin hızlı etkili olup kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan yaklaşık 1 saat sonra ulaşmakta ve 24 saat içinde plazma konsantrasyonları %5'in altına düşmektedir (24 saatlik klirens %95) (82). Diğer SSRI'larda ise kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için geçen süre günler veya haftalar arasında değişmektedir (81).

- Dapoksetinin, planlanan cinsel ilişkiden önce kullanımı uygun iken, diğer SSRI'larda günlük kullanım zorunluluğu vardır.

- Dapoksetinin lüzum hali kullanımı maliyet tasarrufu ve ilaç/aktif metabolitlerin birikmesi olmadan ilaca maruz kalmanın azalması gibi çeşitli avantajlara sahiptir.

- Uzun ömürlü SSRI'larda gözlenebilen intihar girişimi Dapoksetinde gözlenmemiştir (80).

PE tedavisinde ejakülasyonu geciktirmesi amaçlanan farmakolojik ajanın ideal olarak, kronik uygulamayla ilişkili olumsuz etkileri önlemek için isteğe bağlı dozlamada etkili olması ve ilk dozda farmakolojik etkinin elde edilmesi beklenmektedir. Bu şekilde isteğe bağlı olarak kullanılan molekülde genel olarak üç özelliğe sahip farmakokinetik profil gerekmektedir: Hızlı farmakodinamik etki sağlamak için hızlı emilim, hedef bölgede terapötik maruziyet sağlamak için yeterli biyoyararlanım ve toplam ilaç maruziyetini azaltmak ve yan etkileri en aza indirmek için hızlı eliminasyon. Dapoksetin bu 3 özelliği de içeren PE tedavisinde kullanılan moleküldür. Sitokrom P450 izoformları gibi birçok enzim tarafından kapsamlı şekilde metabolize edilir ve öncelikle metabolize edilmiş ilaç olarak idrarla atılır (81). Dapoksetin hidroklorür ((+)-(S)-N,N-dimetil-(a)-[2-(1-naftaleniloksi)etil]-benzenemetanamin) kimyasal yapı olarak suda çözünebilir beyaz/kirli beyaz renkte toz formatında farmakolojik ajandır. Dapoksetinin pKa'sı 8,6'dır ve esas olarak fizyolojik pH'de etkinleşir. Bu özellikleri dapoksetinin vücutta hızlı dağılımına olanak sağlamaktadır (83).

Dapoksetin 30 veya 60 mg'lık dozlar şeklinde oral yoldan alınır. Alınmasından sonra hızla emilerek maksimum plazma konsantrasyonuna 60-80 dakika içinde ulaşılır ve bu süre doza bağlıdır (82). Yarılanma ömrü yaklaşık 90 dakikadır ve 30-60 mg formlar için yarılanma ömrü aynıdır (83). Başlangıç olarak 30 mg (24 saatte en fazla 1 tablet) ile tedaviye başlanmalıdır. Hasta toleransı ve doz etkinliğine göre 60 mg'lık tabletler de sonraki aşamalarda kullanılabilir.

Dapoksetin cinsel ilişkiden 1-3 saat önce kullanılmalıdır. Birçok klinik çalışmada dapoksetin kullanımının IELT sürelerinde ortalama 2,8 ile 3,3 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir. Dapoksetin kullanımı ile yaşam boyu ve kazanılmış PE hastalarında artan memnuniyet, durumla ilişkili strese azalma ve artan ejakülatuar kontrol bildirilmiştir (16,84,85). Dapoksetinin PE tedavisindeki etkinliği ilk kez 2006 yılında Pryor ve ark. (86) tarafından bildirilmiştir. ABD'de 121 merkezde bağımsız, paralel olarak gerçekleştirilen,

aynı tasarıma sahip, 12 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, prospektif çalışmada heteroseksüel ilişkilere sahip, orta ya da şiddetli PE'li 2614 erkek; plasebo (n=870), cinsel aktiviteden 1-3 saat önce 30 mg dapoksetin (n=874) veya 60 mg dapoksetin (n=870) alan 3 gruba randomize edilmiştir. Hastalar 12. hafta sonunda değerlendirilmiştir. Başlangıçta, 1623 erkek (%62) 1 dakika veya daha az IELT'ye sahip ve ortalama IELT değerleri gruplar arasında benzer olarak saptanmıştır. On ikinci hafta sonunda yapılan değerlendirmede her iki dapoksetin dozunu alan grupta da IELT değerleri plasebo alan gruptan daha iyi olarak bildirilmiştir ($p<0,0001$, her doz plaseboya karşı). Aynı çalışmada 60 mg dapoksetinin 30 mg dapoksetinden daha etkili olduğu da bildirilmiştir ($p=0,0007$). Genel olarak IELT her üç grupta da artmış, ancak artış en fazla dapoksetin kullanan gruplarda görülmüştür. Çalışmanın son noktasında, plasebo alan 787 hastanın 109'unda (%14), 30 mg dapoksetin kullanan 801 hastanın 232'sinde (%29) ve 60 mg dapoksetin kullanan 763 hastanın 261'inde (%34) 3 dakika veya daha uzun IELT süresi saptanmıştır. Dapoksetin 60 mg, yaşam boyu PE'si olan erkeklerde ortalama intravajinal ejakülasyon latens süresini dapoksetin 30 mg'ye kıyasla önemli ölçüde iyileştirir, ancak kazanılmış PE'si olan erkeklerde hiçbir fark görülmemiştir (86). Faz 2 çalışmalarda başlangıç dozu olarak 30 mg, gereklilik halinde ise 60 mg (önerilen en yüksek doz) kullanılabilceği önerilmiştir.

Dapoksetinin kadın partnerler üzerindeki etkilerini plaseboyla karşılaştıran çalışmada 12. hafta sonunda kadın partnerlerin önemli ölçüde daha büyük yüzdesinin, erkeğin boşalma üzerindeki kontrolünün dapoksetin 30 mg (%26,7) ve 60 mg'nin (%34,3) plasebo (%11,9) ile karşılaştırıldığında "iyi" veya "çok iyi" düzeyde olduğunu bildirmiştir ($p<0,0001$). Benzer şekilde kadın partnerlerin daha büyük yüzdesi, plaseboya (%24,0; $p<0,001$) kıyasla dapoksetin 30 mg (%37,5) ve 60 mg (%44,7) ile cinsel ilişkiden duydukları memnuniyetin "iyi" veya "çok iyi" olduğunu bildirmiştir ($p<0,001$). Kadın partnerlerin önemli ölçüde daha büyük yüzdesi, erkeğin PE'sinin dapoksetin 30 mg (%27,5) ve 60 mg (%35,7) ile plasebo (%9,0) ile kıyaslandığında en azından "daha iyi" olduğunu bildirmiştir ($p<0,001$) (80).

Dapoksetin ve diğer SSRI'ların en yaygın ve doza bağımlı yan etkisi bulantıdır (87). Dapoksetin kullanımı sonrası bulantı çoğunlukla hafif, geçici ve vücutta dapoksetin varlığına bağlıdır. 30 mg için %11, 60 mg için %22,2 oranında görülmektedir. Tedaviye bağlı daha az sıklıkta baş dönmesi (30 mg için %5,9, 60 mg için %10,9) ve baş ağrısı (30 mg için %5,6, 60 mg için %8,8) da görülebilir (88). Çok fazla yan etki görülmemesine rağmen hastalar ilacı bırakabilmektedir. İlacı bırakmanın nedenleri maliyet (%29,9), PE'nin iyileştirilemeyeceğine dair hayal kırıklığı ve ilacın doğal olarak lüzum hali kullanımı nedeni (%25), yan etkiler (%11,6), algılanan zayıf etkinlik (%9,8), diğer tedavi seçeneklerinin araştırması (%5,5) bilinen sebepler olarak sıralanmaktadır (89).

PE'nin günlük SSRI dozlarıyla tedavi edilmesinde en büyük sorunlardan biri, cinsel yan etkilerin görülme sıklığının yüksek olmasıdır. SSRI'larla kronik tedavi, muhtemelen

tedavinin doğasında bulunan adaptif reseptör ve haberci değişiklikleri nedeniyle libidoyu azaltır ve erektil fonksiyonu tehlikeye atar. Kronik SSRI kullanan hastaların %30-50'sinde cinsel yan etkiler görülmektedir (90). Buna karşılık dapoksetin ile cinsel yan etkiler nadirdir. İsteğe bağlı dapoksetinin libido (<%1) veya ereksiyon (<%4) üzerinde önemli bir olumsuz etkisi yoktur; bunun nedeni muhtemelen vücutta kalıcı olmaması ve dolayısıyla adaptif değişiklikler olmamasıdır (83).

Pek çok hasta ve hekim, ejakülasyona kadar geçen süreyi uzatmak ve dapoksetin tedavisine bağlı ED riskini en aza indirmek için dapoksetini bir PDE5 inhibitörü ile kombinasyon halinde kullanmayı tercih edebilir. Dapoksetinin Faz 1 çalışmaları, PDE5 inhibitörleri (sildenafil 100 mg ve tadalafil 20 mg) ile hiçbir farmakokinetik etkileşiminin olmadığını doğrulamıştır (91). Dapoksetin, PDE5 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında, iyi tolere edilir ve tek başına dapoksetin ile ilgili önceki faz 3 çalışmaları ile tutarlı güvenlik profili elde edilir (92). ED olmadan PE'si olan hastaları içeren randomize kontrollü çalışmada dapoksetin ile sildenafil kombinasyonunun, tek başına sildenafil veya tek başına dapoksetin ile karşılaştırıldığında tolere edilebilir yan etkilerle birlikte IELT değerlerini önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir (48). Dapoksetinin (60 mg) farmakokinetiği, tadalafil (20 mg) ve sildenafil (100 mg) ile kombine kullanıldığı tek doz çapraz bir çalışmada değerlendirilmiştir. Tadalafil, dapoksetinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Sildenafil ise dapoksetinin farmakokinetiğinde, klinik açıdan anlamlı etkileşimlere neden olması beklenmeyecek ölçüde hafif değişikliklere yol açmıştır (AUC_{inf} değerlerinde %22 ve C_{maks} değerlerinde %4 artış). Buna rağmen dapoksetin ortostatik toleransta olası bir azalma nedeniyle, PDE5 inhibitörü kullanan hastalara dikkatle reçete edilmelidir. Dapoksetin ile PDE5 inhibitörlerinin bir arada kullanımı ortostatik hipotansiyona yol açabilir.

Dapoksetin Avrupa'da PE tedavisinde kullanımı konusunda EMA tarafından onay verilmiş ilk ilaçtır. Dünya genelinde ise 50'den fazla ülkede kullanım için onay almıştır (93). Avrupa Üroloji Derneği 2023 kılavuzu yaşam boyu PE hastalarında birinci basamakta oral tedavi olarak dapoksetini güçlü derecesiyle önermektedir (71).

Prematür Ejakülasyon Tedavisinde Yeni Uygulamalar

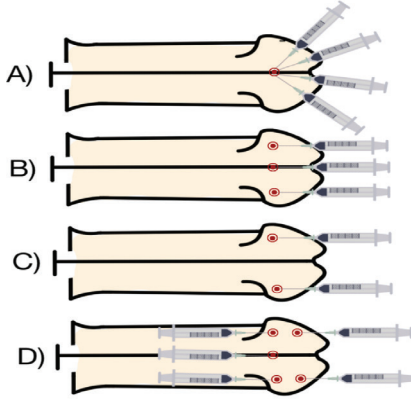
1. Penil Dorsal Sinir Modülasyonu ve Hyalüronik Asit Enjeksiyonu

Penis aşırı duyarlılığı uzun süredir PE'nin risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (94). Bu duyarlılığı çeşitli yöntemlerle azaltacak yeni invaziv tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Glans penise hyalüronik asit enjeksiyonu ile yapılan augmentasyon (Şekil 1), bilgisayarlı tomografi eşliğinde dorsal penil sinire perkütan yolla yapılan kriyoablasyon, mikrocerrahi ile selektif dorsal nörektomi, dorsal penil sinirin nöromodulasyonu gibi yöntemler mevcut olup bu tip tedaviler henüz deneysel aşamadadır (95). Asya ülkelerinde sık kullanılmakla birlikte, Avrupa Üroloji Derneği, AUA ve ISSM kılavuzlarında henüz öneri düzeyine gelmemiştir. Glans penise hyalüronik asit enjeksiyonu, dokunma duyularının glans penisteki duyu reseptörlerine ulaşmasını engelleyerek ve ejakülasyonu

geciktirebileceği düşünülmüştür. Beş çalışma ile yapılan meta-analize göre, enjeksiyon sonrası IELT'de önemli ölçüde artma (2,43-4,46) ve bu artışın 5 yıl boyunca devam ettiği tespit edilmiştir (96). Ağrı, penis ekimozu ve bül oluşumu komplikasyonlar arasındadır. Sinir ablasyonu ve rezeksiyonu gibi diğer cerrahi prosedürlerle karşılaştırıldığında daha az invaziftir. Ejakülasyonu geciktirmedeki etkinliği 9 aya kadar sürüyor gibi görünse de tekrarlanan enjeksiyonlar gerekli olabilmektedir (97-102).

BT eşliğinde dorsal sinirin ablasyonu, IELT'de 4 kata kadar artışa neden olmuştur. Ancak hastaların %15'inde ereksiyon problemleri gözlenmiştir (103). Yaşam boyu PE'nin tedavisinde başka bir girişimsel yaklaşım olan asellüler dermal matriks (ADM) iç kondomu, penisin deri altı cebine cerrahi olarak implante edildi. Ortalama IELT, tedaviden önce ve sonra sırasıyla 0,67 dakika (0,18-1,1 dakika) ve 2,37 dakika (0,82-8,4 dakika) tespit edilmiştir. Ameliyattan sonraki ilk 2 ila 4 hafta içinde görülen tek komplikasyon penis ödemi olmuştur (104).

Dorsal penis sinirlerin seçici rezeksiyonu (SDN), penis hassasiyetini azaltmak için yaygın olarak kullanılır. Bu ameliyatın, IELT'yi artırma ve boşalma kontrolünü iyileştirmedeki etkinliği nedeniyle Kore'de SSRI'lardan sonra en sık uygulanan ikinci tedavi olduğu



Şekil 1. Glans penis augmentasyon teknikleri

A- Üçte birlik tekniği; enjeksiyon iğnesi glans ucundan koronal sulkusa kadar proksimal üçte birlik bölgeye subkütan olarak yerleştirilir. **B-** Üçte bir tekniği; enjeksiyon iğnesi penis başının ucundan koronal sulkusa kadar proksimal üçte birlik kısımda subkütan olarak konumlandırılır. **C-** Üç daire tekniği; glans penisin çevresi, glans tabanından birbirinden 1 cm uzaklıkta üç daireye bölünür. Daha sonra daireler çeyrek dairelere bölünür. **D-** İki dairesel seviye tekniği: Bu teknik, enjekte edilen malzemenin daha düzgün dağılımına olanak sağlamak için geliştirilmiştir. Frenulum ile birlikte koronal sulkus boyunca glansın proksimal üçte birinden başlayarak çoklu giriş noktaları oluşturulur.

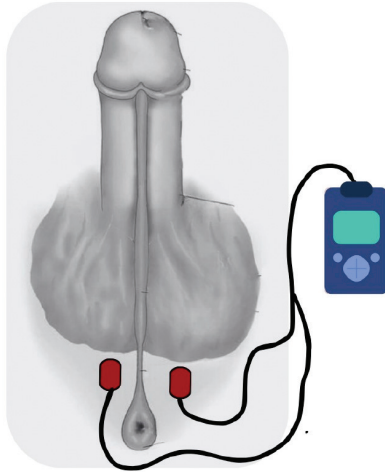
bildirilmektedir. Yaşam boyu PE'si olan hastalarda yapılan 4 farklı çalışmada IELT'i 4-5 kata kadar artırdığı izlenmiştir. Penis başında anormal his, ağrı ve ED en sık görülen komplikasyonlardır. Olumlu sonuçlarına rağmen, ISSM, Avrupa Üroloji Derneği ve Amerikan Üroloji Derneği kılavuzları, invazif ve geri dönüşümsüz olması nedeniyle SDN'yi PE tedavisinde henüz önermemektedir. IELT'nin mümkün olduğu kadar etkili bir şekilde uzatılması için uygun sayıda sinirin kesilmesi çok önemlidir. Kaç sinir dalının kesilmesi gerektiğine dair bir standart olmamasına rağmen, birçok yazar duyu kaybını önlemek için çok fazla dalın kesilmesinden kaçınmıştır (105-109).

2. Transperineal Transkutanöz Elektriksel Stimülasyon (TES)

TES, bulbospongiosus ve ischiocavernosus kaslarında plato aksiyon potansiyeline neden olarak ejakülasyon aşamasında oluşan ritmik kasılmaları engeller (Şekil 2). Sürekli uyarılmanın sonucu olarak, etkilenen kaslar subtetanik kalıcı kasılma durumunda kalır. Boşalma ritmik kasımlara ihtiyaç duyduğundan cinsel aktivite sırasında bulbospongiosus ve ischiocavernosus kaslarına TES uygulanması ejakülasyonun gecikmesine neden olabilir.

Ocak 2023'te yapılan plasebo kontrollü randomize çift-kör çalışmada, minyatür transperineal TES cihazı (vPatch) ile yaşam boyu PE'si olan 51 hastadan 34'ü tedavi, 17'si ise plasebo gruba dahil edildi. IELT'de plasebo gruba göre tedavi grubunda ejakülasyon süreleri anlamlı şekilde artmış izlendi (67 saniyeden 123 saniyeye artış) (110).

Bu terapötik seçenek, PE için isteğe bağlı bir tedavi seçeneği olma potansiyeline sahip olabilir. Cinsel ilişki sırasında bu tedavi konseptinin etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için kablosuz cihazlarla gelecekte yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



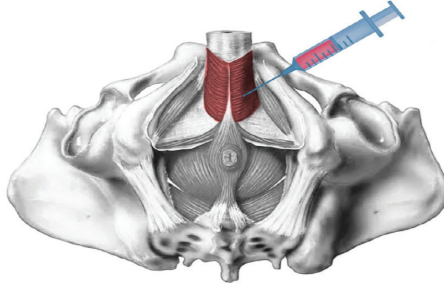
Şekil 2. Transkutanöz elektriksel stimülasyon, perine için şematik elektrot lokasyonu

3. Bulbospongiosus Kasa Botulinum Toksin-A Enjeksiyonu

Botulinum toksini, sinir uçlarından asetilkolin salınımının seçici engelleyicisidir. Bu etki ile sinir iletimini bloke eder. Ekspulsiyon fazı sırasında bulbospongioz ve ischiocavernoz kaslarının ritmik kasılmalarını inhibe ederek ejakülasyonu geciktirebilir. İlk hayvan çalışması 2014 yılında ratlar üzerinde yapılmıştır. 0,5 veya 1 ünite botulinum-A toksini ile tedavi edilen sıçanlar, tedavi öncesi performansa göre ejakülasyon süresinde kayda değer gecikmeler sergilemiştir. 2019'da yapılan diğer bir hayvan çalışmasında botulinum-A enjeksiyonunun cinsel aktivite ve ejakülasyon yeteneğini engellemeden, ejakülasyon süresini uzattığı görülmüştür (111,112).

2018'de yapılan ilk klinik çalışmada 35 kontrol grubu olmak üzere toplam 69 hastanın bulbospongioz kaslarına botoks ve salin enjeksiyonu yapılmıştır. Sonuçlar, botulinum-A enjekte edilen hastaların başlangıca göre anlamlı derecede daha uzun İELT süreleri olduğunu göstermiştir. Komplikasyon olarak 2 hastada idrar yapmada zorlanma, 4 hastada ereksiyon problemleri izlenmiştir (113).

Bulbospongioz kasa botoks enjeksiyonunun (Şekil 3) ilk sonuçları olumlu görünmekle birlikte daha fazla hasta ile yapılan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 3. Bulbospongioz kasa Botulinum Toksin-A uygulamasının şematik gösterimi

Kaynaklar

1. Gross SW. A practical treatise on impotence, sterility and allied disorders of the male sexual organs, revised by FR Sturgis. HC Lea's Brothers, Philadelphia. 1887. p. 36-49.
2. Jannini EA, Lombardo F, Lenzi A. Correlation between ejaculatory and erectile dysfunction. Int J Androl 2005;28(Suppl 2):40-45.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision. American Psychiatric Publishing, Inc.; Washington, DC; 1980.
4. World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th edition. World Health Organization; Geneva; 1994.

5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, 4th edition. American Psychiatric Publishing, Inc.; Washington, DC; 2000.
6. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;2:492-497.
7. McMahon CG, Althof S, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip I, Adaikan PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Dabees K, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen R, Rowland D, Segraves R; International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for Definition of Premature Ejaculation. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *BJU Int* 2008;102:338-350.
8. Masters WH, Johnson VE. Human Sexual Inadequacy. Little & Brown; Boston, MA; 1970.
9. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1377-1379.
10. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998;2:287-293.
11. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, Becher E, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ, Giraldi A, Glina S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med* 2014;11:1392-1422.
12. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, Becher EF, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ, Giraldi A, Glina S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *Sex Med* 2014;2:41-59.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
14. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med* 2008;5:1079-1087.
15. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;58:198-202.
16. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472-6479.
17. Hartmann U, Schedlowski M, Krüger TH. Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: differences between dysfunctional and functional men. *World J Urol* 2005;23:93-101.

18. Chekuri V, Gerber D, Brodie A, Krishnadas R. Premature ejaculation and other sexual dysfunctions in opiate dependent men receiving methadone substitution treatment. *Addict Behav* 2012;37:124-126.
19. Adson DE, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 2003;37:1804-1806.
20. Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function: a review. *J Psychoactive Drugs* 2001;33:223-232.
21. Saitz TR, Serefoglu EC. Advances in understanding and treating premature ejaculation. *Nat Rev Urol* 2015;12:629-640.
22. Lee SW, Lee JH, Sung HH, Park HJ, Park JK, Choi SK, Kam SC. The prevalence of premature ejaculation and its clinical characteristics in Korean men according to different definitions. *Int J Impot Res* 2013;25:12-17.
23. Shaeer O. The global online sexuality survey (GOSS): The United States of America in 2011 Chapter III--Premature ejaculation among English-speaking male Internet users. *J Sex Med* 2013;10:1882-1888.
24. Rowland DL, Kolba TN. Understanding the effects of establishing various cutoff criteria in the definition of men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2015;12:1175-1183.
25. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kendirci M, Semerci B, Kadioglu A. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med* 2011;8:540-548.
26. Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, Shi K, Tang D, Hao Z, Zhou J, Liang C. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. *J Sex Med* 2013;10:1874-1881.
27. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, Becher E, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ, Giralidi A, Glina S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med* 2014;2:60-90.
28. Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. *Adv Psychosom Med* 2008;29:50-69.
29. Althof S. Psychological approaches to the treatment of rapid ejaculation. *J Mens Health Gend* 2006;3:180-186.
30. Kockott G, Feil W, Revenstorf D, Aldenhoff J, Besinger U. Symptomatology and psychological aspects of male sexual inadequacy: results of an experimental study. *Arch Sex Behav* 1980;9:457-475.
31. Zilbergeld B, Kilmann PR. The scope and effectiveness of sex therapy. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 1984;21:319-326.
32. Strassberg DS, Kelly MP, Carroll C, Kircher JC. The psychophysiological nature of premature ejaculation. *Arch Sex Behav* 1987;16:327-336.
33. Kaplan HS. Montreal, New York: Brunner/Mazel; 1974.
34. Jern P, Santtila P, Johansson A, Varjonen M, Witting K, von der Pahlen B, Sandnabba NK. Evidence for a genetic etiology to ejaculatory dysfunction. *Int J Impot Res* 2009;21:62-67.

35. Ozbek E, Tasci AI, Tugcu V, Ilbey YO, Simsek A, Ozcan L, Polat EC, Koksai V. Possible association of the 5-HTTLPR serotonin transporter promoter gene polymorphism with premature ejaculation in a Turkish population. *Asian J Androl* 2009;11:351-355.
36. Luo SW, Wang F, Xie ZY, Huang XK, Lu YP. [Study on the correlation of the 5-HTTLPR polymorphism with premature ejaculation in Han Chinese population]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011;43:514-518. Chinese.
37. Janssen PK, Bakker SC, Réthelyi J, Zwinderman AH, Touw DJ, Olivier B, Waldinger MD. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009;6:276-284.
38. Safarinejad MR. Analysis of association between the 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin-transporter gene and clinical response to a selective serotonin reuptake inhibitor (sertraline) in patients with premature ejaculation. *BJU Int* 2010;105:73-78.
39. Zhu L, Mi Y, You X, Wu S, Shao H, Dai F, Peng T, Qin F, Feng N. A meta-analysis of the effects of the 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked promoter region polymorphism on susceptibility to lifelong premature ejaculation. *PLoS One* 2013;8:e54994.
40. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92:111-118.
41. Olivier B, Chan JS, Pattij T, de Jong TR, Oosting RS, Veening JG, Waldinger MD. Psychopharmacology of male rat sexual behavior: modeling human sexual dysfunction? *Int J Impot Res* 2006;18(Suppl 1):S14-S23.
42. Paick JS, Jeong H, Park MS. Penile sensitivity in men with premature ejaculation. *Int J Impot Res* 1998;10:247-250.
43. Guo L, Liu Y, Wang X, Yuan M, Yu Y, Zhang X, Zhao S. Significance of penile hypersensitivity in premature ejaculation. *Sci Rep* 2017;7:10441.
44. Pirke KM, Kockott G, Aldenhoff J, Besinger U, Feil W. Pituitary gonadal system function in patients with erectile impotence and premature ejaculation. *Arch Sex Behav* 1979;8:41-48.
45. Mohseni MG, Hosseini SR, Alizadeh F, Rangzan N. Serum testosterone and gonadotropins levels in patients with premature ejaculation: a comparison with normal men. *Adv Biomed Res* 2014;3:6.
46. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:1457-1466.
47. Canat L, Erbin A, Canat M, Dinek M, Caskurlu T. Assessment of hormonal activity in patients with premature ejaculation. *Int Braz J Urol* 2017;43:311-316.
48. Abu El-Hamd M, Farah A. Possible role of serum testosterone, gonadotropins and prolactin in patients with premature ejaculation. *Andrologia* 2018;50.
49. El-Sakka AI. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Int J Androl* 2003;26:329-334.
50. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *J Urol* 2009;181:1273-1280.

51. Cinar O, Durmus N, Aslan G, Demir O, Evcim AS, Gidener S, Esen AA. Effects of the dopamine D3 receptor agonist 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin in hyperthyroidism-induced premature ejaculation rat model. *Andrologia*. 2018 Jan 25.
52. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med* 2006;3:150-154.
53. Qiu YC, Xie CY, Zeng XD, Zhang JH. [Investigation of sexual function in 623 patients with chronic prostatitis]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13:524-526.
54. Liang CZ, Hao ZY, Li HJ, Wang ZP, Xing JP, Hu WL, Zhang TF, Ge WW, Zhang XS, Zhou J, Li Y, Zhou ZX, Tang ZG, Tai S. Prevalence of premature ejaculation and its correlation with chronic prostatitis in Chinese men. *Urology* 2010;76:962-966.
55. Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Nerva F. Premature ejaculation. 1. Definition and etiology. *Arch Ital Urol Androl* 2004;76:181-187.
56. Zhang WD, Fan JM, Guan J, Peng GH, Zhou L, Jian X, Chen M, Liu XH, Zhang PS. [Studies on sexual dysfunction in male patients with chronic renal insufficiency]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003;9:489-493.
57. Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Innocenti SD, Filimberti E, Gacci M, Krausz C, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *J Sex Med* 2009;6:2878-2887.
58. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007;51:816-823; discussion 824.
59. Althof SE. What's new in sex therapy (CME). *J Sex Med* 2010;7:5-13; quiz 14-5.
60. Jannini EA, Maggi M, Lenzi A. Evaluation of premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;8(Suppl 4):328-334.
61. Waldinger MD. Pharmacotherapy for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:2615-2624.
62. Myers C, Smith M. Pelvic floor muscle training improves erectile dysfunction and premature ejaculation: a systematic review. *Physiotherapy* 2019;105:235-243.
63. Öztürk MO, Ulusahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Nobel Tip Kitabevleri; 2014.
64. Yildiz Y, Kilinc MF, Doluoglu OG. Is There Any Association Between Regular Physical Activity and Ejaculation Time? *Urol J* 2018;15:285-289.
65. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:556-560.
66. Althof SE, McMahon CG. Contemporary Management of Disorders of Male Orgasm and Ejaculation. *Urology* 2016;93:9-21.
67. Cayan S, Serefoglu EC. Advances in treating premature ejaculation. *F1000Prime Rep* 2014;6:55.
68. Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agrò E, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012;9:2404-2416.

69. Krishnappa P, Fernandez-Pascual E, Carballido J, Martinez-Salamanca JI. Sildenafil/Viagra in the treatment of premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2019;31:65-70.
70. Zhang X, Chi N, Sun M, Shan Z, Zhang Y, Cui Y. Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Am J Mens Health* 2020;14:1557988320916406.
71. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol* 2021;80:333-357.
72. Abu El-Hamd M, Abdelhamed A. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Andrologia* 2018;50.
73. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 2002;34:356-359.
74. Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, Frodsham L, Hood C. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2015;15:6.
75. Sun Y, Yang L, Bao Y, Liu Z, Liu L, Wei Q. Efficacy of PDE5Is and SSRIs in men with premature ejaculation: a new systematic review and five meta-analyses. *World J Urol* 2017;35:1817-1831.
76. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV; Tramadol ODT Study Group. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol* 2012;61:736-743.
77. Sharma AP, Sharma G, Tyagi S, Devana SK, Mavuduru RS, Bora GS, Singh SK. Safety and efficacy of “on-demand” tramadol in patients with premature ejaculation: an updated meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2021;47.
78. Sorbera LA, Castaner J, Castaner RM. Dapoxetine hydrochloride. *Drugs of the Future*. 2004;29.
79. McMahon C. The etiology and management of premature ejaculation. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:426-433.
80. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Porst H. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011;8:524-539.
81. Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000;85:11-28.
82. Modi NB, Dresser MJ, Simon M, Lin D, Desai D, Gupta S. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol* 2006;46:301-309.

83. Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2006;97:311-315.
84. Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, Tesfaye F, Hashmonay R, Rivas D. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int* 2009;103:651-658.
85. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009;55:957-967.
86. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, Miloslavsky M, Kell S; Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368:929-937.
87. Golden RN. Making advances where it matters: Improving outcomes in mood and anxiety disorders. *CNS spectrums*. 2004;9(54):14-22.
88. McMahon CG. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol* 2012;4:233-251.
89. Park HJ, Park NC, Kim TN, Baek SR, Lee KM, Choe S. Discontinuation of Dapoxetine Treatment in Patients With Premature Ejaculation: A 2-Year Prospective Observational Study. *Sex Med* 2017;5:e99-e105.
90. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care* 2002;38:111-116.
91. Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, Seftel AD, Modi NB. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res* 2006:104-110.
92. McMahon CG, Giuliano F, Dean J, Hellstrom WJ, Bull S, Tesfaye F, Sharma O, Rivas DA, Aquilina JW. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med* 2013;10:2312-2325.
93. McMahon CG. Current and Emerging Treatments for Premature Ejaculation. *Sex Med Rev* 2015;3:183-202.
94. Gul M, Bocu K, Serefoglu EC. Current and emerging treatment options for premature ejaculation. *Nat Rev Urol* 2022;19:659-680.
95. Deger MD, Gül M, Serefoglu EC. Surgical treatment of premature ejaculation: a narrative review. *Int J Impot Res* 2023 Oct 5.
96. Koseifi F, Chebbi A, Raad N, Ndayra A, El Samad R, Achkar K, Durand X, Noujeim A. Glans penis augmentation using hyaluronic acid for the treatment of premature ejaculation: a narrative review. *Transl Androl Urol* 2020;9:2814-2820.
97. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2004;16:547-551.
98. Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, Moon DG. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2008;20:425-428.

99. Abdallah H, Abdelnasser T, Hosny H, Selim O, Al-Ahwany A, Shamloul R. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study. *Andrologia* 2012;44(Suppl 1):650-653.
100. Alahwany A, Ragab MW, Zaghoul A, Abdallah H, Mostafa T. Hyaluronic acid injection in glans penis for treatment of premature ejaculation: a randomized controlled cross-over study. *Int J Impot Res* 2019;31:348-355.
101. Ahn ST, Shim JS, Bae WJ, Kim SW, Kim JJ, Moon DG. Efficacy and Safety of Penile Girth Enhancement Using Hyaluronic Acid Filler and the Clinical Impact on Ejaculation: A Multi-Center, Patient/Evaluator-Blinded, Randomized Active-Controlled Trial. *World J Mens Health* 2022;40:299-307.
102. Littara A, Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T. A clinical study to assess the effectiveness of a hyaluronic acid-based procedure for treatment of premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2013;25:117-120.
103. David Prologo J, Snyder LL, Cherullo E, Passalacqua M, Pirasteh A, Corn D. Percutaneous CT-guided cryoablation of the dorsal penile nerve for treatment of symptomatic premature ejaculation. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:214-219.
104. Wang H, Bai M, Zhang HL, Zeng A. Surgical treatment for primary premature ejaculation with an inner condom technique. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14109.
105. Shi WG, Wang XJ, Liang XQ, Liu ZQ, Huang MJ, Li SQ, Ren SQ, Cao L, Meng X, Wang Z, Chen RS. [Selective resection of the branches of the two dorsal penile nerves for primary premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008;14:436-438.
106. Zhang GX, Yu LP, Bai WJ, Wang XF. Selective resection of dorsal nerves of penis for premature ejaculation. *Int J Androl* 2012;35:873-879.
107. Alyaev YG, Akhvediani ND. [Comparing efficacy of selective penile denervation and circumcision for primary premature ejaculation]. *Urologiia* 2016;(1 Suppl 1):60-64.
108. Liu Q, Li S, Zhang Y, Cheng Y, Fan J, Jiang L, Li S, Tang Y, Zeng H, Wang J, Zhu Z. Anatomic Basis and Clinical Effect of Selective Dorsal Neurectomy for Patients with Lifelong Premature Ejaculation: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Med* 2019;16:522-530.
109. Yang J, Chu M, Qi Y, Zhang H, Yuan T, Zhou L, Cao W, Zhang C. Correlation between age and curative effects of selective dorsal neurectomy for primary premature ejaculation. *Adv Clin Exp Med* 2022;31:837-845.
110. Shechter A, Mondaini N, Serefoglu EC, Gollan T, Deutsch F, Appel B, Gruenwald I. A novel on-demand therapy for lifelong premature ejaculation using a miniature transperineal electrical stimulator-the vPatch: an as-treated analysis. *J Sex Med* 2023;20:22-29.
111. Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF, Grissom EM, Mandava SH, Sikka SC, Dohanich GP, Hellstrom WJ. Effect of botulinum-A toxin injection into bulbospongiosus muscle on ejaculation latency in male rats. *J Sex Med* 2014;11:1657-1663.
112. Ongün Ş, Acar S, Koca P, Uzut M, Esen AA, Durmus N, Demir O. Can Botulinum-A Toxin Be Used to Delay Ejaculation: Results of an Ejaculation Model in Male Rats. *J Sex Med* 2019;16:1338-1343.
113. Li ZT, Li YF, Zhang Y, Luo Y, Zhu T, Li K, Feng QX, Jiang J. [Injection of botulinum-A toxin into bulbospongiosus muscle for primary premature ejaculation: A preliminary clinical study]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2018;24:713-718.

Priligy IELT*¹ de **4 KATA**
KADAR artış sağlar. ^{1,2,3}


Priligy[®]
Dapoksetin

**GEÇ OLSUN,
GÜÇ OLMASIN!**



Referanslar

*: Intravaginal Ejaculation Latency Time

1: McMahon et al. J Sex Med 2011;8:524-539

2: Sereloğlu EC et al. J Sex Med 2011;8:540-548

3: Patrick et al. J Sex Med 2005; 2: 358-367

 **MENARINI**
Türkiye

PREMATÜR EJAKÜLASYON KILAVUZU

ISBN: 978-625-99322-7-9



Ürolojik
Cerrahi
Derneği

Angora Cad. Mutlukent Mah. 2007. Sok. Vadikent 90 Sit.

No: 41 06810 Beysukent, Çankaya, ANKARA

Tel.: +90 312 236 18 55

Web: www.urolojicerrahiderneği.org