

Prematür ejakülasyon tedavisinde güncel yaklaşım

Prof. Dr. Ahmet Metin, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin Özyalvaçlı
Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Prematür ejakülasyon (PE) erkek cinsel fonksiyon bozuklukları arasında ilk sırada yer almakta olup, kişi ve partnerinin cinsel ve cinsellik dışı yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Hasta hekime başvurmadan önce; ilişki esnasında bir başka konuya odaklanma, ilişki esnasında bir süre durup tekrar ilişkiye devam etme, ilişki öncesi masturbasyon, daha sık ilişkide bulunma, ilişki öncesi alkol veya diğer keyif verici maddeler alma gibi birçok yöntemle kendi kendini tedavi etmeye çalıştıktan sonra hekime başvurmaktadır.

PE de güncel tedavi seçenekleri şunlardır:

Davranış tedavileri

“Dur-başla” ve “sıkma” yöntemlerine odaklanmıştır. Cinsel uyarılma ve ejakülasyon refleksinin modifiye edilebilirliği ve kişinin ejakülasyon kontrolünü öğrenebileceği fikrine dayanmakta ve orgazm en az 3 kez geciktirilmeye çalışılmaktadır. Prematür ejakülasyonda eskiden ilk tedavi yöntemiymiş, günümüzde ise etkinliği sınırlı olup başarısı kısa dönemde %60, uzun dönemde ise %25 bulunmuştur. Yaşam boyu PE’de ilk basamak tedavi değildir. Davranış tedavileri ilaç tedavisinin etkinliğini artırmakta (1) ancak monoterapi olarak düşük etkilidir (2). Davranış tedavilerinin etkili ve etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3).

Davranış tedavilerinde partner desteği gerekli olup zor, zaman alıcı ve pahalıdır. Etkinliği ise zamanla azalabilmektedir. Ayrıca davranış tedavileri konusunda randomize kontrollü çalışmalar yoktur.

Topikal tedaviler

En eski tedavi yöntemidir. Glans penisin duyarlılığını azaltarak etkili olmaktadır. Anestezik madde glansa uygulandıktan sonra 20 dakika beklenmekte, kondom kullanılmayacaksa penis yıkanmaktadır. Gereğinde kullanım ve sistemik etkisinin olmama avantajlarına karşın cinsel ilişkide doğallığı engellemektedir. Glans yıkanmazsa vajende

uyuşukluk ve anorgazmiye sebep olmakta, uygulandıktan sonra 45 dakikanın üzerinde beklendiğinde peniste uyuşukluk ve ereksiyon kaybına yol açmaktadır. Penis ve vajende cilt reaksiyonlarına ve transvajinal kontaminasyona neden olabilmektedir.

Bu amaçla kullanılan topikal ajanlardan bazıları şunlardır;

a) Lidokain/prilokain (EMLA) krem;

b) SS Cream;

c) Lidokain/prilokain (TEMPE) sprey; 7.5 mg lidokain ve 2.5 mg prilokain içermektedir. Etkisi daha kısa sürede başlamaktadır, keratinize dokudan penetrasyonu yoktur, sadece glansı etkilemektedir. İlişkiden 5 dk önce glansa 3-5 kez sıkıldığında IELT (intravajinal ejaculatory latency time, boşalma süresi) 6.3 kat artmaktadır (5).

d) PSD502 sprey

PDE5 (fosfodiesteraz tip5) inhibitörleri

Sertleşme bozukluğunda endike olup, PE de etkinliği tam ortaya konulamamıştır (6). Sildenafil ereksiyon sağladığı için kişinin koitus esnasında güveni artmakta, ejakülasyon olsa bile yeniden ereksiyon sağlanım düşüncesiyle ejakülasyon gecikebilmektedir. Bir diğer hipotez ise PDE-5 inhibisyonunun NO (nitrik oksit) salınımını arttırdığı, sempatik tonusu azalttığı, vaz deferens ve seminal vezikül düz kaslarında oluşan dilatasyon sonucu ejakülataın posterior uretraya akamadığı ve böylece ejakülasyonun geciktiği hipotezidir.

Sertleşme bozukluğu olmadığı zaman kullanıldığında etkisi yoktur, fakat refrakter dönemi kısaltmaktadır (6). Sildenafil her türlü kombinasyonda etki artırıcı özelliğe sahiptir. SSRI (paroksetin 20 mg) + Tadalafil (20 mg) kombinasyonunun sonuçları tek başına kullanımlarından daha iyi bulunmuştur (7).

Tramadol

Santral yolla etkili bir opioid analjezik olup noradrenalin ve serotonin geri alınımını engellemektedir. Pik kon-

santrasyona 1.6 saat sonra ulaşmaktadır, yarılanma ömrü 5–7 saattir. İlk aşamada μ opioid reseptörleri uyarır, ikinci aşamada serotonin geri emilimini azaltır ve sonra α adrenajik reseptörlere uyarıcı etki etmektedir. FDA 2009 da Tramadolün alışkanlık ve solunum zorluğu yaptığı konusunda bir uyarı yayınlamıştır. Hızlı emilim ve eliminasyona sahiptir. İhtiyaç anında kullanım için uygun olabilir. Ülkemizde Contramal 50 mg kapsül mevcut olup, yeşil reçete ile satılmaktadır.

Tramadol yaşam boyu PE nin uzun süreli tedavisinde önerilmemekte, 12. hafta sonra etkinin azaldığı, doz artımına gidildiği, bunun da opioid olduğu için alışkanlık ve bağımlılık yapabileceği bildirilmiştir (8) Yaşam boyu PE'de, genç hastalar daha fazla kullanacağı için, PE'de çok desteklenmemelidir (9). Çok sayıda kişi üzerine yapılan çalışmalarda ilişkiden 2 saat önce 62 ve 89 mg dozlarda kullanıldığında boşalma süresinin 2.4 ve 2.5 kat arttığı gösterilmiştir (10). İlişkiden 2 saat önce 25 mg, 50 mg ve 100 mg dozların kullanıldığı bir diğer çalışmada ise sürenin 4.5, 8.1 ve 12.6 kat arttığı bildirilmiştir (11). SSRI ile kombine edilmemeli, öldürücü serotonin sendromu riski taşımaktadır (12). Diğer tedavilerden sonuç alınmadığında alışkanlık yapıcı özelliği ve yan etkileri dikkate alınarak 25 ve 50 mg dozlarda önerilebilecek bir seçenektir (13). Etkinlik ve güvenliği için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)

PE etyolojisindeki faktörlerden biri de santral serotonin nörotransmisyon bozukluğudur. Serotonin boşalmanın kontrolünde önemli bir nöro transmitter olup serotonin artışı boşalmayı geciktirmektedir. SSRI lar ve trisiklik antidepresanlar serotoninin aksonda geri emilimini engellemekte ve 5HT nörotransmisyonu artmakta, postsinaptik membran 5HT reseptörler uyanılmakta ve boşalma gecikmektedir.

SSRI'lar ihtiyaç anında kullanım, günlük kullanım ve bir süre günlük kullanımı takiben (10–20 gün) ihtiyaç anında kullanım olmak üzere üç şekilde kullanılmaktadır. Sabit ilişkisi olanlar genellikle günlük kullanımı tercih etmektedir. İhtiyaç anında kullanılanlar: Dapoksetin ve ruhsat dışı olarak clomipramin, paroksetin, sertraline ve fluoksetindir. Günlük kronik kullanılanlar: Ruhsat dışı olarak clomipramine, sertraline, fluoksetin, citalopramdır. Günlük kullanımda; Paroksetin: 10–40 mg dozda süreyi 8 kat, Clomipramine: 12.5–50 mg dozda 6 kat, Sertraline: 50–200 mg dozda 5 kat, Citalopram: 20–40 mg dozda 2 kat artırmak-

tadır. SSRI'lar peak konsantrasyona 2–8 saatte ulaşır ve yarılanma ömrü 1–3 gündür. Ejakülasyon gecikmesi 5–8. günlerde başlamakta, 2-3 haftada belirginleşmektedir. Yan etkiler ise ilk haftada ortaya çıkmakta ve 2–3 haftada düzelmektedir.

SSRI'lar PE'de ilk basamak tedavidir. Mevcut SSRI farmakokinetiği ihtiyaç anında kullanıma uygun değildir. AUA ve Uluslararası Seksüel Disfonksiyon Konsültasyon Grubu endikasyon dışı olsa da PE tedavisinde kullanımını önermektedir. SSRI bırakma oranı %29–71 olup, en yüksek bırakma oranı %71 ile dapoksetin, en az paroksetinlerdir (14). SSRI'ların birikim riski vardır, doz arttıkça etki ve yan etki artmaktadır. Yan etkilerden serotonin sendromu; myoklonus, hiperrefleksi, terleme, koordinasyon bozukluğu ve mental durum değişiklikleriyle seyreden bir sendrom olup çok tehlikelidir. Cinsel yan etkiler olarak sertleşme kaybı ve libido azalması görülebilir. Çocuk sahibi olmayı düşünenlerde kullanılmamalıdır. Sperm motilite, morfolojisi ve sayısı etkilenmez fakat DNA fragmentasyon artışı ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısını azaltmaktadır (15). SSRI kullananlarda intihar ve kendine zarar verme eğiliminde artış tespit edilmiştir. PE hayatı tehdit edici bir olay olmadığı için fayda ve risk analizi yapılmalıdır. On sekiz yaşın altında çok dikkatli kullanılmalıdır.

SSRI'lar kesilince, 5–8 günlerde kesilme sendromu bulguları ortaya çıkmaktadır. İlaç yavaş kesilmeli, anksiyete, depresyon bulguları ortaya çıktığında tekrar başlanmalıdır. Kesilme sendromu en sık paroksetinde olmaktadır. SSRI'ların kür sağlayıp sağlamadığı günlük veya ihtiyaç halinde ideal kullanım dozları, ihtiyaç halinde kullanım öncesi yükleme dozları, tedavi süresi, tedavinin nasıl kesileceği veya kesilip kesilmeyeceği konularında görüş birliği yoktur fakat ilaç kesildiğinde PE'nin tekrar başlayacağı konusunda deneyim fazladır.

Dapoksetin

Kısa etkili SSRI dır, 1–2 saat içinde ve ilk dozda etkilidir. Farmakokinetiği ihtiyaç anında kullanıma uygundur. Birikimi minimal olup 24 saat sonra %95'i atılmaktadır. Yan etkileri kısa süreli ve fark edilmemektedir. Aralık 2008'de Avrupa'da birçok ülkede PE'nin spesifik ilacı olarak onaylandı (EMA onayı). FDA onayı ve ABD de kullanımını yoktur.

Dapoksetinle ilgili olumlu veriler olarak; IELT yanı sıra boşalmanın kontrolü, cinsel tatmin, kişiye verdiği rahatsızlık, partnerle ilişkiler düzelmektedir. Hem yaşam boyu

hem de kazanılmış PE'de etkilidir (16). PDE5 inhibitörleriyle etkileşimi yoktur. Antidepresan SSRI'larda görülen serotonin sendromu dapoksetinle gözlenmemiştir. Kesilme sendromu görülmemektedir. Dapoksetine bağlı intihara eğilim bildirilmemiştir.

Dapoksetinle ilgili olumsuzluk olarak; vakaların %20'si antidepresan başlamak istememekte veya fiyatı nedeniyle başlamamaktadır. Başlayanların %90'ı bir yıl içinde ilacı kesmektedir. Neden olarak ilacın beklentileri karşılamaması (%25) ve pahalı oluşu (%22) sayılabilir (17). Bir diğer çalışmada ise vakaların %50'si ilacın beklentilerini karşılamadığını bildirmiştir (18).

Diğer tedaviler;

Oksitosin

Oksitosin boşalmayı hızlandırmaktadır. PE'de antiok-sitosin kullanılabilir mi konusu gündeme gelmiş, hayvan çalışmalarında intraventriküler oksitosin etkili bulunmuş fakat canlıda selektif oksitosin antagonisti epelsiban ile yapılan çalışmada IELT üzerine etki gösterilememiştir (19).

Dorsal penil sinir kriyoablasyon ve nöromodulasyonu

Penisin afferent somatosensorial yolu dorsal penil sinir olup bu sinirin paralizisiyle penis duyarlılığının azaltılabileceği öne sürülmüştür. Tek taraflı CT eşliğinde perkütan dorsal sinir ablasyonu yapılan 24 PE olgusunda IELT 1 yılın sonunda 54 sn den 140 sn ye yükselmiştir (20). Bilateral dorsal penil sinirin perkütan pulsed radyo frekans ablasyonu yapılan 15 PE olgusunda, IELT 3 hafta sonunda 18 sn den 140 sn ye yükselmiş, hastaların bildirdiği olumsuz sonuçlar da düzelmiştir (21). Bu işlemler IELT'yi artırmaktadır, fakat invaziv ve irreversibledir. Bu tedavi yöntemini PE'de önermek için güvenliği iyi analiz edilmelidir.

Duloksetin: 40 mg tablet (22), akupunktur, botulinum nörotoksini, dorsal penil sinir kesilmesi, hyaluronik asitle glans penis augmentasyonu, pelvik taban rehabilitasyonu tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Fitoterapi: Çinde geliştirilen ve 11 değişik madde içeren Yumusake tablet 8 hafta süreyle gece yatmadan önce 2 tablet alındığında IELT'nin 62.5 saniyeden 4. hafta sonunda 169 saniyeye, 8. hafta sonunda ise 172 saniyeye yükseldiği bildirilmiştir (23).

Prematür ejakülasyon konusunda kılavuzların önerilerini incelediğimizde ise;

1) AUA (American Urology Association) 2004

Guideline'ı; PE tedavisinde ilaç kullanımı ilk defa bu kılavuzla gündeme gelmiştir. 2010'da tekrar gözden geçirilerek geçerliliği onaylanmıştır.

PE tanısı tek başına öyküye dayanır.

PE+ED varsa önce ED tedavi edilmelidir.

Hastayla tüm tedavi olanaklarının artı ve eksileri tartışılmalıdır.

PE nin spesifik tedavisi için FDA'nın onay verdiği ilaç yoktur.

PE; SSRI, trisiklik antidepresan veya topikal anesteziklerle tedavi edilebilir.

Etkin SSRI olarak Fluoksetin, Paroksetin veya Sertralin kullanılabilir.

Trisiklik antidepresan Clomipramin (Anafranil) kullanılabilir.

2) International Society for Sexual Medicine (ISSM) PE Guideline'ı (2014);

Yaşam boyu ve kazanılmış PE'de ihtiyaç anında dapoksetin kullanılabilir (EMA onaylı) (Kanıt Derecesi (KD): 1a).

Yaşam boyu ve kazanılmış PE'de ruhsat dışı günlük paroksetin, sertralin, citalopram, fluoksetin, klomipramin ve ihtiyaç anında paroksetin, sertralin, klomipramin kullanılabilir (KD: 1a).

Yaşam boyu PE'de topikal anestezikler kullanılabilir (KD:1b).

ED yoksa PDE-5 İnhibitörleri kullanılmamalıdır (KD:4d).

Tramadol diğer tedavilerden sonuç alınmazsa alışkanlık yapıcı özelliği ve yan etkileri dikkate alınarak önerilebilir (KD:2d).

Tramadol SSRI ile kombine edilmemelidir. Öldürücü serotonin sendromu riski taşır. Etkinliği ve güvenliği için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Psikolojik ve davranış tedavileri orta derecede etkilidir (KD:2b).

Yaşam boyu PE'de faydasına inanılıyorsa psikolojik ve davranış tedavileri medikal tedaviye eklenmelidir (KD:2a).

PE+ED varsa ED farmakoterapisi etkindir (KD:2a).

Dorsal penil sinir kriyoablasyonu/nöromodulasyonu IELT'yi uzatır fakat invaziv ve irreversibledir, güvenlik çalışmalarına ihtiyaç vardır (KD:4).

IC vazoaktif ajan enjeksiyonu önerilmemektedir (KD:4).

Akupunkturun etkinliği konusunda bilgiler sınırlıdır (KD:3b).

3) PE tedavisinde EAU 2014 Guideline göre;

Öncelikle ED, diğer cinsel fonksiyon bozuklukları ve

enfeksiyonlar (kronik prostatit) tedavi edilmelidir (KD:2) (Öneri Derecesi (ÖD):B).

Kazanılmış PE'nin tedavisinde davranış ve seks terapilerinin yeri vardır ve farmakolojik tedaviler ile kombine edildiğinde daha iyi sonuçlar alınabilir (KD:3) (ÖD:C)

Yaşam boyu PE de birinci basamak tedavi farmakoterapidir (KD:1) (ÖD:A).

PE'nin birinci basamak tedavisi; İhtiyaç anında dapoksetin veya prospektüs dışı günlük SSRI ve clomipramin kullanımınıdır.

Mevcut SSRI'ların farmakokinetiği ihtiyaç anında kullanıma uygun değildir (KD:1a) (ÖD:A).

Tedavi kesilince rekürrens söz konusudur (KD:1b) (ÖD:A).

Dapoksetinin Avrupa'da ihtiyaç anında kullanımı için EMEA onayı mevcuttur (KD:1a) (ÖD:A).

Topikal anestezi ajanlar SSRI'ya uygun alternatif (ruhsat dışı) (KD:1b) (ÖD:A).

Tramadol ihtiyaç anında kullanılabilir (KD:2b) (ÖD:B).

PDE-5 İnhibitörleri kullanımı (KD:3)(ÖD:C) düzeyindedir.

Kaynaklar

1. Perelman MA. A new combination treatment for premature ejaculation; a sex therapists perspective. *J Sex Med* 2006;3:1004–12.
2. Porst H. An overview of pharmacotherapy in premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;8:335–41.
3. Berner M. Efficacy of psychosocial interventions in men and women with sexual dysfunctions; a systematic review of controlled clinical trials:part 1-the efficacy of psychosocial interventions for male sexual dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:3089–107.
4. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation(TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *British Journal of Urology, International*. 2007;99:369–75.
5. Efficacy of sildenafil citrate in men with premature ejaculation. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, *J Sex Med* 2005;2:368–75.
6. Mondaini N, Ponchietti R, Mon torsi F, LoroFD. Sildenafil does not improve sexual function in men without erectile dysfunction but reduce the postorgasmic refractory time *Int J Import* 2003;15:225–8.
7. Polat EC, Ozbek E, Otunctemur A, Ozcan L, Simsek A. Combination therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation *Andrologia* 2015;47:487–92.
8. Raffa RB. Basic pharmacology relevant to drug abuse assessment: tramadol example. *J Clin Pharmacol* 2008;33:101–8.
9. Palmer NR. Tramadol for premature ejaculation *J Sex Med* 2009;6:299.
10. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV. 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* 2011;61:736–43.
11. Eassa BI, Shazly MA. Safety and efficacy of tramadol hydrochloride on treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl* 2013;15:138–42.
12. Takeshita J. Serotonin syndrome associated with tramadol *J Clin Psychiatry* 2009;11:273.
13. Kirby EW. Tramadol for the management of premature ejaculation: a timely systematic review *Int J Import Res* 2015;27:121–7.
14. Jern P, Johansson A, Piha J, Westberg L. Antidepressant treatment of premature ejaculation; discontinuation rates and prevalence of side effects for dapoxetine and paroxetine in a naturalistic setting *Int J Import Res* 2015;27:75–80.
15. Adverse effect of paroxetine on sperm Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. *Fertil Steril*. 2010; 94:1021–6.
16. Porst H, Mc Mahon CG, Althof SE, Sharlip I, Bull S, Aquilina JW. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials *J Sex Med* 2010;7:2231–42.
17. Mondaini N, Fusco F, Cai T, Benemei S, Mirone V, Bartoletti R. Dapoxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation: the reasons of a "waterloo". *Urology* 2013;82:620–4.
18. Jiann BP, Huan g YJ . Assessing satisfaction in men with premature ejaculation after dapoxetine treatment in real world practice. *Int J Clin Pract* 2015; 69:1326–33.
19. Shinghal R, Barnes A, Mahar KM, Stier B, Giancaterino L, Condreay LD, Black L, Mc Callum SW. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomised, double blind, placebo controlled, fixed dose study. *J Sex Med* 2013;10:2506–17.
20. 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;24:214–9.
21. Basal S, Goktas S, Ergin A, et al. A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency *J Androl* 2010;31:126–30.
22. Ozcan L, Polat EC, Otunctemur A, Ozbek E. Duloxetine, dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, versus paroksetine, selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment for premature ejaculation. *Int Urol Nephrol* 2015;47:283–7.
23. Zhao LM, Jiang H, Hong K, Li FB. Yimusake tablet:safe and efficacious for premature ejaculation. *ZhongghuaNan Ke Xue* 2014;20(11)1029–34.