

Prematür ejakülasyon şikâyeti olan hastaya klinik yaklaşım: Ne yapmalı, neyi yapmamalı?

Dr. Mehmet Gökhan Çulha¹, Doç. Dr. Ege Can Şerefoğlu²

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Özet

Prematür ejakülasyon (PE) erkeklerde yaygın olarak görülen bir cinsel fonksiyon bozukluğudur. Son zamanlarda bu hastalığın tanımı, sınıflaması ve tedavisindeki değişiklikler PE şikâyeti olan hastaya klinik yaklaşımda yeniliklere yol açmıştır. Bu derlemede güncel bilimsel literatür ışığında PE şikâyeti olan hastaların tanı ve tedavisine dair öneriler sunulmaktadır.

Giriş

Prematür ejakülasyon (PE) en yaygın erkek cinsel işlev bozukluğudur. Birçok epidemiyolojik çalışmaya göre cinsel açıdan aktif olan erkek popülasyonunun %20 ile %30 kadarı PE şikâyeti belirtmektedir (1–4). Bu denli yüksek prevalansına rağmen PE'nin tanımı, sınıflaması ve dolayısıyla tedavisine ilişkin tartışmalar halen devam etmektedir (5). Uluslararası Cinsel Sağlık Derneği (ISSM) tarafından 2014 yılında yapılan PE tanımına göre yaşam boyu (lifelong) PE (i) ejakülasyonun her zaman ya da hemen hemen her zaman vajinal penetrasyon öncesi veya vajinal penetrasyondan sonraki 1 dakika içerisinde olması, (ii) ejakülasyonu geciktirmede yetersizlik ve (iii) bu durumun bireyde hayal kırıklığı, üzüntü, ruhsal sıkıntı ve cinsellikten kaçınma sorunlarını meydana getirmesi durumudur. Edinsel (acquired) PE ise, daha önce normal ejakülasyon performansı olan bireylerde PE şikâyetinin başlaması ve ejakülasyonun yaklaşık 3 dakika içerisinde olması ile yaşam boyu PE'den ayrılır (6).

Yaşam boyu ve edinsel PE'nin yanı sıra, iki PE alt tipi daha tanımlanmıştır (7). Değişken (variable) PE cinsel performansın normal varyantı olarak kabul edilir ve bu bireylerde ejakülasyon bazı durumlarda kısa sürmekte, diğer zamanlarda ise normal süresinde gerçekleşmektedir. Subjektif PE ise normal, hatta normalden uzun ejakülasyon süresi olmasına rağmen hastanın PE'den şikâyet etmesi ile karakterizedir (8). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu iki

PE alt tipinin toplumda sık görülmesine rağmen (3,4) tedavi arayışında olan hastaların büyük kısmının yaşam boyu ve edinsel PE tanımladığını göstermiştir (9,10).

Bu denli yaygın olmasına rağmen ABD'de yapılan bir çalışmada ürologların yaklaşık %75'i haftada 1 den az PE hastası gördüklerini rapor etmişlerdir (11). Bir başka çalışmada ise Avrupa'da görev yapan üroloji asistanlarının %41.4 ünün PE hastası tedavi etmedikleri görülmüştür (12). Bu durum PE tanımı, sınıflaması ve tedavi seçenekleri hakkında hekimlerin büyük kısmının yeterli bilgi ve tecrübeye sahip olmadıklarını göstermektedir.

Bu derlemede güncel bilimsel literatür ışığında PE şikâyeti olan hastaların tanı ve tedavisine dair öneriler sunulmaktadır (Şekil 1) (13).

1- Hikaye

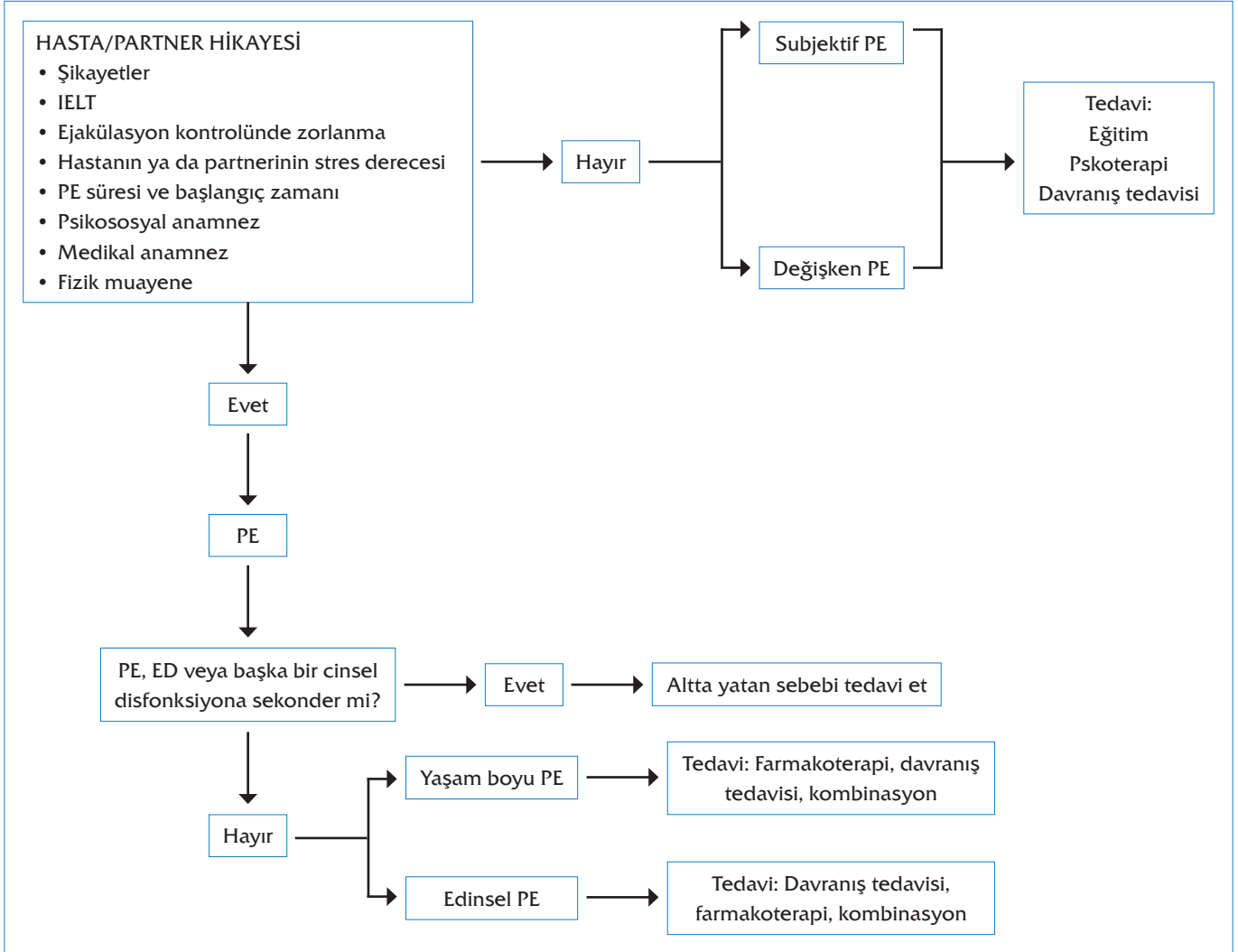
PE hastalarının değerlendirmesine detaylı bir cinsel ve tıbbi hikâye ile başlanmalıdır. Hastaların bir çoğunun cinsel sorunlarını anlatırken utanmaları hekimleri zora sokabilir. Bu aşamada sabırlı olunmalı ve hastaların kendini ifade etmelerine olanak tanınmalıdır. Hikaye alırken hastalara sorulması önerilen sorular Tablo 1'de belirtilmiştir (13).

2- Fizik Muayene

Güncel kılavuzlar hem yaşam boyu hem de edinsel PE hastalarına fizik muayene yapılmasını önermektedir. Özellikle edinsel PE hastalarında olası etiyolojik problemlere ve ek hastalıklara (hipertiroidizm, prostatit, erektil sorunları, vb) yönelik fizik muayene, hastaların etkin bir şekilde tedavi edilmesine olanak verir (13).

3- İnvajinal ejakülasyon gecikme süresi (IELT)

Hastaların boşalma süresinin kaydedilmesi, hem PE alt tipinin belirlenmesi hem de tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için önem taşır. Kronometre ile IELT ölçümü klinik araştırmalar için kullanılmış olsa da, PE şikâyeti ile başvuran hastaların rutin değerlendirmesinde gerekli değildir (14). Objektif bir ölçüm olması nedeniyle avantajlı



Şekil 1. Prematür ejakülasyon tanı ve tedavi algoritması (13).

gibi gözükse de, cinsel ilişki sırasında partnerlerden birinin kronometre kullanması ilişkinin doğal seyrini etkileyebilir. Bu nedenle PE hastalarının büyük bölümü bu metodu uygulayamamaktadır (15). Bunun yerine rutin klinik değerlendirmede tahmini IELT (self-estimated IELT) değerlerine başvurulabilir. Tahmini IELT değerlerinin, kronometre kullanılarak ölçülen IELT değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16,17).

4- Anket formları

Valide edilmiş olan PE sorgulama formları da hastaların tanısı ve tedaviye verdikleri yanıtın değerlendirilmesi için kullanılabilir (18–21). Bu anket formlarından Premature Ejaculation Profile (PEP) ve Index of Premature Ejaculation (IPE) tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (18,22). Hastalığın tanısı için ise Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) faydalı ola-

bilir (20). Bu anket formlarının Türkçe tercüme yapılmış ve ülkemiz için valide edilmiştir (15,23).

5- Eş değerlendirmesi

PE hastalarının eşlerinin de tanı ve tedavi sürecinde dahil olması hastaların tedaviye uyumunu artırabilir ve böylelikle tedavi etkinliğini iyileştirir (24). PE hastalarının eşlerinin de bu rahatsızlıktan etkilendikleri için PE hakkında bilgilendirilmeleri gerekmektedir (25). Birçok epidemiyolojik çalışmada erkekteki PE durumunun kadın partnerdeki cinsel bozukluklar ile korele olduğu izlenmiştir (26–28), PE nedeniyle ortaya çıkan olumsuz psikolojik etkilerin ve hayat kalitesindeki bozulmanın her iki partnerde de olduğu kaydedilmiştir (29).

6- Tedavi seçenekleri

a) Davranış tedavisi- Psikoterapi

PE hastalarında uygulanan davranış tedavisi ve psikoterapinin iki temel amacı vardır. Bunlardan biri erkeğin

Tablo 1. PE tanısı ve tedavisi için hastalara sorulabilecek sorular

Tanı için sorulması gereken sorular	Vajinal penetrasyon ile ejakülasyon (boşalma) arasındaki süre ne kadardır? Ejakülasyonu geciktirebiliyor musunuz? Bu durum sizde can sıkıntısı, sinir bozukluğu yaratıyor mu?
Yaşam boyu veya edinsel PE ayırımı için soruları	İlk PE durumu ne zaman oldu? İlk ilişkinizden beri PE şikâyetiniz var mı? PE her cinsel ilişkide ve her partnerde oluyor mu?
Erektıl fonksiyonu değerlendirme soruları	Ereksiyonunuz vajen içine giriş için yeterli mi? Ereksiyonunuzu ejakülasyona kadar devam ettirmekte zorlanıyor musunuz? Ereksiyonu kaybetmemek için hızlı cinsel ilişkide bulunuyor musunuz?
PE'nin ilişki üzerindeki etkisi	Partneriniz cinsel ilişkiden kaçınıyor mu? PE yakınmanız ilişkinizi etkiliyor mu?
Önceki tedaviler	Daha önce PE için tedavi aldınız mı?
Hayat kalitesini değerlendirme	Bu sıkıntınızdan ötürü cinsel ilişkiden kaçınıyor musunuz? PE'den ötürü kendinizi gergin, sinirli, depresif hissediyor musunuz?

PE: Prematür ejakülasyon.

performans anksiyetesini azaltıp kendine olan güvenin artırılarak ejakülasyonu geciktirmeyi sağlamak iken, bir diğeri altta yatan psikolojik problemleri çözümlenektir.

Yaygın olarak kullanılan davranış yöntemleri “stop-start” tekniği ve sıkma (squeeze) yöntemidir. Stop-start tekniği ilk olarak Seman ve ark. tarafından tanımlanmıştır (30). Bu teknikte erkek (ya da partner) penisi ejakülasyon hissi gelene kadar uyarıya devam etmekte ve sonrasında bu his geçene kadar uyarıyı kesmektedir. Bu teknik ejakülasyona kadar birkaç kez tekrarlanmalıdır.

Stop-start tekniğinin bir modifikasyonu olan sıkma yöntemi ise Masters ve Johnson tarafından tanımlanmıştır (31). Bu yöntemde, stop-start tekniğinde olduğu gibi ejakülasyon hissi gelene kadar penis uyarılmaya devam edilir. Sonrasında glans penis sıkıştırılarak bu his geçene kadar beklenir. Bu işlem de ejakülasyona kadar birkaç kez tekrarlanmalıdır. Pelvik taban kas egzersizlerinin de PE hastalarında etkin olabileceği bir kaç küçük, randomize, prospektif çalışma ile gösterilmiştir (32,33).

Genel olarak davranış terapilerinin başarı oranı kısa dönemde %50–60 arasında iken, uzun dönem takiplerde bu oran düşmektedir (34). Davranış tedavisi ve psikoterapi alanındaki çalışmaların küçük hasta serileriyle kısıtlı olması, uzun takip sonuçlarının bulunmaması ve

çalışmaların homojen gruplar arasında yapılmaması bu tedavi yöntemlerinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda tartışmalara neden olur (35). Son yıllarda bu terapilerin farmakolojik tedaviler ile birlikte uygulanmasının olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (35). Yaşam boyu ve edinsel PE hastalarında ilaç tedavisi ile birlikte uygulanabilecek davranış tedavisi ve psikoterapiye, değişken ve subjektif PE şikâyeti olan hastalarda ilk seçenek olarak başvurulabilir.

b) Farmakolojik tedavi

Ejakülasyon fizyolojisi ve ejakülasyon bozukluklarının patofizyolojisinin tam olarak açıklanamaması nedeni ile birçok ilaç PE tedavisi için denenmiştir. Topikal anestetik ilaçlar PE tedavisinde kullanılan ilk farmakolojik ajanlardır. Lidokain ve/veya prilokain içeren krem, jel veya spreyle cinsel ilişkiden 5–20 dakika önce penise uygulanabilir. Birçok çalışmada IELT sürelerine olumlu etkileri görülmüş olsa da, topikal anestetik ilaçların penil ve vajinal hissizlik yapabileceği unutulmamalı, hastaların uygulama sonrası kondom kullanmaları veya ilişkiye girmeden önce penislerini yıkamaları önerilmelidir (36–38).

Waldinger ve ark. 1998 yılında selektif seratonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) PE tedavisinde olumlu sonuçlar vereceğini rapor etmiş (39), bu öncü çalışmadan

Tablo 2. PE şikâyeti olan hastaya yaklaşım

Ne yapmalı?	Neyi yapmamalı?
Detaylı tıbbi ve cinsel hikâye alınmalı	7 Yetersiz değerlendirme yapılmamalı
Hasta eşi ile birlikte değerlendirilmeli	Rutin olarak biyokimya ve hormonal testlere başvurulmamalı, hastaların semptomlarına göre laboratuvar tetkikleri istenmeli
Hastaların boşalma süreleri (IELT) sorgulanmalı	PDE5İ ve tramadol ilk basamakta tercih edilmemeli
Valide edilmiş anket formları ile tanı ve tedavi takibi yapılmalı	Cerrahi tedavi yapılmamalı
Hastanın beklentileri ve tercihleri dikkate alınarak tedavi türüne karar verilmeli	Her hastaya medikal tedavi başlanmamalı
Değişken ve subjektif PE hastalarında psikoterapi uygulanmalı, yaşam boyu PE hastalarına ise medikal tedavi önerilmeli	Yaşam boyu PE hastalarında psikoterapi tek başına uygulanmamalı

PDE5İ: Fosfodiesteraz 5 inhibitörü.

sonra birçok SSRI grubu ilaç PE tedavisi için denenmiştir. Bu ilaçların içerisinde sadece ilişki öncesi kullanılan dapoksetin PE tedavisi için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır (40–42). Cinsel ilişkiden 1–2 saat önce alınacak 30 mg veya 60 mg dapoksetin tedavisinin IELT süresini 2–3 kat uzattığı ve hastaların ejakülasyon kontrolünü arttırdığı rapor edilmiştir (40–42). Günlük olarak kullanılan SSRI'ların hemen hepsi IELT sürelerini uzatmaktadır (43–45). SSRI'lar arasında en belirgin IELT uzamasına neden olan tedavi günlük paroksetin 20 mg tedavisidir (45,46). Ancak SSRI tedavileri sırasında bulanıklık, baş dönmesi, baş ağrısı, ataksi, anksiyete, uykusuzluk gibi yan etkiler görülmektedir (47) ve bu yan etkiler nedeni ile hastaların büyük kısmı tedaviyi bırakmak zorunda kalmaktadır (48). Bununla birlikte uzun dönem SSRI tedavisinin erektil disfonksiyon (49) ve infertilite (50,51) problemlerine de yol açabileceği unutulmamalı, çocuk sahibi olmak isteyen çiftler için alternatif tedavi modaliteleri önerilmelidir.

Opioid bir analjezik ilaç olan tramadol PE tedavisinde kullanılan bir diğer ilaçtır (52). İlişkiden önce alınan tramadol 50–100 mg tedavisinin PE hastalarının IELT sürelerinde belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir (53,54). Cinsel ilişki öncesi alınması önerilen tablet formu etkili olmasına rağmen kaşıntı, uykuya meyil, bulantı ve kusma gibi yan etkileri nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır (47).

ED tedavisinde ilk basamak tedavi olan fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE5İ), PE hastalarının tedavisinde de sınırlı olarak kullanılmaktadır. Yapılan randomize, kontrollü çalışmada, tadalafil kullanımının IELT sürelerini kontrol grubuna göre arttırdığı ancak SSRI grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır (44). Oral PDE5İ, PE yanında ED yakınması olan olgularda önerilmektedir (55).

c) Cerrahi tedavi

Özellikle eski Doğu Bloğu ve Uzak Doğu ülkelerinde uygulanan cerrahi yöntemlerin PE tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği tartışmalıdır. Dorsal sinir kesilmesi (56), glans penis içine hiyalüronik asit jel enjekte edilmesi (57) ve sünnet (58) gibi cerrahi yöntemlerin PE hastalarındaki etkinliği değerlendirilmiştir. Güncel PE kılavuzlarının bu tür tedavileri önermedikleri unutulmamalıdır (Tablo 2) (13).

Sonuç

Erkekler arasında yaygın olarak görülen PE'nin tanı ve tedavisine yönelik bilgiler her geçen gün yenilenmektedir. PE hastalarının klinik değerlendirmesinde güncel kılavuzların önerilerini takip etmek, hem bu bireylerin hem de onların partnerlerinin yaşam kalitesini belirgin şekilde iyileştirebilir. Uygulanacak tedavilerin hasta şikâyet ve beklentilerine göre belirlenmesi ve partnerin bu tedavi sürecine katılmasına dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

- Jannini EA, Lenzi A. Epidemiology of premature ejaculation. *Current opinion in urology*. 2005;15(6):399-403.
- 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(3):816-23; discussion 24.
- Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, et al. 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(2):540-8.
- Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, et al. 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(7):1874-81.
- Saitz TR, Serefoglu EC. Advances in understanding and treating premature ejaculation. *Nat Rev Urol*. 2015;12(11):629-40.
- Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, et al. 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(2):41-59.
- Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I--validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med*. 2006;3(4):682-92.
- Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. *Adv Psychosom Med*. 2008;29:50-69.
- Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF, Balbay MD. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. *J Sex Med*. 2010;7(2 Pt 1):810-5.
- Zhang X, Gao J, Liu J, Xia L, Yang J, Hao Z, et al. Distribution and factors associated with four premature ejaculation syndromes in outpatients complaining of ejaculating prematurely. *J Sex Med*. 2013;10(6):1603-11.
- Shindel A, Nelson C, Brandes S. Urologist practice patterns in the management of premature ejaculation: a nationwide survey. *J Sex Med*. 2008;5(1):199-205.
- Lujan S, Garcia-Fadrique G, Morales G, Morera J, Broseta E, Jimenez-Cruz JF. Are urology residents ready to treat premature ejaculation after their training? *J Sex Med*. 2012;9(2):404-10.
- Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, et al. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med*. 2014;2(2):60-90.
- Jannini EA, Maggi M, Lenzi A. Evaluation of premature ejaculation. *The journal of sexual medicine*. 2011;8 Suppl 4:328-34.
- Serefoglu EC, Cimen HI, Ozdemir AT, Symonds T, Berktaş M, Balbay MD. Turkish validation of the premature ejaculation diagnostic tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. *Int J Impot Res*. 2009;21(2):139-44.
- Althof SE. Evidence based assessment of rapid ejaculation. *International journal of impotence research*. 1998;10 Suppl 2:S74-6; discussion S7-9.
- Rosen RC, McMahon CG, Niederberger C, Broderick GA, Jamieson C, Gagnon DD. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *The Journal of urology*. 2007;177(3):1059-64; discussion 64.
- Althof S, Rosen R, Symonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control, and distress associated with premature ejaculation. *The journal of sexual medicine*. 2006;3(3):465-75.
- Arafa M, Shamloul R. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). *J Sex Med*. 2007;4(6):1750-6.
- Symonds T, Perelman M, Althof S, Giuliano F, Martin M, Abraham L, et al. Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. *International journal of impotence research*. 2007;19(5):521-5.
- Yuan YM, Xin ZC, Jiang H, Guo YJ, Liu WJ, Tian L, et al. Sexual function of premature ejaculation patients assayed with Chinese Index of Premature Ejaculation. *Asian J Androl*. 2004;6(2):121-6.
- Patrick DL, Giuliano F, Ho KF, Gagnon DD, McNulty P, Rothman M. The Premature Ejaculation Profile: validation of self-reported outcome measures for research and practice. *BJU Int*. 2009;103(3):358-64.
- Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, et al. The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *J Sex Med*. 2011;8(4):1177-85.
- Graziottin A, Althof S. What does premature ejaculation mean to the man, the woman, and the couple? *J Sex Med*. 2011;8 Suppl 4:304-9.
- Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med*. 2005;2(3):358-67.
- Giuliano F, Patrick DL, Porst H, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, et al. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. *Eur Urol*. 2008;53(5):1048-57.
- Rowland DL, Patrick DL, Rothman M, Gagnon DD. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol*. 2007;177(3):1065-70.
- Escajadillo-Vargas N, Mezones-Holguin E, Castro-Castro J, Cordova-Marcelo W, Blumel JE, Perez-Lopez FR, et al. Sexual dysfunction risk and associated factors in young Peruvian university women. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(6):1701-9.
- Rosen RC, Althof S. Impact of premature ejaculation: the psychological, quality of life, and sexual relationship consequences. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(6):1296-307.
- Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J*. 1956;49(4):353-8.
- Melnik T, Althof S, Atallah AN, Puga ME, Glina S, Riera R. Psychosocial interventions for premature ejaculation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(8):CD008195.
- Pastore AL, Palleschi G, Leto A, Pacini L, Iori F, Leonardo C, et al. A prospective randomized study to compare pelvic floor rehabilitation and dapoxetine for treatment of lifelong premature ejaculation. *Int J Androl*. 2012;35(4):528-33.
- La Pera G, Nicastrò A. A new treatment for premature ejaculation: the rehabilitation of the pelvic floor. *J Sex Marital Ther*. 1996;22(1):22-6.
- Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behaviour research and therapy*. 1986;24(6):665-75.
- Cooper K, Martyn-St James M, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, et al. Behavioral Therapies for Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review. *Sexual medicine*. 2015;3(3):174-88.
- Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU international*. 2004;93(7):1018-21.
- Carson C, Wylie M. Improved ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when PSD502 is applied topically in men with premature ejaculation: results of a phase III, double-blind, placebo-controlled study. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(9):3179-89.
- Dinsmore WW, Wylie MG. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *BJU international*. 2009;103(7):940-9.
- 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(2):111-8.
- 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. *European urology*. 2009;55(4):957-67.
- McMahon C, Kim SW, Park NC, Chang CP, Rivas D, Tesfaye F, et al. Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(1 Pt 1):256-68.
- Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature

- ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2006;368(9539):929–37.
43. Arafa M, Shamloul R. Efficacy of sertraline hydrochloride in treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study using a validated questionnaire. *International journal of impotence research*. 2006;18(6):534–8.
 44. Mattos RM, Marmo Lucon A, Srougi M. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urologia internationalis*. 2008;80(2):162–5.
 45. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(4):274–81.
 46. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertraline, and nefazodone. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(3):293–7.
 47. Castiglione F, Albersen M, Hedlund P, Gratzke C, Salonia A, Giuliano F. Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2015.
 48. Jern P, Johansson A, Piha J, Westberg L, Santtila P. Antidepressant treatment of premature ejaculation: discontinuation rates and prevalence of side effects for dapoxetine and paroxetine in a naturalistic setting. *International journal of impotence research*. 2015;27(2):75–80.
 49. Kassin M, Lasker GF, Sikka SC, Mandava SH, Gokce A, Matrougui K, et al. Chronic escitalopram treatment induces erectile dysfunction by decreasing nitric oxide bioavailability mediated by increased nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity and reactive oxygen species production. *Urology*. 2013;82(5):1188 e1–7.
 50. Koyuncu H, Serefoglu EC, Ozdemir AT, Hellstrom WJ. Deleterious effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on semen parameters in patients with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res*. 2012;24(5):171–3.
 51. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, Atalay H, Akbas NB, Sarica K. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *Int J Impot Res*. 2011;23(6):257–61.
 52. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV, Tramadol ODTSG. 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(4):736–43.
 53. Gameel TA, Tawfik AM, Abou-Farha MO, Bastawisy MG, El-Bendary MA, El-Gamasy Ael N. On-demand use of tramadol, sildenafil, paroxetine and local anaesthetics for the management of premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Arab journal of urology*. 2013;11(4):392–7.
 54. Kurkar A, Elderwy AA, Abulsorour S, Awad SM, Safwat AS, Altaher A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of "on-demand" tramadol for treatment of premature ejaculation. *Urology annals*. 2015;7(2):205–10.
 55. Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agro 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(9):2404–16.
 56. Zhang GX, Yu LP, Bai WJ, Wang XF. Selective resection of dorsal nerves of penis for premature ejaculation. *Int J Androl*. 2012;35(6):873–9.
 57. 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(6):547–51.
 58. Gallo L. Patients affected by premature ejaculation due to glans hypersensitivity refuse circumcision as a potential definite treatment for their problem. *Andrologia*. 2014;46(4):349–55.