

Prematür ejakülasyona güncel bakış ve tedavisindeki yenilikler

Dr. Abdulmuttalip Şimşek, Dr. Emre Kandemir
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Fatih, İstanbul

Giriş

Prematür ejakülasyon (PE) en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğu olarak bilinse de; gerek tanımlaması ve gerekse de tedavisi geçmişten günümüze hala kesinlik kazanabilmiş değildir. Bu konuda yapılan birden fazla PE tanımı olması, yapılan prevelans çalışmalarında tutarsız sonuçların olmasına yol açmaktadır. Ayrıca PE salt objektif kriterlerle belirlenmiş bir hastalık olmadığı için, PE tanımı içerisine giren bütün hastalar birbirinden çok farklı özellikler göstermektedir. Bu durum; hastalığın kendi içerisinde bazı subgruplara ayrılmasını kaçınılmaz kılmaktadır. Modern dünyada insanlar tarafında cinselliğin kalitesinin sorgulanmaya başlanması nedeniyle PE giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Tanımdaki bu belirsizlik, tedavide de aynı şekilde sürmekte ve PE tedavisinde birbirinden farklı tedavi modaliteleri gündeme gelmektedir. Antidepresan ve topikal anestezi kremeler en sık kullanılan tedavi yöntemleri olarak bilinse de; bütün hastalarda aynı etkinin görülmemesi hasta bazlı değerlendirmeyi zorlu kılmaktadır. Ülkemizde hekime ulaşımın kolaylaşması sonucu PE prevelansında gözlenen artış, ilaç endüstrisinin PE tedavisi ile yakından ilgilenmesi ve dapoksetin gibi yeni tedavi alternatiflerinin oluşması biz hekimlerin PE tanısı ve tedavisi konusunda güncel kalmamız gerektiğini göstermektedir.

Prematür ejakülasyon tüm memeli grupları içerisinde sadece insanı ilgilendiren bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Şempanzelerde ortalama 6 sn. olan ejakülasyon zamanı 'coitus citus' olarak sadece üreme amacına yöneliktir. İnsanlarda ise 1960'larda kadın orgazmının keşfedilmesiyle beraber PE bir bozukluk olarak görülmeye başlanmış, kadın orgazmının sağlanabilmesi için erkeğin 'prematür ejakülasyon'u engellenmeye çalışılmıştır. PE ilk defa 1887'de Gros tarafından olgu bildirimi şeklinde belirtilmiştir (1). Günümüze kadar geçen zamanda patofizyoloji hala tam anlaşılabilmiş değildir. Ancak hastalığın

tanımı, tedavisi ve sınıflamasında özellikle son 20-25 yılda önemli değişiklikler yaşanmıştır. PDE-5 inhibitörlerinin tedavide kullanılmaya başlanması, Dapoksetin molekülünün birçok Avrupa ülkesi gibi Türkiye'de de ruhsat alması ile beraber, tedavi algoritmalarının yeniden gözden geçirilmeceği açıktır.

Tanı

PE, tıp tarihi boyunca birçok kişi ve kurum tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır (Tablo 1). Tanımlamaların büyük bir kısmı kanıta dayalı olmak yerine otoritelerin kabulüne dayanmaktadır (2-7). Bu durumun üstesinden gelmek için güncel tanımlamalar geliştirilmiş ve özgün kriterler oluşturulmaya çalışılmıştır.

International Society for Sexual Medicine (ISSM) 2008 yılında geliştirdiği yeni tanımlamaya göre PE 'Hemen her zaman ejakülasyonun vajinal penetrasyondan önce ya da penetrasyon sonrası 1 dakika içinde olması, bu durumu erteleyebilmedeki yetersizlik ve bunun doğurduğu stres, kaygı ve seksüel temasdan kaçınma gibi negatif psikolojik sonuçlar yaşama' şeklinde tanımlanmıştır.

Bu tanımlama diğerleri ile kıyaslandığında objektif değerlendirmeye daha uygun olsa da, PE şikayeti olan tüm hastaları kapsayamamaktadır. Vajen içi ejakülasyon gecikme zamanı (intravaginal ejaculatory latency time — IELT) genellikle 1 dakikadan fazla olan ancak bazen erken ejaküle olan hastalar, IELT'si hemen her zaman 1 dakikadan fazla olup negatif psikolojik sonuçlar yaşayan hastalar ve homoseksüel erkekler bu tanımlamanın dışında kalmaktadır. Bu durum PE'nin tek bir hastalık değil, bazı alt gruplardan oluşan hastalıklar bütünü olduğunu göstermektedir (8,9).

PE kendi içinde dört alt gruba ayrılmaktadır. Yaşam boyu PE, edinsel PE, Doğal-değişken PE ve PE benzeri bozukluk (10-12), (Tablo 2). Edinsel PE ile ilgili tanımlar hala yetersiz görünmektedir. Son kılavuzlar ISSM'nin 'yaşam

Tablo 1. Prematür ejakülasyon tanımlamaları.

Yıl	Kaynak	Tanım
1970	Masters ve Johson	Cinsel birlikteliklerin en az yarısında partnerinin cinsel tatmine ulaşmasını sağlayacak olan ejakülasyon süresini sağlayamama durumudur.
1980	DSM-3 ¹	Ejakülasyon ve orgazmın, kişinin kendi isteğinden önce olması ve kişinin bu durumu engellemede geçici veya kalıcı yetersizliği durumudur.
1994	ICD ²	Ejakülasyonun vajinal temastan önce ve hemen sonra meydana gelmesi (15 sn. veya daha az) veya yeterli ereksiyon sağlanamadan meydana gelmesi sonucu çiftlerin seksüel tatminden yoksun kalması ve bunu engellemede yetersiz kalma durumudur.
2000	DSM - 4	Az bir cinsel uyarım sonucu ejakülasyonun, penetrasyondan önce yada hemen sonra veya kişinin istemediği bir zamanda meydana gelmesi ve bu durumun kişinin üzerinde stres ya da çiftler arası problem yaratma durumudur.
2001	EAU ³	Vajinal temastan önce ereksiyonu yeterli sürede sağlayamama durumu ve bunu kontrolde yetersizliktir. (Fertilitede yetersizliği kapsamaz)
2003	Metz ve McCarthy	Ejakülasyonu bilinçli ve istemli olarak kontrol etmede yetersiz kalma durumudur.
2004	AUA ⁴	Ejakülasyonun vajinal temastan önce ya da hemen sonra kişinin isteğinden daha erken olması, bu durumun partnerlerin birinde ya da her ikisinde stres yaratmasıdır.
2004	ICUD ⁵	Ejakülasyonun kalıcı veya geçici olarak, vajinal temastan önce ya da hemen sonra kişinin isteğinden daha erken olması, kişinin bu durumu engellemede çok az yeterli olması ya da hiç yeterli olamaması ve bu durumun kişide veya partnerinde stres yaratmasıdır.
2005	Waldinger ve ark.	IELT'nin 1 dakikadan daha az olması (kesin) veya 1 – 1,5 dakika arasında olması(muhtemel) durumudur. Bu durum kişinin üzerinde yarattığı olumsuz etkinin şiddetine göre de sınıflandırılabilir.
2008	ISSM ⁶	Ejakülasyonun hemen her zaman ya da genellikle vajinal temastan sonra 1 dakika içinde olması, cinsel temasların tamamına yakınında bu durumu ertelemeye yetersiz kalınması ve bunun kişide stres, kaygı ya da seksüel temasdan kaçınma gibi olumsuz sonuçlar doğurması ile karakterize bir erkek seksüel bozukluğudur.

McMahon³ ve EC Serefoglu'dan⁵⁴ yararlanılmıştır. ¹DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ²ICD, International Statistical Classification of Disease; ³EAU, European Association of Urology; ⁴AUA, American Urological Association; ⁵ICUD, International Consultation of Urological Diseases; ⁶ISSM, International Society of Sexual Medicine.

boyu' tanımlamasının 'edinsel' PE için de kullanılabilirliğini önerse de bu durum kanıtlanmamaktadır (13). Edinsel PE grubundaki hastaların daha yaşlı olması ve şikayetlerinin daha fazla olması bu altgruba önem kazandırmaktadır (14-17). PE tanımlamasında ve sınıflandırmasında intravajinal ejakülasyon zamanı (IELT, Intravaginal ejaculatory latency time) vajinal temasdan sonra ejakülas-

yonu kadar geçen süreyi göstermektedir. Her hasta için ortak bir 'erken' zaman olmadığı için IELT'nin iyi tanımlanması ve belirtilmesi gerekmektedir.

Doğal değişken PE, tesadüfi ve durumsal olarak ani ejakülasyon tarifler. Bu hastalar IELT normal veya normalden uzun olmasına rağmen PE benzeri şikayetler tanımlarlar. Bu alt grup kanıtlanmamış olup otoritelerin kabulüne

Tablo 2. PE şikayeti ile başvuran hastaların sınıflamasında kullanılan semptomların karşılaştırılması.

Yaşam boyu PE	Edinsel PE	Doğal değişken PE	PE benzeri bozukluk
IELT* 30- 60 sn. arasında (%80), 1-2 dk. arasında (%20)	IELT kısa (2 dk. altında)	IELT kısa ya da normal	IELT normal veya daha uzun
İlk seksüel temastan itibaren	Bazı dönemlerde	Değişken ve düzensiz olarak meydana gelen	Sürekli ya da ara ara hızlı ejakülasyon algısı
Hemen her kadınla	Daha önce normal ejakülasyon tarifleme	Ejakülasyonu erteleyebilmede kısmen veya tamamen yetersizlik	Ejakülasyonu erteleyebilmede kısmen veya tamamen yetersizlik
Hemen her temastan önce	Oluşması aniden ya da kademeli olarak meydana gelmiş olan	Giderek azalan ejakülasyon kontrolü tarifleme	Erken ejaküle olduğu veya ejakülasyonu kontrol edemediği düşüncesinde olma
Nörobiyolojik - genetik nedenler	Ürolojik -tiroidal problemler veya psikolojik- partnerler arası problemler	Psikoterapi birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir.	Oluşan kaygısal durum başka bir psikolojik problemle ilişkilendirilemez.

EC Serefoglu'dan (54) yararlanılmıştır; *IELT: Intravaginal ejaculatory latency time, İnavajinal ejakülasyon gecikme zamanı.

dayansa da hastaların sınıflandırılması için yararlı olmuştur.

PE'nin alt grupları arasında şikayetlerin şiddeti ve tedavi arayışı konusunda farklılıklar olduğu gözlemlendi (12). Yapılan çalışmalarda medikal tedavi alan hastaların büyük çoğunluğunu edinsel PE ve yaşam boyu PE olan hasta grupları oluşturmaktaydı ve bu durum yeni yapılan çalışmalarla da desteklendi (16,17). Sonuçlar göz önüne alındığında yaşam boyu PE ve edinsel PE hastalarının şikayetlerinin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Şerefoğlu ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada PE altgrupları arasında PEP (Prematür Ejakülasyon Hasta Profili) kullanılarak değerlendirme yapılmış ve dört büyük gözlemsel çalışmadan ve ilaç çalışmalarından yararlanılmıştır. Gruplar arası aralarında anlamlı fark bulunmasa da şikayeti fazla olanlara göre sıralandığında edinsel PE birinci, yaşam boyu PE ikinci, doğal-değişken PE üçüncü, PE benzeri bozukluk dördüncü sırada gelmektedir.

PE prevelansının belirlenmesi amacı ile birçok çalışma yapılmıştır. Ancak tanımlama konusundaki yetersizlik nedeniyle doğru bir prevelans çalışması mümkün görünmüyor. Evrensel bir tanımlamanın olmaması nedeniyle bir çok çalışma çelişkili sonuçlara dayanmaktadır (13,19,20). Hepsi birlikte değerlendirildiğinde ortalama %20 prevelans değeri öngörülmektedir (19,20).

DSM-IV tanımlamasını kullanan çalışmalarda PE, %20-30 bulunmuştur. Bu veriye dayanarak PE en sık görülen erkek seksüel disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır (21,22,23). Bu tanımlamadaki muğlak ifadeler nedeniyle (şikayet, belirgin stres) elde edilen veriler tartışmaya yol açmış ve gerçek prevelansı yansıtmada yetersiz kalmıştır (12,19). ISSM tanımlamasına göre yaşam boyu PE prevelansı %1-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Diğer epidemiyolojik çalışmalardan daha düşük olan bu oran, diğer alt grupların dahil edilmemesinden kaynaklanabilir (12).

McMahon ve ark. yaptığı 4997 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Asya-Pasifik ülkerinde PE prevelansının erektil disfonksiyondan (ED, erectile disfonction) daha yüksek olduğunu buldular (24). Ancak katılımcıların dağılımına bakıldığında yarıya yakınının 18-35 yaş arası olması sonucu çelişkili kılmaktadır.

Malezya da yapılan birinci basamak güncel kesitsel bir çalışmada, PEDT (Prematür Ejaculation Diagnostic Tool) kullanılmış ve %40,6 oranında yüksek bir oran saptanmıştır (25). Bu prevelans gerçek dağılımı tam yansıtamaz bu

yüzden bu çalışmaya ihtiyatla yaklaşılır çünkü; PEDT'nin PE'yi yansıtmada duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür (15,24).

Türkiye'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, PE taramasında ejakülasyon zamanından tatmin olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi (16). Bunlar özelliklerine göre alt gruplara ayrıldı. Ayrıca diğer çalışmalarda yapılan isteğe bağlı katılımdan farklı olarak posta koduna göre randomize dağılım sağlandı. Bu çalışmada PE şikayeti belirten hastaların oranı %20 bulundu (16). Ayrıca prevelans oranları alt gruplara göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde yaşam boyu PE %2.3, edinsel PE %3.9, doğal değişken %8.5 ve PE benzeri bozukluk %5.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışma alt grupların prevelansı açısından yapılmış olan ilk çalışmadır. Ayrıca PE hastalarının birçoğunun 'doğal değişken' ve 'prematür benzeri bozukluk' olduğu varsayımını da doğrulamaktadır (12). Edinsel ve yaşam boyu PE'deki düşük oranlar göstermektedir ki; gerçek PE hastaları %8'den fazla değildir. PE çalışmalarındaki çok düşük tedavi isteme oranı, hekime başvurunun gerçek prevelanstan düşük olduğunu gösterir (16). Başka bir çalışmada da PE hastalarının sadece %10'u hekime başvurmakta ve bunların çoğunu edinsel PE olan hastalar oluşturmaktalar. Bu aynı zamanda hekime başvuran hastaların çoğunun edinsel ve yaşam boyu PE'den muzdarip olanlar olduğunu göstermektedir (17).

PE tanımları içinde 'vajinal penetrasyon' bulunduğundan homoseksüel erkekler çalışma dışı kalmaktadır. PEDT kullanılarak 2640 erkek üzerinde Kuzey Amerikada yapılan kohort çalışmasında prevelans oranlarının tüm yaş grupları içerisinde tutarlı olduğu ve %10 seviyelerinde seyrettiği görülmüştür. Genç yaşta olanların, AÜSS düşük olanların ve genç partneri olanların PE 'den daha muzdarip olduğu görülmüştür (26).

Tedavi

Ürologlarla ilgili yapılan güncel bir çalışmada PE kliniği ile başvuran hastaların yaklaşık %15'inin, güncel kılavuzlara göre değerlendirildiğinde yanlış tedavi ve tavsiye aldıkları gösterilmiştir (27). Bu durum üroloji uzmanlık eğitiminde PE tecrübesinin yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir. PE tedavisinde birçok tedavi alternatifi bulunmaktadır. Topikal anestezi kremeler, SSRI'lar, PDE-5 inh.'leri, tramadol, aerosol ihtiva eden kremeler bunlar içinde sayılabilir. Davranış tedavileri, psikolojik tedavi, akupunktur ve cerrahi te-

daviler de diğer seçenekler arasındadır (13,20,28).

Psikolojik tedavi, doğal-değişken PE ve PE benzeri bozukluk olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir (12). Daha önce bildirilen yüksek başarı oranlarına rağmen, psikolojik terapi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunun randomize kontrollü çalışma olmadığı ve uzun dönem takiplerinin yetersiz olduğu görülmüştür (29). Bu tedavinin farmakoterapi ve seksüel danışmanlık ile desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (30,31). Örneğin PE ve buna eşlik eden ED şikayeti olan bir hastada kombinasyon tedavisi ED'nin stres faktörünü azaltmaya da yardımcı olabilir (32-34). İki fazlı ve randomize yapılan bir çalışmada paroksetin ve lidokain bazlı krem tedavisi ile davranış tedavisi kıyaslanmış. Her iki gruba yapılan 2 aylık tedavilerin kesilmesinin ardından, medikal tedavi alan grupta IELT'nin 8 kat artışına karşın, davranış tedavisi alanlarda 1,7 kat artış görülmüştür (35). Bu sonuç, medikal tedavinin bir adım önde olduğunu ancak kombine tedavi alternatiflerinden de yararlanması gerektiğini vurgular.

Davranış tedavileri incelendiğinde Semans tarafından tarif edilen 'Dur-Başla' programı (36) ve Masters ve Johnson tarafından tarif edilen 'sıkma' tekniği gösterilebilir. Bu uygulamalar kısaca hastanın coitus sırasında ejakülasyondan hemen önce vaginal penetrasyonu sonlandırması veya kendi kontrolü ile ejakülasyonu ertelemesi prensibine dayanmaktadır. İlişki öncesi mastürbasyon uygulanmasının da benzer etkisi olduğu görülmüştür (37). Bütün bu tedaviler farmakolojik tedaviler ile güçlendirilerek yararlı olunabilir.

Topikal ajanlar üzerinde en çok bilgi sahibi olduğumuz tedavi alternatifleri arasındadır. Kullanımının kolay olması ve hasta tarafından iyi tolere edilmesi avantajlarındandır. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada %5 lidokain-prilokain krem ilişkiden 20 dakika önce uygulandığında IELT'yi önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (39,54). Toplam 84 PE'li erkeği kapsayan bir başka plasebo kontrollü bir çalışmada sildenafil ve lidokain-prilokain krem kombinasyon tedavilerinin plaseboya ve diğer monoteraplere göre anlamlı olarak başarılı olduğu görülmüştür (40,54). TEMPE adı altında geliştirilen lidokain ve prilokain içeren spreynin ise IELT'de 6,3 kat artış sağladığı görülmüştür. SS-krem ise 9 farklı bitki ekstresinden yapılan yeni bir topikal anestetik ajandır (41). SS-krem ile yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada IELT ortalamasını 1,37'den 10,92'ye çıkarmış ve %82 oranında

artmış seksüel tatmin rapor edilmiştir (42). Sonuç olarak topikal tedaviler önemli tedavi alternatifleri arasında yer almaktadır.

SSRI'larla yapılan oral farmakolojik tedavi, PE tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Serotonin hormonu, ejakülasyonda santral sinir sisteminde inhibitör rol oynamakta ve bu etkinin SSRI'larla güçlendiği görülmektedir (43). SSRI alımından birkaç gün sonra etki başlamakta ve maksimum etki 1-2 haftayı bulmaktadır. Yaşam boyu PE tedavisinde SSRI'lar birinci basamak tedavi olarak öne çıkmaktadır (13,20).

SSRI'lar arasında paroksetin'in, fluoksetin, klomipramin ve sertralin'e göre daha önde olduğu görülmüştür (44,45). Paroksetin'in yapılmış birçok çalışmada yan etkilerinin birçoğu anlaşılmış ve fertiliteye olan olumsuz etkileri gösterilmiştir (45-49). Yapılan çalışmalar kronik SSRI kullanımının spermatogenez, sperm transportu ve sperm hücre zarına olumsuz etkileri olduğunu kanıtlamıştır (45-49). Kronik SSRI kullanımının sperm hasarına yol açma mekanizması henüz anlaşılamamış olup, isteğe bağlı SSRI kullanımının (dapoksetin) etkisi ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

SSRI kullanımında infertilite riskinde artışın yanı sıra, bazı hayvan çalışmaları SSRI'ların erektil fonksiyonu bozabileceğini göstermiştir. Angulo ve ark. (50) paroksetinin, NO ve nöronal NO sentaz düzeyini azaltarak ED'ye yol açtığını göstermiştir. Kadioğlu ve ark. (51) sertralin ve fluoksetinin vazodilatör ajanları azaltarak özellikle NO sentaz ve endotelial NO sentaz düzeylerini etkileyip ED'ye yol açtığını ispatlamışlardır. Diğer birçok çalışmada da ilacın kesilmesinden sonra da devam edebilen olumsuz seksüel yan etkiler (libido azalması, anorgazmi) bildirilmiştir (52,53).

Yeni geliştirilen bir SSRI olan dapoksetin hızlı emilen ve çabuk elimine edilen yönüyle öne çıkmaktadır (54). Bu tedavi alternatifi IELT'de 2,5 - 3 dakika artış sağlamakta, kısıtlı yan etkilerine rağmen isteğe bağlı kullanım olanağı sunmaktadır (55). Dapoksetin ile ilgili yapılan faz 3 çalışmasının sonucunda IELT'yi 12. haftanın sonunda taban değer olan 0,9 dakikadan; 30mg (3,1 dk.) 60 mg (3,6 dk.) ve plasebo (1,9 dk.) ile anlamlı oranda artış sağlamıştır (56,57). PDE-5 inh. ile ilaç-ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Bazı durumlarda vazovagal senkop görüldüğü bildirilmiştir (58). İsteğe bağlı kullanım söz konusu olduğu için günlük alınan SSRI'lara göre infertilite ve ED gelişmesi konusunda

daha avantajlı konumda olduğu düşünülebilir. Ayrıca günlük SSRI kullanmak istemeyen hasta popülasyonu için de uygun bir alternatif olarak gözükmektedir. Ancak bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Dapoksetin ile ilgili öngörülebilir tek dezavantaj spontan cinsel ilişki isteyen genç hasta grubundaki kullanımudur. İlişki öncesi alınma zorunluğu, planlı cinsel ilişki gerektirmektedir.

PDE-5 inhibitörleri, PE tedavi potansiyeli olan ilaçlardır. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada PDE-5 inhibitörleri IELT'yi anlamlı olarak değiştirmemişse de; ejakülasyon kontrol yeteneğinde artış, seksüel tatminde artış ve ikinci ejakülasyona ulaşmak için gereken refraktör zamanda azalma sağlamıştır (59). Yine bir randomize, çift kör, paralel grup çalışmasında PDE-5 inh.'leri IELT ve seksüel tatminde anlamlı düzelmelere yol açmış, SSRI'lar ve Dur-başla tekniğine kıyasla seksüel anksiyetede azalmaya yol açmıştır (60,61). Sildenafil, vardenafil ve tadalafil karşılaştıran bir başka çalışmada; sadece vardenafil plaseboya göre ejakülasyonda anlamlı gecikmeye yol açmıştır (62). PE'nin erektil disfonksiyon ile birlikte olduğu durumlarda PDE-5 inh.'leri her iki durumun düzeltilmesinde yararlı olmaktadır (54,63,64). Sonuç olarak PDE-5 inh.'lerinin PE'de kullanımı halen tartışmalı olsa da; ED eşlik eden hastalar için iyi bir alternatif olduğu açıktır.

Alfa-1 adrenerjik tedavi PE tedavisine için önerilen yeni bir tedavi yöntemi olarak öne çıksa da, PE'yi tedavi etmesine dair kısıtlı bilgiler mevcuttur. Alfa1 adrenerjik antagonistler olan terazosin ve alfuzosin'in bazı çalışmalarda IELT'de anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir (65-67).

Tramadol opioid grubu bir analjeziktir. PE tedavisinde isteğe bağlı kullanımda 50 mg tramadol plaseboya göre IELT'yi anlamlı olarak uzatmış, seksüel tatminde ve ejakulatuvar kontrolde artış sağlamıştır (68,69). On bir farklı ülkeden 600 hasta ile yapılan bir başka çalışmada 62 mg tramadol içeren oral preparat kullanılmış ve IELT'de anlamlı artış saptanmıştır (70). Tolere edilebilir yan etkiler dışında

etkileşim görülmemiştir. Ancak bir opioid olan tramadolun uzun dönem etkileri, ilaç bağımlılığı ve seksüel disfonksiyon riski ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sunay ve ark. yaptıkları bir çalışmada; günlük paroksetin kullanımının sınırlı etkisine karşın akupunktur, ejakülasyon gecikmesinde plaseboya göre güçlü bir etkiye sahiptir (71). Akupunktur destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (72).

Cerrahi tedavi de bir diğer seçenek olarak gözükmektedir. Dorsal sinir nörotomi ile penil hipoanestezi, glans penisine hyaluronik asit jel augmentasyonu yaşam boyu PE'lerde uzun dönem ilaç kullanımının önüne geçmek için düşünülebilir (73,74). Bir diğer çalışmada, sünnet derisi üzerinde yapılan düzeltme cerrahisi ile IELT 64,25 sn.'den 731,49'a çıkarak PE'de anlamlı iyileşme sağladığı kaydedilmiştir (75). Ancak bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır.

PE tedavi yönetimi oldukça karmaşıktır ve içinde çok farklı tedavi alternatifleri barındırır. Hekim PE tedavisine başlamadan önce hastanın hangi PE alt grubuna ait olduğuna karar vermelidir. Hastanın semptomlarının ciddiyeti, ilaç yan etkileri, hastanın yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Monoterapiye yanıt alınmayan hastalarda psikolojik, davranışsal ve farmakolojik tedaviler kombine edilmelidir. Partner tedavisi de yararlı olabilir.

Sonuç

PE, gerek teşhisi ve kategorize edilmesi gerek tedavisi açısından ele alındığında oldukça karmaşık bir hastalık olarak gözükmektedir. ISSM'nin yaşam boyu PE ile ilgili tanımlaması kanita dayalı tek tanımlama olarak öne çıkmaktadır. Diğer alt gruplar için yeni yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. PE tedavisinde kullanılacak tedavi yöntemlerinin her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. PE tedavisinde yakın zamanda kullanıma giren dapoksetin bu çalışmada söz edilen avantajları ile geleceğe dair yeni umutlar doğurmaktadır.

Kaynaklar

1. Gross S.; *Practical Treatise on Impotence and Sterility and Allied Disorders of the Male Sexual Organs*. Edinburg, YJ Pentland, 1887.
2. Masters WH, Johnson VE.; *Human Sexual Inadequacy*, Boston, MA, Little & Brown, 1970.
3. McMahon CG, Althof S, Waldinger MD, Porst H, Dean J, et al. 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;102:338-50.
4. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, et al. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time.; *J Sex Med*. 2005;2:492-7.
5. American Psychiatric Association .; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, 4th edition*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, Inc.; 2000.
6. World Health Organization.; *International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th edition*, Geneva, World Health Organization, 1994.
7. American Psychiatric Association.; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision*, Washington, DC; American Psychiatric Publishing, Inc. 1980.
8. Shapiro B. Premature ejaculation: a review of 1130 cases.; *J Urol*. 1943;50:6.

9. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology.; *J Sex Marital Ther.* 1989;15:130-4.
10. 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;3:682-92
11. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II—proposals for DSM-V and ICD-11.; *J Sex Med.* 2006;3:693-705.
12. Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation.; *Adv Psychosom Med.* 2008;29:50-69.
13. Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation.; *J Sex Med.* 2010;7:2947-69.
14. Basile Fasolo C, Mirono V, Gentile V, Parazzini F, Ricci E. Premature ejaculation: prevalence and associated conditions in a sample of 12,558 men attending the andrology prevention week 2001—a study of the Italian Society of Andrology (SIA).; *J Sex Med.* 2005;2:376-82.
15. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, 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;8:1177-85.
16. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, 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;8:540-8.
17. 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;7:810-5.
18. Porst H, McMahon CG, Althof SE, Sharlip I, Bull S, et al. 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.
19. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation.; *J Urol.* 2002;168:2359-67
20. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation.; *Eur Urol.* 2010;57:804-14.
21. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors.; *JAMA.* 1999;281:537-44.
22. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors.; *Int J Impot Res.* 2005;17:39-57.
23. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking.; *Eur Urol* 2007. 51816-23.23discussion 824.
24. McMahon CG, Lee G, Park JK, Adaikan PG. Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region.; *J Sex Med.* 2012;9:454-65.
25. Tang WS, Khoo EM. Prevalence and correlates of premature ejaculation in a primary care setting: a preliminary cross-sectional study.; *J Sex Med.* 2011;8:2071-8.
26. Shindel AW, Vittinghoff E, Breyer BN. Erectile dysfunction and premature ejaculation in men who have sex with men.; *J Sex Med.* 2012;9:576-84.
27. Lujan S, Garcia-Fadrique G, Morales G, Morera J, Broseta E, et al. Are urology residents ready to treat premature ejaculation after their training.; *J Sex Med.* 2012;9:404-10.
28. Giuliano F, Clement P. Pharmacology for the treatment of premature ejaculation. *Pharmacol Rev.* 2012;64:621-44.
29. Melnik T, Althof S, Atallah AN, Puga ME, Glina S, et al. Psychosocial interventions for premature ejaculation.; *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. p. CD008195.
30. Rowland D, Cooper S. Practical tips for sexual counseling and psychotherapy in premature ejaculation.; *J Sex Med.* 2011;8 Suppl 4:342-52.
31. Lee J. Potential Risks for the off-label use of SSRIs in premature ejaculation (CME).; *J Sex Med* 2010. 72622-4.4 quiz 2625.
32. Abdo CH, Afif-Abdo J, Otani F, Machado AC. Sexual satisfaction among patients with erectile dysfunction treated with counseling, sildenafil, or both.; *J Sex Med.* 2008;5:1720-6.
33. Aubin S, Heiman JR, Berger RE, Murallo AV, Yung-Wen L. Comparing Sildenafil alone vs. Sildenafil plus brief couple sex therapy on erectile dysfunction and couples' sexual and marital quality of life: a pilot study.; *J Sex Marital Ther.* 2009;35:122-43.
34. Melnik T, Abdo CH. Psychogenic erectile dysfunction: comparative study of three therapeutic approaches.; *J Sex Marital Ther.* 2005;31:243-55.
35. Steggall MJ, Flower CG, Pryce A. Combination therapy for premature ejaculation: results of a small-scale study.; *Sex Rel Ther.* 2008;23:365-76
36. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J.* 1956;49:353-8
37. de Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation.; *J Sex Marital Ther.* 2006;32:97-114.
38. Pastore AL, Palleschi G, Leto A, Pacini L, Iori F, et al. A prospective randomized study to compare pelvic floor rehabilitation and dapoxetine for treatment of lifelong premature ejaculation.; *Int J Androl.* 2012;35:528-33.
39. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation.; *Andrologia.* 2002;34:356-9.
40. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation.; *Urology.* 2006;67:388-91.
41. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation.; *BJU Int.* 2007;100:493-501.
42. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation.; *Urology.* 2000;55:257-61.
43. Giuliano F, Clement P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management.; *Eur Urol.* 2006;50:454-66.
44. 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;18:274-81.
45. 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;24:171-3.
46. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, Atalay H, Akbas NB, et al. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters.; *Int J Impot Res.* 2011;23:257-61.
47. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm.; *Fertil Steril.* 2010;94:1021-6.
48. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology.* 2007;69:185-7.
49. Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay.; *J Urol.* 2008;180:2124-8.
50. Angulo J, Peiro C, Sanchez-Ferrer CF, Gabancho S, Cuevas P, et al. Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue.; *Br J Pharmacol.* 2001;134:1190-4.
51. Angulo J, Peiro C, Sanchez-Ferrer CF, Gabancho S, Cuevas P, et al. Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue.; *Br J Pharmacol.* 2001;134:1190-4.
52. Bolton JM, Sareen J, Reiss JP. Genital anaesthesia persisting six years after sertraline discontinuation.; *J Sex Marital Ther.* 2006;32:327-30.
53. Csoka AB, Bahrck A, Mehtonen OP. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors.; *J Sex Med.* 2008;5:227-33.
54. Serefoglu EC, Saitz TR. New insights on premature ejaculation: a review of definition, classification, prevalence and treatment.; *Asian J Androl.* 2012 Nov;14(6):822-9.

55. Mohee A, Eardley I. Medical therapy for premature ejaculation.; *Ther Adv Urol.* 2011;3:211–22.
56. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials.; *J Sex Med.* 2011;8:524–39.
57. 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;55:957–67.
58. Hutchinson K, Cruickshank K, Wylie K. A benefit-risk assessment of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation.; *Drug Saf.* 2012;35:359–72.
59. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation.; *J Sex Med.* 2005;2:368–75.
60. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review.; *BJU Int.* 2006;98:259–72.
61. Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation.; *Int J Androl.* 2006;29:503–9.
62. Gokce A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lifelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study.; *BJU Int.* 2011;107:1274–7.
63. F Sommer TK, Mathers MJ. Treatment of premature ejaculation: a comparative vardenafil and SSRI crossover study.; *J Urol.* 2005;173:1.
64. Asimakopoulos AD, Miano R, Agro EF, 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;9:2404–16.
65. Basar MM, Yilmaz E, Ferhat M, Basar H, Batislam E. Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up.; *Int Urol Nephrol.* 2005;37:773–7.
66. Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy.; *Eur Urol.* 1995;28:126–30.
67. Sato Y, Tanda H, Nakajima H, Nitta T, Akagashi K, et al. Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: a preliminary report.; *Int J Urol.* 2012;19:268–72.
68. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:27–31.
69. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, et al. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation.; *J Sex Med.* 2008;5:188–93.
70. 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.* 2012;61:736–43.
71. Sunay D, Sunay M, Aydogmus Y, Bagbanci S, Arslan H, et al. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial.; *Eur Urol.* 2011;59:765–71.
72. Wu X, Zhou Z. Re: Didem Sunay, Melih Sunay, Yasin Aydogmus, et al. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial.; *Eur Urol* 2011. 59765–71.71 *Eur Urol* 2011; 60: e27.
73. 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;20:425–8.
74. Abdallah H, Abdelnasser T, Hosny H, Selim O, Al-Ahwany A, et al. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study.; *Andrologia.* 2012;44 Suppl 1:650–3.
75. Namavar MR, Robati B. Removal of foreskin remnants in circumcised adults for treatment of premature ejaculation.; *Urol Ann.* 2011;3:87–92.