

# Prematür ejakülasyon: Güncel tedavi ve gelecek

## Premature ejaculation: current and future treatments

Erhan Ateş<sup>1</sup>, Hakan Görkem Kazıcı<sup>2</sup>

### ÖZ

Prematür ejakülasyon (PE), erkekler arasında en yaygın cinsel işlev bozukluğudur. Prematür ejakülasyon patofizyolojisi'nin multifaktöriyel özelliği PE'yi başarılı bir şekilde tedavi etmek için multimodal terapötik rejimlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Multipl tedavi rejimlerinin penetrasyon ve ejakülasyon arasındaki süreyi uzatmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi yöntemleri, davranış değişiklikleri ve ilaçlardan, diyet değişiklikleri ve majör cerrahilere kadar her şeyi içerir. Bu makalenin amacı, PE tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavi rejimlerini gözden geçirmek ve PE tedavisi için en yeni tedavi modalitelerini ve gelecek tedavi perspektiflerini tanıtmak ve tartışmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Prematür ejakülasyon, SSRI, dapoksetin, topikal anestetikler, güncel tedavi, gelecek

### ABSTRACT

Premature ejaculation is the most common form of sexual dysfunction among men. The pathophysiology of premature ejaculation appears to be multifactorial, implicating the need for multimodal therapeutic regimens to successfully treat premature ejaculation. Multiple treatment regimens have been shown to be effective in extending the time between penetration and ejaculation. These treatment modalities include everything from behavioral modifications and medications to diet alterations and major surgery. The goal of the present article was to review the commonly used treatment regimens used in the treatment of premature ejaculation, as well as to introduce and discuss the newest treatment modalities and future treatment perspectives for premature ejaculation.

**Keywords:** Premature ejaculation, SSRIs, dapoxetine, topical anesthetics, current treatment, future

## GİRİŞ ve TANIM

Günümüzde en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğu olarak bilinen prematür ejakülasyon (PE); gerek tanımı ve gerekse de tedavisi geçmişten günümüze kadar hala kesinlik kazanamamış bir sağlık sorunudur.<sup>[1]</sup> İnsanlık tarihi kadar eski bir geçmişe sahip olan PE fenomeninden antik çağdaki Yunan yazılarında *ejaculatio ante portas* olarak bahsedilmektedir.<sup>[2]</sup> Tıbbi literatüre girişi ise 1887 yılında Gross'un ilk hızlı boşalma olgusunu tanımlamasıyla olmuş ve bu tarihten sonra bir bozukluk olarak kabul edilmeye başlanmıştır.<sup>[3]</sup> Gross'u takiben 1901 yılında Alman psikiyatrist Krafft-Ebing "praecox" ya da "prematür" sözcüklerini kullanmadan anormal derecede hızlı boşalmaktan söz etmiş<sup>[4]</sup>, 1917 yılında Karl Abraham *ejaculatio praecox* olarak adlandırdığı hızlı boşalmayı tanımlamıştır.<sup>[5]</sup>

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

**Yazışma Adresi/ Correspondence:**

Doç. Dr. Erhan Ateş

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı 09010 Aydın, Türkiye

Tel: +90 506 532 31 43

E-mail: drerhanates@yahoo.com

**Geliş/ Received:** 09.06.2021

**Kabul/ Accepted:** 02.08.2021

Günümüze kadar pek çok araştırmacı ve kurum PE tanımını yapmakla birlikte en güncel tanım Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM) tarafından 2013 kılavuzunda yapılmıştır. Buna göre PE; ilk cinsel deneyimden başlayarak, ejakülasyonun daima ve hemen hemen daima vajinal girişten önce veya vajinal girişten sonraki yaklaşık bir dakika içinde oluşmasına *yaşam boyu PE*; normal bir ejakülasyon işlevi döneminden sonra ejakülasyon geciktirme süresinin sıklıkla üç dakika ve altına inmesine *edinsel PE*; tüm veya neredeyse tüm vajinal girişlerde ejakülasyonu geciktirememeye ve bu durumdan dolayı üzüntü, sıkıntı ve hayal kırıklığı, cinsel ilişkide özgüven kaybı gibi negatif kişisel sonuçların olması, şeklinde tanımlanmıştır.<sup>[6]</sup> Waldinger, ISSM 2013 ve DSM V kriterlerine uymayan bir grup PE yakınmalı hastayı ise *doğal değişken PE* ve *subjektif PE* olarak iki ayrı alt grupta sınıflandırmıştır.<sup>[7]</sup> Doğal değişken PE'li erkeklerde erken ejakülasyon, her zaman ve her ilişkide oluşmamakta, bazen ortaya çıkmaktadır. Duruma ve uyarana göre, cinsel performansın normal bir varyasyonu olarak ortaya çıkmakta ve cinsel işlev bozukluğu olarak kabul edilmemektedir. Buna karşın, subjektif PE'de ejakülasyon zamanı her zaman normal sınırlardadır veya daha uzundur, ancak kişi bu sürenin kısa olduğunu düşünmektedir.

## TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ KISA TARİHİ

20. yy'ın ilk dekatlarında PE, psikoanalitik teoriye göre bilinçaltı çatışmalardan ortaya çıkan bir *nevroz* olarak değerlendirilmiş ve tedavi olarak klasik psikoanaliz önerilmiştir.<sup>[5]</sup> Bu yalnızca psikolojik temelli bakış açısına 1943 yılında Alman endokrinolog Bernhard Shapiro karşı çıkmış ve PE'nin psikosomatik bir bozukluk olduğunu ve gelecekte yaşam boyu ve edinsel tip olarak adlandırılacak olan 2 tipten oluştuğunu bildirmiştir. Shapiro'nun tanımladığı hipotonik tip (Tip A) hastaların sinir uyarıcıları, testosteron, uzamış cinsel perhiz, spor, hidroterapi, elektro tedaviden fayda gördüğü düşünülürken, hipertonic tip (Tip B) hastalar sedatiflerle tedavi edilmiştir.<sup>[8]</sup>

1950'lerden sonra Masters ve Johnson PE'nin öğrenilmiş davranışın bir sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>[9]</sup> Buna göre PE, ilk cinsel birleşmenin hızlı olması ve bunun alışkanlığa dönüşmesi ve bu durumun performans anksiyetesine neden olmasından kaynaklanmaktaydı. Davranışçı yaklaşım olarak da adlandırılan bu dönemde, Semans 1956 yılında ejakülasyonu geciktirmeyi sağlayan bir mastürbasyon tekniği olan *start-stop tekniğini* tanımlamıştır.<sup>[10]</sup> 1970 yılında yine Master ve Johnson *sıkma tekniği* (*Squeeze tekniği*) olarak adlandırılan tekniği geliştirmişlerdir.<sup>[9]</sup> Sıkma tekniğinin yanı sıra düşüncenin durdurulması, grup terapi-leri gibi yalnızca olgu sunumları şeklinde belirtilmiş tedavi yöntemleri önerilmiştir. Bu tür tedaviler başlangıçta bazı çiftler için yararlı olsa da, uzun vadeli takipte nadiren başarılı olmaktadır.<sup>[11]</sup>

Aslında, ilaç tedavisi PE'de ilk tedavi seçeneği olarak 1930'lardan itibaren defalarca savunulmuştur. 1932'de Berlin'de bulunan "*Institut für Sexual Wissenschaft*" (Cinsel Bilimler Enstitüsü) tarafından *Präejaculin*, PE için ilk oral ilaç olarak piyasaya sürülmüştür.<sup>[12]</sup> Ancak Naziler tarafından enstitü kütüphanesinin yakılması ve enstitünün bilimsel çalışmalarına son verilmesi çok önemli bilgilerin ve klinik literatür verilerinin kaybolmasına neden olmuştur. 1940'larda benzokain veya lidokain içeren topikal lokal anestetiklerin kullanımı, PE'yi tedavi etmenin popüler bir farmakolojik yolu haline gelmiştir.<sup>[8]</sup> 1970'li ve 1980'li yıllarda klomipraminin kullanımı ile ilgili etkinlik bildirilse de uluslararası görüş birliğine varılamamıştır.<sup>[13]</sup> 1998'de Waldinger ve ark., yaşam boyu süren PE'nin nörobiyolojik ve genetik olarak tanımlanabilen bir işlev bozukluğu olduğunu öne sürmüşler ve PE'nin santral serotonerjik nörotaşınımında azalma, nörotransmitter seviyeleri ve reseptör hassasiyeti ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir.<sup>[14]</sup> Selektif serotonin geri alım inhibitörleri'nin (SSRI) kullanıma başlanması ile birlikte PE tedavisinde anlamlı ilerleme kaydedilmiştir.<sup>[15]</sup>

## GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Günümüzde Avrupa Üroloji Kılavuzu (EAU Guidelines-2021) herhangi bir tedaviye başlamadan önce, PE'nin alt tipini tanımlamanın ve hastanın beklentilerini iyice tartışmanın önemli olduğunu bildirmektedir.<sup>[16]</sup> Yaşam boyu PE'si olan hastalar için birinci basamak tedavi olarak farmakoterapiyi, edinsel PE'si olan hastalar için öncelikle erektil disfonksiyon (ED), prostatit, alt üriner sistem semptomları (AÜSS), anksiyete ve hipertiroidizm gibi altta yatan nedenin tedavisini önermektedir. Doğal değişken PE ve subjektif PE tedavisinde ise çeşitli davranış tekniklerinin faydalı olabileceğini, farmakolojik tedaviden rahatsız olan PE hastaları için veya farmakolojik tedavi ile kombinasyon şeklinde psikoterapinin bir tedavi yaklaşımı olabileceğini söylemektedir.

### Güncel Farmakoterapi

Avrupa Üroloji Kılavuzu yaşam boyu PE'nin birinci basamak tedavisinde *Dapoksetin* veya *Lidokain/prilokain sprey* kullanımını güçlü bir şekilde önermektedir. SSRI ile oral tedaviye alternatif olarak, topikal anestezi ajanların endikasyon dışı (*off-label*) kullanımını güçlü, tramadolun *on-demand* (ihtiyaç halinde) kullanımını zayıf bir şekilde önermektedir.<sup>[16]</sup>

### Santral Etkili Oral Ajanlar

#### Uzun etkili SSRI'lar

PE'nin patofizyolojisi nispeten bilinmemekle birlikte, PE etiyolojisinin arkasındaki bir hipotez Serotonin (5-HT ya da 5-hidroksitriptamin) reseptörlerinin işlev bozukluğudur. Ejakülatuar kontrol ile ilgili olduğu bulunan birçok reseptörde yükselmiş 5-HT konsantrasyonları mevcuttur ve santral 5-HT aracılı sistemin aktivasyonu, ejakülasyon üzerinde genel bir inhibitör etkiye sahiptir. 5-HT1B ve 5-HT2C reseptörlerinin aktivasyonu'nun ejakülasyon yolu üzerinde inhibe edici etkilere sahip olduğu ve ejakülasyonu geciktirdiği gösterilmiştir, oysa 5-HT1A reseptörlerinin aktivasyonunun ejakülasyonu hızlandırdığı bulunmuştur.<sup>[17]</sup> SSRI'ların presinaptik ve somatodendritik serotonin taşıyıcılarını inhibe ederek ejakülasyonu geciktirdiğine ve böylece toplam santral 5-HT nörotransmisyonunu ve postsinaptik 5-HT reseptörlerinin aktivasyonunu arttırdığına inanılmaktadır.<sup>[18]</sup> Alternatif bir teori, sinaptik aralıktaki serotonin miktarını artıran SSRI'ların, 5-HT1A ve 5-HT1B reseptörlerini duyarısızlaştırarak ejakülasyon yolağında genel bir inhibitör etkiye neden olmasıdır.<sup>[18]</sup>

PE'nin endikasyon dışı tedavisinde kullanılan SSRI'lar arasında fluoksetin, paroksetin, sitolapram ve sertralin bulunur. SSRI'lar arasında fluvoksamin<sup>[19]</sup> ve venlafaksin<sup>[20]</sup> etkisiz

olduğu gösterilmiştir. Şu anda, PE tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından hiçbir SSRI onaylanmamıştır. Ejakülasyon gecikmesi genellikle tedavinin başlamasından sonraki 5–10 gün içinde ortaya çıkar, ancak tam terapötik etki için 2–3 hafta tedavi gerekebilir.<sup>[21]</sup> 5-HT reseptörü duyarsızlaştırma, 5-HT reseptörlerinin üretimini arttırmasına neden olabileceğinden, SSRI'ların etkinliği 6–12 aylık düzenli kullanımdan sonra azalabilir.<sup>[22]</sup> Olası SSRI kesilme sendromunu önlemek için hastalara aniden uzun süreli SSRI kullanımını bırakmalarını tavsiye edilmelidir.<sup>[23]</sup>

Yan etkiler genellikle önemsizdir, tedavinin ilk haftasında başlar ve 2–3 hafta içinde kademeli olarak kaybolabilir. Uzun etkili SSRI'lar halsizlik, uyuşukluk hali, esneme, bulantı-kusma, diyare ve aşırı terleme gibi genel yan etkilere; libido kaybı, ED, anejakülasyon ve anorgazmi gibi istenmeyen cinsel sorunlara yol açabilir.<sup>[24,25]</sup> Ancak, libido kaybı ve ED'nin sıklıkla depresyon tedavisi gören hastalarda görüldüğü, depresyonu olmayan PE hastalarında o kadar yaygın olmadığı bildirilmektedir.<sup>[26]</sup> Uzun süreli kullanımlarında erkek üreme sistemine de önemli yan etkileri olur. Sertralin ve citalopram sperm motilitesi ve konsantrasyonunu düşürürken, paroksetin sperm DNA fragmantasyonunu arttırmaktadır.<sup>[27]</sup> Özellikle genç depresif hastalarda SSRI kullanımının intihar oranını arttırdığı bildirilmektedir.<sup>[28]</sup> 18 yaş ve altı PE'li genç ergenlere, PE'li ve komorbid depresif bozukluğu olan erkeklere SSRI reçetesi yazarken çok dikkatli olunmalı ve psikiyatrik konsültasyon önerilmelidir.<sup>[29]</sup>

### Kısa etkili SSRI

Kısa etkili bir SSRI olan dapoksetin, PE tedavisi için özel olarak geliştirilmiş ilk bileşiktir. FDA onayı olmamakla birlikte dünya çapında 50'den fazla ülkede *on-demand* PE tedavisi için onay almıştır. Dapoksetin, yapısal olarak fluoksetine benzer, güçlü bir SSRI'dır. Geleneksel SSRI'ların aksine, maksimum plazma konsantrasyonlarına 30 mg oral dozdan 1 saat sonra ulaşılır, başlangıç yarı ömrü 1,42 saattir ve uygulamadan 24 saat sonra plazma konsantrasyonları tepe seviyelerinin %5'inden daha azına düşer.<sup>[30]</sup> Beş randomize, plasebo kontrollü, faz 3 klinik çalışmadan elde edilen verilerin analizi, ilişkiden 1–2 saat önce alınan 30 ve 60 mg dapoksetinin ilk dozdan itibaren plaseboya göre daha etkili olduğunu, intravajinal ejakülasyon latans süresinde (IELT) 2,5 ve 3,0 kat artış, artmış ejakülatuar kontrol, azalmış stres ve artan memnuniyeti göstermiştir.<sup>[31]</sup>

Gıda ve alkolün dapoksetinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.<sup>[30]</sup> Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü (PDE5i) ilaçlar dâhil dapoksetin ile ilişkili hiçbir ilaç-ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.<sup>[32]</sup> Dapoksetinin aniden kesilmesi durumunda yoksunluk/kesilme sendromu

gelişmez.<sup>[33]</sup> Uzun etkili SSRI'ların aksine dapoksetin, PE'li erkeklerde düşük cinsel işlev bozukluğu oranları ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[33]</sup> Tedaviye bağlı yan etkiler yaygın olmayıp, doza bağlı ve bulantı, ishal, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, uyku hali, yorgunluk ve nazofarenjiti içerir.<sup>[31]</sup>

Oral tedavide karaciğer ilk geçiş metabolizması nedeniyle zayıf biyoyararlanıma sahip olan dapoksetinin güncel çalışmalarda nanopartiküller yoluyla biyoyararlanımı arttırılmaya çalışılmış<sup>[34]</sup> hatta nanopartikülleri ile yüklenmiş bir transdermal film geliştirilerek derin cilt katmanlarına nüfuz etmesi sağlanmış ve ilaç salınımı uzatılarak, biyoyararlanım önemli ölçüde arttırılmıştır.<sup>[35]</sup>

### Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI)

SNRI, psikiyatrik bozuklukların ve kronik ağrı sendromlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç sınıfıdır. SNRI'ler, sinaptik aralıkta serotonin ve norepinefrini arttırarak, PE'nin yönetiminde rol oynayabilir.<sup>[17]</sup> Yapılan çalışmalar duloksetinin, plasebo ile karşılaştırıldığında, PE'li hastalarda IELT'yi arttırdığını göstermiştir.<sup>[36,37]</sup> Dahası, duloksetinin PE'li hastalarda kullanıldığında cinsel isteği ve partner memnuniyetini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[37]</sup>

### Trisiklik antidepressanlar (TCA)

SSRI'lar ve SNRI'ler gibi, TCA'lar serotonin ve norepinefrin transport inhibitörleri olarak hareket ederek, sinaptik aralıktaki serotonin ve norepinefrin miktarını artırır ve 5-HT reseptörlerini aktive ederek ejakülasyonu geciktirir.<sup>[38]</sup> PE tedavisinde 25–50 mg dozlarda endikasyon dışı kullanılır. Günlük 12,5–50 mg dozlarda kullanılan klomipraminin IELT'yi altı kat artırdığı rapor edilmiştir.<sup>[39]</sup> TCA'ların, özellikle günlük klomipraminin, PE tedavisinde kullanıldığında cinsel tatmin üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır.<sup>[40–42]</sup> Hatta bir çalışma, günlük klomipramin'in IELT üzerinde fluoksetin veya sertalinden daha büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.<sup>[43]</sup> Diğer TCA'larla karşılaştırıldığında, klomipraminin serotonin taşıyıcıları için özellikle güçlü bir afiniteye sahip olduğu gösterilmiştir ve muhtemelen PE üzerinde neden diğer TCA'lardan daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu açıklamaktadır.<sup>[38]</sup> Klomipraminin etkisi, ejakülasyonda rol oynayan vas deferens kasılmasını inhibe etme kabiliyeti ile de artırılabilir.<sup>[17]</sup> TCA'ların yan etkileri yorgunluk, mide bulantısı, ağız kuruluğu, hipotansiyon, kızarma ve baş dönmesidir.<sup>[43]</sup>

### Tramadol

Tramadol, opioid reseptör agonisti ve norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitör özelliklerine sahip santral etkili

bir analjeziktir. İlginç bir şekilde, tramadolün bir 5-HT<sub>2C</sub> reseptör antagonisti olarak hareket ettiği de gösterilmiştir.<sup>[44]</sup> *On-demand* ve endikasyon dışı kullanılan tramadol, PE'li hastaların tıbbi yönetiminde kullanımını inceleyen çok sayıda çalışmada umut verici sonuçlar gösterilmiştir. Tramadol ile tedavi edilen hastalarda IELT'de önemli bir artış bulunmuştur.<sup>[45]</sup> Wu ve ark. tarafından gerçekleştirilen kapsamlı bir meta-analiz tramadol ile IELT'de plaseboya göre 3 dakikalık bir artış göstermiştir.<sup>[46]</sup> Diğer PE tedavilerinin aksine, tramadolün hem kötüye kullanım hem de bağımlılık potansiyeli vardır; ancak bu ataklar, özellikle tramadolü aralıklı kullanan hastalarda nadirdir.<sup>[47]</sup> ISSM kılavuzu tramadolü PE tedavisinde etkili bir ajan olarak değerlendirirken, bağımlılık riski ve yan etkiler nedeniyle diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda önermektedir. Potansiyel olarak ölümcül bir sonuç olan serotonin sendromu riski nedeniyle bir SSRI ile kombine edilmemelidir.<sup>[48]</sup>

### Oksitosin reseptör antagonistleri

Oksitosin reseptör uyarımı ejakülasyonu hızlandırmaktadır. Birkaç klinik ve prelinik çalışma, PE tedavisinde oldukça seçici oksitosin reseptör antagonistlerinin potansiyel bir rol oynadığını düşündürmektedir. Shinghal ve ark., PE'li erkeklerde *Epelsiban*'ın randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 50 mg ve 150 mg'ın iyi tolere edildiğini, ancak plasebo ile karşılaştırıldığında PE'li erkeklerde IELT'de klinik veya istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir.<sup>[49]</sup> Selektif oksitosin reseptör antagonisti olan *Cligosiban* oral alındığında santral sinir sistemi dokularına hızlı geçmektedir. Beyin-spinal kord seviyesindeki oksitosin reseptörlerini bloke etmektedir. Yaşam boyu PE'li erkeklerden oluşan faz 2b çalışmada ilişkiden 1–6 saat önce alınan 400 ve 800 mg kapsül *cligosiban* IELT'yi 61 saniye artırırken, plasebo 16,4 saniye artırmıştır.<sup>[50]</sup> Daha sonra yapılan yaşam boyu PE'li olguları kapsayan çok merkezli çalışmada 400, 800 ve 1200 mg *cligosiban*'ın plaseboya göre IELT'yi önemli oranda düzeltmediği gösterilmiştir.<sup>[51]</sup>

### Periferik Etkili Oral Ajanlar

#### Alfa-1-adrenoreseptör blokerleri

Prostat ve seminal veziküller ejakülasyon fizyolojisinde hayati bir rol oynar ve bu iki organın düz kası, alfa-1 reseptörleri içerir. Alfa-1 blokerler vaz deferens, seminal veziküller, prostat ve üretra düz kaslarının gevşemesini sağlayarak ejakülasyonun emisyon fazını geciktirir veya ejakülat miktarını azaltır. Çok sayıda çalışma, PE'yi en aza indirmede alfa-1 blokerlerinin etkinliğini göstermiştir.<sup>[52,53]</sup> PE tedavisinde kullanılan en yaygın alfa-1 blokerleri arasında tamsulosin,

silodosin, terazosin ve alfuzosin bulunur ve bunların tümü IELT'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir.<sup>[54]</sup> Terapötik dozlarda, alfa-1 blokerlerin yan etkileri nadirdir, ancak anorgazmi, ağız kuruluğu, burun tıkanıklığı, uyuşukluk ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler görülebilir.<sup>[55]</sup>

### Fosfodiesteraz inhibitörleri

Son zamanlarda, çok sayıda çalışma, PDE5i'nin PE tedavisinde de rol oynayabileceğini göstermiştir. Kesin mekanizma henüz bilinmemekle birlikte PE'nin tedavisinde PDE5i etkinliği üzerine sistematik bir derlemede McMahon ve ark. PDE5i etkilerini azaltılmış performans kaygısı, artmış nitrik oksit salınımı, azaltılmış sempatik tonus, vaz deferens ve seminal veziküllerin düz kaslarının genişlemesi dâhil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla uygulayabileceklerini ve muhtemelen ejakülasyonu geciktirebileceklerini varsaymıştır.<sup>[56]</sup> Sıklıkla PE için bir tedavi olarak endikasyon dışı reçete edilen, yaygın olarak kullanılan bir PDE5i olan sildenafilin, PE tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>[57]</sup> Bununla birlikte, çalışmalar IELT'de sildenafil monoterapinin etkinliği konusunda çelişkili olup, bazı çalışmalar IELT'de önemli bir artış göstermezken, bazıları IELT'de bir artış olduğunu göstermektedir.<sup>[58,59]</sup> Ayrıca, sildenafilin paroksetin ile takviye edildiğinde IELT ve cinsel tatmini artırmada daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[60]</sup> PE için ikili tedavi olarak sildenafil ve paroksetinin kullanımındaki bir dezavantaj, istenmeyen yan etkilerin artmasıdır. Hem ED hem de PE şikayeti olan hastalarda, PDE5i PE'nin tıbbi yönetiminde birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir.<sup>[59]</sup>

### Topikal Anestetikler

PE patofizyolojisinde rol oynadığına inanılan fizyolojik faktörlerden biri, penis stimülasyonuna aşırı duyarlı bir yanıtır.<sup>[61]</sup> Lokal anestetikler, voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe eden, böylece sinaptik iletimi ve nöronal aşırı duyarlılığı azaltan neticede ejakülasyon eşliğini artıran membran stabilize edici ilaçlardır.<sup>[62]</sup> Topikal ajanların çoğu PE tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Sistemik tedavi ile karşılaştırıldığında, lokal tedavi caziptir çünkü bu ajanlar talep üzerine ve minimal sistemik yan etkilerde kullanılabilir. Bununla birlikte, topikal ajanların uygulanması, penis hipostezisi, ED, kadın genital anestezisi ve cilt reaksiyonları dâhil olmak üzere bir dizi yan etkiye neden olur.

#### Lidokain-Prilokain krem

PE tedavisinde en çok çalışılan lokal anestetik karışımlardan biri lidokain ve prilokain karışımıdır. Lidokain ve prilokain, birlikte karıştırıldığında çözücü kullanılmadan sıvı bir karışım oluşturan iki katıdır.<sup>[63]</sup> Hem lidokain hem de prilokainin %2,5'ini içeren ve *EMLA* (*Eutectic mixture of*

*local anesthetics*) veya lokal anestezinin ötektik karışımı olarak adlandırılan bu kremin, cinsel ilişkiden 10 ila 30 dakika önce penise uygulandığında hastaların IELT'sini ve cinsel performans memnuniyetini arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[64-66]</sup> En önemli dezavantajı dozaj sorunudur. Aşırı dozda, glans ve penis cildinin uyuşmasına neden olarak erektil yetmezliğe kadar giden cinsel tatmin sorunlarına, düşük dozda ise PE tedavisinin etkisiz kalmasına neden olabilir. Koitustan önce kremin iyi temizlenmemesi transvajinal emilim ve vajinal uyuşukluğa yol açabilmektedir.

### Lidokain-Prilokain sprey

Pür baz lidokain 150 mg/mL ve prilokain 50 mg/mL içeren bir karışım yazılı literatürde *TEMPE (topical eutectic mixture for PE)* veya *PSD-250* olarak adlandırılan ve kloroflorokarbon olmayan bir itici gazda çözünen bir aerosol formülasyonudur. İlişkiden beş dakika önce glans penis mukozasına uygulanır, non-keratinize veya az keratinize dokulardan kolayca emilir, keratinize ciltten emilmez.<sup>[67]</sup> Bu özellik, TEMPE'nin duyarısızlaştırma etkisini glans penis üzerinde yoğunlaştırmasına ve istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkma potansiyelini azaltmasına olanak tanır. Ayrıca etkinin başlangıcı krem formülasyonlarına göre daha hızlı olacak ve prezervatif gerekmeyecek şekilde doku penetrasyonunu optimize etmek için tasarlanmıştır. İki çok merkezli faz 3 çalışmada TEMPE'nin IELT süresinin geometrik ortalamasını bazal değer olan 0,6 dakikadan 3,8 dakikaya uzattığı gösterilmiştir.<sup>[68]</sup> Başka bir çalışmaya göre TEMPE, IELT'de önemli bir iyileşme sağlasa da etkinliği, EMLA kremden biraz daha düşüktür, ancak daha iyi bir yan etki profiline sahiptir.<sup>[69]</sup> TEMPE'nin Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından PE tedavisi için kullanım onayı vardır. Buna karşın FDA onayı olmayıp, ISSM Uzmanlar Komitesi tarafından da kanıt düzeyi 1a olarak endikasyon dışı, *on-demand* kullanımı önerilmektedir.<sup>[70]</sup>

### Lidokain sprey

*Promescent*, glans penis hassasiyetini azaltmak ve bu nedenle teorik olarak IELT'yi artırmak için cinsel ilişkiden önce penise uygulanabilen, yalnızca lidokain içeren bir topikal spreydir.<sup>[71]</sup> Şu anda hiçbir klinik çalışma, promescent kullanımıyla IELT'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış bildirmemiştir. 91 olguluk bir çalışmada IELT promescent grubunda 11,16 dk, kontrol grubunda 6,81 dk. bulunmuştur. Partner orgazm oranı ise promescent grubunda %65,6 iken, kontrol grubunda %44,1 olarak bulunmuştur.<sup>[72]</sup> Ayrıca promescent, topikal olarak uygulandığında methemoglobinemi gibi olağandışı yan etkiye neden olabilen prilokain içermemesi bakımından da benzersizdir. Promescent, TEMPE'den farklı olarak, PE tedavisi için FDA onaylıdır ve Kuzey Amerika'da reçetesiz olarak temin edilebilmektedir.<sup>[73]</sup>

### SS-krem

SS-krem dünyada yalnızca Kore'de mevcuttur ve bugüne kadar etkinliği üzerine yapılan sekiz çalışmanın tümü ilacın geliştirildiği Yong-Dong Severance Hospital'daki aynı ekip tarafından yapılmış ve yayınlanmıştır. Cinsel ilişkiden bir saat önce penise uygulanır ve ilişkiden önce yıkanır. Ürünün en büyük dezavantajı hoş olmayan renk ve koku vermesidir. Bu krem, bazıları lokal anestetik ve vazodilatatör özelliklere sahip dokuz farklı bileşikten oluşur. Çalışmalar, glans peniste ölçülen somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin, hem latansının hem de genliğinin, SS kremin lokal uygulamasından sonra taban çizgisine göre arttığını bildirmiş<sup>[74]</sup> ve bu da penis vibrasyon eşliğinin arttığını göstermiştir.<sup>[75]</sup> Bu çalışmalar, IELT'de 8 kat artışla %89,2 başarı oranları göstermiştir.

### Güncel Psikoseksüel/Davranış Tedavileri

PE için geleneksel psikoseksüel tedavinin birincil amacı, erkeğin cinsel aktivitede kendine olan güvenini artırmak, kaygıyı azaltmak, kişiler arası zorlukları çözmek ve çift iletişimini iyileştirmektir. Tedavinin kılavuz ilkeleri, semptomun anlamını ve ortaya çıktığı bağlamı anlarken ejakülasyonu kontrol etmeyi öğrenmektir. Ejakülasyon, işeme ve dışkılama ile aynı şekilde, yüksek merkezi sinir sisteminin güçlü kontrolü altında olan bir spinal reflekstir. Bu nedenle kontrolü öğrenilebilir ve geçmiş deneyimlerden önemli ölçüde etkilenir.

PE için günümüz psikoterapisi, çoğunlukla "*start-stop*" tekniği ve "*sıkma tekniği (Squeeze tekniği)*" gibi davranışsal ve bilişsel yaklaşımların kısa dönemli bir psikoterapi modeli içinde bütünleştirilmesini temsil eder. Duygusal odaklanma, mastürbasyon, valsalva ve pelvik taban egzersizleri gibi fiziksel teknikler ile ejakülasyonu geciktirmek, cinsel özgüven ve cinsel becerilerini geliştirmeye yardım etmek amaçlanır. Davranışsal terapinin %45- %65'lik bir başarı oranına sahip olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, faydalar genellikle kısa sürelidir ve sorun tipik olarak yeniden ortaya çıkar.<sup>[11,76]</sup> Şiddetli PE hastası, tek başına ilaçlardan daha fazla terapötik yöneme ihtiyaç duyar. O yüzden günümüzde, farmakoterapi ve psikoterapi sıklıkla şiddetli PE'nin tedavisi için kombinasyon halinde önerilmektedir. İki çalışma, bağımsız olarak uygulanan psikolojik ve tıbbi bileşenlerle kombinasyon terapisini tanımlamıştır.<sup>[77,78]</sup> Klinisyenler ve seks terapistleri, şiddetli PE hastalarını yönetmek için tek bir ekip olarak birlikte çalışırlarsa, daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. Nitekim, EAU Guidelines-2021 özellikle edinsel PE tedavisinde psikolojik/davranışsal tedavilerin farmakolojik tedaviler ile kombinasyonunu önermektedir.<sup>[16]</sup>

## DENEYSSEL TEDAVİLER

### Akupunktur

Sistemik bir derleme, sadece üç randomize kontrollü çalışma'nın akupunkturun PE veya ED tedavisinde plasebo-dan (sahte akupunktur) daha etkili olduğunu göstermiştir.<sup>[79]</sup> Akupunkturun paroksetin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinliği paroksetinden daha düşük bulunmuştur.<sup>[80]</sup> Buna karşın paroksetin ile kombine edildiğinde paroksetin monoterapisinden daha fazla etkinlik elde edilmiştir.<sup>[81]</sup> Akupunktur ve dapoksetin etkinliğini karşılaştıran bir başka çalışmada ise akupunkturun ejakülasyonu geciktirdiği, ancak dapoksetine göre daha az etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[82]</sup> Standart akupunktur veya onun elektriksel karşılığı, muhtemelen PE için gerçekten etkili bir bireysel tedavi değildir.<sup>[82]</sup> Bununla birlikte, polifarmasi, birden fazla komorbiditesi olan hastalar için tedaviler bulmada daha fazla sorun haline gelirken, etkinliği gösteren farmakolojik olmayan seçeneklere sahip olmak son derece yararlı olabilir.

### Yoga

Yoga, PE için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir. Ancak etki mekanizması bilinmemektedir. Prospektif çalışmalarda IELT'yi uzatmada önemli ölçüde etkinlik göstermiştir.<sup>[83]</sup> Buna karşın, bazı çalışmalar plaseboya kıyasla yoganın iyileştirici etkisinin olmadığını bildirmiştir.<sup>[84]</sup>

## PREMATÜR EJAKÜLASYON TEDAVİSİ'NİN GELECEĞİ

Günümüzde yapılan çok sayıda çalışma ile PE tedavisi ile ilgili medikal ajanlar, cerrahi/girişimsel işlemler, yeni davranışsal tedaviler ve medikal veya seksüel cihazlar araştırılmakta ve tanımlanmaktadır. Elde edilen her yeni bilgi PE tedavisinde geleceğe ışık tutmaktadır.

### Medikal Ajanlar

#### Modafinil

Modafinil narkolepsi gibi aşırı gündüz uykululuğunun olduğu bazı uyku bozukluklarının tedavisinde uyanık kalmayı sağlamak için kullanılan uyarıcı bir ilaçtır. Modafinilin etki mekanizması karmaşıktır ve yeterince anlaşılmamıştır ve beyin aktivasyonundaki değişikliklerin indüklenmesini içerdiği görülmektedir.

D-modafinil, beyinde ve/veya omurilikte serotonin salınımindaki artışlar veya dopamin sistemi üzerindeki bir etki yoluyla boşalmayı geciktirebilir. İn vivo mikrodializ çalışmaları, d-modafinilin serebral kortekste, amigdalanın

merkezi çekirdeğinde ve dorsal rafede ve daha yüksek dozlarda medial preoptik alanda (MPOA) ve posterior hipotalamusta serotonin salınımını indüklediğini göstermiştir.<sup>[85,86]</sup>

Birkaç in vivo ve in vitro çalışma, modafinilin beyin dopamin yolları yoluyla etki ettiğini ve dopamin taşıyıcısı ile D2 ve D1 reseptörlerinin bir rolü olduğunu bildirmiştir. Nörofizyolojik çalışmalar, modafinilin D2 reseptörleri aracılığıyla dopaminerjik nöronal aktiviteyi inhibe ettiğini göstermiştir.<sup>[87]</sup> D-modafinilin, dopaminin doğrudan inhibisyonu, serotonin salınımında bir artış ve ayrıca noradrenalin yollarının aktivasyonunu içeren mekanizmaların bir kombinasyonu ile hareket etmesi mümkündür.

Bu sonuçlar umut verici olsa da, hayvanlarda yapılan ejakülasyon çalışmalarının sonuçlarının insanlara uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Kısa etkili modafinil d-izomeri (NH02D, Neuro Healing, Waban, MA ABD), PE'nin "on demand" tedavisi için bir araştırma ilacı olarak klinik öncesi denemelerden geçmektedir.

### Botulinum-A Toksini

Botulinum toksini, *Clostridium Botulinum* bakterisi tarafından üretilen bir protein ve nörotoksindir. Kas içine enjekte edildiğinde sinir iletimini engelleyen, sinir uçlarından asetilkolin salınımının seçici bir engelleyicisidir.<sup>[88]</sup> Şerefoğlu ve Silay<sup>[89]</sup> ejakülasyonun ejeksiyon fazı sırasında bulbospongiosus ve ischiocavernosus kaslarının ritmik kasılmalarının botulinum-A toksini enjeksiyonu ile engellenebileceğini ön görerek yaptıkları çalışmada 0,5 veya 1 ünite botulinum toksin A'nın iki tarafı olarak bulbospongiosus kasına perkütan enjeksiyonunun erkek ratlarda ejakülasyon gecikmesini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir.

Herhangi bir temel veya klinik araştırma desteği olmaksızın PE tedavisi için penis, frenulum, prepisyum veya glans penisine 25 ve 50 ünite botulinum-A toksininin lokal enjeksiyonu için patentler verilmiştir.<sup>[90]</sup> Bununla birlikte, penise enjekte edilen botulinum-A toksininin hemen sistemik dolaşıma yayılması muhtemeldir. Benzer şekilde, botulinum-A toksininin penisin prepisyuma veya frenulumuna enjekte edilmesinin ejakülasyon gecikmesi üzerinde çok az etkisi olacaktır çünkü botulinum-A toksini herhangi bir lokal anestetik etkisi göstermez. Rat çalışmalarından elde edilen mevcut sonuçlar, bulbospongiosus kasına botulinum-A toksin enjeksiyonunun, cinsel davranışın diğer yönlerini etkilemeden ejakülasyonu geciktirmek için güvenli ve etkili bir yol olabileceğini düşündürmektedir. İnsanlarda PE tedavisi olarak Botox'un (Allergan, Irvine, CA, ABD) doz aralıklı faz II klinik çalışmaları şu anda yürütülmektedir.

## Resiniferatoksin

Resiniferatoksin, kapsaisinın son derece güçlü bir versiyonu olan, doğal olarak oluşan bitki bazlı bir reçinedir.<sup>[91]</sup> Bileşik, kalsiyum geçirgenliğini artırarak birincil afferent duyu nöronlarını aktive etme yeteneğine sahiptir. Resiniferatoksinin PE'li hastalarda IELT'yi iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>[92]</sup> Garip bir şekilde, resiniferatoksin, fazla prepsiyumu olan hastalarda anlamlı bir şekilde daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[92]</sup>

## Folik asit

Folik asit düzeylerinin PE ile negatif korele olduğu bulunmuştur ve folik asit eksikliği, ejakülasyon latensinin azalması için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>[93]</sup> PE tedavisinde SSRI'ların yararı nedeniyle, önerilen mekanizma folik asidin serotonin yolu üzerindeki etkisi olmuştur.<sup>[94]</sup> Bununla birlikte, önceki çalışmalar folik asit eksikliği ile ED arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>[95]</sup> Ek olarak, bir PDE5i ile birlikte verildiğinde folik asit takviyesinin erektil fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>[96]</sup> Bu nedenle, folik asit ve PE ilişkisi, folik asidin hastaların erektil fonksiyonu üzerindeki yararlı etkisine bağlı olabilir.<sup>[96]</sup> Folik asit ED'de daha fazla rol oynuyor gibi görünse de PE ile ilgili kapsamlı bir çalışma gerektirmektedir. Devam eden çalışmaların, monoterapi olarak kullanıldığında folik asidin PE'yi iyileştirme kabiliyetinin yanı sıra SSRI tedavisini artırma potansiyelini değerlendirmesi gerekir.

## Kafein

Yakın tarihli çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, cinsel ilişkiden 2 saat önce 100 mg kafein kullanmanın PE'li hastaların IELT'sini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.<sup>[97]</sup>

## Satureja montana bitkisi

Satureja montana bitkisi, PE için potansiyel bir tedavi olarak rat modellerinde test edilmiştir. Bitkinin cinsel açıdan etkilere sahip olduğuna dair daha önce yapılmış herhangi bir çalışma veya profesyonel öneri bulunmadığından, hipotezin nasıl ortaya çıktığı belirsizdir. *S. montana* rat modellerinde, ejakülasyon gecikmesini artırırken refrakter süresini de azaltmıştır.<sup>[98]</sup> Önerilen mekanizma, bitkinin erkek ratlarda testosteron seviyelerini artırma yeteneğiydi. Bu çalışma umut verici görünse de, gelecekteki çalışmaların *S. montana*'nın etki mekanizmasını ortaya koyması gerekmektedir. Aslında, çalışmalar PE'li hastaların normal kontrollerden daha yüksek testosteron seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir.<sup>[99,100]</sup> *S. montana*'nın etki mekanizması testosteronu artırma yeteneğinin dışındaysa, gelecekte PE için potansiyel bir tedavi olabilir.

## Cerrahi/Girişimsel İşlemler

### Dorsal Penil Sinirin Cerrahi Nörotomisi, Kriyoablasyonu ve Nöromodülasyonu

Birkaç yazar, davranışsal ve/veya farmakolojik tedaviye dirençli PE tedavisinde selektif dorsal sinir nörotomisi veya glans penis augmentasyonu yoluyla cerrahi olarak indüklenen penil hipo-anestezinin kullanımını bildirmiştir.<sup>[101]</sup> ISSM kılavuzları da bu işlemlerin IELT'de bir artışla ilişkili invaziv ve irreversibl prosedürler olduğu görüşündedir.<sup>[102]</sup> PE hastalarının tedavisi için bu prosedürün önerilebilmesi için önce bu tedavi yönteminin güvenliğinin belirlenmesi gerekir.

Penil dorsal sinir modülasyonu şu anda PE için bir tedavi olarak umut verici bir potansiyel göstermektedir. Dorsal sinir rezeksiyonunu içeren iki çalışma, plaseboya kıyasla IELT'yi artırmıştır.<sup>[101,103,104]</sup> Modülasyonu ablasyonla karşılaştıran bir çalışma olmamasına rağmen, radyofrekans modülasyonu ileriye dönük daha uygun bir seçenek gibi görünmektedir. Dorsal sinir modülasyonunun teorik olarak ED riski vardır.<sup>[104]</sup>

### Hyaluronik asit enjeksiyonu ile glans penis augmentasyonu

Enjeksiyonlar glans penis dermisine yapılarak hem glans penis hacmi hem de sinir uçları ile cilt arasındaki mesafe artırılır.<sup>[105]</sup> Böylece sensitivite azaltılarak hastalarda IELT ve partner memnuniyeti artırılır.<sup>[105]</sup> Beş yıllık uzun süreli takipte, kalan implant hacminin maksimum glandüler çevrenin %15'i kadar azalmasına karşın, PE'de glans penisin hipersensitivitesini azaltmada hala etkili bulunmuştur.<sup>[106]</sup> PE'de etkinlik için uygun adayların seçimi başarı için en önemli faktördür. Erektile fonksiyona zarar vermez ve dorsal nörektomiye kıyasla daha az invaziv ve geri dönüşümsüzdür. Günümüzde olası duyu kaybı nedeniyle ISSM kılavuzunda bu tedavi önerilmemektedir.

### Penil frenulum uzatma

Bir vaka serisi, frenulum uzunluğunun cerrahi olarak artırılmasının, IELT'de ve öznel cinsel tatminde önemli bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur.<sup>[107]</sup>

### Varikoselektomi

Varikozel, PE ile ilişkilendirilen başka bir anatomik anormalliktir.<sup>[108]</sup> Vaka serileri, PE ve varikozel olan hastalarda varikoselektomi'nin IELT'yi artırdığını göstermiştir.<sup>[108,109]</sup> PE'yi iyileştirmede varikoselektominin mekanizması açıklanamamıştır. Postoperatif testosterondaki artışın, ED'deki iyileşmenin veya kan akışındaki veya testis basıncındaki farklılığın bir sonucu olabileceği düşünülmektedir.

## Sünnet

Sünnet, penil hipersensitiviteden kaynaklanan PE için kalıcı bir tedavi olarak önerilmiştir. Yakın tarihli bir prospektif çalışmada, 1 yıllık takipte sünnet sonrası hastalarda, sünnetsiz kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek IELT, cinsel tatmin ve ejakülasyon üzerinde subjektif kontrol tespit edildi.<sup>[110]</sup> Bununla birlikte, çok sayıda sistematik derleme, genel popülasyonda sünnetli ve sünnetsiz erkekler arasında PE veya diğer cinsel işlev bozuklukları oranının önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir.<sup>[111,112]</sup> Sünnetin neden olduğu histolojik ve anatomik farklılıkları ilişkilendiren bir başka sistematik derleme, prepsiyumun cinsel bir işleve hizmet etmediğini ve sünnetin muhtemelen cinsel işlev üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bulmuştur.<sup>[113]</sup>

## Pelvik Taban Rehabilitasyonu (PTR)

PTR, hastalara pelvik kasların ejakülasyonda oynadığı rolü ve cinsel ilişki boyunca bu kasları nasıl kontrol edeceklerini öğretmeyi amaçlar.<sup>[114]</sup> Vaka serilerinde IELT'yi arttırmada fayda sağlamıştır. Ancak 6. ayda etkiler azalmaya başlamıştır.<sup>[115]</sup> Randomize bir çalışmada PTR'nin SSRI'lar kadar etkili olmadığını gösterilmiştir.<sup>[116]</sup> PTR ayrıca ereksiyonların kalitesini iyileştirir ve intrakavernozal basıncı artırır.<sup>[117]</sup> PE'deki iyileşmenin bir kısmı veya tamamı, ED'deki eşlik eden iyileşmeye bağlı olabilir.

## Yeni Davranış Tedavileri

*Düzenli penis kökü masturbasyonu'nun* yeni bir davranışsal terapi olarak sunulduğu bir çalışmada üç aylık eğitimden sonra, median IELT'nin 60 sn'den 180 sn'ye yükseldiği ve ortalama *Premature Ejaculation Diagnostic Tool* (PEDT) puanının 14,8±3,7'den 12,8±4,1'e düştüğü bulunmuştur.<sup>[118]</sup> Hastaların %62,5'unda uzamış dorsal sinir somatosensoryel uyarılmış potansiyeli saptanmıştır.

## Medikal veya Seksüel Cihazlar

Davranış tedavilerinin bir parçası olarak çeşitli medikal veya seksüel cihazlar geliştirme çalışmaları PE tedavisi geleceğinde farmakolojik ajanlara bir alternatif sunabilir.

## Prematür ejakülasyon doruk kontrolü için vibratör

FDA onaylı yeni bir cihaz uyarılma ve ejakülasyon arasındaki süreyi artırmak için tasarlanmıştır.<sup>[119]</sup> Penis üzerindeki uyarıcı titreşimli etkilere sahip cihaz, "start-stop" tekniğinin bir parçası olarak, masturbasyon eğitim seanslarının sonrasında etkili olmaktadır. Bir randomize kontrollü çalışma ile vibratör destekli *start-stop* egzersizlerinin PE'de iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>[120]</sup>

## Masturbasyon cihazının kullanımıyla Sfinkter Kontrol Eğitimi programı

Bu aktivitelerin amacı, erkeklerin eksternal sfinkterin gevşemesi yoluyla ejakülasyon refleksine müdahale etmeyi öğrenmesi ve böylece prostat basıncı oluşumunun engellenmesidir. Masturbasyon cihazının kullanımıyla birleştirilen ve akıllı telefonlardan da uygulamalar yoluyla yönlendirilen bu egzersiz programı, PE hastalarında önerilen mevcut tedavilere göre çok sayıda avantajı olduğu için umut vaat etmektedir.<sup>[121]</sup>

## Transkutanöz fonksiyonel elektrik stimülasyonu

Nöromusküler transkutanöz elektrik stimülasyonu ile bulbospongiosus kas kasılmasının geçici inhibisyonu'nun amaçlandığı bu yeni konseptte göre, nöromusküler kavşağa iletilen transkutanöz elektrik stimülasyonu, nöral ejakültuar uyaran fazı sırasında ritmik kasılmalar gösterme yeteneğini engelleyerek, kası birkaç dakika boyunca ~ %80 oranında kasılmış halde tutabilir.<sup>[122]</sup> Bu terapötik seçenek gelecekte, PE için *on-demand* bir tedavi seçeneği olma potansiyeline sahip olabilir.

## SONUÇ

Prematür ejakülasyon tedavisinde *on-demand* dapoksetin ve lidokain prilokainli spreyle birinci basamak tedavide onaylı ajanlardır. Günlük SSRI'ların ve alternatif olarak *on-demand* lokal anestezi kremelerin *off-label* kullanımı yaygındır. Cerrahi yaklaşımla ilgili çok çeşitli yöntemler denenmekle beraber tedavideki yeri hala tartışmalıdır. Devam eden birçok medikal ajan araştırmaları, girişimsel ve cerrahi tedavi çalışmaları PE tedavisinin geleceği açısından umut vericidir.

### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

### Peer-review

Externally peer-reviewed.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

### Financial Disclosure

No financial support has been received.

## KAYNAKLAR

1. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KE, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005;2:358–67. [CrossRef]
2. Ehrentheil OF. A case of premature ejaculation in Greek mythology. *J Sex Res* 1974;10:128–31. <http://www.jstor.org/stable/3811282>



3. Gross S. Practical Treatise on Impotence and Sterility and Allied Disorders of the Male Sexual Organs. Edinburg, YJ: Pentland; 1887.
4. Krafft-Ebing R. Psychopathia sexualis, 11th ed. Stuttgart: Enke; 1901.
5. Abraham K. Über Ejaculatio Praecox. Zeitschr Aertzliche Psychoanalyse 1917;4:171–86. <https://pep-web.org/search/document/IZPA.004.0171A?page=P0171>
6. 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;2:41–59. [CrossRef]
7. Waldinger MD. History of premature ejaculation. In: Jannini EA, McMahon CG, Waldinger MD, editors. Premature ejaculation: From etiology to diagnosis and treatment. New York: Springer; 2013. p.5–24. [CrossRef]
8. Schapiro B. Premature Ejaculation: a review of 1130 cases. J Urol 1943;50:374–9. [CrossRef]
9. Master, WH, Johnson VE. Premature Ejaculation. In: Master WH, Johnson VE, editors. Human sexual inadequacy. Boston: Little, Brown and Co.; 1970.
10. Semans JH. Premature Ejaculation: a new approach. South Med J 1956;49:353–8. [CrossRef]
11. St Lawrence JS, Madakasira S. Evaluation and treatment of premature ejaculation: a critical review. Int J Psychiatry Med 1992;22:77–97. [CrossRef]
12. PräJaculin SB. Kombiniertes epiphysen-präparat gegen reizzustände am genitale und hypererotismus. Hamburg: Chemische Farabrik Promonta GmbH; 1932.
13. Eaton H. Clomipramine (Anafranil) in the Treatment of Premature Ejaculation. Int J Med Res 1973;1:432–4. [CrossRef]
14. 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;92:111–8. [CrossRef]
15. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol 2002;168:2359–67. [CrossRef]
16. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021 978-94-92671-13-4. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2021.
17. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. Trends Neurosci 2007;30:79–84. [CrossRef]
18. Olivier B, van Oorschot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. Int Clin Psychopharmacol 1998;13 Suppl 6:S9–14. [CrossRef]
19. Waldinger MD, van De Plas A, Pattij T, van Oorschot R, Coolen LM, Veening JG, Olivier B. The selective serotonin reuptake inhibitors fluvoxamine and paroxetine differ in sexual inhibitory effects after chronic treatment. Psychopharmacology 2002;160:283–9. [CrossRef]
20. Kiliç S, Ergin H, Baydınç YC. Venlafaxine extended release for the treatment of patients with premature ejaculation: a pilot, single-blind, placebo-controlled, fixed-dose crossover study on short-term administration of an antidepressant drug. Int J Androl 2005;28:47–52. [CrossRef]
21. McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin re-uptake inhibitors. Int J Impot Res 2002;14:S19.
22. Martin C, Nolen H, Podolnick J, Wang R. Current and emerging therapies in premature ejaculation: Where we are coming from, where we are going. Int J Urol 2017;24:40–50. [CrossRef]
23. van Geffen ECG, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulst RP, Egberts ACG. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:303–7. [CrossRef]
24. Lee J. Potential Risks for the Off-label Use of SSRIs in Premature Ejaculation (CME). J Sex Med 2010;7:2622–4;quiz 2625. [CrossRef]
25. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, JP Heaton W, Lue TF, et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. J Urol 2004;172:290–4. [CrossRef]
26. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 3:10–21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11229449/>
27. 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. [CrossRef]
28. Cohen D. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned? Psychother Psychosom 2007;76:5–14. [CrossRef]
29. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Mann JJ. Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. Am J Psychiatry 2007;164:1044–9. [CrossRef]
30. Dresser MJ, Kang D, Staehr P, Gidwani S, Guo C, Mulhall JP, Modi NB. Pharmacokinetics of dapoxetine, a new treatment for premature ejaculation: Impact of age and effects of a high-fat meal. J Clin Pharmacol 2006;46:1023–9. [CrossRef]
31. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, 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. [CrossRef]
32. 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;18:104–10. [CrossRef]
33. Levine L. Evaluation of withdrawal effects with dapoxetine in the treatment of premature ejaculation (PE). Poster presented at SMSNA 2006.
34. El-Say KM, Ahmed OA, Mohamed AI, Safo MK, Omar AM. Zein-alpha lipoic acid-loaded nanoparticles to enhance the oral bioavailability of dapoxetine: optimization and clinical pharmacokinetic evaluation. Int J Nanomed 2019;14:7461–73. [CrossRef]
35. Ahmed TA, Alay AMS, Okbazghi SZ, Alhakamy NA. Two-Step Optimization to Develop a Transdermal Film Loaded With Dapoxetine Nanoparticles: A Promising Technique to Improve Drug Skin Permeation. Dose Response 2020;18:1559325820923859. [CrossRef]
36. Ozcan L, Polat EC, Otunctemur A, Ozbek E. Duloxetine, dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, versus paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment for premature ejaculation. Int Urol Nephrol 2015;47:283–7. [CrossRef]

37. Athanasios Z, Polyanthi P, George K. The efficacy of duloxetine in the treatment of premature ejaculation. *Int Urol Nephrol* 2007;39:115–8. [CrossRef]
38. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007;151:737–48. [CrossRef]
39. Waldinger MD. Drug treatment options for premature ejaculation. *Exp Opin Pharmacother* 2018;19:1077–85. [CrossRef]
40. Strassberg DS, de Gouveia Brazao CA, Rowland DL, Tan P, Slob AK. Clomipramine in the treatment of rapid (premature) ejaculation. *J Sex Marital Ther* 1999;25:89–101. [CrossRef]
41. Segraves RT, Saran A, Segraves K, Maguire E. Clomipramine versus placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1993;19:198–200. [CrossRef]
42. Althof SE, Levine SB, Corty EW, Risen CB, Stern EB, Kurit DM. A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *J Clin Psychiatry* 1995;56:402–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7665538/>
43. Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 1998;159:425–7. [CrossRef]
44. Ogata J, Minami K, Uezono Y, Okamoto T, Shiraiishi M, Shigematsu A, Ueta Y. The inhibitory effects of tramadol on 5-hydroxytryptamine type 2C receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesia Analgesia* 2004;98:1401–6, table of contents. [CrossRef]
45. Khan AH, Rasaily D. Tramadol use in premature ejaculation: daily versus sporadic treatment. *Indian J Psychol Med* 2013;35:256–9. [CrossRef]
46. Wu T, Yue X, Duan X, Luo D, Cheng Y, Tian Y, Wang K. Efficacy and safety of tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2012;80:618–24. [CrossRef]
47. Kirby EW, Carson CC, Coward RM. Tramadol for the management of premature ejaculation: a timely systematic review. *Int J Impot Res* 2015;27:121–7. [CrossRef]
48. McMahon CG. Current and Emerging Treatments for Premature Ejaculation. *Sex Med Rev* 2015;3:183–202. [CrossRef]
49. Shinghal R, Barnes A, Mahar KM, Stier B, Giancaterino L, Condrey LD, et al. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *J Sex Med* 2013;10:2506–17. [CrossRef]
50. McMahon C, Althof S, Rosen R, Giuliano F, Miner M, Osterloh IH, et al. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Prolongs Intravaginal Ejaculatory Latency and Improves Patient-Reported Outcomes in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Trial (PEPIX). *J Sex Med* 2019;16:1178–87. [CrossRef]
51. Althof S, Osterloh IH, Muirhead GJ, George K, Girard N; PEDRIX Multi-Centre Study Group. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Fails to Prolong Intravaginal Ejaculatory Latency in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIb trial (PEDRIX). *J Sex Med* 2019;16:1188–98. [CrossRef]
52. Başar MM, Yilmaz E, Ferhat M, Başar H, Batislam E. Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2005;37:773–7. [CrossRef]
53. Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol* 1995;28:126–30. [CrossRef]
54. Akin Y, Gulmez H, Ates M, Bozkurt A, Nuhoglu B. Comparison of alpha blockers in treatment of premature ejaculation: a pilot clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:e13805. [CrossRef]
55. Debruyne FM, Van der Poel HG. Clinical experience in Europe with uroselective alpha1-antagonists. *Eur Urol* 1999;36 Suppl 1:54–8; discussion 65. [CrossRef]
56. 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. [CrossRef]
57. Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur Urol* 2007;52:1331–9. [CrossRef]
58. McMahon CG, Stuckey BGA, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, Boolell M. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005;2:368–75. [CrossRef]
59. Abdel-Hamid IA, El Naggat EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001;13:41–5. [CrossRef]
60. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002;168:2486–9. [CrossRef]
61. Xin ZC, Chung WS, Choi YD, Seong DH, Choi YJ, Choi HK. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1996;156:979–81. [CrossRef]
62. Yagiela JA. Vasoconstrictor agents for local anesthesia. *Anesth Prog* 1995;42:116–20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC2148913/pdf/anesthprog00243-0053.pdf>
63. Wyllie MG, Powell JA. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. *BJU Int* 2012;110:E943–8. [CrossRef]
64. Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995;154:1360–1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7658537/>
65. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 2002;34:356–9. [CrossRef]
66. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004;93:1018–21. [CrossRef]
67. Henry R, Morales A, Wyllie MG. TEMPE: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. *Exp Opin Drug Deliv* 2008;5:251–61. [CrossRef]
68. Choi JB, Kang SH, Lee DH, Kim YS, Jeon J-S, Choi WS, Kim SW. Efficacy and Safety of On Demand Clomipramine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial. *J Urol* 2019;201:147–52. [CrossRef]
69. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int* 2007;99:369–75. [CrossRef]
70. Porst H, Burri A. Novel Treatment for Premature Ejaculation in the Light of Currently Used Therapies: A Review. *Sex Med Rev* 2019;7:129–40. [CrossRef]
71. Gilbert R. Promescent. Absorption Pharmaceuticals, LLC (Online), 2015. <https://www.promescent.com/about-promescent/promescent-and-psd-502>
72. Mark KP, Kerner I. Event-level impact of Promescent on quality of sexual experience in men with subjective premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2016;28:216–20. [CrossRef]

73. Garcia F, Capomacchia A, Kongkeo S, Brock G. Non-medical components are an important factor in drug delivery in topical therapies: a study of topical lidocaine therapy for premature ejaculation. Proceedings of the 20th Annual Fall Scientific Meeting. Miami Beach, USA; 2014.
74. Xin ZC, Choi YD, Seong DH, Choi HK. Sensory evoked potential and effect of SS-cream in premature ejaculation. *Yonsei Med J* 1995;36:397–401. [CrossRef]
75. Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Chun DC, Choi HK, et al. Changes in ejaculatory latency and penile vibratory threshold with SS-cream in patients with primary premature ejaculation. *Sex Dysfunct* 1998;1:89–93. [CrossRef]
76. Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;24:665–75. [CrossRef]
77. Althof S. The psychology of premature ejaculation: therapies and consequences. *J Sex Med* 2006;3 Suppl 4:324–31. [CrossRef]
78. Perelman MA. A new combination treatment for premature ejaculation: a sex therapist's perspective. *J Sex Med* 2006;3:1004–12. [CrossRef]
79. Tsai M-Y, Liu C-T, Chang C-C, Chen S-Y, Huang S-T. Overview of the relevant literature on the possible role of acupuncture in treating male sexual dysfunction. *Acupunct Med* 2014;32:406–10. [CrossRef]
80. Sunay D, Sunay M, Aydoğmuş Y, Bağbancı S, Arslan H, Karabulut A, Emir L. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2011;59:765–71. [CrossRef]
81. Li T, Tan Y, Xie Z, Wang W, Wang S, Ouyang H, et al. Clinical efficacy of Paroxetine combined with mid-frequency electrical pulse acupoint stimulation for premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2015;21:921–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26665683/>
82. Sahin S, Bicer M, Yenice MG, Seker KG, Yavuzsan AH, Tugcu V. A Prospective Randomized Controlled Study to Compare Acupuncture and Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urol Int* 2016;97:104–11. [CrossRef]
83. Dhikav V, Karmarkar G, Gupta M, Anand KS. Yoga in premature ejaculation: a comparative trial with fluoxetine. *J Sex Med* 2007;4:1726–32. [CrossRef]
84. Mamidi P, Gupta K. Efficacy of certain yogic and naturopathic procedures in premature ejaculation: A pilot study. *Int J Yoga* 2013;6:118–22. [CrossRef]
85. Ferraro L, Fuxe K, Tanganelli S, Tomasini MC, Rambert FA, Antonelli T. Differential enhancement of dialysate serotonin levels in distinct brain regions of the awake rat by modafinil: possible relevance for wakefulness and depression. *J Neurosci Res* 2002;68:107–12. [CrossRef]
86. Ferraro L, Fuxe K, Tanganelli S, Fernandez M, Rambert FA, Antonelli T. Amplification of cortical serotonin release: a further neurochemical action of the vigilance-promoting drug modafinil. *Neuropharmacology* 2000;39:1974–83. [CrossRef]
87. Korotkova TM, Klyuch BP, Ponomarenko AA, Lin JS, Haas HL, Sergeeva OA. Modafinil inhibits rat midbrain dopaminergic neurons through D2-like receptors. *Neuropharmacology* 2007;52:626–33. [CrossRef]
88. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981;33:155–88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6119708/>
89. Serefoglu EC, Silay MS. Botulinum toxin-A injection may be beneficial in the treatment of life-long premature ejaculation. *Med Hypotheses* 2010;74:83–4. [CrossRef]
90. Gaxiola GM, Aguilar IE, Paz GP. Method for treating premature ejaculation with a botulinum neurotoxin. USA2012 [US 8329193B2]. [Erişim]
91. Szallasi A, Blumberg PM. Resiniferatoxin, a phorbol-related diterpene, acts as an ultrapotent analog of capsaicin, the irritant constituent in red pepper. *Neuroscience* 1989;30:515–20. [CrossRef]
92. Shi B, Li X, Chen J, Su B, Li X, Yang S, et al. Resiniferatoxin for treatment of lifelong premature ejaculation: a preliminary study. *Int J Urol* 2014;21:923–6. [CrossRef]
93. Yan W-J, Yu N, Yin T-L, Zou Y-J, Yang J. A new potential risk factor in patients with erectile dysfunction and premature ejaculation: folate deficiency. *Asian J Androl* 2014;16:902–6. [CrossRef]
94. Yin T-L, Yang J, Zhang B, Yan W-J, Xu W-M, Li W, et al. Folic acid supplementation as adjunctive treatment premature ejaculation. *Med Hypotheses* 2011;76:414–6. [CrossRef]
95. Karabakan M, Erkmén AE, Guzel O, Aktas BK, Bozkurt A, Akdemir S. Association between serum folic acid level and erectile dysfunction. *Andrologia* 2016;48:532–5. [CrossRef]
96. Hamidi Madani A, Asadolahzade A, Mokhtari G, Shahrokhi Damavand R, Farzan A, Esmaili S. Assessment of the efficacy of combination therapy with folic acid and tadalafil for the management of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus. *J Sex Med* 2013;10:1146–50. [CrossRef]
97. Saadat SH, Ahmadi K, Panahi Y. The effect of on-demand caffeine consumption on treating patients with premature ejaculation: a double-blind randomized clinical trial. *Curr Pharm Biotechnol* 2015;16:281–7. [CrossRef]
98. Zavatti M, Zanolini P, Benelli A, Rivasi M, Baraldi C, Baraldi M. Experimental study on Satureja montana as a treatment for premature ejaculation. *J Ethnopharmacol* 2011;133:629–33. [CrossRef]
99. Corona G, Jannini EA, Lotti F, Boddi V, De Vita G, Forti G, et al. Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. *Int J Androl* 2011;34:41–8. [CrossRef]
100. 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. [CrossRef]
101. Basal S, Goktas S, Ergin A, Yildirim I, Atim A, Tahmaz L, Dayanc M. 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. [CrossRef]
102. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adair PG, et al. An Update of the International Society of Sex Med's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med* 2014;2:60–90. [CrossRef]
103. Zhou X-J, Zhang Z-G, Hao L, Zhang W-D, Dong B-Z, Han C-H. Elective microscopic resection of dorsal penile nerves for primary premature ejaculation: a clinical observation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2013;19:1003–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24341095/>
104. Seftel AD. Re: percutaneous CT-guided cryoablation of the dorsal penile nerve for treatment of symptomatic premature ejaculation. *J Urol* 2013;189:1836–7. [CrossRef]
105. 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;25:117–20. [CrossRef]
106. Moon DG, Kwak T II, Kim JJ. Glans Penis Augmentation Using Hyaluronic Acid Gel as an Injectable Filler. *World J Mens Health* 2015;33:50–61. [CrossRef]

- 107.** Song B, Hou Z, Liu Q, Qian W. Penile frenulum lengthening for premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2015;21:149–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25796689/>
- 108.** Ahmed A-F, Abdel-Aziz A-S, Maarouf AM, Ali M, Emara A-A, Gomaa A. Impact of varicocele on premature ejaculation in varicocele patients. *Andrologia* 2015;47:276–81. [CrossRef]
- 109.** Li H-C, Zhang L-D, Gao M, Chong T, Deng Q, Yin J, Wang Z-M. Spermatic vein ligation and intra-vaginal ejaculation latency. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2014;20:531–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25029860/>
- 110.** Gao J, Xu C, Zhang J, Liang C, Su B, Peng Z, et al. Effects of adult male circumcision on premature ejaculation: results from a prospective study in China. *Biomed Res Int* 2015;2015:417846. [CrossRef]
- 111.** Morris BJ, Krieger JN. Does male circumcision affect sexual function, sensitivity, or satisfaction? --a systematic review. *J Sex Med* 2013;10:2644–57. [CrossRef]
- 112.** Tian Y, Liu W, Wang J-Z, Wazir R, Yue X, Wang K-J. Effects of circumcision on male sexual functions: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2013;15:662–6. [CrossRef]
- 113.** Cox G, Krieger JN, Morris BJ. Histological Correlates of Penile Sexual Sensation: Does Circumcision Make a Difference? *Sex Med* 2015;3:76–85. [CrossRef]
- 114.** La Pera G. Awareness and timing of pelvic floor muscle contraction, pelvic exercises and rehabilitation of pelvic floor in lifelong premature ejaculation: 5 years experience. *Arch Ital Urol Androl* 2014;86:123–5. [CrossRef]
- 115.** Pastore AL, Pallechi G, Fuschi A, Maggioni C, Rago R, Zucchi A, et al. Pelvic floor muscle rehabilitation for patients with lifelong premature ejaculation: a novel therapeutic approach. *Ther Adv Urol* 2014;6:83–8. [CrossRef]
- 116.** Pastore AL, Pallechi 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;35:528–33. [CrossRef]
- 117.** 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. *Sex Med* 2015;3:174–88. [CrossRef]
- 118.** Ma G-C, Zou Z-J, Lai Y-F, Zhang X, Zhang Y. Regular penis-root masturbation, a novel behavioral therapy in the treatment of primary premature ejaculation. *Asian J Androl* 2019;21:631–4. [CrossRef]
- 119.** Food and Drug Administration, HHS. Medical devices; gastroenterology-urology devices; classification of the vibrator for climax control of premature ejaculation. Final order. *Fed Regist* 2015;80:30353–5. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2015-05-28/pdf/2015-12852.pdf>
- 120.** Ventus D, Gunst A, Arver S, Dhejne C, Öberg KG, Zamore-Söderström E, et al. Vibrator-Assisted Start-Stop Exercises Improve Premature Ejaculation Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Arch Sex Behav* 2020;49:1559–73. [CrossRef]
- 121.** Rodríguez JE, Marzo JC, Piqueras JA. Efficacy of Sphincter Control Training (SCT) in the treatment of premature ejaculation, a new cognitive behavioral approach: A parallel-group randomized, controlled trial. *PLoS One* 2019;14:e0212274. [CrossRef]
- 122.** Shechter A, Serefoglu EC, Gollan T, Springer S, Meiry G, Appel B, Gruenwald I. Transcutaneous functional electrical stimulation—a novel therapy for premature ejaculation: results of a proof of concept study. *Int J Impot Res* 2020;32:440–5. [CrossRef]