

# Prematür ejakülasyona güncel yaklaşım

## Current approach to premature ejaculation

Burak Köseoğlu<sup>1</sup>, Özer Güzel<sup>1</sup>, Ali Atan<sup>2</sup>

### ÖZ

Prematür ejakülasyon (PE), tüm yaş gruplarını etkileyen en yaygın görülen ejakülasyon bozukluğudur. Hastada psikolojik strese ve özgüven kaybına yol açan, yaşam kalitesi üzerinde negatif etkisi olan klinik bir durumdur. Primer PE'nin esas tedavisi farmakoterapi iken kazanılmış PE'de alta yatan sekonder nedenlerin tedavisi daha önemli olabilmektedir. Davranışsal tedaviler ilk aşamada kullanılmalı ve farmakolojik tedavilere eşlik etmelidir. Prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılacak farmakolojik ajanlar selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), topikal anestetikler, tramadol, trisiklik antidepresanlar (TCA), fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE5i),  $\alpha$ -1 blokerler ve bunlardan bazılarının kombinasyonlarıdır. İnvaziv girişimler deneysel olup kılavuzlar tarafından önerilmemektedir. Tedavide hasta ve partner uyumu başarıyı getiren en önemli faktör olarak söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** erkek, prematür ejakülasyon, tedavi

### ABSTRACT

Premature ejaculation (PE) is the most common ejaculation disorder affecting all age groups. It is a clinical condition that causes psychological stress and loss of self-confidence in the patient and has a negative effect on quality of life. While the main treatment of primary PE is pharmacotherapy, treatment of the underlying secondary causes may be more important in acquired PE. Behavioral treatments should be used in the initial phase and accompany pharmacological treatments. Pharmacological agents that can be used in the treatment of PE are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), topical anesthetics, tramadol, tricyclic antidepressants (TCA), phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i),  $\alpha$ -1 blockers and some combinations of these. Invasive interventions are experimental and not recommended by the guidelines. Patient and partner compatibility can be said to be the most important factor that brings success in treatment.

**Keywords:** men, premature ejaculation, treatment

## TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Prematür ejakülasyon (PE), tüm yaş gruplarını etkileyen ve %20–30 prevalans ile en yaygın görülen ejakülasyon bozukluğudur.<sup>[1]</sup> Prematür ejakülasyonun ülkemizdeki prevalansı %20–25 arasında değişmektedir.<sup>[2,3]</sup> PE hastanın sadece kendisini değil partnerini de etkileyen ve hastada psikolojik strese ve özgüven kaybına yol açan, yaşam kalitesi üzerinde negatif etkisi olan klinik bir durumdur. Prematür ejakülasyon ile ilgili ilk tanımlamalar 1970'lere dayanmaktadır. Masters ve Johnson o yıllarda PE'yi 'bir erkeğin cinsel ilişki girişimlerinin %50'sinde boşalmayı, partnerinin orgazma ulaşabilmesi için yeterince geciktirememesi' olarak tanımlamışlardır.<sup>[4]</sup> Uluslararası Cinsel Sağlık Derneği'nin

(ISSM) 2014 yılında yapılan tanımlamasında ise a) İlk ilişkiden beri mevcut olan (hayat boyu PE, primer PE) ve vajinal penetrasyon sonrası her zaman/çoğu zaman ortaya çıkan bir dakikadan daha kısa süreli ya da zaman içerisinde ortaya çıkan (kazanılmış PE, sekonder PE) ve genellikle üç dakikanın altında gerçekleşen ejakülasyon varlığı, b) İlişkilerin tamamı ya da tamamına yakınında ertelenemeyen ejakülasyon varlığı, c) Sözü edilen ejakülasyonun; stres, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel ilişkiden uzaklaşmaya neden olması olarak belirtilmiştir.<sup>[5]</sup> Bu tanımlamaya göre PE temelde 2'ye ayrılabilir da Waldinger tarafından "Doğal Değişken" ve "Prematüre Benzeri Ejakülasyon Bozukluğu" şeklinde iki yeni PE tipi eklenmiş ve bu nedenle dört farklı tip PE tipi tanımlanmıştır.<sup>[6]</sup>

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2020 yılında yapılan güncel versiyonda ejakülasyonun vajinal penetrasyondan veya diğer cinsel uyarılardan önce veya hemen sonra meydana gelmesi, ejakülasyon üzerinde hiç kontrolün olmaması veya çok az kontrol olması olarak tanımlanmıştır. Erken ejakülasyon paterni, arada veya ısrarlı şekilde son birkaç aylık dönemde meydana gelmeli ve klinik olarak anlamlı stres oluşturmamalıdır.<sup>[7]</sup>

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Prof. Dr. Ali Atan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, mevlana bulvarı no: 29 Ankara - Türkiye

Tel: +90 532 424 20 82

E-mail: aliatanpitt@hotmail.com

**Geliş/ Received:** 22.03.2023

**Kabul/ Accepted:** 04.04.2023

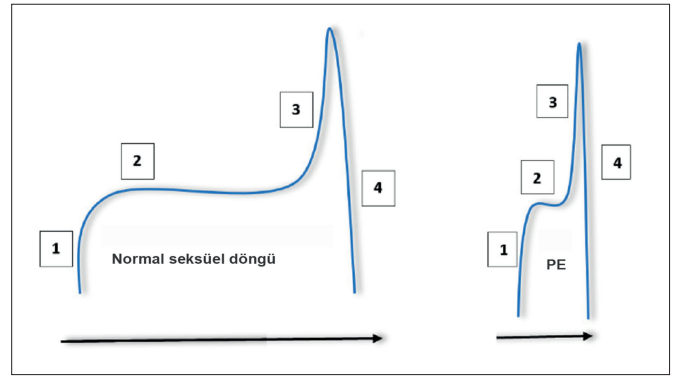
Amerikan Üroloji Derneği (AUA) tarafından 2021 yılında yayımlanan son kılavuza göre ise; yaşam boyu PE, ejakülasyonun vajinal penetrasyondan sonraki iki dakika içerisinde olması, ejakülasyon kontrolünün yetersiz olması ve bu durumun rahatsızlık vermesi olarak tanımlanmıştır. Kazanılmış PE ise ejakülasyon süresinin 2–3 dakika arasında olması veya önceki ejakülasyon sürelerinin yaklaşık yarısı kadar azalmış olması olarak tanımlanmıştır.<sup>[8]</sup>

Son olarak Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda son ISSM tanımlaması da adapte edilerek PE tanımı yapılmıştır. Buna göre vajinal penetrasyonların tamamında veya tamamına yakınında vajinal penetrasyondan önce veya vajinal penetrasyondan sonraki bir dakika içerisinde ejakülasyonun olması yaşam boyu PE, vajinal penetrasyondan sonraki üç dakika içerisinde ejakülasyonun olması kazanılmış PE olarak tanımlanmıştır. Buna ek olarak ejakülasyonu geciktirememesi, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel yakınlıktan kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçlar olması da prematür ejakülasyon tanısı için ana kriterler olarak kabul edilmiştir.<sup>[9]</sup>

## EJAKÜLASYON FİZYOLOJİSİ

Normal erkek cinsel döngüsü dört adımdan oluşur: Uyarılma/penil tümesans, plato periyodu, orgazm ve boşalma sonrası detümesans/çözülme. PE'si olan hastalarda bu süreç daha hızlı gelişir (Şekil 1).<sup>[10,11]</sup> Ejakülasyon ise emisyon ve ejsiyon (ekspülsiyon) olarak iki kısımdan oluşur. Ejakülasyonda görevli pregangliyonik sempatik sinirler torakolomber spinal kord segmentinden çıkar ve hipogastrik sinir olarak devam eder daha sonra parasempatik pelvik sinirle beraber pelvik plexusu oluşturur. Pregangliyonik parasempatik lifler ise sakral spinal kord bölgesinden çıktıktan sonra pelvik sinir olarak devam eder ve hipogastrik sinirle birleşerek pelvik plexusu oluşturmuş olur. Böylece ejakülasyonun otonom sinirsel kontrolü pelvik plexustan gelen sempatik ve parasempatik sinirlerle sağlanır. Ejakülasyonun somatik kontrolü ise sakral spinal kord düzeyindeki Onuf çekirdeğinden köken alan pudendal sinirin motor dalı üzerinden sağlanır.

Emisyon, spermatozoanın aksesuar seksüel organ sekresyonları ile birlikte düz kas peristaltizmi yoluyla posterior üretraya atılması işlemidir.<sup>[11]</sup> Bu fazda epididim, vas deferens, seminal vezikül, prostat glandı, prostatik üretra ve mesane boynu aktif olarak rol oynar. Seminal sıvının üretraya atılması ve emisyonun son safhasında mesaneye retrograd ejakülasyonla kaçmaması, torakolomber spinal segmentten köken alan sempatik sinirlerin alfa adrenerjik uyarısı sayesinde olur. Ekspülsiyon, semenin prostatik üretradan üretral meatusa iletiği aşamadır. Bu fazda



**Şekil 1.** Normal seksüel döngü ile PE döngüsü karşılaştırması. (1) Cinsel uyarılma/penil tümesans. (2) Plato periyodu. (3) Orgazm. (4) Boşalma sonrası detümesans/çözülme. Prematür ejakülasyon hastalarında hızlı bir uyarılma sonrası kısa bir plato ve çabuk gerçekleşen boşalma izlenir.<sup>[10]</sup>

bulbokavernöz ve pelvik taban kasları birlikte kasılmakta ve eksternal üriner sfinkter relakse olmaktadır. Ekspülsiyon aşamasında mesane boynu, üretra ve pelvik taban kasları aktif olarak rol oynar. Eksternal üretral sfinkter ve pelvik taban kasları somatik sinirlerle innerve edilirken; mesane boynu düz kasları ve prostatik üretradaki kaslar otonom sinir sistemi ile innerve edilirler.

Ejakülasyon serebral kontrolü olan bir spinal refleks aktivitedir. Ejakülasyonun spinal bölgede iki temel jeneratör merkezi vardır: Emisyon için üst lomber kord (L2-L4) ve ekspülsiyon için üst sakral kord (S1-S2) etkilidir.<sup>[12]</sup> Ejakülasyon spinal jeneratörü; genital duysal girdileri, inen supraspinal yolları ve motor çıktıları koordine ederek ejakülasyon modülatörü olarak işlev görür. Spinal jeneratör; paragigantoseleler çekirdek, paraventriküler çekirdek ve medial preoptik alan gibi supraspinal bölgelerin etkisi altındadır. Ejakülasyonun serebral kontrolü bu supraspinal yapılarla sağlanır. Ejakülasyonun en önemli eksitator serebral merkez örneği medial preoptik alandan paraventriküler hipotalamik çekirdeğe uzanan projeksiyonlardır.<sup>[11]</sup> Ponstaki paragigantoseleler çekirdekte gelen serotonerjik projeksiyonlar ise lumbosakral spinal jeneratörü etkileyerek ejakülasyon inhibitörü olarak işlev görür.

Ejakülasyonun nörokimyasal kontrolü birçok nörotransmitter ile sağlanır. Başlıcaları serotonin (5 HT), dopamin, oksitosin, gama-aminobutirik asit (GABA), adrenalin, asetil kolin ve nitrik oksittir (NO). Ejakülasyon üzerinde primer etkili inhibitör nörotransmitter 5 HT'dir. Sinaptik aralıktaki 5 HT'nin postsinaptik 5 HT reseptörlerini uyarması ile ejakülasyon zamanı uzar. 5 HT reseptörlerinden 5 HT<sub>1A</sub>, 5 HT<sub>1B</sub> ve 5 HT<sub>2C</sub> ejakülasyon refleksi üzerine etkili olduğu bilinen reseptörlerdir. 5 HT<sub>1A</sub> uyarılması serotonerjik nöronların ateşlenme hızını düşürmekte ve 5 HT salınımını azaltarak ejakülasyon üzerinde pozitif etkiye sebep olmaktadır. Buna karşılık 5 HT<sub>1B</sub> ve 5 HT<sub>2C</sub> aktivasyonu

**Tablo 1.** Prematür ejakülasyon sınıflaması ve bazı özellikleri

	<i>Yaşam boyu PE</i>	<i>Kazanılmış PE</i>	<i>Doğal değişken PE</i>	<i>Subjektif PE</i>
İVEZ	Çok kısa (<1 dk)	Kısa (<1,5–2 dk)	Normal (3–8 dk)	Normal veya uzun (3–30 dk)
Semptomlar	Sürekli	Yeni başlangıçlı	Düzensiz	Subjektif
Etiyoloji	Nörobijyogenetik	Tıbbi/ Psikolojik	Normal varyasyon	Psikolojik
Tedavi	Farmakoterapi	Farmakoterapi ve Psikoterapi	Psikoeğitim	Psikoterapi
Prevalans	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek

PE: Prematür ejakülasyon; İVEZ: İntravajinal ejakülasyon latens zamanı.

genellikle ejakülasyonu inhibe etmektedir.<sup>[13]</sup> Dopaminin ejakülasyon üzerindeki etkisi ise D<sub>2</sub> reseptör uyarılması ile ejakülasyonu potansiyelize etmektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada 5 HT<sub>2C</sub> reseptör agonisti klorofenilpiperazin ile D<sub>2</sub> reseptör agonisti apomorfın kombinasyonunun santral düzeyde ejakülasyonu uyardığı ancak periferik olarak ejakülasyon refleksi üzerine etki oluşturmadığı gösterilmiştir.<sup>[14]</sup>

## PREMATÜR EJAKÜLASYON PATOFİZYOLOJİSİ

Prematür ejakülasyon etiopatogenezi PE alt tipine göre değişiklik gösterebilir. Primer (hayat boyu) PE Waldinger'in nörobijyolojik-genetik teorisine göre serotoninergik merkezi sinir sistemi mekanizmalarının bir varyasyonudur. Bu teoriye göre düşük düzey 5 HT<sub>2C</sub> seviyeleri/5 HT<sub>2C</sub> hiposensitivitesi veya 5 HT<sub>1A</sub> reseptör hipersensitivitesi bulunmaktadır.<sup>[15]</sup> Bunun yanı sıra PE patofizyolojisinde olan cinsel davranışın hipertonic olması ile gözlenen erektiyon prekoks, ejakülasyon prekoks gibi durumlar PE etiyolojisinde dopaminerjik, oksitosinerjik ve genetik faktörlerin de rol alabileceğini düşündürmektedir. Sekonder (kazanılmış) PE'de doğrudan bir neden gösterilemezken prostat, tiroid patolojileri, diyabet, erektil disfonksiyon (ED), anksiyete, evlilik ve ilişki ile ilgili sorunlar, kadın cinsel fonksiyon bozuklukları ön plana çıkmaktadır. Erkeklerde pelvik taban disfonksiyonu ED, PE ve orgazm bozukluğu gibi çeşitli cinsel problemlere yol açar. Dolayısıyla perineal kasın aktif kontrolü, ejakülasyon refleksinin inhibe edilmesini ve ejakülasyonun geciktirilmesini sağlar.<sup>[10,15]</sup>

## SINIFLAMA

Prematür ejakülasyon; primer (hayat boyu) PE, sekonder (kazanılmış) PE, doğal değişken PE ve subjektif (prematür benzeri ejakülasyon disfonksiyonu) PE olarak dört grupta incelenebilir (Tablo 1).<sup>[16]</sup> Primer PE, cinsel aktivitenin başladığı ilk zamandan beri olmasıyla Sekonder PE'den ayırt edilebilir. Primer PE'de genellikle penetrasyon sonrası ilk bir dk içerisinde bazen de penetrasyon olmadan

(anteportal ejakülasyon) ejakülasyon olur. Anteportal ejakülasyon, PE'nin en şiddetli formlarından biri olarak kabul edilir. İntravajinal ejakülasyon latens zamanı (İVEZ) primer-sekonder PE ayırımında faydalı olabilir. İntravajinal ejakülasyon latens zamanı primer PE'de genellikle <1 dk iken; sekonder PE'de genelde üç dk civarında veya daha düşüktür.<sup>[5]</sup> Doğal değişken PE ve subjektif PE, Uluslararası Cinsel Sağlık Derneği tarafından yapılan sınıflamada yer almayan PE tipleri olmakla birlikte normal İVEZ olmasına rağmen 'erken boşalma' şikâyeti olan ve bu amaçla medikasyon alan erkeklerin de olması sebebiyle Waldinger ve ark. tarafından yapılan sınıflamada yer almıştır.<sup>[6]</sup> Doğal değişken PE olan hastalar ara sıra erken boşalmadan şikâyet ederler ve bu durum normal cinsel yaşamın bir varyasyonu olarak kabul edilir. Subjektif PE (prematür benzeri ejakülasyon disfonksiyonu) grubunu ise İVEZ tamamen normal olmasına rağmen erken boşalmadan ve ejakülasyonu kontrol edemediğinden yakınan hastaları içerir. Gerçek bir tıbbi patoloji olmayıp bir psikopatolojidir.

## TANI VE DEĞERLENDİRME

Prematür ejakülasyon tanısı hastanın tıbbi ve cinsel özgeçmişine dayanarak konur. Çoğu zaman laboratuvar değerlendirmesi gerekmez de sekonder PE düşündürülen öykü ile ED varlığı, libido kaybı, bilinen tiroid hastalığı gibi durumlarda serum testosteron, prolaktin, FSH, LH, TSH gibi testler istenebilir. Prematür ejakülasyon tanısında hastaların genel tıbbi öykülerinin yanında mutlaka psikososyal değerlendirme de yapılmalıdır. Hastanın erken boşalma nedeni kızgın, kırgın veya üzgün hissedip hissetmediği sorgulanmalıdır. Boşalmanın vajinal penetrasyondan ne kadar sonra gerçekleştiği, hastanın boşalmayı erteleyip erteleyemediği öğrenilmelidir. Erken boşalma şikâyetinin ne zaman başladığının öğrenilmesi de primer-sekonder PE ayırımında yardımcı olur. PE, ED ile sıklıkla birlikte görülür. ED'li birçok hastada ereksiyona ulaşma ve sürdürmedeki kaygıya sekonder erken boşalma izlenir.<sup>[9]</sup> Ayrıca bazı hastalar PE'ye ikincil sertleşme kaybı olmasını yanlış değerlendirerek ereksiyon kaybından yakınarak başvurabilir. Bu nedenle anamnezde, cinsel ilişkide boşalmaya kadar

sertleşmeyi sürdürmekte zorlanıp zorlanmadığının sorgulanması PE-ED ayrıcı tanısında yardımcı olur.

İVEZ, objektif bir tanı kriteri olmasına ve tedavi takibi açısından değerli veriler verebilmesine rağmen PE olan ve olmayan hastalar arasında örtüşme olabildiğinden tek başına yeterli bir tanı kriteri değildir.<sup>[17]</sup> Ayrıca yaşam kalitesini belirleyen ve hastayı tıbbi yardım almaya iten psikolojik durumu ortaya koymayacaktır. Klinik çalışmalarda kronometre ile İVEZ ölçüm yöntemleri kullanılsa da günlük pratikte hastanın beyan ettiği tahmini İVEZ yeterlidir. Cinsel Değerlendirme Monitörü (SAM), ereksiyon ve boşalma zamanını ölçebilen yeni bir taşınabilir cihazdır. Vibratör, sensör ve kontrol kutusundan oluşan cihazda sensör ereksiyon ve boşalma süresini ölçer. Cinsel Değerlendirme Monitörü (SAM) elektronik olarak toplanan bu verilerden objektif bir ejakülasyon latens zamanı ortaya koyar. Bu da klinisyene PE'nin tanı ve tedavisinde kullanılabilir objektif bir latens zamanı sunmuş olur.<sup>[18]</sup> İVEZ tek başına değerlendirildiğinde %80 özgüllüğe sahip iken hastanın bildirdiği süre ile birlikte değerlendirildiğinde %96 özgüllüğe sahiptir.<sup>[19]</sup>

Prematür ejakülasyonu değerlendirmek için birçok sorgulama formu kullanılmaktadır. Bunlardan başlıcaları; Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT), Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE), Premature Ejaculation Profile (PEP), Index of Premature Ejaculation (IPE), Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction (MSHQ-EjD)'dir.<sup>[19]</sup>

Prematür ejakülasyon sorgulama formlarından sadece iki tanesi PE olan ve olmayan hastaları ayırt edebilmektedir. Bunlardan ilki PEDT'dir. Beş soruluk bir anketten oluşan PEDT boşalmayı kontrol etme, PE sıklığı, PE gerçekleşen minimum uyarıyı, hastada yarattığı sıkıntıyı ve partnerine yansıyan sıkıntıyı değerlendirir.<sup>[20]</sup> Puan >11 olması PE tanısı koydurur. Diğer anket ise AIPE'dir. Bu endeks yedi sorudan oluşmakta ve hasta ve eş için cinsel isteği, cinsel ilişki için yeterli ereksiyonları, İVEZ'i, ejakülasyon üzerine kontrolü, cinsel tatmini ve ruhsal durumu değerlendirir.<sup>[21]</sup> Bu iki sorgulama formunun primer ile kazanılmış PE ayrımını yapamadığı ve klinisyenin PE alt tipinin belirlenmesi amacıyla doğru anamnez alması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Fizik muayene primer PE'si olan hastalarda herhangi bir bulgu vermeyebilir. Bu nedenle spesifik bir muayenesi yoktur. Ancak sekonder PE'li hastalarda PE'ye eşlik edebilecek patolojilere bağlı fizik muayene değişiklikleri saptanabilir. Peyroni hastalığı, üretrit ve diğer ürogenital enfeksiyonlar, nörolojik ve endokrinolojik patolojiler ile ED açısından hasta değerlendirilmelidir. Göz önünde bulundurulması gereken önemli hususlardan biri de prostatittir. Özellikle

Hastaların prostatit semptomları açısından değerlendirilmesi tedavinin şekillenmesinde kritik rol oynayabilir.

## TEDAVİ

Prematür ejakülasyon tedavisine başlamadan önce PE alt tipinin belirlenmesi ve hasta beklentilerinin tartışılması önemlidir. Primer PE'nin esas tedavisi farmakoterapi iken kazanılmış PE'de altta yatan ED, prostatit, prostatizm semptomları, hipertiroidi, anksiyete gibi nedenlerin tedavisi daha önemli olabilmektedir.<sup>[22]</sup> Çeşitli davranışsal tedavi yöntemleri subjektif ve doğal değişken PE'de faydalı olabilir. Psikoterapi farmakoterapiye ek veya tek başına önerilebilir ancak psikoterapinin etkinliği konusunda zayıf ve tutarsız kanıtlar bulunmakta ve uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Prematür ejakülasyon tedavi seçenekleri Tablo 2'de özetlenmiştir. EAU kılavuzuna göre PE tedavi algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir.<sup>[9]</sup>

**Tablo 2.** Prematür ejakülasyon tedavi sınıflaması

<i>Davranış tedavisi</i>	<i>Farmakolojik tedavi</i>	<i>İnvaziv tedavi</i>
– Dur-Başla uygulaması	– Topikal tedavi – SSRI	– Dorsal nörektomi – Glansa
– Glansı sıkma	– Trisiklik antidepresanlar (Klomipramin)	– hiyaluronik asid enjeksiyonu
– Erken masturbasyon	– Tramdodol	– Frenülektomi
– Kondom kullanımı	– Alfa blokerler	– Fazla bırakılmış sünnat derisinin çıkarılması
– Pelvik taban egzersizleri	– PDE-5i ilaçlar	– Botulinum toksin A enjeksiyonu

### PE'nin klinik teşhisi hasta +/- partner hikâyesine dayanır

- Boşalmaya kadar ejakülasyon süresi (İVEZ)
- Hissedilen ejakülasyon kontrol derecesi
- Rahatsızlık/stres derecesi
- PE'nin başlangıcı ve süresi
- Psikososyal/ilişki sorunları
- Tıbbi geçmiş
- Fizik muayene

### PE'nin tedavisi

Hasta danışmanlığı/eğitimi  
Tedavi seçeneklerinin tartışılması  
PE, ED'ye sekonder ise, ED'yi ilk önce veya eş zamanlı tedavi edin.

- Farmakoterapi (hayat boyu PE'de birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilir)
  - PE için onaylanmış isteğe bağlı tedavi seçenekleri: dapoksetin ve lidokain/prilokain sprey
  - Endikasyon dışı tedaviler arasında günlük kronik antidepresanların (SSRI'lar veya klomipramin) kullanımı veya isteğe bağlı tramadol bulunur.
- Kombinasyon tedavisi (davranış terapisi ile farmakoterapi)

ED: Erektile disfonksiyon; PE: Prematür ejakülasyon; İVEZ: İnvaziv ejakülasyon latens zamanı; SSRI: Seçici serotonin reseptör inhibitörü

**Şekil 2.** Prematür ejakülasyon tedavi algoritması.



## Davranışsal Tedaviler ve Psikoterapi

Psikoterapi güçlü bir partner uyumu gerektirir. Farmakoterapiden daha zaman alıcı ve daha az etkilidir ve etkinliği zamanla azalır.<sup>[23]</sup> Buna rağmen subjektif PE ile alta psikojenik bir problemin yattığı kazanılmış PE'de ilk tedavi seçeneğini oluşturur. Psikoterapide temel amaç boşalmayı kontrol etme ve geciktirme, cinsel performansta güven kazanma, anksiyeteyi azaltma ve çiftler arası iletişimi güçlendirmedir. Davranışsal tedaviler, PE'de erkeklerin artan uyarılma hissini erteleyememesi ve kaçınılmaz ejakülasyon noktasını belirleyememeleri hipotezine dayanır. Bu nedenle davranışsal tedaviler boşalmayı geciktirme tekniklerine odaklanır. Davranışsal tedavi yöntemleri cinsel birleşme öncesi mastürbasyon (prekoital mastürbasyon), “dur-başla” ve “sıkma” teknikleri, çoklu prezervatif kullanımı ve pelvik taban egzersizini içerir. Davranışsal tedavinin, farmakoterapinin temel basamağını oluşturan dapoksetin ile kombinasyonu primer PE'si olan hastalarda sadece dapoksetin verilenlere göre daha etkili olduğu kanıtlanmıştır.<sup>[24]</sup>

“Sıkma” ve “dur-başla” tekniklerinde kaçınılmaz ejakülasyon noktasının iyi belirlenmesi gereklidir. “Sıkma” tekniğinde hasta penisini başparmak frenulumun üzerinden, iki işaret parmağı ise glans ile shaftın birleşim yerinden tutarak boşalma noktasına gelindiğinde birkaç saniye sıkar. Bu uygulanan basınç, bulbospongioz refleks ile bulbospongioz kasının kasılmasıyla sonuçlanır ve bu da boşalma aciliyetinin azalmasına, boşalma arzusunun kaybolmasına ve penisin sertliğinin azalmasına neden olarak cinsel aktivitenin uzamasına yardımcı olur.<sup>[12]</sup> Cinsel ilişkiyi durdurmak ve pelvik taban kaslarının sürekli kasılmasını sağlamak, manuel baskı olmadan “iç sıkma” olarak tanımlanan durumu yaratır ve boşalma aciliyetinin azalmasına yardımcı olabilir. “Dur-başla” tekniğinde ise partner hastanın penisini boşalma noktasına gelinceye kadar uyarır. Hasta boşalmadan önce partnerini durdurarak ejakülasyon hissi geçinceye kadar bekler. Her iki teknikte de bu sikluslar en az 3 kez yapılmalıdır. Bu uygulamalar belli bir süre tekrarlanınca hastanın ejakülasyon kontrolünün ve geciktirme süresinin arttığı gözlemlenmiştir.

Pelvik taban egzersizleri (Kegel egzersizleri) pelvik taban kaslarını güçlendiren egzersizlerdir. Ejeksiyon sırasında önemli rolü olan bu kasların güçlendirilmesi ejakülasyon üzerindeki kontrolü artırır. Yaşam boyu PE'si olan erkeklerde yapılan bir çalışmada kegel egzersizlerinin İVEZ'i anlamlı derecede artırdığı ve dapoksetin tedavisi ile karşılaştırılabilir sonuçları olduğu saptanmıştır.<sup>[25]</sup>

Cinsel ilişki öncesi mastürbasyon bir diğer davranışsal tedavi yöntemi olarak önerilebilir. İlişkidен 2–3 saat önce yapılan mastürbasyon penil desensitizasyona ve ejakülasyonda gecikmeye neden olmaktadır.

Davranışsal tedavilerin diğerleri ise ön sevişmenin uzun tutulması, ilişki sırasında prezervatif takmak, dikkati başka yöne çekmek, alternatif cinsel ilişki pozisyonları ve sık cinsel ilişki yapılmasıdır.

Davranışsal tedavilerin her birinin yanında hastaya mutlaka fiziksel egzersiz de önerilmelidir. İki yüz otuz sekiz hastanın değerlendirildiği çalışmada sedanter yaşam tarzına sahip hastaların fitness egzersiz yapanlara göre İVEZ'i daha kısa ve PEDT skorları daha yüksek bulunmuştur.<sup>[26]</sup> Bu çalışmada fitness grubundaki 112 erkeğin hiçbirine PE teşhisi konulmamıştır.

## Farmakolojik Tedaviler

Prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılabilecek farmakolojik ajanlar selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), topikal anestetikler, tramadol, trisiklik antidepresanlar (TCA), fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE5i),  $\alpha$ -1 blokerler ve bunlardan bazılarının kombinasyonlarıdır. Bu tedavilerden sadece topikal lidokain-prilokain doz ölçülü aerosol sprey kombinasyonu ile kısa etkili SSRI olan dapoksetin onay almıştır. Günümüzde kullanılan farmakolojik tedavilerin çoğunluğu “off label” kullanılmaktadır.<sup>[27]</sup>

**Topikal anestetikler**, PE tedavisinde ejakülasyonun geciktirilmesi için uygulanan en eski tedavi yöntemlerinden biridir ve PE tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilirler.<sup>[28]</sup> Çeşitli çalışmalar topikal anestetik ajanlarının glans penisin duyarlılığını azalttığı ve böylece boşalmayı geciktirdiği, ancak boşalma hissini olumsuz etkilemediği hipotezini desteklemektedir.<sup>[9]</sup> Lokal anestetik lidokain ve prilokain kombinasyonunu içeren krem ve sprey formlar mevcuttur. Lidokain-prilokain kombinasyonunun doz ölçülü aerosol spreyi, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından primer PE tedavisi için onaylanan ilk topikal ilaç formudur. Günümüzde EMA tarafından topikal sprey ve jel formları onaylı olarak kullanılmaktadır.<sup>[29,30]</sup> Cinsel ilişkiden yaklaşık 30 dk önce uygulanan topikal anestetiklerin en önemli sorunu doz sorunudur. Bu sorun doz ölçülü sprey formda krem forma göre daha az yaşanmaktadır. Aşırı doz topikal anestetik uygulaması glans ve penis derisi uyuşması ile cinsel tatmin sorununa, düşük dozda tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir. Tedavinin başlıca yan etkileri peniste hipostezi ve uyuşma, partnerde vulvovajinal yanma hissi, uyuşma, cinsel tatminsizlik, kuruluştur. Partnerdeki yan etkileri önleme adına topikal ajanlar prezervatif ile birlikte kullanılabilir. İçerikteki ajanlardan herhangi birine alerji olması durumunda bu ajanların kullanımını kontrendike kabul edilmektedir. Topikal anestetiklerden lidokain-prilokain krem form kombinasyonunun plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada kombinasyonun kronometre ile ölçülen İVEZ'i 1,49 dk'dan 8,45 dk'ya çıkardığı ve plasebo

grubunda İVEZ açısından fark olmadığı gösterilmiştir.<sup>[31]</sup> Bu konudaki yakın tarihli geniş ölçekli bir meta-analizde SSRI'lar, dapoksetin, PDE5i'ler ve tramadolun dâhil olduğu tedavi seçenekleri arasında tedavinin ilk sekiz haftasında en etkili ajan lidokain-prilokain krem kombinasyonu bulunmuştur.<sup>[32]</sup> Lidokain-prilokain sprey kombinasyonu ile ilgili çalışmalarda ise üç aylık dönemde İVEZ'i 6,3 kata kadar uzattığı gösterilmiştir.<sup>[33]</sup> Lidokain-prilokain sprey, EAU kılavuzuna göre Primer PE tedavisinde birinci basamak tedavi olarak güçlü düzeyde önerilmektedir.<sup>[9]</sup> Günümüzde ilaçlı kondomlara da sıklıkla başvurulmaktadır ve kondom kullanımından rahatsız olmayan hastalar için ilk öneri olarak sunulabilir.

**Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)** duygu-durum bozukları tedavisinde kullanılan ve ejakülasyonu geciktiren ilaçlardır. 5 HT taşıyıcılarını inhibe ederek sinaptik aralıktaki serotonin seviyesini artırır. Artan serotoninin 5 HT<sub>1B</sub> ve 5 HT<sub>2C</sub> reseptörlerini uarması ile ejakülasyon inhibe edilir. Ejakülasyon geciktirilmesi amacıyla en çok kullanılan kısa etkili SSRI olan dapoksetin dışındakiler off-label kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları paroksetin 10–40 mg, fluoksetin 20–40 mg, sertralin 50–200 mg ve sitalopram 20–40 mg'dır ve İVEZ'i uzattıkları kanıtlanmıştır.<sup>[34]</sup> Sertralin, fluoksetin ve sitalopram için ortalama İVEZ artışı 1–5 dakika arasındadır. Paroksetin en fazla etkili olan SSRI'dır ve yaklaşık 8,8 kat İVEZ artışı yapar.<sup>[35]</sup> Günlük kullanım ile 5–10 gün sonra etkinlik başlar ve maksimal etki 2–3 hafta sonra meydana gelir. İhtiyaç anında kullanım sonrası etkinlik 3–6 saat sonra başlar, günlük kullanıma göre etkinlik daha azdır. İhtiyaç anında kullanım seyrek cinsel ilişkide bulunan kişilerde daha uygundur. Düzenli ve sık cinsel ilişkide bulunan kişilerde günlük kullanım önerilebilir. SSRI'nın PE tedavisinde kullanımı ile ilgili yakın zamanlı 8254 hastayı içeren çalışmada SSRI tedavisinin plaseboya göre semptomların azalması, cinsel ilişkide memnuniyet ve ejakülasyon kontrolünü önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>[36]</sup> SSRI'ların en yaygın yan etkileri yorgunluk, baş ağrısı, uyuşukluk, ruh halinde değişiklik, ajitasyon, mide bulantısı, kusma, ağız kuruluğu, ishal ve terlemedir. Azalmış libido, anorgazmi, anejakülasyon ve ED ise bilinen cinsel yan etkilerdir. SSRI'ların doz azaltılmadan hızlı kesilmesi önerilmez.

**Dapoksetin** PE tedavisinde 50'den fazla ülkede kullanımı onaylanan (Amerika hariç), kısa ve hızlı etkisi nedeniyle PE tedavisinde ihtiyaç halinde (on-demand) kullanılan bir SSRI'dır. Kısa yarılanma ömrü olup 24 saatte tamamına yakını klirens uğrar.<sup>[37]</sup> En fazla 5 HT reseptörleri olmak üzere norepinefrin ve dopamin reseptörlerine de bağlanarak sinaptik aralıktaki miktarlarını artırır. Cinsel ilişkiden 1–3 saat önce alınır ve 30–60 mg'lık dozları mevcuttur. Birçok klinik

çalışmada gerektiğinde alınan dapoksetinin İVEZ'i 2,5–3 kata kadar uzattığı, yaşam boyu ve kazanılmış PE hastalarında boşalma kontrolünü artırdığı, sıkıntıyı azaltıp ve memnuniyeti artırdığı gösterilmiştir.<sup>[38–40]</sup> Dapoksetin ile ilgili bildirilen yan etkiler diğer SSRI'lar ile benzer olup dapoksetin ihtiyaç halinde kullanıldığından daha az yan etki görülür ve bu yan etkiler doz bağımlıdır. Dapoksetin kesildiğinde diğer SSRI'lar gibi çekilme bulguları beklenmez.<sup>[38]</sup> Dapoksetin ve PE tedavisinde kullanılan diğer SSRI'ların karşılaştırıldığı çalışmada nöro-kognitif, duygudurum ve seksüel yan etkiler istatistiksel anlamlı olarak SSRI grubunda daha yüksek iken sadece kardiyovasküler yan etkiler dapoksetin grubunda daha fazlaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.<sup>[41]</sup> Balcı ve ark. yaptığı 170 hastayı içeren çalışmada “on-demand” dapoksetin kullanan PE hastalarında, günlük paroksetin ve fluoksetin kullananlara göre daha az yan etki görülmüştür. Dapoksetin grubunda hiçbir hasta yan etki nedeni ilacı bırakmazken, diğer grupta toplam 17 hasta yan etkiler nedeni ilaç kullanımını durdurmuştur.<sup>[42]</sup> Dapoksetin faz 3 çalışmalarında düşük oranda da olsa vazovagal senkop bildirildiğinden hastanın vital bulgularına ilaç başlanmadan bakılmalı ve hasta ortostatik hipotansiyon açısından uyarılmalıdır.<sup>[43]</sup> Dapoksetin diğer SSRI'lara göre daha az cinsel yan etki yapsa da dapoksetinin ED yapma ihtimalinden dolayı bazı klinisyenler dapoksetin eşliğinde PDE5i önerirler.<sup>[9]</sup> Dapoksetinin PDE5i'ler ile beraber ihtiyaç hali kullanımının farmakokinetik etkileşim açısından güvenli olduğu gösterilmiştir.<sup>[44]</sup> Yüz elli hastanın olduğu randomize kontrollü bir çalışmada sildenafil 50 mg ve dapoksetin 30 mg “on-demand” kullanım kombinasyonu ile sadece dapoksetin veya sadece sildenafil kullanan hastalar karşılaştırılmış. Kombinasyon grubunda İVEZ ve memnuniyet skorları diğer tüm gruplara göre daha iyi saptanmıştır.<sup>[45]</sup> Dapoksetin, EAU kılavuzuna göre primer PE tedavisinde birinci basamak tedavi olarak güçlü düzeyde önerilmektedir.<sup>[9]</sup>

**Trisiklik antidepressanlardan** PE tedavisinde kullanılan klomipramin, bilinen en serotoninerjik ajandır. Serotonin geri alımı yanında norepinefrin geri alımını da inhibe eder. Genital bölge uyarılarının duyuşal eşğini de yükseltmektedir. İlk basamak tedavilerin yetersiz olduğu hastalarda “off label” olarak ihtiyaç anında kullanılmaktadır. Cinsel ilişkiden dört saat önce alınması önerilir. Yan etki profili yüksek olduğundan PE tedavisinde sık tercih edilmezler. En sık yan etkiler bulanık görme, ağız kuruluğu, bulantı, kabızlık gibi antikolinergik etkilerdir. Klomipramin ile ilgili en güncel metaanalizde 50 mg doz altında, doz artışının daha yüksek yan etki yapmadan plaseboya göre İVEZ'i önemli ölçüde artırıp memnuniyeti sağladığı görülmüştür.<sup>[46]</sup>

**Tramadol**, genellikle analjezik amaçla kullanılan opioid reseptör agonisti, norepinefrin ve 5 HT taşıyıcıları antagonistidir.

Kısa yarılanma ömrü (1,7 sa) nedeniyle “on-demand” olarak ilişkiden iki saat önce alınabilir. Tramadolun 62 ve 89 mg dozlarının değerlendirildiği çalışmada İVEZ <2 dk ve yaşam boyu PE olan erkeklerde İVEZ artışı plaseboya göre her iki dozda da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>[47]</sup> Aynı çalışmada tramadolun doz bağımlı bir etkisi olmadığı saptanmış ve tedavi toleransının iyi olduğu gösterilmiştir. Tramadolun paroksetin ve plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmaları derleyen metaanalizde 25 mg tramadolun İVEZ uzatma konusunda plaseboya üstünlüğü bulunmazken 50 mg tramadol İVEZ uzatma konusunda plasebodan üstün görünmüştür.<sup>[48]</sup> Elli miligram tramadol ile 20 mg paroksetin karşılaştırıldığında ise İVEZ uzatma ve cinsel memnuniyet skorları konusunda tramadol istatistiksel olarak anlamlı daha başarılı bulunmuştur. Tramadol plaseboya göre daha fazla yan etkiye neden olurken hiçbirinin önemli yan etki olmadığı belirtilmiştir. Tramadol bir opioid olduğundan en sık yan etkileri uykuda artış, kabızlık, kaşıntı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, bulantıdır. Bu yan etkiler analjezik amaçlı alınan yüksek dozlarda daha sık görülmektedir. Diğer opioidlere göre daha az olmakla birlikte bağımlılık riski de bulunduğundan PE tedavisinde ilk sırada tercih edilmezler.

**PDE5i’ler** ED için birinci basamak tedavi olmakla birlikte PE tedavisinde de kullanılabilirliğine dair görüşler mevcuttur. PDE5i alınması sonucu NO açığa çıkmaktadır. NO, santral sinir sistemindeki ejakülasyon geciktirici etkisini medial preoptik alandaki dopaminergic reseptörleri etkileyip sempatik tonusun düşmesi ile yapar.<sup>[49]</sup> Periferik etkisini ise vas, seminal vezikül, prostatik üretra düz kasını gevşetmesine ek ereksiyon kalitesini artırıp süresini uzatmasıyla gerçekleştirir. PE’nin altta yatan sebebinin ED olduğu durumlarda ED’nin düzeltilmesi PE tedavisinin temel basamağını oluşturur. PDE5i’lerden sildenafilin “on-demand” kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada İVEZ sildenafil grubunda daha uzun olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.<sup>[50]</sup> Sildenafil grubunda anlamlı olarak hastanın kendine güveni, boşalma kontrolü algısı, genel cinsel tatmini daha iyi ve boşalmadan sonra ikinci bir ereksiyon elde etmek için refrakter süre daha kısa gözlenmiştir. PDE5i’lerden tadalafil 5 mg günlük kullanımının altı hafta sonunda plaseboya göre hastanın semptomlarını azalttığı ve hastalar tarafından ilacın iyi tolere edildiği gösterilmiştir.<sup>[51]</sup> Bu konudaki en güncel metaanalizlerden birinde PDE5i kullanımının plaseboya göre daha yüksek İVEZ ve cinsel doyum ölçüğü skoru elde ettirdiği ancak daha fazla yan etki görüldüğü gösterilmiştir.<sup>[52]</sup> EAU kılavuzu PDE5i’lerinin, hastanın ED’si olsun veya olmasın PE tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlarla beraber kullanılmasını önerir.<sup>[9]</sup> PDE5i-SSRI kombinasyonu en sık çalışılan kombinasyondur. Kombinasyon tedavileri ile ilgili 11008 hastanın değerlendirildiği en geniş ölçekli metanalizde PDE5i+SSRI

kombinasyonu sadece SSRI veya sadece PDE5i’ye göre daha etkili bulunmuştur.<sup>[32]</sup> Dapoksetinin PDE5i ile kombinasyonu da ayrı ayrı monoterapilerine göre üstün bulunmuştur.<sup>[45]</sup> Atan ve ark. yaptığı çalışmada sildenafil monoterapisi, lidokain-prilokain krem monoterapisi ile bunların kombinasyonu ve plasebonun olduğu dört grup karşılaştırılmış.<sup>[53]</sup> Kombinasyon grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak tedavi başarısı daha yüksek gözlenmiş. Sadece sildenafil alan hastalar ile plasebo arasında ise tedavi etkinliği açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Sadece krem alanlar ile plasebo grubunda herhangi bir yan etki gözlenmezken sildenafil ve kombinasyon grubunda en sık baş ağrısı ve yüzde kızarma olmak üzere bazı yan etkiler not edilmiş ancak bu yan etkiler tedaviyi bırakacak boyutta yaşanmamıştır. Başka bir çalışmada da günlük kullanılan tadalafil ek olarak lidokain sprey kullanımının ayrı ayrı monoterapilerine göre İVEZ uzatma konusunda daha başarılı olduğu gösterilmiştir.<sup>[54]</sup> PDE5i’ler ile ilgili en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, çarpıntı ve yüzde kızarmadır (flushing).

**Alfa-1 reseptör blokerleri** alt üriner sistem semptomu olan hastalarda yaygın olarak kullanılırken özellikle mesane boynu, seminal vezikül gibi organlarda relaksasyona bağlı ejakülasyon disfonksiyonu da yaparlar. Özellikle PE’ye alt üriner sistem bulgularının eşlik ettiği hastalarda tedaviye eklenebilirler. İlişki öncesi alınan silodosinin kazanılmış PE’si olan hastalarda İVEZ’i uzattığı gösterilmiştir.<sup>[55]</sup>

Prematür ejakülasyon tedavisinde klinik çalışmaları devam eden başka farmakolojik ajanlar da mevcuttur. 8-OH-DPAT, FG-5893, flesinoxan (5 HT<sub>1A</sub> reseptör antagonisti), GSK958108 (5 HT<sub>1A</sub> reseptör antagonisti), DA-8031 (potent bir SSRI), modanafil bunlardan bazılarıdır. Oksitosin reseptör uyarımının ejakülasyonu hızlandırdığı bilinmektedir. Selektif oksitonin reseptör antagonisti cligosiban (GSK557296) 5 HT<sub>1A</sub> reseptörlerini desensitize eder ve plaseboya göre İVEZ’i anlamlı uzattığını ve uzatmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>[56,57]</sup> Modafinilin dopamin, serotonin ve GABA sinyal yollarının da dâhil olduğu tam olarak bilinmeyen mekanizmalar ile santral sinir sistemi üzerinde etki yaptığı ve uyanık kalmaya yardımcı olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda modafinilin ejakülasyonu geciktirdiği gösterilmiştir.<sup>[58]</sup>

## İnvaziv Tedaviler

Prematür ejakülasyon tedavisinde uygulanabilecek girişimsel tedaviler de tanımlanmıştır. Bunlardan biri glans penisine uygulanabilecek hyalüronik asit enjeksiyonudur. Enjeksiyon, penil duyuyu azaltarak işlev görür.

Hyalüronik asidin glansa enjeksiyonunun İVEZ’i artırdığına dair çalışmalar mevcuttur.<sup>[59,60]</sup> Asya ülkelerinde yaygın



olarak kullanılmalarına karşın kalıcı yan etkilere yol açabilirler. Bu yöntemler deneysel olarak kabul edilmektedirler ve rutin kullanımları önerilmemektedir.<sup>[61]</sup>

Prematür ejakülasyon tedavisinde deneysel olan diğer girişimsel tedaviler ise sirkumsizyon veya fazladan kalmış prepisyumun çıkarılması, frenulektomi, botulinum toksin A enjeksiyonu, pelvik tabana nöromusküler elektrik stimülasyonu, transkutanöz posterior tibial sinir stimülasyonu ve dorsal penil sinir kriyoablasyonu uygulanmasıdır.

Selektif dorsal sinir nörotomisi PE tedavileri arasında glans duyusunu azaltmak için uygulanan invaziv girişimlerden birisidir. Sirkumsizyon hattından girilerek dorsal nörovasküler demetin ortaya konularak sinir denervasyonu uygulanmasıdır. Postoperatif dönemde %81,8 düzeyinde İVEZ uzaması sağladığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen geri dönüşümsüz bir işlem olduğundan EAU ve AUA kılavuzları tarafından önerilmezler.<sup>[8,9]</sup>

#### 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. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol*. 2007;51:816–23;discussion 824. [\[CrossRef\]](#)
2. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med*. 2011;8:540–8. [\[CrossRef\]](#)
3. Balci M, Aslan Y, Aydın AO, Kayali M, Tuncel A, Atan A. Türk erkeklerinde cinsel fonksiyon bozukluğu taraması: anket çalışması. *Ortadoğu Tıp Derg*. 2012;4:108–13.
4. Masters WH, Johnson VE, editors. *Human sexual inadequacy*. London; Boston: Churchill; Little, Brown; 1970. pp. 487
5. Serefoglu EC, McMahon CG, Walginger 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. *J Sex Med*. 2014;11:1423–41. [\[CrossRef\]](#)
6. 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. [\[CrossRef\]](#)
7. World Health Organization. *International Classification of Diseases - 11 for mortality and morbidity statistics 2020*. Available at: <https://icd.who.int/browse11/> Accessed: January 3, 2021.
8. Shindel AW, Althof SE, Carrier S, Chou R, McMahon CG, Mulhall JP, et al. Disorders of ejaculation: an AUA/SMSNA guideline. *J Urol*. 2022;207:504–12. [\[CrossRef\]](#)
9. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. *EAU Guidelines on sexual and reproductive health*. EAU Guidelines 2022.
10. Gillman N, Gillman M. Premature ejaculation: aetiology and treatment strategies. *Med Sci (Basel)* 2019;7:102. [\[CrossRef\]](#)
11. Clement P, Giuliano F. Physiology and pharmacology of ejaculation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119 Suppl 3:18–25. [\[CrossRef\]](#)
12. Raveendran AV, Agarwal A. Premature ejaculation –current concepts in the management: a narrative review. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19:5–22. [\[CrossRef\]](#)
13. Giuliano F, Clement P. Pharmacology for the treatment of premature ejaculation. *Pharmacol Rev*. 2012;64:621–44. [\[CrossRef\]](#)
14. Yoshizumi M, Yonezawa A, Kimura Y, Watanabe C, Sakurada S, Mizoguchi H. Central mechanisms of apomorphine and m-chlorophenylpiperazine on synergistic action for ejaculation in rats. *J Sex Med*. 2021;18:231–9. [\[CrossRef\]](#)
15. Waldinger MD. The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016;5:424–33. [\[CrossRef\]](#)
16. Abu El-Hamd M, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation: an update on definition and pathophysiology. *Asian J Androl*. 2019;21:425–32. [\[CrossRef\]](#)
17. Giuliano F, Patrick DL, Porst H, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, et al. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. *Eur Urol*. 2008;53:1048–57. [\[CrossRef\]](#)
18. Dinsmore WW, Ralph DJ, Kell P, Wylie KR, Dean JP, Novak C, et al. Evaluation of the Sexual Assessment Monitor, a diagnostic device used to electronically quantify ejaculatory latency time: findings from three studies. *BJU Int*. 2006;98:613–8. [\[CrossRef\]](#)
19. Rowland DL. A Conceptual approach to understanding and managing men's orgasmic difficulties. *Urol Clin North Am*. 2021;48:577–90. [\[CrossRef\]](#)
20. Symonds T, Perelman MA, Althof S, Giuliano F, Martin M, May K. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol*. 2007;52:565–73. [\[CrossRef\]](#)
21. Arafa M, Shamloul R. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE) *J Sex Med*. 2007;4:1750–6. [\[CrossRef\]](#)
22. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *Sex Med*. 2014;2:60–90. [\[CrossRef\]](#)
23. Melnik T, Althof S, Atallah AN, Dos Santos Puga ME, Glina S, Riera R. Psychosocial interventions for premature ejaculation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:CD008195. [\[CrossRef\]](#)
24. Cormio L, Massenio P, La Rocca R, Verze P, Mirone V, Carrieri G. The combination of dapoxetine and behavioral treatment provides better results than dapoxetine alone in the management of patients with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med*. 2015;12:1609–15. [\[CrossRef\]](#)
25. Pastore AL, Palleschi G, Leto A, Pacini L, Iori F, Leonardo C, Carbone A. A prospective randomized study to compare pelvic floor rehabilitation and dapoxetine for treatment of lifelong premature ejaculation. *Int J Androl*. 2012;35:528–33. [\[CrossRef\]](#)
26. Yildiz Y, Kilinc MF, Doluoglu OG. Is There Any Association Between Regular Physical Activity and Ejaculation Time? *Urol J*. 2018 Sep 26;15(5):285–289. [\[CrossRef\]](#)
27. Gul M, Bocu K, Serefoglu EC. Current and emerging treatment options for premature ejaculation. *Nat Rev Urol*. 2022;19:659–80. [\[CrossRef\]](#)
28. Chen T, Mulloy EA, Eisenberg ML. Medical treatment of disorders of ejaculation. *Urol Clin North Am*. 2022;49:219–30. [\[CrossRef\]](#)



29. European Medicines Agency. CHMP assessment report: lidocaine/prilocaine plethora EMEA/H/C/002693/0000. European Medicines Agency; 2023.
30. European Medicines Agency. Fortacin: summary of product characteristics. EMEA/H/C/002693. Last updated on 20/09/2022.
31. 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]
32. Liu H, Zhang M, Huang M, Cai H, Zhang Y, Liu G, Deng C. Comparative efficacy and safety of drug treatment for premature ejaculation: A systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Andrologia.* 2020;52:e13806. [CrossRef]
33. Wyllie MG, Powell JA. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. *BJU Int.* 2012;110:E943–8. [CrossRef]
34. Arafa M, Shamloul R. A randomized study examining the effect of 3 SSRI on premature ejaculation using a validated questionnaire. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:527–31. [https://www.dovepress.com/articles.php?article\\_id=1211](https://www.dovepress.com/articles.php?article_id=1211)
35. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res.* 2004;16:369–81. [CrossRef]
36. Sathianathen NJ, Hwang EC, Mian R, Bodie JA, Soubra A, Lyon JA, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors for premature ejaculation in adult men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD012799. [CrossRef]
37. McMahon CG. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol.* 2012;4:233–51. [CrossRef]
38. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JA, 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]
39. McMahon CG, Lee SW, Kim SW, Moon DG, Kongkanand A, Tantiwongse K. The Asia-Pacific flexible dose study of dapoxetine and patient satisfaction in premature ejaculation therapy: the PASSION study. *Sex Med.* 2016;4:e18–27. [CrossRef]
40. Yue F-G, Dong L, Hu T-T, Qu X-Y. Efficacy of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: a meta-analysis of randomized clinical trials on intravaginal ejaculatory latency time, patient-reported outcomes, and adverse events. *Urology.* 2015;85:856–61. [CrossRef]
41. Verze P, Cai T, Magno C, Sabella F, Cucchiara V, Palmieri A, Mirone V. Comparison of treatment emergent adverse events in men with premature ejaculation treated with dapoxetine and alternate oral treatments: results from a large multinational observational trial. *J Sex Med.* 2016;13:194–9. [CrossRef]
42. Balci M, Atan A, Senel C, Guzel O, Aslan Y, Lokman U, et al. Comparison of the treatment efficacies of paroxetine, fluoxetine and dapoxetine in low socioeconomic status patients with lifelong premature ejaculation. *Cent European J Urol.* 2019;72:185–90. [CrossRef]
43. Kowey PR, Mudumbi RV, Aquilina JW, DiBattiste PM. Cardiovascular safety profile of dapoxetine during the premarketing evaluation. *Drugs R D.* 2011;11:1–11. [CrossRef]
44. 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]
45. Abu El-Hamd M, Abdelhamed A. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Andrologia.* 2018;50. [CrossRef]
46. Wu P-C, Hung C-S, Kang Y-N, Wu C-C. Tolerability and optimal therapeutic dosage of clomipramine for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Sex Med.* 2021;9:100283. [CrossRef]
47. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV; Tramadol ODT Study Group. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol.* 2012;61:736–43. [CrossRef]
48. Lu Y, Zhou Z, Zhang X, Cui Y, Zhang Y, Wang Y. The influence of tramadol on intravaginal ejaculatory latency time and sexual satisfaction score in treating patients with premature ejaculation: a network meta-analysis. *Am J Mens Health.* 2021;15:15579883211057713. [CrossRef]
49. Simonsen U, Comerma-Steffensen S, Andersson KE. Modulation of dopaminergic pathways to treat erectile dysfunction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119 Suppl 3:63–74. [CrossRef]
50. McMahon CG, Stuckey BG, A, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughe S, Boolell M. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med.* 2005;2:368–75. [CrossRef]
51. Abu El-Hamd M. Efficacy and safety of daily use of tadalafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Andrologia.* 2018;50:e13005. [CrossRef]
52. Zhang X, Chi N, Sun M, Shan Z, Zhang Y, Cui Y. Phosphodiesterase-5 Inhibitors for premature ejaculation: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Am J Mens Health.* 2020;14:1557988320916406. [CrossRef]
53. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agrad K, Tekdogan U. 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. [CrossRef]
54. Dell'Atti L, Galosi AB, Ippolito C. A randomized single-center study to compare the efficacy and tolerability of tadalafil once daily plus lidocaine anesthetic spray on premature ejaculation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:1036–40.
55. Sato Y, Tanda H, Nakajima H, Nitta T, Akagashi K, Hanzawa T, et al. Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: a preliminary report. *Int J Urol.* 2012;19:268–72. [CrossRef]
56. McMahon C, Althof S, Rosen R, Giuliano F, Miner M, Osterloh IH, et al. PEPiX Multi-Centre Study Group. 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]
57. 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]
58. Tuken M, Kiremit MC, Serefoglu EC. On-demand modafinil improves ejaculation time and patient-reported outcomes in men with lifelong premature ejaculation. *Urology.* 2016;94:139–42. [CrossRef]
59. Alahwany A, Ragab MW, Zaghoul A, Abdallah H, Mostafa T. Hyaluronic acid injection in glans penis for treatment of premature ejaculation: a randomized controlled cross-over study. *Int J Impot Res.* 2019;31:348–55. [CrossRef]
60. Kosseifi F, Chebbi A, Raad N, Ndayra A, El Samad R, Achkar K, et al. Glans penis augmentation using hyaluronic acid for the treatment of premature ejaculation: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2020;9:2814–20. [CrossRef]
61. Califano G, Arcaniolo D, Ruvolo CC, Manfredi C, Smarrazzo F, Cilio S, Verze P. Glans penis augmentation: when, how, and why? *Int J Impot Res.* 2022;34:343–6. [CrossRef]