

Prematür ejakülasyon ve erektil disfonksiyon birlikteliği

Uzm. Dr. İlke Onur Kazaz, Doç. Dr. Ersagun Karagüzel
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Uluslararası seksüel tıp derneği (ISSM) prematür ejakülasyonu (PE), intravajinal ejakülatuar latens süresinin (IELT) 1 dakika veya daha az olması ve ejakülasyonda kontrol kaybı sonucu sıkıntı, endişe, hüsrana ve seksüel istekte azalma olarak tanımlamıştır (1). ISSM tarafından yapılan son güncelleme ile yaşam boyu ve kazanılmış PE için birleşik bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre PE; bir erkek seksüel disfonksiyonu olup şunlarla karakterizedir: i) İlk cinsel ilişki tecrübesinden başlayarak ejakülasyonun vajinal penetrasyondan itibaren her zaman veya neredeyse her zaman 1 dakika içinde veya daha erken olması (yaşam boyu PE) veya latens süresinde klinik olarak anlamlı azalma olması ve bunun 3 dakika veya daha az süreli olması (kazanılmış PE) ii) Tüm veya neredeyse tüm vajinal penetrasyonlarda ejakülasyonun geciktirilmesinde yetersizlik iii) Sıkıntı, dert, düş kırıklığı ve/veya cinsel ilişkiden kaçınma gibi negatif kişisel sorunların ortaya çıkması (2).

PE prevalansı %20-30 olup, ülkeler arasında değişiklik göstermektedir (3-6). Ülkemizde yapılan ve yaş ortalaması 39.1 (17-80) olan 603 katılımcıyı içeren bir çalışmada PE prevalansı %36.5, yaş ortalaması 20.4 (18-28) olan 1.412 katılımcıyı içeren bir başka çalışmada ise %25.7 olarak bulunmuştur (7, 8). Fizik muayene ve laboratuvar testleri sadece seçilmiş hastalarda gereklidir. PE; yaşam boyu olan PE, kazanılmış PE, doğal değişken PE ve prematür benzeri ejakülasyon bozukluğu olarak dörde ayrılır.

Yaşam boyu olan PE ilk cinsel deneyimden itibaren olan bir durumdur. Her ilişki esnasında her partnere karşı olan bir durumdur. Yaşlandıkça ejakülasyon zamanı daha da kısalmır. Kazanılmış PE'de cinsel hayatın başlangıcında normal ejakülasyon zamanı olan bireyin daha sonradan PE yakınması başlar. Aniden veya dereceli şekilde ürolojik hastalıklara (erektil disfonksiyon, prostatit vb), tiroid fonksiyon bozukluğuna veya psikiyatrik problemlere bağlı olarak meydana gelebilir. Yaşam boyu ve kazanılmış

PE'li hastalarda ortak sorunlar olarak kısa ejakülatuar latens zamanı, azalmış veya kaybolmuş istemli ejakülatuar kontrol ve negatif kişisel sorunların varlığı bildirilmiştir. Kazanılmış PE'li hastaların daha yaşlı olduğu bu hastalarda erektil disfonksiyon (ED), komorbid hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri insidansının daha yüksek olduğu ve yaşam boyu PE'li hastalarla karşılaştırıldığında IELT'nin daha uzun olduğu görülmektedir (9). Doğal değişken PE'de ejakülasyon zamanı devamlı kısa değildir ve problem, bazı durumlarla beraber olarak meydana gelebilir. Bu PE tipi gerçek bir patoloji olarak dikkate alınmaz, seksüel performansın normal bir varyasyonu olarak kabul edilir. Prematür benzeri ejakülasyon bozukluğu olan kişilerde ejakülasyon zamanı normal sınırlar (3-6 dk) içerisinde yer almaktadır. Bu kişiler yanlış olarak ejakülasyon sürelerinin çok kısa olduğunu sanmaktadırlar (10).

PE en yaygın görülen ejakülatuar problemdir. PE'nin etiyojisi bilinmemektedir ve anksiyete, penil hipersensitivite, serotonin reseptör disfonksiyonu gibi biyolojik ve fizyolojik hipotezleri destekleyen çok az veri literatürde bulunmaktadır (11). ED'nin aksine PE prevalansı yaşla etkilenmez. PE'li erkeklerde cinsel ilişkide azalmış memnuniyet, güven kaybı ve yaşam kalitesinde düşüş görülür (12-15). Buna rağmen PE'li hastaların %3-4'ünden daha azı bu rahatsızlıkları nedeniyle doktora başvurumaktadırlar. PE; diyabet, tiroid hastalıkları, prostatitler gibi komorbid durumlarla birliktelik gösterebilir ancak PE ve ED ilişkisi tartışmalıdır (3-5).

PE tedavisinde ilaçsız (davranışsal ve psikoseksüel tedaviler) ve çeşitli ilaçlarla yapılan farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastaların beklentilerinin iyi bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. PE mevcut olan hastalarda ED, başka seksüel disfonksiyonlar veya genitoüriner infeksiyonlar (prostatit gibi) da mevcutsa; bu patolojiler PE tedavisinden önce veya PE ile aynı anda tedavi edilmelidir. Çeşitli davranışsal terapi

yöntemleri PE tedavisinde yarar sağlamıştır. Yaşam boyu olan PE'de davranışsal teknikler yoğun zaman ve partner desteğine ihtiyaç duyulduğu için birinci basamak tedavi olarak önerilmezler (1). Yaşam boyu olan PE'de temel tedavi farmokoterapidir.

İlaç tedavileri topikal veya sistemik etkili ilaçlardır ve her gün veya cinsel ilişki öncesinde kullanılırlar. Genel olarak PE tedavisinde kullanılan ilaçlar selektif serotonin gerilim inhibitörü olan ilaçlar (SSRI), klomipramin, topikal anestetik ajanlar, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimini bloke eden ilaçlar, tramadol (narkotik analjezik) ve alfa blokerlerdir. Günlük kullanılan SSRI'lar PE tedavisinde ilk tercihtir (10, 16, 17).

ED, ereksiyonun hiç olmaması veya sürdürülmesindeki yetersizlik sonucu seksüel performanstaki tatminsizlik olarak tanımlanmıştır (18-20). ED, fiziksel ve psikososyal sağlığı etkileyerek kişilerin partnerlerinin ve ailelerinin de hayat kalitesi üzerinde negatif yönde etkiler gösterir. Epidemiyolojik çalışmalarda tüm erkeklerin %5-20'sinde orta ve ciddi derecede ED olduğu bildirilmiştir (21). Tanısı cinsel öykü ve valide edilmiş anketler yapılarak konulur. Fizik muayene, hastanın şikayetleri ve risk faktörlerine göre laboratuvar testleri yapılır. ED; kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sigara içimi, hiperkolesterolemi ve metabolik sendrom gibi risk faktörleri ile sıklıkla birliktelik gösterir. ED, yaygın görülen 45 yaş üzerindeki çoğu erkeğin en azından bir kez yaşadığı ve yaşla birlikte prevalans ve ciddiyetinin arttığı bir hastalıktır (22). ED'nin tedavisinde dünya genelinde PDE5 inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. PDE5 inhibitörleri diyabet hastaları gibi zor tedavi edilen popülasyonlarda bile yüksek etkinliğe ve güvenilirlik oranlarına sahiptir. PDE5 inhibitörlerine cevap vermeyen veya kontraendike olduğu hastalarda intrakavernozal enjeksiyonlar, intraüretral alprostadil, vakum konstrüksiyon aletleri veya penil protez implantasyonu uygulanabilir (18).

ED ve PE en yaygın görülen erkek cinsel işlev bozukluklarıdır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ED'li erkeklerin %23-30'u PE'den yakınmaktadır (23). Erkeklerin %8-13'ünde ED görüldüğünü göz önüne aldığımızda (24, 25), tüm erkek popülasyonunun yaklaşık %2-3'ünde hem ED hem de PE olabileceğini öngörmek mümkündür (26).

PE ve ED arasındaki ilişki çeşitli kesitsel çalışmalarda araştırılmış, fakat tutarlı bir sonuç ortaya konulamamıştır. Güney Kore'de 2081 erkekte yapılan kesitsel bir çalışma-

da PE'li hastalarda daha fazla orta ve ciddi ED görülmüştür (3). Bir başka internet tabanlı kesitsel çalışmada Amerika Birleşik Devletleri, Almanya ve İtalya'da 18-70 yaş arası erkeklerde ejakülasyon kontrol kaybı olanların, olmayanlardan daha fazla ED yakınmalarının olduğu belirtilmiştir (5). Mısır'da 676 diyabetli erkek hastada yapılan bir çalışmada, PE olmayan hastaların 4 kat daha fazla normal erektil fonksiyona sahip oldukları ortaya konmuştur (27). Lee ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada PE, ED ve alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve ED ve alt üriner sistem semptomlarının ciddiyeti arttıkça PE görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir (28).

Çeşitli teorilerle PE ve ED arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılmıştır. Ereksiyon sağlamadaki yetersizlik sonucu nitrik oksit sentaz ve nitrik oksitin azalması ve otonomik hiperaktivite teorisi bu teoriler arasında yer almaktadır (29-32). Gao ve arkadaşları Çin'de yaptıkları bir çalışmada, PE'nin dört tipinin ED, anksiyete ve demansla olan ilişkilerini incelemişlerdir. Kazanılmış PE olan hastalarda daha fazla ED olduğunu saptamışlardır. Ayrıca yaptıkları çalışmada kazanılmış PE olan hastaların diğer PE tiplerindeki hastalara göre daha yaşlı, daha obez, daha fazla sigara içen ve daha az egzersiz yapan hastalar olduğunu tespit etmişler ve ED için de risk faktörü olan bu nedenlerden dolayı bu grupta daha fazla ED görüldüğünü vurgulamışlardır (33). Benzer şekilde Serefoğlu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada kazanılmış PE olan hastalarda ED'nin daha yaygın olduğunu vurgulamışlardır (34).

Yaşam boyu PE'si olan hastaların eşlik eden ED'den şikayetçi olmadıkları fakat ayrıntılı araştırma yapıldığında bu hastaların üçte birinde ED mevcut olduğu görülmüştür (35, 36). Jannini ve arkadaşları ED ve PE arasında kısır bir sebep sonuç ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu sebep sonuç ilişkisine göre ejakülasyonunu kontrol etmek isteyen kişi uyarılmasının derecesini azaltmaya çalışmakta; bu da sertleşme bozukluğu ile sonuçlanabilmektedir. Bu durumun tersi de söz konusudur. Sertleşme elde etmek isteyen kişi uyarılmasını arttırmakta ve sonuç olarak da ejakülasyon kontrolünü kaybedebilmektedir (37).

Bazı PE'li erkekler hızlı ejakülasyon sonucu oluşan penil detümesans nedeniyle problemlerini ereksiyon zorluğu olarak dile getirebilirler. Bir başka bağlantı mekanizması da, ejakülasyon kaybına bağlı zayıf cinsel performans ve anksiyete impotans nedeni olabilir (37). PE güven kaybı, utanç ve aşağılık duygusu, depresyon ve anksiyete-

teye neden olmaktadır. Bu erkeklerde cinsel işlev etkilenmekte ve orgazm ile duyulan haz daha düşük olmaktadır (38, 39). Yapılan çeşitli çalışmalarda PE'nin anksiyeteye neden olduğu ve yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir. Symonds ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin %50'sinin ilişkileri etkilenmiş, %65'inde özgüven kaybı saptanmıştır (40).

PE ve ED arasındaki bir diğer ortak nokta da, her iki hastalığın patogeneğinde nitrik oksit (NO)'in önemli bir role sahip olmasıdır. NO/cGMP yolağının aktivasyonu vaz deferens, seminal veziküller, prostat ve üretrada düz kas hücre relaksasyonu ve periferik adrenerjik transmisyon inhibisyonuna neden olur. Bunun sonucu olarak da ejakülatuar cevapta azalma ve ereksiyon süresinde uzama gözlenir (41-43). Bu ortak patogenetik mekanizmadan dolayı ED'nin tedavisinde başarılı şekilde kullanılan PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisinde de kullanımını gündeme gelmiştir.

Amerika Üroloji Birliği PE ve aynı zamanda ED'si olan hastalarda öncelikle ED'nin tedavi edilmesini önermektedir, fakat PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisindeki etkinlikleri tartışmalıdır (12, 44-46). Gökçe ve arkadaşları yaptıkları çift kör çalışmada her üç PDE5 inhibitörünün (sildenafil, vardenafil, tadalafil) yaşam boyu PE'si olan hastalarda ejakülatuar latens süreleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Seksüel uyarı olmaksızın anlamlı penil rijidite sağlayabildiğini gösterdikleri her üç PDE5 inhibitörünün kullanımı ile ejakülatuar latens sürelerinde uzama meydana gelmişse de, plasebo grubuna göre anlamlı iyileşme sadece vardenafil grubunda tespit edilmiştir. Yine PDE5 inhibitörleri kullananlarda ejakülasyon sonrası refrakter periyotta penil rijidite kalitesi daha iyi olsa da, sadece sildenafil ve vardenafil gruplarında anlamlı fark bulunmuştur (47, 48). McMahon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ED ve PE'si olan hastalarda PDE5 inhibitörleri ve dapoksetin kombinasyonunu kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (26). Abdel-Hamid ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çift kör çapraz düzenli çalışmada ED'si olmayan, yaşam boyu PE'si olan 31 hastada klomipramin, sertralin, paroksetin, sildenafil ve duraklama sıkma tekniği tedavilerini denemişlerdir. Bu çalışmada bütün tedavi rejimlerinin IELT üzerine olumu yönde etkili olduğu görülmüştür fakat sildenafilin daha etkili olduğu (%90 hastada 1 dakikadan 15 dakikaya kadar IELT sürelerinin uzaması), cinsel memnuniyette ve anksiyete skorlarında

daha başarılı olduğu görülmüştür (49). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında primer PE'si olan hastalarda, paroksetin ve adjuvan olarak sildenafil kullanılmıştır. 138 hastanın hepsine topikal lidokain tedavisi ve psikolojik ve davranışsal terapi uygulanmıştır. Sadece paroksetin alan hastalarda %42, topikal lidokain kullananlarda %28 oranında memnuniyet saptanırken, ilişkiden 1 saat önce 25-100 mg sildenafil alan hastalarda %97 oranında memnuniyet saptanmıştır (46). IELT'si 1 dakikanın altında olan ve nonorganik PE'si olan 80 hasta üzerinde Salonia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sildenafil ve paroksetin ile tek başına paroksetin alımı karşılaştırılmıştır. 6 aylık tedavi sonucunda sildenafil ve paroksetinin beraber verildiği grupta IELT sürelerinde daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (50). Atan ve arkadaşlarının çalışmasında PE'si olan 84 hasta sildenafil ve Eutectic Mixture of Local Anesthetic (EMLA) krem, yalnızca EMLA krem ve plasebo kollarına ayrılmış ve sildenafil + EMLA ve yalnızca EMLA uygulanan gruplarda anlamlı gelişme tespit edilmiştir (51).

Wang ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında sildenafilin tek başına etkinliği değerlendirilmiştir. Potent ve PE'si olan 180 hasta üç gruba ayrılmış ve 6 ay boyunca takip edilmiştir. Birinci gruba 50 mg sildenafil gerekli olduğunda, ikinci gruba günlük 20 mg paroksetin verilmiş ve üçüncü grupta da duraklama sıkma tekniği uygulanmıştır. IELT süreleri, PE dereceleri, cinsel tatmin skorları ve ilaç yan etkileri tedavi öncesinde 3. ve 6. aylarda ve tedavi sonrasında değerlendirilmiştir. Sildenafil grubunda tüm parametrelerde diğer gruplarla kıyaslandığında daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (52). PDE5 inhibitörlerinin PE'de tek başına ve SSRI'lar ile kombine kullanımı ile ilgili cesaretlendirici sonuçlar mevcuttur fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak PE ve ED birlikte görülebilecek erkek cinsel işlev bozukluklarıdır. Genel olarak PE en yaygın görülen erkek cinsel işlev bozukluğu olmasına rağmen ve medikal tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesine rağmen yeteri kadar teşhis ve tedavi yapılamamaktadır. Hastaların hekime başvuru sıklığında ED birinci sırada gelmektedir. Hastaların PE ve ED birlikteliği açısından ayrıntılı araştırılması ve bu yönde tedavi edilmesi, tedavi açısından genel başarıyı arttıracak önemli bir noktadır. PE ve ED birlikteliğini ve tedavi yöntemlerini araştırarak geniş hasta serileri içeren ve çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, Adaikan PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Dabees K, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen RC, Rowland DL, Segraves R. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: Report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008 Jul;5(7): 1590-606.
- Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, Becher E, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ, Giraldi A, Gline S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med* 2014 Jun;2(2):60-90.
- Lee SW, Lee JH, Sung HH, Park HJ, Park JK, Choi SK, Kam SC. The prevalence of premature ejaculation and its clinical characteristics in Korean men according to different definitions. *Int J Impot Res* 2013 Jan;25(1): 12-7.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40-80 year: Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1): 39-57.
- 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 Mar;51(3): 816-23; discussion 824.
- Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, Shi K, Tang D, Hao Z, Zhou J, Liang C. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. *J Sex Med* 2013 Jul;10(7): 1874-81.
- Tekdoğan ÜY, Aslan Y, Güngör S, Çanaklı F, Atan A. Türk toplumundaki erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluk taraması. *Üroloji Bülteni* 2003;14: 188-92.
- Aslan Y, Aydın AÖ, Balcı M, Nalçacıoğlu V, Tekdoğan ÜY, Atan A. Türk erkeklerinde cinsel fonksiyon bozukluğu taraması: Anket çalışması. 8. Ulusal Androloji Kongresi, Mayıs 2009; İzmir, Sözlü Bildiri no:09.
- Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, Becher EF, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ, Giraldi A, Gline S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. 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 Jun;2(2): 41-59.
- Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67(4): 547-68.
- McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004 Jul;1(1): 58-65.
- Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, Nehra A, Sharlip ID. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol* 2004 Jul;172(1): 290-4.
- Rosen RC. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. *Curr Psychiatry Rep* 2000 Jun;2(3): 189-95.
- Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, Rosen RC, Sadovsky R, Waldinger M, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Goldstein I, El-Meliogy AI, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Jannini EA, Park K, Parish S, Porst H, Rowland D, Segraves R, Sharlip I, Simonelli C, Tan HM. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2010 Sep;7(9): 2947-69.
- Hwang I, Yang DO, Park K. Self-reported prevalence of and attitudes toward premature ejaculation in a community-based study of married couples. *World J Mens Health* 2013 Apr;31(1): 70-5.
- Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008 Sep;102(6): 668-75.
- 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 Nov;52(5): 1331-9.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010 May;57(5): 804-14.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH consensus development panel on impotence. *JAMA* 1993 Jul;270(1): 83-90.
- Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, Sharlip I, Althof SE, Andersson KE, Brock G, Broderick G, Burnett A, Buvat J, Dean J, Donatucci C, Eardley I, Fugl-Meyer KS, Goldstein I, Hackett G, Hatzichristou D, Hellstrom W, Incrocci L, Jackson G, Kadioglu A, Levine L, Lewis RW, Maggi M, McCabe M, McMahon CG, Montague D, Montorsi P, Mulhall J, Pfaus J, Porst H, Ralph D, Rosen R, Rowland D, Sadeghi-Nejad H, Shabsigh R, Stief C, Vardi Y, Wallen K, Wasserman M. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010 Nov;7(11): 3572-88.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 Jan;151(1): 54-61.
- Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med* 2007 Feb;120(2): 151-7.
- Fugl-Meyer K, Fugl-Meyer AR. Sexual disabilities are not singularities. *Int J Impot Res* 2002 Dec;14(6): 487-93.
- Nicolosi A, Buvat J, Glasser DB, Hartmann U, Laumann EO, Gingell C. Sexual behaviour, sexual dysfunctions and related help seeking patterns in middle-aged and elderly Europeans: The global study of sexual attitudes and behaviors. *World J Urol* 2006 Sep;24(4): 423-8.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T, for the GSSAB Investigators' Group. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1): 39-57.
- McMahon CG, Giuliano F, Dean J, Hellstrom WJ, Bull S, Tesfaye F, Sharma O, Rivas DA, Aquilina JW. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med* 2013 Sep;10(9): 2312-25.
- El-Sakka AI. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Int J Androl* 2003 Dec;26(6): 329-34.
- Lee JH. Associations between premature ejaculation, lower urinary tract symptoms, and erectile dysfunction in middle-aged Korean policemen. *J Sex Med* 2014 Jun;11(6): 1512-8.
- Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007 Nov;34(4): 591-9.
- Earle CM, Stuckey BG, Ching HL, Wisniewski ZS. The incidence and management of priapism in Western Australia: a 16 year audit. *Int J Impot Res* 2003 Aug;15(4): 272-6.
- Chew KK, Stuckey BG, Earle CM, Dhaliwal SS, Keogh EJ. Penile fibrosis in intracavernosal prostaglandin E1 injection therapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1997 Dec;9(4): 225-9.
- Um JD, Kang DI, Yoon JH, Min KS. Correlation between lower urinary tract symptoms and premature ejaculation in Korean men older than 40 years old. *Korean J Urol* 2012 Mar;53(3): 189-93.
- Gao J, Zhang X, Su P, Peng Z, Liu J, Xia L, Lu Z, Yang J, Tang D, Gao P, Zhou J, Hao Z, Liang C. The impact of intravaginal ejaculatory latency time and erectile dysfunction on anxiety and depression in the four types of premature ejaculation: a large cross-sectional study in a Chinese population. *J Sex Med*. 2014 Feb;11(2): 521-8.
- Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kendirci M, Semerci B, Kadioglu A. 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 Feb;8(2): 540-8.
- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6): 2359-67.
- Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Gionni R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004 Nov;46(5): 615-22.
- Jannini EA, Lombardo F, Lenzi A. Correlation between ejaculatory and erectile dysfunction. *Int J Androl* 2005 Dec;28 Suppl 2: 40-5.
- McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie

- S, Boolell M. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005 May;2(3): 368-75.
39. Byers ES, Grenier G. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav* 2003 Jun;32(3): 261-70.
40. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003 Oct-Dec;29(5): 361-70.
41. Sato Y, Zhao W, Christ GJ. Central modulation of the NO/cGMP pathway affects the MPOA-induced intracavernous pressure response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001 Jul;281(1): R269-78.
42. Jen PY, Dixon JS, Gosling JA. Co-localization of nitric oxide synthase, neuropeptides and tyrosine hydroxylase in nerves supplying the human post-natal vas deferens and seminal vesicle. *Br J Urol* 1997 Aug;80(2): 291-9.
43. Jain NK, Patil CS, Singh A, Kulkarni SK. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Brain Res* 2001 Aug;909(1-2): 170-8.
44. Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agro E, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012 Sep;9(9): 2404-16.
45. 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 Aug;98(2): 259-72.
46. Chen J, Mabeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003 Jan;61(1): 197-200.
47. Gökçe A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lifelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study. *BJU Int* 2011 Apr;107(8):1274-7.
48. Gökçe A, Demirtas A, Halis F, Ekmekcioglu O. The effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on penile rigidity variables during a period with no sexual stimulation: a laboratory setting double-blind study. *BJU Int* 2011 Jan;107(2):264-7.
49. Abdel-Hamid IA, El Naggag EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001 Feb;13(1): 41-5.
50. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6): 2486-9.
51. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras 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 Feb;67(2): 388-91.
52. Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ. Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study. *Int J Urol* 2007 Apr;14(4) :331-5.