

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKEN BOŞALMA ETİYOLOJİSİNDE GEN
POLİMORFİZMLERİ

Dr. Melis DANIŞMAN SONKURT

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2019

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKEN BOŞALMA ETİYOLOJİSİNDE GEN
POLİMORFİZMLERİ

Dr. Melis DANIŞMAN SONKURT

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülcan GÜLEÇ

ESKİŞEHİR
2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Melis DANIŞMAN SONKURT’a ait “Erken Boşalma Etiyolojisinde Gen Polimorfizmleri” adlı çalışma jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Gülcan GÜLEÇ
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Çınar YENİLMEZ
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Yavuz AYHAN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’ nuntarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülcan GÜLEÇ'e, "insana dair hiçbir şeyin bize yabancı olmadığını" öğreten Sayın Prof. Dr. Cem KAPTANOĞLU'na, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Gökay AKSARAY'a, Sayın Prof. Dr. Çınar YENİLMEZ'e, Sayın Doç. Dr. Altan EŞSİZÖĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Ferdi KÖŞGER'e, içten desteğini hep hissettiğim Sayın Doç. Dr. Ali Ercan ALTINÖZ'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatih KAYHAN'a, tezimle ilgili önerilerini sunan Sayın Doç. Dr. Yavuz AYHAN'a, tüm asistan arkadaşlarıma ve eşim Dr. Harun Olcay SONKURT'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Danışman Sonkurt, M. Erken Boşalma Etiyolojisinde Gen Polimorfizmleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2019. Erken boşalma (EB), 1 dakikadan daha kısa intravajinal boşalma süresi ile karakterize olan, erkeklerde en sık görülen cinsel işlev bozukluğudur. Bu durum kişinin cinsel aktif olması ile ortaya çıkan yaşam boyu EB ve daha önce iyi bir boşalma kontrolüne sahipken yaşamının ilerleyen dönemlerinde gelişen edinsel EB olarak sınıflandırılır. Yaşam boyu EB'nin genetik yatkınlıkla ilişkili nörobiyolojik bir işlev bozukluğu olduğu ve merkezi serotonin nörotransmisyonu ve serotonin reseptörlerinde fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, serotonin reseptörü alt tipleri olan 5-HT1A, 5-HT1B ve 5-HT2C'yi kodlayan genlerde meydana gelen dört tek nükleotid polimorfizminin yaşam boyu EB etiyolojisindeki rolü araştırılmıştır. Bu amaçla 22.06.2018-04.08.2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı ve Psikiyatri Anabilim Dalı Cinsel İşlev Bozuklukları Polikliniği'ne EB şikayeti ile başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 hasta ile yaş bakımından eşleştirilmiş 100 sağlıklı kontrol çalışmamıza dahil edilmiştir. Katılımcılardan yaş, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu ve boşalma süresi verileri elde edilmiş, ardından DNA eldesi için kan örneği alınmıştır. Çalışmamızda 5-HT1B reseptör genindeki rs11568817 polimorfizmi ile yaşam boyu EB arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0,019$). 5-HT2C reseptör geninde meydana gelen rs518147 polimorfizmi ile yaşam boyu EB arasında saptanan istatistiksel olarak anlamlı ilişki çalışmamızın diğer bir önemli bulgusudur ($p=0,016$). Çalışmamızda 5-HT1A reseptör geni rs6295 polimorfizmi ve 5-HT2C reseptör geni rs3813929 polimorfizmi ile yaşam boyu EB arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: yaşam boyu erken boşalma, serotonin, genetik, polimorfizm

Destekleyen Kurumlar: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi

ABSTRACT

Danışman Sonkurt, M. Gene Polymorphisms in Premature Ejaculation Etiology. Eskisehir Osmangazi University Department of Psychiatry Dissertation Thesis, Eskisehir 2019. Premature ejaculation (PE) is the most common male sexual dysfunction which is characterized by persistent intravaginal ejaculation latency times of less than 1 minute. The condition is classified as either lifelong premature ejaculation, beginning when a man first becomes capable of functioning sexually, or acquired PE, which means that a man has previously experienced an acceptable level of ejaculatory control but develops the condition later in life. It has been postulated to be a neurobiological dysfunction with genetic vulnerability and is related to disturbances of central serotonin neurotransmission and serotonin receptor function. The aim of the present study is to investigate the effects of four single nucleotide polymorphisms (SNPs) located in genes encoding serotonin receptor subtypes 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2C in lifelong PE. For this aim, 100 patients who were eligible for the inclusion criterias and applied to Eskişehir Osmangazi University Hospital Urology Department Outpatient Clinic and Psychiatry Department Sexual Dysfunctions Outpatient Clinic between the dates 22.06.2018-04.08.2019 for PE complaint, and age matched 100 healthy control subjects were included in the study. Data from age, education, marital status, working status and ejaculation time were obtained from the participants, followed by blood samples for DNA extraction. Significant relationship between rs11568817 polymorphism in 5-HT1B receptor gene and lifelong PE was found ($p = 0,019$). Another significant finding was the relationship between rs518147 polymorphism occurring in the 5-HT2C receptor gene and lifelong PE ($p = 0,016$). In our study, the relationship between 5-HT1A receptor gene rs6295 polymorphism and 5-HT2C receptor gene rs3813929 polymorphism and lifelong PE was not found to be statistically significant.

Key Words: Lifelong premature ejaculation, serotonin, genetics, polymorphism

Supported by: Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Project Unit

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Cinselliğin Tanımı	3
2.2. Erkeklerde Cinsel Yanıt Döngüsü	3
2.3. Cinsel İşlev Bozuklukları	6
2.4. Erken Boşalmanın Tarihçesi	7
2.5. Erken Boşalmanın Tanımı ve Alt Tipleri	8
2.6. Güncel Tanı Sistemlerinde Erken Boşalma	14
2.7. Erken Boşalmanın Epidemiyolojisi	16
2.8. Erken Boşalmanın Etiyolojisi	17
2.8.1. Psikolojik Yaklaşım	18
2.8.2. Bilişsel Davranışçı Yaklaşım	18
2.8.3. Psikanalitik Yaklaşım	19
2.8.4. Nörobiyolojik Yaklaşım	19
2.8.5. Genetik Yaklaşım	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışmanın Örnekleme	26
3.2. Yöntem	27
3.3. İstatistiksel Yöntem	28
4. BULGULAR	29
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	29

4.2. Katılımcıların Boşalma Süresi	30
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotiplendirme Sonuçları	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	40



SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT	5-hidroksitriptamin
5-HTT	Serotonin taşıyıcı
5-HTTLPR	5-HT transporter linked promotor region
C	Sitozin
Cys	Sistein
DA	Dopamin
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EB	Erken boşalma
G	Guanin
HWE	Hardy Weinberg Eşitliği
ICD	International Statistical Classification of Diseases
L	Long (uzun)
rs	Referans SNP
S	Short (kısa)
Ser	Serin
SNP	Single nucleotide polymorphism
SSGİ	Geçici serotonin geri alım inhibitörleri
T	Timin
VİBZ	Vajina içine boşalma zamanı
VNTR	Variable number tandem repeats

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Erkeklerde cinsel yanıt döngüsü	5
2.2. Kadınlarda cinsel yanıt döngüsü	5



TABLOLAR

Sayfa

2.1. EB'nin tanısı, etiyopatogenezi ve tedavisi hakkında önemli tarihsel görüşler	8
2.2. Komiteler ve meslek örgütleri tarafından belirlenmiş EB tanımları	9
2.2. "Devam". Komiteler ve meslek örgütleri tarafından belirlenmiş EB tanımları	10
2.3. Waldinger'in sınıflandırmasına göre EB alt tipleri	14
4.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri	29
4.2. Hasta ve kontrol gruplarında rs518147 polimorfizmi allel dağılımları	30
4.3. Hasta ve kontrol gruplarında rs6295 polimorfizmi genotip dağılımları	31
4.4. Hasta ve kontrol gruplarında rs11568817 polimorfizmi genotip dağılımları	32
4.5. Hasta ve kontrol gruplarında rs11568817 polimorfizmi allel dağılımları	32
4.6. Hasta ve kontrol gruplarında rs3813929 polimorfizmi genotip dağılımları	33
4.7. Lojistik regresyon analizi	34

1. GİRİŞ

Erken boşalma (EB) hastanın veya partnerinin kabul edebileceğinden daha kısa vajina içine boşalma zamanı (VİBZ) ile karakterizedir (1). EB, küresel yaygınlık oranları yaklaşık %30 olarak tahmin edilen, en yaygın erkek cinsel işlev bozukluğu olarak bildirilmiştir (2). Bununla birlikte EB'si olan erkeklerin yalnızca %9 gibi oldukça düşük oranlarda yardım arayışında olduğu ileri sürülmektedir (3). Mevcut tanımların kanıta dayalı olmaması nedeniyle Uluslararası Cinsel Tıp Derneği, daha kapsamlı ve güncel, kanıt değeri yüksek araştırma verilerine dayalı yeni bir EB tanımı için konunun uzmanlarından oluşan bir komite kurmuştur. Komitenin yeni tanımına göre EB için boşalma daima veya daimaya yakın sıklıkta vajinal birleşmeden önce veya vajinal birleşmeden sonraki 1 dakika içerisinde olmalı, hemen her vajinal birleşmede boşalma geciktirilememeli ve EB üzüntü, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel ilişkiden uzaklaşma gibi olumsuz kişisel sonuçlar oluşturmamalıdır (4).

EB'nin etiyolojisi için, psikolojik, çevresel ve durumsal risk etkenleri halen önemini yitirmemiş ve göz önünde bulundurulurken, son araştırmalar EB'yi nörobiyolojik ve genetik açıdan açıklayıcı çerçevelere odaklanmıştır (5). Erken boşalmanın etiyolojisinin genetik bileşeni ilk olarak 1943'te Bernard Schapiro tarafından ailesel yaygınlık çalışmasında araştırılmış, hastaların erkek aile üyelerinde de EB'nin sık olduğu saptanmıştır (6). Waldinger ve arkadaşları bu bulguyu, EB'li erkeklerin birinci derece akrabalarının %88'inde de 1 dakikadan daha kısa bir VİBZ saptadıkları çalışmaları ile doğrulamışlardır (7).

Serotonin ya da 5-hidroksitriptamin (5-HT), erkeklerde boşalmaya aracılık etmeyle ilişkili en yaygın şekilde çalışılan nörotransmitterdir (8). Marcel D. Waldinger ve arkadaşları EB'yi, azalmış merkezi 5-HT nörotransmisyonu ve/veya 5-HT reseptör disfonksiyonuyla ilişkili kısa VİBZ için genetik bir hassasiyete sahip bir nörobiyolojik işlev bozukluğu olarak tanımlamıştır (5-HT_{2C} ve/veya 5-HT_{1B} reseptörlerinin hipofonksiyonu veya 5-HT_{1A} reseptörünün hiperfonksiyonu) (7, 9).

Çeşitli mesleki örgütler veya profesyoneller tarafından hazırlanmış erken boşalma tanımları bulunmaktadır ve çoğu yaşam boyu EB ve edinsel EB alt tiplerini içerir (10). Genetik faktörler, diğer alt tiplere göre yaşam boyu EB etiyolojisinde daha ağırlıklı yer kaplamaktadır (11).

Yaşam boyu EB'nin genetik etiyolojisi üzerine ilk deoksiribonükleik asit (DNA) tabanlı çalışmada, serotonin taşıyıcı ilişkili promotor bölge (5-HTTLPR) polimorfizminin etkisini saptamak hedeflenmiştir (12). Daha sonra aynı gen bölgesinin polimorfizmleri Türkiye, İran, Çin, İtalya, Finlandiya ve Mısır toplumlarında araştırılmış; çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (13-20).

Yazında yaşam boyu EB'de serotonin reseptör polimorfizmlerini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. 2010'da yayımlanan çalışmalarında Luo ve arkadaşları, 5-HT2C reseptör polimorfizmlerini araştırmış; -759T veya -697C genotipine sahip erkeklerin artmış oranda yaşam boyu EB'ye sahip olduklarını saptamışlardır (1).

2012'de yayımlanan Jern ve arkadaşlarının çalışmalarında ise 1399 erkekte, 5-HT1A, 1B ve 2C reseptör genlerinde toplam 6 tek gen nükleotid polimorfizminin VİBZ üzerindeki etkileri araştırılmış, yalnızca 5-HT1B ilişkili iki polimorfizmde anlamlı ilişki saptanmıştır (21).

EB hastalarında 5-HT1A reseptör C(1019)G polimorfizminin VİBZ'ye etkisini inceleyen Janssen ve arkadaşları, 2014'te yayımlanan çalışmalarında; GG ve CG genotipleri ile kıyaslandığında CC genotipine sahip bireylerin sırasıyla %250 ve %190 daha kısa boşalma süreleri olduğunu göstermişlerdir (22). Aynı tek nükleotid polimorfizmi Mısırlı hasta grubunda araştırılmış, yazarlar kontrol grubunda GG genotipi ve G allelinin istatistiki olarak anlamlı oranda yüksek sıklıkta bulunduğunu belirtmişlerdir (23).

Bu çalışmada yaşam boyu EB'nin genetik etiyolojisine yönelik çalışmalara katkıda bulunmak amacıyla daha önce çeşitli toplumlarda yapılan ve erken boşalma ile ilişkili bulunan gen polimorfizmlerinin toplumumuzda saptanabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla EB'si olan hasta grubunun 5-HT2C reseptör geni rs3813929, rs518147, 5-HT1A reseptör geni rs6295, 5-HT1B reseptör geni rs11568817 tek nükleotid polimorfizmleri açısından EB tanısı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cinselliğin Tanımı

Cinsellik, biyolojik, psikolojik, sosyal, kültürel, geleneksel, ahlaki, dini, antropolojik, politik ve ekonomik boyutları olan karmaşık bir bütündür. Cinsellik, anatomi, fizyoloji ve kişinin yaşadığı kültürel çevresi ile olan ilişkileri ve yaşam boyu edindiği gelişimsel deneyimler ile belirlenmektedir. Bu kavram kişinin cinsel kimlik algısı, cinsellikle ilgili düşünceleri, fantezileri ve davranışlarını kapsamaktadır (24). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre cinsellik, fiziksel, duygusal, entelektüel ve sosyal yönlerin kişiliği, iletişimi ve aşkı zenginleştirici etkilerinin bileşiminden oluşur. Herkesin cinsel bilgilere ulaşma ve cinsel ilişkiyi zevk için ya da üreme amacıyla yaşama hakkı vardır. Cinsel sağlık ise; cinsel bir varlık olarak insanın sadece bedensel değil; duygusal, düşünsel ve toplumsal bütünlüğünü sağlayan, kişilik gelişimi, iletişim ve sevginin paylaşımını olumlu yönde zenginleştiren ve arttıran sağlıklılık halidir (25).

Cinselliğe ilişkin modern dönemdeki ilk araştırma, Alfred Kinsey tarafından 1938 ile 1952 yılları arasında insanın cinsel davranışlarına yönelik istatistikleri içermektedir. Bu çalışmanın yayınlanması, bilim dünyasında ve tüm toplumda bir etki uyandırmış ve “cinsellik” kavramı, bilinmeyen bir alan olmaktan çıkarak bilimsel olarak araştırılabilir, ölçülebilir ve tartışılabilir bir özellik kazanmaya başlamıştır (26). Daha sonra William H. Masters ve Virginia E. Johnson insanda cinsel yanıtın anatomi ve fizyolojisini araştırmaya başlamış ve 10 yıl süren çalışmanın sonuçları 1966 yılında “İnsanda Cinsel Davranış” adlı kitapta yayımlanmıştır. Bu çalışmanın en önemli özelliği, edinilen bilgilerin cinsel fizyoloji ile ilgili olarak bugün bilinenlerin temelini oluşturmasıdır (27).

2.2. Erkeklerde Cinsel Yanıt Döngüsü

İnsan cinsel davranışının temellerini, kadın ve erkeğin cinsel yanıt döngülerini doğrudan gözlem ve fiziksel ölçüm yöntemleriyle araştıran Masters ve Johnson'a göre bu döngü dört evreye ayrılır. Bu evreler sırasıyla; uyarılma evresi, plato evresi, orgazm evresi ve çözülme evresidir (3).

Uyarılma evresi, herhangi bir fiziksel ya da psikolojik uyarılma sonucu ortaya çıkabilir. Sürecin ilerlemesi için gerekli olan cinsel gerilimin yeterli oranda artması uyarıcı etkiye bağlıdır. Uyarı, bireysel gereksinimi karşılayacak düzeyde ise tepkinin yoğunluğu genelde kısa sürede artış gösterir. Uyarı fiziksel ya da psikolojik olarak uygunsuz ise ya da ara verilmişse, uyarılma evresi uzayabilir hatta kaybolabilir. Uyarılma ve çözülme evreleri insandaki cinsel yanıt döngüsünde en çok yer kaplayan bölümlerdir. Erkeğin etkili cinsel uyarıya verdiği ilk fizyolojik tepki penis sertleşmesidir. Sertleşme, penis kan damarlarının vazokonjesyonu sonucunda ortaya çıkar. Penisteki kavernlere kan dolar ve hidrolik bir esasa dayanan bu mekanizma ile penis büyür. Bu tepkiye parasempatik sinir sistemi aracılık eder (28).

Etkili cinsel uyarının devam etmesi durumunda, uyarılma evresinin ardından gelen plato evresinde cinsel gerilim yükselir ve giderek kişinin orgazma geçebileceği uç noktaya ulaşır. Uyarı ya da dürtü yetersizse ya da uyarı tümüyle geri çekilmişse, kişi orgazmik rahatlamaya ulaşamayacak ve yavaş yavaş plato evresindeki gerilimin yerini çok uzun süren bir çözülme evresi alacaktır. Plato evresinin süresi büyük oranda uyarının etkililiğine ve cinsel gerilim artışının bireysel dürtü ile desteklenmesine bağlıdır. Erken boşalması olan erkeklerde bu evre aşırı kısadır (29).

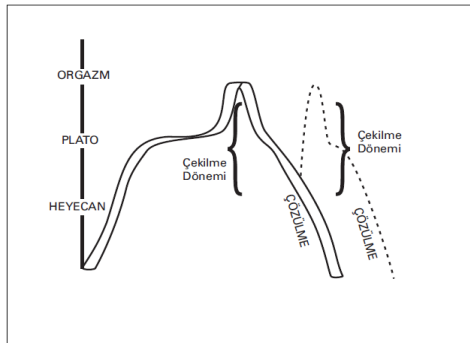
Orgazm evresi, cinsel uyarı sonucu oluşmuş olan vazokonstruksiyon ve miyotoninin rahatladığı birkaç saniye ile sınırlıdır. Bu istem dışı doruğa, her olguda en yüksek cinsel gerilim artışının sağlandığı düzeyde ulaşılır. Kişi orgazmı öznel olarak pelviste odaklanmış biçimde algılar. Orgazm erkekte iki bileşenden meydana gelir: Emisyon ve boşalma. Emisyon yani erkeklerin boşalmanın kaçınılmazlığı olarak algıladığı duyum, iç üreme organlarının refleks kasılmasından ibarettir. Vas deferens, prostat bezi ve seminal veziküldeki kasılmalar, ejakülatı arka üretraya doğru sıkıştırır. Emisyon tepkisine sempatik sistem aracılık eder ve bir anda boşalma meydana gelir. Boşalma penis tabanındaki çizgili kasların 0.8-1 saniyelik kasılmalarından oluşur (30).

Duyusal uyarıları, serebral ve spinal kontrol merkezlerini ve eferent yolları içeren boşalma refleksi; ağırlıklı olarak santral dopaminerjik ve serotoninerjik nöronları içeren somatik, sempatik ve parasempatik yollar arasında karmaşık bir etkileşime gereksinim duyar (31). İkincil olarak ise asetilkolin, adrenalin, oksitosin,

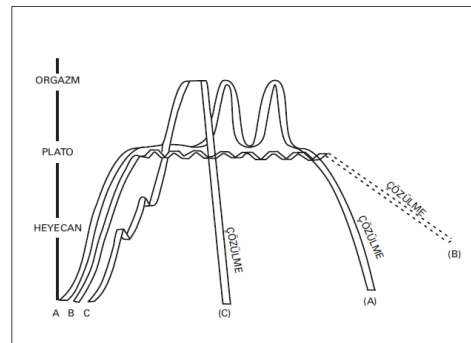
gama aminobutirik asit ve nitrik oksiti de içeren nörotransmitter sistemlerinin boşalmada rollerinin olduğu gösterilmiştir (32).

Cinsel uyarıların yoğunlaşması sonucu, omurilikteki refleks merkezlerinden sempatik uyarılar doğmaya başlar. T-12 ve L-2 düzeyinde omurilikten çıkan uyarılar, hipogastrik ve pelvik pleksuslar yoluyla genital organlara ulaşır ve emisyonu başlatır. İnternal üretranın dolması ile pudental sinirler yoluyla omuriliğin sakral bölgesine duyuşsal impulsler ulaşmaya başlar. Bu impulsler iç genital organlarda ani bir dolgunluk duygusu yaratır ve penisin erektıl dokusunu bazal yönde baskı altında tutan iskiokavernöz ve bulbokavernöz kasların kasılmasına sebep olur. Genital kanal ve üretrada basınç artışı sonucunda ortaya çıkan ritmik ve dalga şeklindeki kasılmalar ejakülatın üretradan dışa atılmasını sağlar (33).

Son evre çözülme evresidir. Kadın ya da erkekte, orgazmı ya da orgazmın gerçekleşmediği durumlarda platoyu takiben genital bölgelerde ve bedenin bütününde önceki aşamalarda oluşmuş olan fizyolojik değişikliklerin dakikalar içerisinde aynı sırayı takip ederek kaybolması ile karakterizedir. Bu evrenin süresi cinsiyete, orgazmın yaşanıp yaşanmadığına ya da hangi yoğunlukta yaşandığına ve cinsel uyarının sürüp sürmemesine göre çok değişir. Kadınlar, çözülme evresinde cinsel uyarının yeniden başlamasıyla yeniden uyarılıp orgazm olabilme potansiyeline sahipken, erkekler süresi kişiye ve yaşa göre değişen bir refrakter döneme zorunlu olarak girerler. Refrakter dönemin sonuna kadar erkeklerin cinsel bir uyarana yeniden yanıt verip sertleşme ya da orgazmları mümkün değildir. Bu nedenle, erkeklerin tek tip bir cinsel yanıt döngüsü olmasına karşın, kadınlarda bu çok değişken olabilmektedir. Şekil 2.1.'de erkekte cinsel yanıt döngüsü, şekil 2.2.'de kadındaki cinsel yanıt döngüsü gösterilmektedir (34).



Şekil 2.1: Erkekte cinsel yanıt döngüsü



Şekil 2.2: Kadında cinsel yanıt döngüsü

Masters ve Johnson'ın çalışmalarından sonra Helen Singer Kaplan, bazı kadın hastalarının sevilen kişi ile bile cinsel aktiviteye girme arzusu taşımadıklarını bildirmiş, uyarılma evresinden önce ilk evre olarak “cinsel istek evresini” önermiştir (35). Bu evre cinselliğin psikolojik yönünü oluşturur ve cinselliğin birey tarafından istenmesi ve arzulanması olarak tanımlanabilir (36).

2.3. Cinsel İşlev Bozuklukları

Günümüzde geçerli tanı sistemleri Masters ve Johnson tarafından tanımlanan bu evrensel ve biyolojik döngüye dayanarak normal cinsel yanıt döngüsünden olan sapmaları “cinsel işlev bozukluğu” kapsamına almaktadır (3).

Cinsel işlev bozukluklarının temel özellikleri cinsel uyarıya yanıt vermede yetersizlik ya da cinsel ilişki sırasında ağrı deneyimidir. İşlev bozukluğu, genellikle cinsellikle ilişkili öznel zevk ya da istek hissinde veya nesnel olarak performansta bozulma olarak tanımlanabilir. Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflandırması'nın 10. gözden geçirmesine (International Statistical Classification of Diseases, ICD-10) göre cinsel işlev bozukluğu, kişinin “bir cinsel ilişkiye arzu ettiği şekilde katılmadaki” yetersizliğidir (37).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-5'te (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) cinsel işlev bozuklukları şöyle sınıflandırılmıştır (38):

- Geç Boşalma
- Sertleşme Bozukluğu
- Kadında Orgazm Bozukluğu
- Kadında Cinsel İlgi/ Uyarılma Bozukluğu
- Cinsel Organlarda- Pelviste Ağrı/ İçe Girme Bozukluğu
- Erkekte Düşük Cinsel İstek Bozukluğu
- Erken Boşalma
- Maddenin/İlacın Yol Açtığı Cinsel İşlev Bozukluğu
- Tanımlanmış Diğer Bir Cinsel İşlev Bozukluğu
- Tanımlanmamış Cinsel İşlev Bozukluğu

2.4. Erken Boşalmanın Tarihçesi

1887'de tıp yazınındaki ilk tanımından bu yana, erken boşalma için çeşitli teoriler, yaklaşımlar ve tedaviler ortaya çıkmıştır (39). Yirminci yüzyılın ilk yarısında erken boşalmanın temel olarak psikolojik bir hastalık olduğu inancı hakim olmuş, Sandor Ferenczi ve Karl Abraham'ın 1908 ve 1917'deki ilk psikanalitik yayınlarından sonra erken boşalma, nevroza neden olduğu düşünülen bilinçdışı çatışmaları çözmek için psikanalizle tedavi edilmesi gereken bir nevroz belirtisi olarak kabul edilmiştir (40).

Bu tamamen psikanalitik olan teoriye karşı, Bernard Schapiro 1943'te yayınladığı 1130 vakadan oluşan gözden geçirmesi ile EB'nin psikosomatik bir hastalık olduğunu öne sürmüş, aynı çalışmada EB'yi alt tiplere ayırarak sınıflandırmıştır. Schapiro'nun Tip A veya “cinsel olarak hipotonik tip” ve Tip B veya “cinsel olarak hipertonic veya hipererotik tip” olarak belirlediği alt gruplar daha sonra Godpodinoff tarafından sırasıyla “edinsel (acquired)” ve “yaşam boyu (lifelong)” olarak adlandırılmıştır (41). Schapiro, Tip B'de (yaşam boyu EB) “ilk koitustan itibaren erken boşalmanın mevcut olduğunu” aynı zamanda dikkatli sorgulama ile Tip B hasta yakınlarının (baba veya erkek kardeş) aynı hastalıktan muzdarip olduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle, Schapiro Tip B (yaşam boyu) EB'de kalıtımın etiolojide rol oynayabileceğini varsaymıştır (6).

1940'larda ve 1950'lerde EB alanında psikiyatristler tarafından yürütülen psikanalitik tedavi sürmüştür ancak bu tedaviye dair çok az bilgi yazında yer almıştır (11). Sonrasında EB'nin psikanalitik, psikosomatik ve ürolojik yaklaşımının aksine, William Masters ve Virginia Johnson, 1970'de EB'nin kendi kendine öğrenilen davranışların sonucu olduğunu ve davranışçı terapinin EB'yi tedavi edebileceğini belirtmişlerdir (28).

1990'lı yılların ortalarında, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) tanıtılması ile EB'nin anlaşılması ve tedavisinde devrimci bir değişim gerçekleşmiş, bu ilaçların boşalmayı geciktirmedeki etkinliklerinin görülmesi ve nörobilimcilerin artan ilgisi ile birlikte laboratuvarlarda erkek sıçanlarda cinsel davranışların araştırılması sonuç olarak, 1970'lerde ve 1980'lerde hakim olan davranışçı yaklaşımının

üstünlüğünün sona ermesine yol açmış ve 1990'lı yıllar nörobiyolojik görüşün ve ilaç tedavisi yaklaşımının başlangıcı olmuştur (11).

1998'de Waldinger ve arkadaşları, yaşam boyu EB'nin, azalmış merkezi serotonerjik nörotransmisyon ve bazı 5-HT reseptörlerinde disfonksiyon ile ilişkili nörobiyolojik ve genetik olarak belirlenmiş bir bozukluk olduğunu öne sürmüşlerdir (42). Tarihsel süreç içinde EB'nin etiopatogenezini açıklamaya yönelik hakim görüşler tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. EB'nin tanısı, etiopatogenez ve tedavisi hakkında önemli tarihsel görüşler

Yazar	EB için varsayılan etioloji ve patogenez	EB için önerilen tedavi
Karl Abraham (1917)	Bilinçdışı çatışmalara bağlı bir nevroz olarak EB	Psikanaliz ve psikanalitik terapi
Bernhard Schapiro (1943)	EB genital sistemde zayıflık ile ilişkili psikosomatik bir bozukluktur İki EB alt tipi vardır	Topikal anestezik krem
William Masters Virginia Johnson (1970)	EB, öğrenilmiş davranışlarla ilişkili, davranışsal bir bozukluktur	Davranışçı terapi (sıkma tekniği)
Marcel Waldinger (1998)	Yaşam boyu EB, merkezi serotonin nörotransmisyon disfonksiyonu ile ilişkili nörobiyolojik-genetik bir bozukluktur	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)

Waldinger MD. History of Premature Ejaculation. In: Jannini EA, McMahon CG, Waldinger MD, editors. Premature Ejaculation From Etiology to Diagnosis and Treatment 2013.'ten Türkçeleştirilerek alınmıştır (43).

2.5. Erken Boşalmanın Tanımı ve Alt Tipleri

Çeşitli mesleki örgütler veya profesyoneller tarafından hazırlanmış erken boşalma tanımları bulunmaktadır ve çoğu yaşam boyu EB ve edinsel EB alt tiplerini

içerir (10). Mevcut tanımların başlıca eleştirileri arasında kanıt temelli olmamaları, özgül tanısal ölçütlerin olmaması, aşırı belirsizlik ve tanının öznel yargıya dayanması yer almaktadır (44).

Bununla birlikte EB'nin çoğu tanımının zemini üç temel üzerine kurulmuştur: kısa boşalma süresi, öz yeterlilikle ilişkilendirilen boşalmayı geciktirmede kontrol eksikliği veya yetersizliği algısı ve birey ve/veya partnerinde sıkıntı ve kişilerarası zorluklar (45). Çeşitli komiteler ve meslek örgütleri tarafından belirlenmiş EB tanımları tablo 2.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Komiteler ve meslek örgütleri tarafından belirlenmiş EB tanımları

Tanım	Kaynak
Her zaman veya hemen her zaman vajinal birleşmeden sonraki 1 dakika içinde gerçekleşen boşalma ile karakterize, ilk cinsel deneyimden itibaren var olan ya da yeni bir stresli olayın ardından boşalma gecikmesinde değişikliğin meydana geldiği, tüm veya neredeyse tüm vajinal birleşmelerde boşalmayı geciktirememenin olduğu, ayrıca stres, sıkıntı, hüsrana ve/veya cinsel yakınlaşmadan kaçınma gibi olumsuz bireysel sonuçların eşlik ettiği bir erkek cinsel işlev bozukluğu.	Uluslararası Cinsel Tıp Derneği, 2013
A. Partnerli cinsel etkinlik sırasında, sürekli ya da yineleyici biçimde, vajinal birleşmeden sonraki 1 dakika içinde ve kişinin isteginden önce meydana gelen boşalma örüntüsü. Not: Erken boşalma tanısı, vajinal harici cinsel etkinlikte bulunan kişilere de konabilmekte olsa da, bu tür ilişkiler için özgül süre ölçütü belirlenmemiştir). B. A tanı ölçütündeki belirtiler en az 6 aydır bulunmalı ve tüm ya da neredeyse tüm (ortalama %75-100) cinsel etkinlikler esnasında mevcut olmalıdır. C. A tanı ölçütündeki belirtiler, kişide klinik olarak belirgin sıkıntıya sebep olmalıdır. D. Bu cinsel işlev bozukluğu, cinsel kökenli olmayan ruhsal bir bozuklukla veya ciddi ilişkisel sorunlarla, ya da diğer belirgin stresörlerle daha iyi açıklanamaz ve başka bir madde /ilaç ya da bir tıbbi hastalıkla ilişkilendirilemez.	DSM-5, 2013

Tablo 2.2. “Devam”. Komiteler ve meslek örgütleri tarafından belirlenmiş EB tanımları

Minimal cinsel uyarımla birlikte, sürekli veya yineleyici bir biçimde, birleşme öncesi veya birleşmeden kısa bir süre sonrasında ve kişinin isteğinden önce boşalmanın varlığı. Bu bozukluk kişide belirgin sıkıntı veya kişilerarası sorunlara neden olmalı ve bir maddenin doğrudan etkilerine bağlı olmamalıdır.	DSM-IV-TR, 2000
Vajinal birleşme öncesinde boşalma kontrolünü “yeterli” bir süre sağlayamama. Vajina içi boşalma gerçekleştiğinde fertilitede bir bozulmaya sebep olmaz.	Avrupa Üroloji Derneği, Boşalma Hastalıkları Kılavuzu, 2001
Sürekli veya yineleyici olarak, kişinin istemli biçimde kontrol edemediği, kişi ve/ veya partnerinde sıkıntıya sebep olan, birleşmeden önce veya çok kısa bir süre sonra, minimal uyarımla meydana gelen boşalmanın varlığı.	Ürolojik Hastalıklarda Uluslararası Konsültasyon, 2004
Boşalma kişinin isteğinden önce, cinsel birleşmeden önce veya kısa süre sonrasında gelişir, eşlerden bir veya ikisinde sıkıntıya yol açar.	Amerikan Üroloji Derneği, 2004

Tablo, Althof, Stanley E., et al. "An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE)." *The journal of sexual medicine*'dan Türkçeleştirilerek alıntılanmıştır (10).

Bilimsel ölçütlere dayanan bir tanım geliştirmek için Uluslararası Cinsel Tıp Derneği, 2013 yılında, içinde 3 psikiyatrist ve 3 psikoloğun bulunduğu 20 uzman üyeden oluşan çok disiplinli bir panel düzenlemiş, yazın gözden geçirildikten sonra komite hem yaşam boyu hem de edinsel EB için birleşik bir tanım önermiştir (10):

- İlk cinsel deneyimden beri olmak var üzere boşalmanın vajinal girişten önce veya girişten sonra 1 dakika içerisinde olması (yaşam boyu EB); daha önce iyi bir boşalma deneyimine sahipken yaşamın ilerleyen bir döneminde sıklıkla 3 dakika veya daha az olmak üzere boşalma süresinde klinik olarak belirgin bir düşüş olması (edinsel EB),
- Tüm ya da neredeyse tüm vajinal girişlerde boşalmayı geciktirebilmede yetersizlik olması,
- Sıkıntı, rahatsızlık, hüsrana ve/veya cinsel yakınlıktan kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçlar olması.

1994 yılında Waldinger, boşalma süresinin bilimsel bir ölçüsü olarak vajina içine boşalma zamanını (VİBZ) tanıtmış, bu süreyi vajinal giriş ve vajina içine boşalma arasındaki zaman olarak tanımlamıştır (46). VİBZ, vajinal birleşmeden boşalmaya kadar geçen sürenin objektif bir ölçüsüdür. EB'nin klinik çalışmalarında kullanılan standart primer ölçütlerinden biridir (47). VİBZ'yi kullandığını bildiren ilk çalışmacı olan Waldinger ileriki çalışmalarında EB tanısı olan 110 erkeğin, %77'sinin 30 saniyenin altında ve %90'ının 60 saniyenin altında VİBZ değerlerine sahip olduğunu, sadece %10'unun 1-2 dakika aralığında VİBZ değerleri olduğunu bildirmiştir. Bu veriler, normatif toplum VİBZ verileriyle uyumludur ve 1 dakikadan düşük VİBZ değerlerinin istatistiksel olarak anormal olduğunu ve VİBZ 1 dakika kesiminin tedavi arayışı olan yaşam boyu EB'li erkeklerin %80-90'ını saptadığını doğrulamaktadır (46, 48). Uluslararası Cinsel Tıp Derneği de EB'yi her zaman ya da neredeyse her zaman vajinal birleşmeden önce ya da sonrasında ilk 1 dakika içinde boşalma olarak tanımlar (45).

Kronometre tekniği ile VİBZ'nin ölçülmesiyle artan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda iki alt tipin hastalığın spektrumunu açıklamada yeterli olmadığı kanaati oluşmuş, bu nedenle Waldinger ve Schweitzer diğer iki EB alt tipinin varlığını öne sürmüşlerdir: öznel (subjective) EB ve değişken (variable) EB (49, 50). Dört EB alt tipini içeren bu yeni sınıflandırma, VİBZ'nin sürekliliği, yaşam boyu seyri, kısa VİBZ'lerinin sıklığı ve bu sürenin bilişsel ve öznel deneyimine dayanmaktadır; dahası bu dört alt tipin etiyolojisi ve patogenezi de farklıdır (51). Bazı yazarlarca bu iki alt tipin geçici olarak kabul edilmesi, bununla birlikte bu kategorilerin, EB tanısı konması

için uygun olmayan ancak yardım arayan erkeklerin endişelerini gidermede yardımcı olabileceği önerilmiştir (10).

Yaşam Boyu Erken Boşalma

Yaşam boyu EB, aşağıdaki çekirdek belirtilerin kümelenmesi ile karakterize bir sendromdur (52):

- hemen hemen her cinsel ilişkide,
- (neredeyse) her kadın ile,
- yaşamdaki ilk cinsel ilişkiden itibaren, vakaların çoğunda (%90) 30–60 saniye içinde veya az sayıda vakada (%10) 1 ile 2 dakika arasında vajina içine boşalma olur,
- erken boşalma yaşam boyunca aynı kalır (%70) veya yaşlanma ile boşalmayı geciktirme kabiliyeti azalabilir veya yok olabilir (%30).

Bazı erkekler ön sevişme sırasında, birleşmeden önce veya penis vajinaya dokunduğunda boşalmaktadır. Bazı araştırmacılara göre kronik bir boşalma disfonksiyonu olan yaşam boyu EB'nin medikal tedavi ya da psikoterapi ile iyileştirilebileceğine dair herhangi bir bulgu yoktur, bununla birlikte medikal tedavi, ilaç alındığı sürece VİBZ'yi uzatabilir (11).

Edinsel Erken Boşalma

Edinsel EB, kişi daha önce normal boşalma deneyimlerine sahipken yaşamının bir noktasında erken boşalma gelişmesi bakımından, yaşam boyu EB'den farklılık gösterir (45). Klinik şu belirtiler ile karakterizedir (52):

- erken boşalma, erkeğin hayatında bir noktada meydana gelir,
- erkek, şikayetler başlamadan önce genellikle normal boşalma tecrübesine sahiptir,
- şikayetler ani veya kademeli bir başlangıç gösterebilir,
- boşalma saniyeler ya da 3 dakika içinde meydana gelir,
- boşalma geciktirme, boşalmayı durdurabilme kabiliyeti azalmış ya da ortadan kalkmış olabilir,

- bu işlev bozukluğu erektil disfonksiyon ya da akut prostatit gibi ürolojik fonksiyon bozukluklarından, tiroid disfonksiyonundan, ruhsal sorunlar ya da ilişki sorunlarından kaynaklanabilir.

Edinsel EB alt tipi, altta yatan nedenin tedavisi ile düzelebilir (11).

Subjektif Erken Boşalma / Erken Benzeri Boşalma Bozukluğu

Erken benzeri boşalma bozukluğu olan erkekler, VİBZ 3-6 dakika gibi normal aralıkta ya da 5-25 dakika gibi daha uzun sürede olmasına rağmen erken boşalmadan şikayet ederler. Bu tip EB, gerçek bir tıbbi patolojinin belirtisi veya görünümü olarak görülmemelidir (11).

Bu bozukluk şu belirtilerle karakterizedir (52):

- cinsel ilişki sırasında erken boşalma öznel algısı,
- algılanan erken boşalma veya boşalma kontrolü eksikliği ile zihinsel olarak meşgul olma,
- gerçek VİBZ normal aralıktadır veya daha uzun süreli olabilir,
- boşalmayı geciktirme, yaklaşmakta olan boşalma anında boşalmayı durdurabilme yeteneği azalmış ya da ortadan kalkmış olabilir.

Doğal Değişken Erken Boşalma

Değişken EB’de, erkekler sadece rastlantısal ve durumsal olarak erken boşalma yaşarlar. Bu tip EB, gerçek tıbbi patolojinin bir belirtisi veya görünümü olarak görülmemeli, cinsel performansta normal bir farklılık olarak değerlendirilmelidir (49).

Değişken EB, aşağıdaki belirtilerle karakterizedir (52):

- erken boşalmalar tutarsız ve düzensiz bir şekilde meydana gelir,
- boşalmayı geciktirme, yaklaşmakta olan boşalma anında boşalmayı durdurabilme yeteneği azalmış ya da ortadan kalkmış olabilir,
- boşalmayı geciktirme yeteneğinin azalmış olduğu deneyimi, kısa ya da normal VİBZ ile birlikte devam eder.

Tablo 2.3. Waldinger'in sınıflandırmasına göre EB alt tipleri

EB Alt tipi	Yaşam boyu EB	Edinsel EB	Doğal Değişken EB	EB Benzeri Bozukluk
VİBZ süresi	Çok kısa VİBZ	(Çok) kısa VİBZ	Normal VİBZ	Normal / uzun VİBZ
Etiyoloji	Nörobiyolojik genetik	Tıbbi psikolojik	Normalin varyasyonu	Psikolojik
Tedavi	İlaç tedavisi	İlaç tedavisi psikoterapi	Bilgi / güvence verme	Psikoterapi
Yaygınlık	Düşük yaygınlık	Düşük yaygınlık	Yüksek yaygınlık	Yüksek yaygınlık

Tablo, Waldinger, M. D. (2008). Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. In *Sexual Dysfunction* (Vol. 29, pp. 50-69). Karger Publishers'tan Türkçeleştirilerek alınmıştır (11).

Waldinger EB'nin bu dört alt tipini belirlerken, grupların esasen tamamen nörobiyolojik olandan tamamen psikolojik olana doğru bir hat üzerinde yer alarak süreklilik gösterdiklerini belirtmiştir (tablo 2.3.). Örneğin, hem insan hem de hayvan araştırmalarından, yaşam boyu EB'nin muhtemelen yüksek derecede nörobiyolojik ve de genetik olarak belirlendiği sonucu çıkarılabilir, bununla birlikte yaşam boyu EB'nin bazı biçimlerinin psikolojik kaynaklı olduğu da inkar edilemez (11).

2.6. Güncel Tanı Sistemlerinde Erken Boşalma

Tanı sistemlerinde EB'nin yer alması ilk olarak 1980 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayınlanan DSM-III'te olmuştur (53).

DSÖ, EB'yi; boşalmayı her iki partnerin cinsel aktiviteden zevk alacağı kadar geciktirememe ve cinsel ilişki başlangıcından önce ya da çok geçmeden (cinsel birleşme öncesinde veya 15 saniye içinde) boşalmanın ortaya çıkması olarak tanımlamıştır. Cinsel birleşme için yeterli ereksiyon sağlanmadan boşalma olması da bu tanıyı koydurur. ICD-10, DSÖ'nün EB tanımına ek olarak; en az 6 aydır bulunma ve cinsel aktivitelerin çoğunda ortaya çıkma ölçütlerini şart koşturmuştur (54).

DSM-IV'e göre ise EB, minimal cinsel uyarımla, birleşme öncesinde, sırasında veya birleşmeden kısa bir süre sonra ve kişi bunu istemeden önce boşalmanın olmasıdır. Ayrıca bu durum kişide sıkıntı ve kişilerarası ilişkilerde zorluğa sebep olur (55).

2013'te yayınlanan DSM-5'te ise farklı olarak süre ölçütü getirilmiş; EB, cinsel birleşmeden sonra 1 dakika içinde ve kişinin isteğinden önce boşalma olarak tanımlanmış, bu şikayetin cinsel aktivitelerin %75-100'ünde, en az 6 aydır olması gerekliliği konmuştur (38).

DSM-5'te EB Tanı Ölçütleri:

A. Partnerli cinsel etkinlik sırasında, sürekli ya da yenileyici olarak, vajinal girişten sonra yaklaşık 1 dakika içinde ve kişinin isteğinden önce meydana gelen boşalma örüntüsü.

Not: EB tanısı, vajinayı kapsamayan cinsel etkinliklerde bulunan kişilere de konabilirse de, bu tür etkinlikler için özgül süre ölçütü belirlenmemiştir.

B. A tanı ölçütündeki belirtiler en az, yaklaşık 6 ay sürmektedir ve her cinsel etkinlikte veya neredeyse her cinsel etkinlikte (yaklaşık %75-100'ünde) (tanımlanmış durumlarda ya da yaygınsa her durumda) olmalıdır.

C. A tanı ölçütündeki belirtiler, kişide klinik olarak belirli sıkıntıya neden olur.

D. Bu cinsel işlev bozukluğu, cinsel kökenli olmayan ruhsal bozuklukla ya da ağır bir ilişki bozukluğunun ya da diğer önemli stresörlerin sonucu olarak daha iyi açıklanamaz ve bir madde/ilacın etkileri ya da başka bir tıbbi durumla ilişkilendirilemez.

Olup olmadığını belirtiniz:

Yaşam boyu: Bu bozukluk, kişi cinsel olarak etkin olduğundan beri vardır.

Edinsel: Bu bozukluk göreceli olarak olağan bir cinsel işlevsellik evresinden sonra başlamıştır.

Olup olmadığını belirtiniz:

Yaygın: Belirli tür uyarımlar, durumlar veya partnerlerle sınırlı değildir.

Durumsal: Yalnızca belirli tür uyarımlar, durumlar ya da partnerlerle ortaya çıkar.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Vajinal girişten sonra 30 saniye-1 dakika içinde boşalma olur.

Orta derece: Vajinal girişten sonra 15-30 saniye içinde boşalma olur.

Ağır: Cinsel etkinlikten önce, cinsel etkinliğin başında ya da vajinal girişten sonra 15 saniye içinde boşalma olur (38).

ICD- 10'da EB Tanı Ölçütleri:

A. Cinsel işlev bozukluğu için genel ölçütler karşılanmalı (Bu bozukluk, belirgin bir sıkıntıya ya da kişiler arası ilişkilerde zorluklara neden olur.)

B. Boşalma, sevişmeden zevk almaya yetecek kadar geciktirilemez, bu durum aşağıdakilerden biri şeklinde görülebilir.

- 1) Cinsel birleşme başlamadan önce ya da başlar başlamaz boşalma gerçekleşir.
- 2) Birleşmeye olanak verecek yeterlilikte ereksiyon oluşmaksızın boşalmanın gerçekleşmesidir.

C. Sorun uzun zamandır cinsel etkinlik olmamasının bir sonucu değildir (54).

2.7. Erken Boşalmanın Epidemiyolojisi

EB'nin bir sendrom olarak kabul edildiği 100 yıldan uzun süren tarihine rağmen, yaygınlık oranının ne olduğu belirsizliğini korumaktadır (56). Özel tanısal ölçütler olmadan oluşturulmuş müphem tanımlar, birbirinden farklı örneklem ve standartlaştırılmamış veri toplama yöntemleri tahmini sıklıkta oldukça farklı sonuçlara yol açmıştır. Ek olarak, gerçekten hızlı boşalma zamanları olan bazı erkekler sosyal damgalanma endişesi nedeniyle bu şikayeti bildirmekte isteksiz olabilirler (10).

Tanımlar ve örneklemeye ilgili zorlukların yanı sıra, bireyler ve kültürler arasında erken boşalma ile ilgili "sıkıntı duymada" da belirgin bir değişkenlik vardır (48). Epidemiyolojik bir ankette erken boşalma ile ilgili tek bir soru sorulduğunda, bazı erkeklerin, tıbbi tedavi arayacak kadar sıkıntılı olmadıkları halde erken boşalma rapor edebilmeleri muhtemeldir ve öznel sıkıntı yokluğunda bu grup erkekler EB için mevcut tanı ölçütlerini karşılamayacaklardır (10).

DSM-5 tanı ölçütlerine göre EB yaygınlığının saptanmasının güçlükleri arasında, bozukluğun eşcinsel olan veya vajinal girişte bulunmayan erkeklerde de

bulunması mümkün olmasına rağmen DSM-5 tanı ölçütlerinde yalnızca “vajinal giriş” ifadesinin yer alması; hastaların girişten orgazma kadar geçen süreyi gerçekte olduğundan daha uzun ya da daha kısa değerlendirebildiklerinden olası zaman çarpıtmaları sayılabilir (24).

Şimdiye kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre EB, genç erkeklerde (<30 yaş) en yaygın cinsel işlev bozukluğudur (57); yaygınlığı, erkek popülasyonun %9'u ile %31'i arasında değişir (58). Erken boşalma, cinsel işlev bozuklukları nedeni ile tedavi gören erkeklerin %35-40'ının esas belirtisidir (24). Yüksek öğrenim düzeyi olan erkeklerde, daha az eğitilmiş olanlara göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Yakınmanın partnerin tatmin olmasına yönelik endişelerle ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte sıklıktaki bu artışın gerçek nedeni belirlenememiştir (24).

Şerefoglu, Türkiye'de bir üroloji kliniğinde, Türk toplumunda EB alt tiplerinin varlığını araştıran ve verileri güçlendiren ilk çalışmacı olmuştur (59, 60). Çin'de yapılan toplum çalışmasında, Şerefoglu'nun verileri ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (61). Bu çalışmalarda yüksek oranda erkek; Türkiye'de %20,0 ve Çin'de %25,8, daha önce yazında yer alan yaygınlık çalışmaları ile tutarlı olarak erken boşalma ile ilgili bir endişe bildirmişlerdir.

Waldinger'in tanımını kullanarak yapılan bu çalışmalarda her iki ülkedeki genel erkek nüfusunda yaşam boyu EB yaygınlığı sırasıyla %2,3 ve %3 iken, edinsel EB yaygınlığı sırasıyla %3,9 ve %4,8 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda doğal değişken EB ve erken benzeri boşalma bozukluğu yaygınlıkları Türkiye'de sırasıyla %8,5 ve %5,1; Çin'de %11 ve %7'dir.

2.8. Erken Boşalmanın Etiyolojisi

Tarihsel olarak, EB etiyojisini açıklama girişimleri, çeşitli biyolojik ve psikolojik teorileri kapsamıştır. Önerilen bu etiyojilerin çoğu kanıta dayalı değildir, spekülatif ve EB'nin etiyojisi belirsizliğini korur (45).

EB'nin ortaya çıkışını tamamen biyolojik bir açıklama ile savunanlar ve tamamen psikolojik bir durum olduğu konusunda ısrar edenler, ayrıca EB'nin kısmen biyolojik kısmen de psikolojik orjinli bir belirtiler kümesi, spektrum olabileceğini düşünenler vardır (62).

2.8.1 Psikolojik Yaklaşım

Psikolojik ve kişilerarası faktörler EB'ye neden olabilir veya kliniği şiddetlendirebilir. Bu faktörler psikogelişimsel (örneğin cinsel istismar, çocukluk döneminde içselleştirilen cinsiyete yönelik tutumlar gibi), bireysel psikolojik faktörler (örneğin beden imgesi, depresyon, performans kaygısı, aleksitimi) ve/veya ilişki sorunları (örneğin, partnerle azalan yakınlık, partner çatışması) olabilir (63, 64).

Nedensellik konusunda sınırlı araştırma yapılmıştır ve çoğu çalışma kesitsel niteliktedir. Psikolojik faktörlerin EB'ye yol açması ve bunun tersi de olasıdır. Pek çok erkek için, ilişki ile EB ya da diğer alevlendirici faktörler karşılıklı nedensellikte birbirlerine bağlıdır. Örneğin, performans kaygısı EB'ye yol açabilir ve bu da orijinal performans kaygısını daha da şiddetlendirebilir (10).

Helen Singer Kaplan “Erken Boşalmanın Üstesinden Gelmek” adlı kitabında EB'nin psikolojik nedenlerinde; EB'nin bugüne kadar doktorlar ve psikologlar tarafından hastanın çocukluk yıllarında oluşan derin bir cinsel nevroz belirtisi olarak değerlendirilmiş olmasını eleştirmiş, psikolojik nedenler arasında cinsellik karşıtı çocukluk mesajları, sorunlu aile ortamı, partnere bağlı ilişki sorunları gibi faktörleri sıralamıştır (65).

2.8.2. Bilişsel Davranışçı Yaklaşım

Bilişsel davranışçı yaklaşıma göre EB'nin gelişiminden ve bu durumun sürmesinden boşalmayı kontrol edememe anksiyetesi ve yetersizlik bilişleri sorumludur. Erkek, yüksek bir uyarım seviyesine geldiği anda anksiyete yaşamakta ve bu da erken boşalmayı tetiklemektedir (66).

Masters ve Johnson'ın teorisi klasik koşullanmaya dayanmıştır: Masturbasyon ya da cinsel ilişki sırasında yakalanma korkusu, anksiyete, suçluluk düşünceleri nedeni ile acele edildiğinde bunu hızlı bir boşalma yanıtı takip edebilir. Bu ilk deneyimden sonra erkek EB'ye koşullanır (67).

Semans, temelde erkeğin, boşalma anından önce ortaya çıkan fiziksel ve duyumsal belirtilere odaklanarak bunları tanımasını hedefleyen, davranışçı bir teknik olan “dur-başla” tekniğini geliştirmiştir (68).

2.8.3. Psikanalitik Yaklaşım

1900'lerin başında bir Alman psikanalist olan Karl Abraham hızlı boşalmanın, erkeğin kadına yönelik bilinçdışı hostile duygularının ve bir çocuk olarak işleme kontrolünü kaybetmekteki pasif hazzın (pasif üretral erotizm) erişkinlikte boşalmanın kontrolünden vazgeçmekle alınan pasif hazza dönüşümünün birleşiminden kaynaklandığını belirtmiştir. Böylece kadının vajinasına boşalma, onu “kirletme” veya “aşağılama” ile eşitlenir; erkek cinsel hazzı alır, bilinçdışı bir şekilde onu kirletir ve bunu yaparken de kadını cinsel hazdan mahrum eder (69).

İkinci bir psikanalitik açıklama, erkeğin bebeklik döneminde çözölemeyen aşırı narsisizmine ve bu durumun penisine abartılı bir önem vermesi ile yer değiştirmesine odaklanır (70).

1943'te Bernard Schaprio'nun ortaya attığı hızlı boşalmanın psikosomatik bir hastalık olduğu fikrinde ise; hızlı boşalma, erkeğin psikolojik çatışmasını ifade eden, baş, sırt, mide ağrıları için psikosomatik açıklamalarda olduğu gibi bedensel bir belirti olarak ortaya çıkmaktadır (6).

2.8.4. Nörobiyolojik Yaklaşım

Hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan araştırmalardan elde edilen dolaylı kanıtlar, merkezi 5-HT iletiminin EB'de önemli bir rol oynadığına işaret eder (8). Waldinger, insanlarda yaşam boyu EB'nin, 5-HT_{2C} reseptörlerinin hiposensitivitesi ve/veya 5-HT_{1A} reseptörlerinin hipersensitivitesi ile açıklanabileceğini varsaymıştır (42).

Farklı 5-HT reseptör alt tipleri, boşalma üzerinde ters etkilere sahip olabilirler. Tanımlanmış olan pek çok 5-HT reseptör alt tipinden sadece 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} ve 5-HT₇ alt tiplerinin boşalma mekanizmasında yer aldığı gösterilmiştir (71).

5-HT'nin etki mekanizmasını açıklamak için farklı 5-HT reseptör alt tipleri için seçici ligandlar kullanılmıştır. Örneğin bir 5-HT_{1A} reseptörü seçici agonistinin, sıçanlarda sistemik uygulamadan sonra boşalma üzerinde kolaylaştırıcı bir etkiye sahip olduğu (72), 5-HT_{1B} reseptör agonistlerinin, erkek farelere sistemik olarak verildiğinde boşalmayı bozduğu, ayrıca 5-HT_{1B} reseptör blokajının, 5-HT metabolit öncüsü 5-hidroksitriptofanın boşalma üzerindeki inhibe edici etkisini tersine çevirdiği

gösterilmiştir (73). 5-HT₂ reseptörleri üzerine bir hayvan çalışmasında ise bir 5-HT_{2A/2C} reseptörü agonistinin kısa süreli sistemik uygulaması, boşalma inhibisyonuna neden olmuş, bu etki bir 5-HT_{2C} reseptörü seçici antagonisti ile tersine çevrilmiştir (74).

İnsanlarda, SSGİ'lerin, güçlü bir boşalma geciktirme etkisi olduğu gösterilmiştir (46, 75) ve bu ilaçlar EB için ilk sıra tedaviler olarak kabul edilmektedir (10). SSGİ'lerin cinsel fonksiyon üzerindeki etkileri dozla ilişkili görünmektedir ve bu etkiler 5-HT ve dopamin (DA) geri alım mekanizmaları, prolaktin salınımının indüklenmesi, antikolinergik etkiler, nitrik oksit sentaz inhibisyonu ve zamanla birikme eğilimi özellikleri açısından değişiklik gösterebilmektedir (76).

Dopamin ve oksitosin de boşalmada önemli rol oynuyor gibi görünmektedir; boşalma ile bu nörotransmitterlerin biyolojik ilişkisi henüz yeterince çalışılmamıştır ancak hayvan çalışmalarında, her ikisinin de boşalma üzerinde uyarıcı bir etkisi olduğu görülmektedir (77, 78).

EB'nin nedenini açıklamak için glans penisin aşırı duyarlılığı, pudendal sinirin güçlü kortikal temsili, ereksiyon güçlüğü ve diğer cinsel işlev bozuklukları ile komorbiditeler, prostatit, ilaçlar, kronik pelvik ağrı sendromu, tiroid hastalıkları gibi sayısız biyolojik faktör önerilmiştir ancak büyük ölçekli çalışmalarda bu olası etiyolojik faktörlerin hiçbiri ile ilişki doğrulanamamıştır (10).

2.8.5. Genetik Yaklaşım

Son normatif verilerde gösterilen VİBZ dağılımı, bu sürenin muhtemelen genetik olarak belirlenmiş ve aşırı hızlı ile ortalamadan yavaş boşalmaya kadar değişen, toplumlar ve kültürler arasında farklılık gösterebilen biyolojik bir değişken olduğu fikrine uygundur. Bu yaklaşımda, boşalmanın, cinsel uyarılmanın genetik olarak belirlenmiş bir boşalma “eşiği” veya “ayar noktası” elde ettiği zaman gerçekleştiği düşünülmektedir (45).

EB etiyolojisinin genetik komponenti, ilk olarak 1943 yılında Schapiro tarafından çalışılmış, Schapiro 1130 vakalılık incelemesinde, EB hastalarının erkek aile üyelerinde EB riskinin yüksek olduğunu düşündüğü belirtmiştir (6). Waldinger ve arkadaşları bu bulguyu, 1 dakika ve altında VİBZ olan 14 erkeğin aile üyelerini

inceleyerek doğrulamış, bu çalışmada EB'li erkeklerin birinci derece akrabalarının %88'inde de 1 dakikadan daha kısa bir VİBZ saptanmıştır (79).

İlk toplum bazlı, niceliksel kalıtım çalışmasını 2007'de yapan Jern ve arkadaşları, EB'deki varyansın %28'inin genetik faktörlerle açıklanabileceğini göstermişlerdir (80).

Tek Nükleotid Polimorfizmleri (*Single nucleotide polymorphisms, SNPs*)

DNA molekülü üzerinde bulunan ve herhangi bir ürünün sentezi için gerekli bilgiyi içeren spesifik nükleotid bölgesine gen adı verilir. İnsan DNA'sı yaklaşık 3×10^9 baz çiftinden oluşan, 30.000'den fazla gen bulunduran, heliks şeklinde yapıdır. İki insan arasındaki DNA'nın yaklaşık %99,9'u benzerdir ve insanlar arasındaki farklılıklar DNA zincirindeki küçük değişikliklerden kaynaklanmaktadır (81).

Bir genin belli bir lokusta yer alan alternatif kopyalarından her birine allel denir. İntronlarda ve genler arasında sınırlandırılmış DNA dizilerinde değişim gösteren bazı alleller vardır. Kodlanan dizi farklılıkları, protein çeşitliliğine ve farklı fenotiplerin ortaya çıkmasına sebep olurlar (82). Normal bir toplumda bir karakter için iki veya daha fazla fenotip bulunuyorsa ve fenotiplerden her biri toplumda %1'den daha fazla sıklıkta ise bu duruma genetik polimorfizm, bulunma sıklığı %1'den daha azsa genetik mutasyon adı verilir (83).

Polimorfizmler, herhangi bir hastalık ya da bozuklukla doğrudan ilişkili değildir ve sıklıkla protein kodlamayan DNA dizilerinde yer alırlar. Birçok polimorfizm klinik özellik ortaya çıkarmaz. Her 500 baz çiftinde bir görülen, tek nükleotid polimorfizmi ve kısa DNA dizgilerinin tekrar sayısındaki değişiklikler (variable number tandem repeats; VNTR) olmak üzere iki tip polimorfizm bulunmaktadır (84).

SNP'ler DNA üzerindeki bulundukları nokta ve oluş şekline göre, proteinin yapı ve fonksiyonu üzerinde değişikliklere neden olabilmektedir: Kodlanan bölgede oluşan sessiz (silent) bir SNP, amino asit farklılığı oluşturmuyorsa, sentezlenen proteinin yapı ve fonksiyonunda herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. DNA üzerinde meydana gelen bir SNP, tesadüfen DUR kodonunu oluşturuyorsa, SNP'nin bulunduğu noktadan itibaren protein sentezi duracak ve yarım kalan protein fonksiyonlarını tam olarak yerine getiremeyecektir. SNP, bir genin sentezi ile ilgili

düzenlemeleri içeren promotor bölgede meydana geliyor ise; transkripsiyonla oluşan mRNA düzeyi ve stabilitesi ile gen ekspresyon düzeyi değişmesine neden olacaktır. Her SNP'nin kendine ait bir referans SNP numarası (rs) bulunmaktadır. Rs numarası "rs" ile başlayıp her SNP'ye özgü rakam dizisi ile sonlanmaktadır. SNP'ler paternal ve maternal kromozomlardaki karşılığını göstermek üzere çift nükleotit kısaltması ile gösterilirler. Örneğin guanin (G) ve sitozin (C) için oluşturulan ikili üç kombinasyon GG, GC ve CC şeklindedir (85).

Erken Boşalma Etiyolojisinde Tek Nükleotid Polimorfizmleri

EB etiyolojisinde araştırmalar yoluyla ortaya konan genetik bileşen göz önüne alındığında ve SSGİ'lerin, EB tedavisinde başarı ile kullanımı arttıkça, özgül serotonerjik polimorfizmlerin insanlarda EB üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (13).

En kapsamlı çalışılan serotonerjik polimorfizm, serotonin taşıyıcı protein geni promotor bölge (5-HTTLPR) polimorfizmleridir (8). 5-HTTLPR, 17. kromozomda yer alan SCL6A4 geninin promotor bölgesi üzerinde bulunur (86). 5-HTTLPR polimorfizmi fonksiyonel bir tekrar polimorfizmidir ve birkaç varyasyona sahipken, genellikle "uzun" (long-L) ve "kısa" (short-S) allel içeren bir bialelik lokus olarak kabul edilir (87). Kısa allel, uzun allelden 44 baz çifti kadar eksiktir (88). L allelinin transkripsiyonel aktivitesi S allelinden iki kat daha yüksektir (89). 5-HTTLPR'nin S alleli, promotor bölgede transkripsiyonel etkinliği azaltır, bu durum da L alleleline göre, serotonin taşıyıcı protein (5-HTT) geni ekspresyonu ve dolayısıyla hücreye serotonin geri alımının azalmasına neden olur (90). S alleli, serotonin taşıyıcı proteininin ekspresyonunda neredeyse %50 azalma, duygudurum bozukluklarına yatkınlık, SSGİ'lere yetersiz yanıt ve artmış yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir (91). Teorik olarak, 5-HTT için bir veya daha fazla S alleleline sahip olan erkekler daha az fonksiyon gösteren bir taşıyıcı proteine sahiptir ve bu durum da daha yüksek serotonerjik nörotransmisyonu yol açabilir. Sonuç olarak, SS genotipli erkeklerin LL genotipli erkeklerden daha uzun VİBZ'leri olduğu varsayılmaktadır (12).

5-HTTLPR polimorfizmleri ve yaşam boyu EB arasındaki ilişki Çin, Hollanda, Türkiye, İtalya, Mısır gibi birçok toplumda araştırılmıştır (12-18, 20, 92). Janssen ve arkadaşları, yaşam boyu EB ve sağlıklı kontroller arasında genotip dağılımı

bakımından anlamlı fark bulmadıklarını ancak yaşam boyu EB grubu içinde LL genotipine sahip bireylerin SL ve SS genotipine sahip bireylere göre anlamlı olarak daha kısa VİBZ'leri olduğunu göstermişlerdir (12). Türk toplumunda araştırma yapan Özbek ise; SS genotipinin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta olduğu sonucuna ulaşmıştır (13). Aynı sene içinde yayımlanan İran'da yapılan çalışma da S alleli ve SS genotipinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek sıklıkta olduğu sonucunu vermiştir (14). Analizlerde anlamlı farklılık bulan son çalışma ise Çin toplumunda yapılmış, SS genotipi yaşam boyu EB grubunda daha sık olarak saptanmıştır (15). Ancak bu üç çalışma Hardy Weinberg Eşitliği'nden (HWE) sapma gösterdikleri için eleştirilmiştir (8, 93).

Diğer serotonin reseptör gen polimorfizmlerinin EB etiyolojisindeki yerine yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Luo ve arkadaşları, 2010 yılında 106 yaşam boyu EB tanısı olan hasta ve 84 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmalarında, Çin toplumunda 5-HT_{2C} reseptör geni polimorfizmleri ile EB arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (1). 5-HT_{2C} reseptörünü kodlayan gen, X kromozomu üzerinde yer aldığından erkeklerde bu gen için heterozigotluk durumu yoktur (94). Bu çalışmada katılımcıların kan örnekleri 2 SNP açısından; C-759T (rs3813929) ve G-697C (rs518147) analiz edilmiş, -759T/-697C genotipinin yaşam boyu EB tanısı olan grupta anlamlı olarak daha sık olduğunu saptanmıştır (1).

2012'de yayımlanan Jern ve arkadaşlarının çalışmasında ise 5-HT_{1A}, 1B ve 2C reseptör genlerinde tek nükleotid polimorfizminin öz bildirime dayalı VİBZ üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışılan polimorfizmler: 5-HT_{1A} reseptör geninde rs6295, 5-HT_{1B} reseptör geninde rs11568817, rs130058, rs13212041, 5-HT_{2C} reseptör geninde rs6318 ve rs3813929 olmak üzere toplam 6 SNP'dir. 1399 erkeğin dahil edildiği bu çalışmada, kişiler VİBZ'ye göre 1 dakika ve altı, 1-5 dakika, 5-10 dakika, 10 dakika üzeri boşalma süresi ve boşalmanın olmaması şeklinde 5 gruba ayrılmışlar ve 33 kişi (%2.4) 1 dakikadan kısa VİBZ tariflemiştir. Boşalma süresi ile polimorfizmlerin ilişkisi analiz edildiğinde ise anlamlı sonuçlar 5-HT_{1B} reseptör geni ilişkili iki polimorfizmde saptanmıştır: rs11568817 ve rs130058. rs11568817 tek gen polimorfizminde GG homozigot alleleline sahip bireylerin, en az 1 T alleli taşıyıcılarına göre anlamlı olarak daha kısa VİBZ'ye sahip olduğu bildirilmiştir. Rs130058 tek gen polimorfizmi açısından, TA, AA'ya göre TT homozigot alleleline sahip olmanın

boşalma süresini anlamlı derece kısalttığı sonuçlarına ulaşılmıştır. TT homozigot alleli ile boşalma süresi arasındaki bu ilişkinin Bonferroni düzeltmesi sonrası varlığını sürdürmediği de eklenmiştir (21).

5-HT_{2C} reseptör proteinini kodlayan gende tanımlanmış bir diğer polimorfizm; 23.aminoasidin sisteinden (Cys) serin (Ser) aminoasidine değişimidir (95). Janssen ve arkadaşları, 64 yaşam boyu EB hastasını 5-HT_{2C} reseptörü Cys23Ser polimorfizmi (rs6318) açısından analiz etmiş, genotiplerin VİBZ ile korelasyonunu belirlemişlerdir. Sonuçlar değerlendirildiğinde; insanda doğal olarak sık bulunan (wildtype) Cys/Cys genotipine sahip bireylerde, mutant Ser/Ser genotipine sahip bireylere göre anlamlı derecede daha düşük ortalama VİBZ olduğu saptanmıştır (96).

Aynı grup, 2014'te yayımlanan çalışmalarında yaşam boyu EB hastalarında 5-HT_{1A} reseptör C(-1019)G polimorfizminin (rs6295) VİBZ'ye etkisini incelemiştir. 54 kişinin dahil edildiği, prospektif doğada, 1 ay süresince VİBZ'nin kronometre ile ölçüldüğü, kontrol grubunun olmadığı bu çalışmada allel sıklıkları analiz edilmiş; GG ve CG genotipleri ile kıyaslandığında CC genotipine sahip bireylerin sırasıyla %250 ve %190 daha kısa boşalma süreleri olduğu görülmüştür (22).

EB etiyojisinde serotonin reseptör geninde SNP'lerin rolünü araştıran, mevcut yazındaki en yakın tarihli son iki çalışma 2018'de yayımlanmış olup Mısırlı araştırmacılara aittir (23, 97). Bunların ilki olan, yaşam boyu EB hastalarında 5-HT_{2C} reseptör geni Cys23Ser polimorfizmi sıklık çalışmasına 245 hasta ve 105 sağlıklı kontrol olmak üzere 350 katılımcı dahil edilmiş, iki grup arasında bu SNP sıklığı açısından fark saptanmazken, hasta grubu içinde Cys/Cys genotipine sahip bireylerde, VİBZ'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu verisi elde edilmiştir (97). Aynı çalışmacılar yaşam boyu EB ile 5-HT_{1A} reseptör geni C(-1019)G polimorfizmi ilişkisini araştırdıkları makalelerinde; hasta grubunda en sık görülen genotip CG iken kontrol grubunda GG olduğunu, hasta grubunda C ve G allel sıklıklarının eşitken kontrol grubunda G allelinin sık bulunduğunu; bu sonuçların istatistiki olarak anlamlı farklılık teşkil ettiğini belirtmişlerdir (23).

Ayrıca dopamin taşıyıcı protein (SCL6A3) (98), oksitosin ve vazopressin reseptör proteinleri (99), androjen ilişkili gen polimorfizmleri (100), dopamin reseptörleri ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) gen polimorfizmleri (101), erken

boşalmanın genetik etiyolojisinde olası rolleri nedeni ile araştırılarak yazına girmiş diğer gen polimorfizmlerindendir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na yapılan başvuru sonucunda “Erken Boşalma Etiyolojisinde Gen Polimorfizmleri” isimli tez çalışmasının 21.06.2018 tarih ve 45425468-25 sayılı karar neticesinde yapılmasının uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından 2018-2223 proje koduyla desteklenmiştir.

3.1. Çalışmanın Örnekleme

Çalışmaya hasta grubu olarak, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri ve üroloji polikliniklerine erken boşalma şikayeti ile başvuran, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ise üreme sağlığı ve üroloji polikliniklerine infertilite nedeni ile başvuran ve erkek nedeni infertilite tanısı konmamış çiftlerde, cinsel işlev bozukluğu saptanmamış erkekler ile psikiyatri polikliniği cinsel işlev bozukluğu birimine başvurmuş çiftlerde, herhangi bir cinsel işlev bozukluğu tanısı konmamış erkeklerden kontrol grubu için belirlenen dahil edilme ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılmak isteyen gönüllülerden oluşturulmuştur. Katılımcıların yaşam boyu EB açısından değerlendirilmeleri, DSM-5 tanı ölçütlerine göre yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

- 18-65 yaş arasında erkek cinsiyette olma,
- Okuma yazma bilme,
- (Hasta grubu için) İlk cinsel aktiviteden itibaren, tüm partnerlerle, cinsel aktivitelerin en az %75'inde erken boşalma (VİBZ 1 dakika ve altında) şikayeti olması, bu şikayetin durumsal olmaması,
- En az son 6 aydır düzenli cinsel partnerinin olması,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

Çalışmadan dışlama ölçütleri:

- Major depresyon, bipolar bozukluk ya da başka bir tıbbi durum nedeni ile antidepresan ya da antipsikotik ilaç kullanımı olması,
- Klinik mental retardasyon varlığı,
- Geçirilmiş kafa travması veya herhangi bir nörolojik bozukluğu olması,

- Diyabet, kardiyovasküler hastalık tanısı olması,
- Erken boşalma haricinde ürolojik hastalığı olması.

Katılımcıların seçimi, 22.06.2018-04.08.2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Örneklemenin genişliğini belirlemek için yapılan biyoistatistik çalışmasında, güç analizi; PASS – II paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tek yönlü varyans analizi kullanılarak 0,85 güç ile tip 1 hata 0,05 kabul edilerek hesaplanmıştır. Güç analizinde kullanılan özet değerler “Association between polymorphisms in the serotonin 2C receptor gene and premature ejaculation in Han Chinese subjects” isimli çalışmadan alınmıştır. Güç analizi sonucunda grup başına 100’er kişi üzere toplamda 200 kişi alınması uygun görülmüştür.

3.2. Yöntem

Tüm aday katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilmiş, çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerle psikiyatrik görüşme ilkelerine uygun koşullar sağlanarak görüşmeler tamamlanmıştır. Çalışmaya katılanların değerlendirilmesi, araştırmacı kıdemli psikiyatri asistanı tarafından yüz yüze görüşme ile yapılmıştır. Katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu uygulanmış; yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumu, medeni durum ve boşalma süreleri sorgulanmıştır. VİBZ’yi değerlendirmek için katılımcılara “Cinsel aktivitelerin çoğunda (%75-100’ünde) vajinaya girişten ne kadar sonra boşalma oluyor?” soru cümlesi kullanılmıştır. Ardından DNA eldesi için katılımcılardan 10 cc kadar venöz kan örneği, EDTA (etilendiamintetraasetik asit) içeren tüplere alınmıştır.

DNA Eldesi ve Analizi

Tüplerdeki 5-10 mikrolitre (µl) kan üzerine (Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification, ABD) kit prosedürüne uygun olarak DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA izolasyonu kit protokolüne göre: 20 µl proteinaz K 1.5 mililitrelik (ml) eppendorf tüpünün dip kısmına konulmuş ve tüpe 200 µl örnek (periferik kan) ve 200 µl extraction buffer konularak 15 saniye vortekslenmiştir. Örnekler 10 dakika 56°C’de su banyosunda bekletilmiştir. Kapaktaki damlaları uzaklaştırmak için kısa santrifüj edilmiştir. Karışıma 200 µl Binding buffer eklenmiş, 15 saniye

vortekslenmiştir. Kapaktaki damlaları uzaklaştırmak için kısa santrifüj edilmiştir. Karışım QIAamp Mini spin kolona tüpün kenarlarına bulaştırılmadan aktarılmıştır. 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Tüpün altındaki sıvı dökülmüştür. Spin kolona 500 µl Wash buffer I eklenmiştir. 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Tüpün altındaki sıvı dökülmüştür. Spin kolona 500 µl Wash buffer II eklenmiştir. 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Tüpün altındaki sıvı dökülmüştür. 14000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilmiştir. Spin kolon, temiz bir eppendorff tüpüne alınmıştır, filtratı içeren toplama tüpü atılmıştır. Spin kolon, temiz bir 1.5 ml’lik eppendorff tüpüne alınmıştır, filtratı içeren toplama tüpü atılmıştır. Spin kolona 200 µl Elution buffer eklenip oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilmiştir ve 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen DNA’lar -20°C’de muhafaza edilmiştir.

PCR Amplifikasyon Karışımı 10 µl Master Mix TaqProb 2x (Abmgood, Kanada), 1µl probe (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, ABD), 5 µl d H₂O ve 4 µl DNA örneği konularak toplam hacim 20 µl tamamlandı. PCR karışımı, Amplifikasyon Programı Otomatik ısı döngü cihazı (Step One Plus, Applied biosystems, Thermo Fisher Scientific, ABD) belirtilen programa ayarlanarak PCR uygulanmıştır. 95°C’de 10 dakika 1 döngü, 95°C’de 3 saniye, 60°C’de 30 saniye, 40 döngü ve son olarak 25°C’de 30 saniye tutularak program sonunda PCR ürünleri amplifiye edilmiştir. PCR’da DNA amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklık çok yavaş bir şekilde yükseltilerek her bir örnek için erime eğrisi oluşturulmuştur. Sıcaklık yükseltilmesi sırasında normal dizi ile polimorfizm içeren dizinin ayırımı gerçekleştirilerek, rs3813929, rs518147, rs6295, rs11568817 tek nükleotid polimorfizmleri belirlenmiştir.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise frekans ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Hastalık risk oranı olarak odds ratio (OR) değeri kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmanın gücü 0,80 olarak elde edilmiştir. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Hasta grubunun yaş ortalaması 37,31 ($\pm 6,05$) iken kontrol grubunun 36,17 ($\pm 6,21$) idi. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,190$, $t=1,31$, $F=0,904$).

Eğitim durumları değerlendirildiğinde; hastaların 23'ü (%23) ilkokul, 19'u (%19) ortaokul, 31'i (%31) lise ve 27'si (%27) üniversite mezunuydu. Kontrol grubunda ise dağılım 7 (%7) ilkokul, 12 (%12) ortaokul, 38 (%38) lise ve 43 (%43) üniversite mezunu şeklindeydi. Katılımcıların eğitim durumları kategorik olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,002$, $\chi^2=14,49$).

Şimdiki partner ile evli ya da birlikte yaşıyor olma durumuna hastaların 89'u (%89) evet, 11'i (%11) hayır; kontrollerin 80'i (%80) evet, 20'si (%20) hayır yanıtını verdi. Medeni durum ve partnerle birliktelik bakımından iki grup kıyaslandığında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,79$, $\chi^2=3,09$).

87'si (%87) çalışan 13'ü (%13) çalışmayan hasta grubuna karşılık; kontrol grubunun 97'si (%97) çalışıyor, 3'ü (%3) çalışmıyordu. Mesleki durumları bakımından yapılan karşılaştırmada iki grup arası anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,016$, $\chi^2=6,79$). Sosyodemografik özellikler tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	Hasta sayı (n) / %	Kontrol sayı (n) / %	p	χ^2
Eğitim				
ilkokul	23 (%23)	7 (%7)	0,002*	14,49
ortaokul	19 (%19)	12 (%12)		
lise	31 (%31)	38 (%38)		
üniversite	27 (%27)	43 (%43)		
İş durumu				
çalışıyor	87 (%87)	97 (%97)	0,016*	6,79
çalışmıyor	13 (%13)	3 (%3)		
Evli/ birlikte yaşıyor				
evet	89	80	0,79	3,09
hayır	11	20		

* $p<0,05$.

4.2. Katılımcıların Boşalma Süresi

Kontrol grubundaki tüm katılımcıların boşalma süresi vajinal birleşmeden sonra 60 saniyenin üzerindeydi. EB'si olan 100 hastanın 2'si (%2) temastan önce, 8'i (%8) temastan sonra 15 saniye içinde, 17'si (%17) 15-30 saniye içinde, 73'ü (%73) 30-60 saniye içinde boşalma bildirdiler.

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genotiplendirme Sonuçları

rs518147 Polimorfizmi

rs518147 polimorfizmini araştırmak amacıyla hasta grubundan 13, kontrol grubundan 6 katılımcıda yeterli DNA elde edilemedi. rs518147 polimorfizmi hasta grubundan 87, kontrol grubundan 94 olmak üzere toplam 181 katılımcıda analiz edildi.

5-HT_{2C} reseptör geni rs518147 polimorfizmi açısından allel dağılımları tablo 4.2.'de gösterilmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda; G alleli taşıyan bireylere göre C alleli taşıyan bireylerde yaşam boyu EB olma olasılığının 2,15 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Odds ratio (OR)= 2,152 %95 CI= 1.149, 4,029, p= 0,017).

5HT_{2C} reseptör geni X kromozomu üzerinde yer aldığından erkekler bu gen için yalnızca bir allel taşırlar. Bu nedenle bu SNP için HWE hesaplaması yapılmamıştır.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında rs518147 polimorfizmi allel dağılımları

rs518147 allelleri	Hasta sayı (n)/ (%)	Kontrol sayı (n)/ (%)	OR	%95 CI	p
C alleli	64 (%74)	53 (%56)	2,15	1,149-4,029	0,017*
G alleli	23 (%26)	41 (%44)			

C: sitozin, G: guanin, OR: odds ratio, CI: confidence interval (güven aralığı), *p<0,05.

rs6295 Polimorfizmi

rs6295 polimorfizmini araştırmak amacıyla hasta grubundan 7, kontrol grubundan 5 katılımcıda yeterli DNA elde edilemedi. rs6295 polimorfizmi hasta

grubundan 93, kontrol grubundan 95 olmak üzere toplam 188 katılımcıda analiz edildi. Hasta ve kontrol grubunda en sık genotip GC (%43 ve %40) idi.

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Katılımcıların 5-HT_{1A} reseptör geni rs6295 polimorfizmi genotip dağılımları tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında rs6295 polimorfizmi genotip dağılımları

rs6295 genotipleri	Hasta sayı (n) / (%)	Kontrol sayı (n) / (%)	OR	%95 CI	p
GG	24 (%26)	26 (%27)	0.876	0.430-1.784	0.717
GC	40 (%43)	38 (%40)			
GG	24 (%26)	26 (%27)	0.986	0.465-2.091	0.972
CC	29 (%31)	31 (%33)			
GC	40 (%43)	38 (%40)	1.125	0.573-2.206	0.731
CC	29 (%31)	31 (%33)			

C: sitozin, G: guanin, OR: odds ratio, CI: confidence interval (güven aralığı).

Hasta ve kontrol gruplarında rs6295 polimorfizmi için allel sıklıkları da değerlendirildi. C ve G allelleri hasta grubunda sırasıyla %52,7 ve %47,3; kontrol grubunda %52,6 ve %47,4 sıklıkta olduğu görülmüş, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,991$).

rs6295 polimorfizmi bakımından katılımcıların genotiplendirme sonuçları HWE içinde dağılım göstermiştir ($\chi^2 = 0,03$, serbestlik derecesi= 2, $p = 0,985$)

rs11568817 Polimorfizmi

rs11568817 polimorfizmini araştırmak amacıyla hasta grubundan 8, kontrol grubundan 6 katılımcıda yeterli DNA elde edilemedi. rs11568817 polimorfizmi hasta grubundan 92, kontrol grubundan 94 olmak üzere toplam 186 katılımcıda analiz edildi. Her iki grupta da en sık genotip hasta grubunda %42, kontrol grubunda %46'lık sıklıkta olan GT genotipiydi. TT genotipine sahip bireylerde GG genotipine sahip

bireylere göre yaşam boyu EB'ye sahip olma olasılığında 2.55 kat artış olduğu görüldü (OR=2.557, %95CI= 1.160-5.636, p=0.019). 5-HT1B reseptör geni rs11568817 polimorfizmi açısından genotip dağılımları tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında rs11568817 polimorfizmi genotip dağılımları

rs11568817 genotipleri	Hasta sayı (n) / (%)	Kontrol sayı (n) / (%)	OR	%95 CI	p
GT	39 (%42)	43 (%46)	1,40	0,691-2,858	0,346
GG	20 (%22)	31 (%33)			
TT	33 (%36)	20 (%21)	2,557	1,160-5,636	0,019*
GG	20 (%22)	31 (%33)			
TT	33 (%36)	20 (%21)	1,819	0,899-3,680	0,095
GT	39 (%42)	43 (%46)			

T: timin, G: guanin, OR: odds ratio, CI: confidence interval (güven aralığı), *p<0,05

rs11568817 polimorfizmi bakımından katılımcıların genotiplendirme sonuçları HWE içinde dağılım göstermiştir ($\chi^2 = 0,01$, serbestlik derecesi = 2, p = 0,995).

Hasta ve kontrol gruplarında rs11568817 polimorfizmi için allel sıklıkları da analiz edildi. T alleleline sahip olan bireylerde G alleleline sahip bireylere göre yaşam boyu EB olma olasılığının 1.68 kat fazla olduğu tespit edildi (OR=1,68, %95CI= 1,116-2,533, p= 0,013). 5-HT1B reseptör geni rs11568817 polimorfizmi açısından allel dağılımları tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında rs11568817 polimorfizmi allel dağılımları

rs11568817 allelleri	Hasta sayı (n) / (%)	Kontrol sayı (n) / (%)	OR	%95 CI	p
T alleli	105 (%57)	83 (%44)	1,68	1,116-2,533	0,013*
G alleli	79 (%43)	105 (%56)			

T: timin, G: guanin, OR: odds ratio, CI: confidence interval (güven aralığı), *p<0,05

rs3813929 Polimorfizmi

rs3813929 polimorfizmini araştırmak amacıyla hasta grubundan 9, kontrol grubundan 7 katılımcıda yeterli DNA elde edilemedi. rs3813929 polimorfizmi hasta grubundan 91, kontrol grubundan 93 olmak üzere toplam 186 katılımcıda analiz edildi. Hasta grubunda %78, kontrol grubunda %77 olmak üzere yüksek oranda T alleli taşıyan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,092$). 5-HT_{2C} reseptör geni rs3813929 polimorfizmi açısından allel dağılımları tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

5HT_{2C} reseptör geni X kromozomu üzerinde yer aldığından erkekler bu gen için yalnızca bir allel taşırlar. Bu nedenle bu SNP için HWE hesaplaması yapılmamıştır.

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarında rs3813929 polimorfizmi genotip dağılımları

rs3813929 genotipleri	Hasta sayı (n) / (%)	Kontrol sayı (n) / (%)	OR	%95 CI	p
T alleli	71 (%78)	72 (%77)	0.135	0.517-2.073	0.092
C alleli	20 (%22)	21 (%23)			

T: timin, C: sitozin, OR: odds ratio, CI: confidence interval (güven aralığı).

Yaşam boyu EB ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan iki SNP, lojistik regresyon analizine bağımsız değişken olarak eklendiğinde rs518147 (C/G referans) polimorfizmi için C alleli taşıyan bireylerde G alleli taşıyan bireylere göre yaşam boyu EB olma olasılığının 1,99 kat fazla olduğu saptandı. (OR=1,990, %95 CI OR: 1,049-3,776, $p= 0,035$). rs11568817 (TT/GG referans) polimorfizmi için TT genotipinde olan bireylerde GG genotipine göre hastalık olasılığının 2,603 kat fazla olduğu saptandı (OR=2,603, %95 CI OR: 1,139-5,946, $p= 0,023$). Lojistik regresyon analizi tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Lojistik regresyon analizi sonucu

	β	S.E.	Wald	sd	p	OR	%95 OR	
							Alt	Üst
rs518147 (C/G referans)	0,688	0,327	4,437	1	0,035*	1,990	1,049	3,776
rs11568817			5,393	2	0,067			
rs11568817 (GT/GG referans)	0,333	0,378	0,779	1	0,378	1,396	0,666	2,926
rs11568817 (TT/GG referans)	0,957	0,422	5,150	1	0,023*	2,603	1,139	5,946
Sabit Değer	-1,641	0,609	7,276	1	0,007	0,194		

β : katsayı, S.E.: standart hata, sd: serbestlik derecesi *p<0,05, OR: odds ratio.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda yaşam boyu EB'nin etiyolojisinde serotonerjik reseptör protein genlerinde meydana gelen SNP'lerin rolü araştırılmıştır. Bu amaçla katılımcıların DNA'larında 5-HT_{2C} reseptör geni rs3813929, rs518147, 5-HT_{1A} reseptör geni rs6295, 5-HT_{1B} reseptör geni rs11568817 tek nükleotid polimorfizmleri analiz edilmiştir. Çalışmamızın sonucunda rs3813929 ve rs11568817 polimorfizmleri ile yaşam boyu EB arasında ilişki saptanmıştır.

Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında genotip ve allel dağılımları bakımından anlamlı farklılık saptadığımız polimorfizmlerden biri olan rs11568817 polimorfizmi 5-HT_{1B} reseptör geni üzerinde yer almaktadır. Yaşam boyu EB olma olasılığının bu SNP'nin TT genotipine sahip bireylerde GG genotipine sahip bireylere göre 2,56 kat arttığı (OR= 2,557, %95CI= 1,160-5,636, p= 0,019) sonucuna ulaşılmıştır. Allel sıklıkları analiz edildiğinde ise T alleleline sahip olan bireylerin G alleleline sahip bireylere göre 1,68 kat daha fazla EB riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (OR=1,68, %95CI= 1,116-2,533, p= 0,019). Bu SNP'nin 5-HT_{1B} reseptör geninin promotor bölgesinde meydana geldiği ve genin ekspresyonunu etkilediği; G alleli taşımanın T alleli ile kıyaslandığında gen ekspresyonunda 2.3 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir (102). Boşalma fizyolojisinde 5-HT_{1B} reseptörünün rolünün tam olarak anlaşılması, adenilat siklazı inhibe eden bir G protein bağlı reseptör olan bu 5-HT reseptör alt tipinin, hem presinaptik bir otoreseptör hem de postsinaptik bir heteroreseptör olabilmesi nedeniyle güçtür (103). Bugüne kadar sıçanlar ve farelerde yapılan araştırmalarda seçici 5-HT_{1B} reseptör agonistlerinin sistemik veya lokal enjeksiyonunun boşalmayı geciktirdiği, bu etkinin 5-HT_{1B} reseptör antagonistleri tarafından tersine çevrilebildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (104-106). 5-HT_{1B} reseptörlerinin boşalmayı hangi mekanizma üzerinden engellediği henüz gösterilememiştir ancak 5-HT_{1B} otoreseptörlerinin rolü olası gibi görünmemektedir, çünkü bu reseptörler boşalma eşliğini düşürmesi beklenen serotonin salınımının azalmasına neden olmaktadır. 5-HT_{1B} heteroreseptör aktivasyonu muhtemelen boşalmayı kolaylaştıran nörotransmitterlerin salınımını engellemektedir (9). Bu bilgiler ışığında T alleleline sahip olmak, 5-HT_{1B} reseptör geni ekspresyonunda, dolayısıyla reseptör aktivitesinde azalmaya yol açacağından teorik olarak VİBZ'de kısalma sonucunu doğurabilir. rs11568817 TT genotipine ya da T alleleline sahip bireylerde

bulduğumuz artmış EB riski, bu hipotezi desteklemektedir. rs11568817 polimorfizmi ile EB arasındaki ilişki yazında daha önce Finlandiya’da toplum tabanlı bir çalışmada incelenmiş, bu çalışmanın sonucunda GG genotipine sahip olmanın daha kısa VİBZ ile ilişkili olduğu saptanmıştır (21). Çalışmada 1,399 katılımcıdan 33’ü (%2,4) 1 dakikanın altında VİBZ bildirmiştir. Bu kişilerin VİBZ’lerinin ilk cinsel aktiviteden beri 1 dakikanın altında olup olmadığı yönünde bilgi verilmemiştir.

5-HT_{2C} reseptör protein geninde tanımlanan rs518147, rs3813929 SNP’lerinin her ikisi de genin promotor bölgesinde, majör transkripsiyon başlangıç noktasına yakın bulunur (107). Transkripsiyon başlangıç noktasına yakınlıkları, bu SNP’leri gen ekspresyonunu düzenleme açısından iyi adaylar haline getirir. Promotor aktivitesi ile ilgili olarak, rs3813929 polimorfizminin T allelinin transkripsiyon oranlarını artırdığı yönünde çalışmalar varken (108, 109), bununla aksi yönde bulgular (110) ve T ya da C alleleline sahip olmanın gen ekspresyonunu değiştirmedığı sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur (111). rs518147 polimorfizminin C allelinin gen transkripsiyonu artırdığı düşünülmektedir (108, 110). 5-HT₂ reseptörünün seçici olmayan agonistinin sistemik enjeksiyonu, sıçanlarda boşalma gecikmesini artırmış ve bu etkinin 5-HT₂ reseptör antagonisti ile tersine çevrildiği gösterilmiştir (74, 112). 5-HT_{2C} agonisti meta-klorofenilpiperazinin (m-CPP) sistemik uygulaması, sıçanlar ve rhesus maymunlarında boşalma sağlayabilenlerin oranını doz bağımlı olarak azaltmıştır (113). Çalışmamızda 5-HT_{2C} rs3813929 polimorfizmi ile yaşam boyu EB arasında ilişki bulunmazken; rs518147 polimorfizmi varyantlarından C alleli taşıyan bireylerde G alleli taşıyan bireylere göre EB riskinin 2,15 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR= 2,152 %95 CI= 1,149, 4,029, p= 0,016). Bu bulgu hipotetik olarak EB’de olduğu düşünülen 5-HT_{2C} reseptör hipofonksiyonunu (7) desteklememekte, ancak yazında daha önce EB ile rs518147 polimorfizmi ilişkisini Çin toplumunda çalışmış olan Luo ve arkadaşlarının sonuçları ile örtüşmektedir (1). Henüz 5-HT_{2C} reseptörü aktivasyonunun boşalma eşiğini hangi mekanizma ile yükselttiği kesinlik kazanmamıştır. Boşalma fizyolojisinde yer alan birçok spinal ve supraspinal alanda 5-HT_{2C} reseptörlerinin varlığı, kapsamlı olarak araştırılması gereken çok sayıda seçenek olduğunu göstermektedir.

EB’nin patofizyolojisinde rolü olan diğer bir serotonin reseptörü 5-HT_{1A}’dır; bu reseptörün hiperfonksiyonu EB gelişimi bakımından suçlanmaktadır (7). 5-HT_{1A}

reseptör geninin en çok araştırılan polimorfizmi, 1019. pozisyonunda bir sitozin bazının bir guanin bazı ile değiştiğini gösteren C(-1019)G polimorfizmidir (114). rs6295 olarak numaralandırılan bu SNP'nin G allel varyantı daha yüksek 5-HT_{1A} reseptör aktivitesi ve otoreseptörler üzerinden azalmış 5-HT salınımı ile ilişkilidir. Çalışmamızda rs6295 polimorfizmi genotip ve allel dağılımları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). GG genotipi ile VİBZ ilişkisini araştıran Janssen ve arkadaşları; hipotezlerinin aksine CC genotipine sahip bireylerin anlamlı olarak daha kısa VİBZ'leri olduğunu bulmuştur (22). Diğer bir çalışmada ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (21).

Çalışmamızın sonuçları kısıtlılıklar çerçevesinde yorumlanmalıdır. Çalışmamızda tanısal değerlendirme yüz yüze görüşme ile yapılmıştır. Toplumumuzda tabu olarak görülebilen cinsellik alanında, katılımcılardan henüz güvenilir hasta hekim ilişkisi gelişmesine fırsat olmadan bilgiler elde etmenin klinik pratikte güçlükleri vardır. Ancak yaşam boyu EB tanısı için Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmış herhangi bir ölçek bulunmamaktadır. Uluslararası yazında EB için geliştirilmiş Premature Ejaculation Profile, Index of Premature Ejaculation, Premature Ejaculation Diagnostic Tool gibi ölçekler mevcuttur; ancak bu ölçeklerin EB alt tipleri bakımından yetersiz oldukları, EB üzerine çalışırken ölçeklerin, yüz yüze yapılan hasta-hekim değerlendirmesinin yerini almaması gerektiği vurgulanmaktadır (115).

Çalışmamızda kontrol grubunun eğitim düzeyi hasta grubuna göre yüksektir. EB'de eğitim düzeyi yükseldikçe partnerin tatmin olmasına yönelik endişelerin arttığı, bu nedenle doktora başvurunun artabileceği görüşü mevcuttur (24). Yaşam boyu EB'de genetik etiolojinin araştırıldığı çalışmamızda, bu hastalıkta çevresel faktörlerin rolünün düşük olduğu dolayısıyla sonuçların eğitim ve çalışma durumundan etkilenmediği görüşündeyiz.

Bir diğer kısıtlılık olarak çalışmamızda VİBZ, katılımcıların öz bildirimine dayalı olarak belirlenmiştir. Cinsel birleşmede vajinaya giriş ile boşalma arası süreyi tanımlayan VİBZ; öz bildirime dayalı olarak ya da kronometre ile olmak üzere iki yöntemle ölçülebilir (116). Klinik pratikte katılımcıların kronometre kullanması güç olduğundan ve çalışmamız tek seferlik görüşme ile kesitsel değerlendirme niteliği taşıdığından VİBZ verileri öz bildirime dayalı olarak elde edilmiştir. Araştırmalarda

kronometre kullanmanın şart olduğunu belirten yazarlar olmakla birlikte (117), özbildirim ve kronometre ile ölçülen VİBZ değerlerinin birbirlerinin yerine kullanılabilecek düzeyde korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (118).

Çalışmaya başlarken planlanan sayıdaki katılımcıdan DNA elde edilememiş olması bir diğer kısıtlılık olarak ele alınabilir. Yaşam boyu EB'nin etiyolojisinin genetik bileşeninde birçok SNP'nin olası rolü yazında araştırılmaktadır, çalışmamızda 4 SNP'nin incelenmiş olması, küçük örneklem boyutu diğer kısıtlılıklar olarak ele alınabilir.

Bilgimiz kadarıyla araştırmamız Türkiye'de bu alanda yapılmış ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır. Daha önce çeşitli ülkelerde yapılmış ve yaşam boyu EB ile ilişkisi saptanmış 4 polimorfizm üzerine yürütülmüş olan çalışmamız sonucunda rs3813929 ve rs11568817 polimorfizmlerinin yaşam boyu EB ile ilişkisi doğrulanmıştır. Geniş örneklem gruplarında çalışmanın hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde tekrarlanması EB'nin genetik etiyolojisinin saptanmasında faydalı olacaktır.

Yaşam boyu EB tanısı alıp mevcut tedavilerden fayda görmeyen hastaların olması, etiyolojide aydınlatılamamış noktalar olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda olduğu gibi bu alana yönelik araştırmalardan elde edilen veriler, gelecekte yeni tarama, tanı koyma araçları ya da farmakolojik tedavi yöntemleri geliştirilmesine ışık tutabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) 5-HT1B reseptör protein geni üzerinde yer alan rs11568817 polimorfizmi ile yaşam boyu EB arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p= 0,019$).
- 2) rs11568817 polimorfizmi TT genotipine sahip bireylerde GG genotipine sahip bireylere göre yaşam boyu EB olma olasılığı 2,56 kat artmıştır.
- 3) rs11568817 polimorfizmi T alleleline sahip olan bireylerde G alleleline sahip bireylere göre yaşam boyu EB olma olasılığı 1,68 kat artmıştır.
- 4) 5-HT2C reseptör protein genişekil rs518147 polimorfizmi ile yaşam boyu EB arasında anlamlı ilişki vardır ($p= 0,017$).
- 5) rs518147 polimorfizmi C alleli taşıyan bireylerde G alleli taşıyan bireylere göre EB olma olasılığı 2,15 kat artmıştır.
- 6) Çalışmamızda 5-HT1A reseptör protein geni rs6295 polimorfizmi ve 5-HT2C reseptör protein geni rs3813929 polimorfizmi ile yaşam boyu EB arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Luo S, Lu Y, Wang F, Xie Z, Huang X, Dong Q, Zhang S. Association between polymorphisms in the serotonin 2C receptor gene and premature ejaculation in Han Chinese subjects. *Urologia internationalis*. 2010;85(2):204-208.
2. Goldstein I. Premature to early ejaculation: a sampling of manuscripts regarding the most common male sexual dysfunction published in the *IJIR: The Journal of Sexual Medicine*. Nature Publishing Group; 2003.
3. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
4. 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;5(7):1590-1606.
5. Jern P, Santtila P, Johansson A, Varjonen M, Witting K, von der Pahlen B, Sandnabba NK. Evidence for a genetic etiology to ejaculatory dysfunction. *Int J Impot Res*. 2009;21(1):62-67.
6. Schapiro B. Premature ejaculation: a review of 1130 cases. *Journal of Urology*. 1943;50(3):374-379.
7. Waldinger MD, Rietschel M, Nothen MM, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet*. 1998;8(1):37-40.
8. Jern P, Ventus D. Serotonergic polymorphisms in the control of ejaculation. *Molecular cellular endocrinology*. 2018;467:60-65.
9. de Jong TR, Veening JG, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Serotonin and the neurobiology of the ejaculatory threshold. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(7):893-907.
10. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, Becher E, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ. An update of the International

Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *The journal of sexual medicine*. 2014;11(6):1392-1422.

11. Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. *Sexual Dysfunction*. 29: Karger Publishers; 2008. p. 50-69.

12. Janssen PK, Bakker SC, Réthelyi J, Zwinderman AH, Touw DJ, Olivier B, Waldinger MD. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(1):276-284.

13. Ozbek E, Tasci AI, Tugcu V, Ilbey YO, Simsek A, Ozcan L, Polat EC, Koksall V. Possible association of the 5-HTTLPR serotonin transporter promoter gene polymorphism with premature ejaculation in a Turkish population. *Asian J Androl*. 2009;11(3):351-355.

14. Safarinejad MR. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and their relation to premature ejaculation in individuals from Iran. *The Journal of urology*. 2009;181(6):2656-2661.

15. Luo SW, Wang F, Xie ZY, Huang XK, Lu YP. [Study on the correlation of the 5-HTTLPR polymorphism with premature ejaculation in Han Chinese population]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011;43(4):514-518.

16. Zuccarello D, Ghezzi M, Pengo M, Forzan M, Frigo AC, Ferlin A, Foresta C. No difference in 5-HTTLPR and Stin2 polymorphisms frequency between premature ejaculation patients and controls. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(6):1659-1668.

17. Jern P, Eriksson E, Westberg L. A reassessment of the possible effects of the serotonin transporter gene linked polymorphism 5-HTTLPR on premature ejaculation. *Arch Sex Behav*. 2013;42(1):45-49.

18. Salem A, Kamel I, Rashed L, Din SG. Effects of paroxetine on intravaginal ejaculatory latency time in Egyptian patients with lifelong premature ejaculation as a function of serotonin transporter polymorphism. *International journal of impotence research*. 2017;29(1):7.

19. Peng D-W, Gao J-J, Huang Y-Y, Tang D-D, Gao P, Li C, Liu W-Q, Dou X-M, Mao J, Zhang Y. Association between polymorphisms in the human serotonin transporter gene and lifelong premature ejaculation in the Han population. *Asian journal of andrology*. 2018;20(1):103.
20. Huang Y, Zhang X, Gao J, Tang D, Gao P, Li C, Liu W, Liang C. Biallelic and triallelic 5-hydroxytyramine transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) polymorphisms and their relationship with lifelong premature ejaculation: a case-control study in a chinese population. *Medical science monitor: international medical journal of experimental clinical research*. 2016;22:2066.
21. Jern P, Westberg L, Johansson A, Gunst A, Eriksson E, Sandnabba K, Santtila P. A study of possible associations between single nucleotide polymorphisms in the serotonin receptor 1A, 1B, and 2C genes and self-reported ejaculation latency time. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(3):866-872.
22. Janssen PK, van Schaik R, Zwinderman AH, Olivier B, Waldinger MD, Behavior. The 5-HT1A receptor C (1019) G polymorphism influences the intravaginal ejaculation latency time in Dutch Caucasian men with lifelong premature ejaculation. *Pharmacology Biochemistry*. 2014;121:184-188.
23. Roaiah MF, Elkhayat YI, Rashed LA, GamalEl Din SF, El Guindi AM, Soliman IF, El Salam MAA. 5HT-1A receptor polymorphism effects ejaculatory function in Egyptian patients with lifelong premature ejaculation. *Rev Int Androl*. 2018.
24. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock psikiyatri davranış bilimleri: Güneş Tıp Kitabevi; 2016.
25. Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği. CETAD Bilgilendirme dosyası-5. Kadın cinselliği. 2007.
26. Miracle TS, Miracle AW, Baumeister RF. Human sexuality: Meeting your basic needs: Prentice Hall; 2003.
27. İncesu C. Cinsel İşlevin Fizyolojisi: Cinsel işlev bozuklukları Monograf serisi-1. *Türk Psikiyatri Dizi* 1998:3-11.
28. Masters WH, Johnson VE. İnsanda Cinsel Davranış: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı; 1994.

29. Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği. CETAD Bilgilendirme Dosyası-1. Cinsel Yaşam ve Sorunları. 2006.
30. Güleç G, Eşsizoglu A. Erkekler; sık rastlanan cinsel sorunlar ve işlev bozuklukları Psikiyatride Güncel. 2014;4(4):347-360.
31. Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. Annu Rev Sex Res. 2005;16(1):190-216.
32. Peeters M, Giuliano F. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(3):438-453.
33. Hall JE, Guyton AC. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z, editors: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
34. İncesu C. Cinsel İşlevler ve Cinsel İşlev Bozuklukları. Klinik Psikiyatri. 2004;ek 3:3-13.
35. Kaplan HS. Hypoactive sexual desire. J Sex Marital Ther. 1977;3(1):3-9.
36. Kaplan HS. Disorders of sexual desire and other new concepts and techniques in sex therapy: Simon & Schuster; 1979.
37. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines: Geneva: World Health Organization; 1992.
38. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Publishing 2013.
39. Gross SW. A Practical Treatise On İmpotence, Sterility And Allied Disorders Of The Male Sexual Organs: Philadelphia: H.C. Lea's Son; 1887.
40. Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. BJU Int. 2004;93(2):201-207.
41. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. J Sex Marital Ther. 1989;15(2):130-134.
42. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol. 2002;168(6):2359-2367.

43. Waldinger MD. History of Premature Ejaculation. In: Jannini EA, McMahon CG, Waldinger MD, editors. *Premature Ejaculation From Etiology to Diagnosis and Treatment* 2013. p. 5-25.
44. Serefoglu EC, Saitz TR. New insights on premature ejaculation: a review of definition, classification, prevalence and treatment. *Asian J Androl.* 2012;14(6):822-829.
45. McMahon CG. Clinical trial methodology in premature ejaculation observational, interventional, and treatment preference studies—Part I—Defining and selecting the study population. *The journal of sexual medicine.* 2008;5(8):1805-1816.
46. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AHJAjop. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. 1994;151(9):1377-1379.
47. Melnik T, Althof S, Atallah AN, Puga ME, Glina S, Riera R. Psychosocial interventions for premature ejaculation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(8):CD008195.
48. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell MJTjasm. Ejaculation disorders: A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. 2005;2(4):492-497.
49. 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. *The journal of sexual medicine.* 2006;3(4):693-705.
50. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I--validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med.* 2006;3(4):682-692.
51. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: A contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *The journal of sexual medicine.* 2008;5(5):1079-1087.

52. Waldinger MD. Evaluation of Premature Ejaculation In: Ishak WW, editor. *The Textbook of Clinical Sexual Medicine* Springer; 2017. p. 271-283.
53. American Psychiatric Association. Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-III: The Association; 1980.
54. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*. 1993.
55. Spitzer RL, Gibbon ME, Skodol AE, Williams JB, First MB. *DSM-IV-TR casebook: A learning companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders*, text rev: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2002.
56. Saitz TR, Serefoglu EC. The epidemiology of premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016;5(4):409-415.
57. Papaharitou S, Athanasiadis L, Nakopoulou E, Kirana P, Portseli A, Iraklidou M, Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Erectile dysfunction and premature ejaculation are the most frequently self-reported sexual concerns: profiles of 9,536 men calling a helpline. *European urology*. 2006;49(3):557-563.
58. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, Martin-Morales A. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2004;1(1):35-39.
59. Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF, Balbay MD. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. *J Sex Med*. 2010;7(2 Pt 1):810-815.
60. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kendirci M, Semerci B, Kadioglu A. The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(4):1177-1185.
61. Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, Shi K, Tang D, Hao Z, Zhou J. Prevalence and Factors Associated with the Complaint of Premature Ejaculation and the Four Premature Ejaculation Syndromes: A Large Observational Study in China. *The journal of sexual medicine*. 2013;10(7):1874-1881.

62. Althof SE. Psychological approaches to the treatment of rapid ejaculation. *Journal of Men's Health and Gender*. 2006;3(2):180-186.
63. McCabe M, Althof SE, Assalian P, Chevret-Measson M, Leiblum SR, Simonelli C, Wylie K. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 2):327-336.
64. McCabe MP, McCabe MP. The development and maintenance of sexual dysfunction: An explanation based on cognitive theory. *Sexual marital therapy*. 1991;6(3):245-260.
65. Kaplan HS. Erken Boşalmanın Üstesinden Gelmek Kısa C, editor. Ankara: CK Yayınevi 2014.
66. Kısa C. Erken Boşalma ve Tedavisi. Ankara: CK yayınevi; 2014.
67. Leiblum R. Cinsel Terapi İlkeleri ve Uygulamaları. C. K, editor: CK yayınevi; 2013.
68. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J*. 1956;49(4):353-358.
69. Abraham K. Selected papers on psychoanalysis: Routledge; 2018.
70. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D, Waldinger M, Xin ZC. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*. 2004;1(1):58-65.
71. Jannini EA, Ciocca G, Limoncin E, Mollaioli D, Di Sante S, Gianfrilli D, Lombardo F, Lenzi A. Premature ejaculation: old story, new insights. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1061-1073.
72. Hillegaart V, Ahlenius S, Larsson K. Region-selective inhibition of male rat sexual behavior and motor performance by localized forebrain 5-HT injections: a comparison with effects produced by 8-OH-DPAT. *Behav Brain Res*. 1991;42(2):169-180.
73. Giuliano F, Clement P. Pharmacology for the treatment of premature ejaculation. *Pharmacol Rev*. 2012;64(3):621-644.
74. Foreman MM, Hall JL, Love RL. The role of the 5-HT₂ receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life Sci*. 1989;45(14):1263-1270.

75. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol*. 2009;55(4):957-967.
76. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):67-85.
77. Clément P, Bernabé J, Compagnie S, Alexandre L, McCallum S, Giuliano F. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK 557296: a multi-level site of action. *British journal of pharmacology*. 2013;169(7):1477-1485.
78. Clément P, Pozzato C, Heidbreder C, Alexandre L, Giuliano F, Melotto S. Delay of ejaculation induced by SB-277011, a selective dopamine D3 receptor antagonist, in the rat. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(4):980-988.
79. Waldinger M, Rietschel M, Nöthen M, Hengeveld M, Olivier BJPG. Familial occurrence of primary premature ejaculation. 1998;8(1):37.
80. Jern P, Santtila P, Witting K, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, von der Pahlen B, Varjonen M, Vikstrom N, Algars M, Sandnabba K. Premature and delayed ejaculation: genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med*. 2007;4(6):1739-1749.
81. Tobias ES, Connor M, Ferguson-Smith M. *Essential Medical Genetics* 2011.
82. Strachan T, Read A. *Human Molecular Genetics*. 4th Edition ed2010
83. Strachan T, Read AP. *Human molecular genetics two*: Wiley-Liss; 1999.
84. Bozkaya ÖG. Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2009;18(2):47-53.
85. Williams SJ, Hayward NK. The impact of the Human Genome Project on medical genetics. *Trends Mol Med*. 2001;7(5):229-231.
86. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African-and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Human genetics*. 1997;101(2):243-246.

87. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular psychiatry*. 2000;5(1):32.
88. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66(6):2621-2624.
89. Lesch KP. Gene–environment interaction and the genetics of depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2004;29(3):174.
90. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-1531.
91. Hariri AR, Brown SM. Serotonin. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(1):12-12.
92. Jern P, Piha J, Santtila P. Validation of three early ejaculation diagnostic tools: a composite measure is accurate and more adequate for diagnosis by updated diagnostic criteria. *PloS one*. 2013;8(10):e77676.
93. Zhu L, Mi Y, You X, Wu S, Shao H, Dai F, Peng T, Qin F, Feng N. A meta-analysis of the effects of the 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked promoter region polymorphism on susceptibility to lifelong premature ejaculation. *PLoS One*. 2013;8(1):e54994.
94. Milatovich A, Hsieh CL, Bonaminio G, Tecott L, Julius D, Francke U. Serotonin receptor 1c gene assigned to X chromosome in human (band q24) and mouse (bands D-F4). *Hum Mol Genet*. 1992;1(9):681-684.
95. Lappalainen J, Zhang L, Dean M, Oz M, Ozaki N, Yu DH, Virkkunen M, Weight F, Linnoila M, Goldman D. Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT_{2C} receptor gene (HTR2C). *Genomics*. 1995;27(2):274-279.
96. Janssen PK, Schaik R, Olivier B, Waldinger MD. The 5-HT_{2C} receptor gene Cys23Ser polymorphism influences the intravaginal ejaculation latency time in Dutch

Caucasian men with lifelong premature ejaculation. *Asian J Androl.* 2014;16(4):607-610.

97. Roaiah MF, Elkhayat YI, Rashed LA, GamalEl Din SF, El Guindi AM, Abd El Salam MA. Study of the prevalence of 5 HT-2C receptor gene polymorphisms in Egyptian patients with lifelong premature ejaculation. *Andrologia.* 2018;50(2):e12855.

98. Safarinejad MR. Relationship between premature ejaculation and genetic polymorphisms of the dopamine transporter gene (SLC6A3). *BJU international.* 2011;108(2):292-296.

99. Jern P, Westberg L, Johansson A, Jonsson L, Corander J, Sandnabba NK, Santtila P. Are single nucleotide polymorphisms in the oxytocin and vasopressin 1A/1B receptor genes likely candidates for variation in ejaculatory function? *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E1173-1180.

100. Jern P, Westberg L, Ankarberg-Lindgren C, Johansson A, Gunst A, Sandnabba NK, Santtila PJSm. Associations between salivary testosterone levels, androgen-related genetic polymorphisms, and self-estimated ejaculation latency time. 2014;2(3):107-114.

101. Jern P, Johansson A, Strohmaier J, Treutlein J, Piha J, Rietschel M. Preliminary Evidence for an Association Between Variants of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene and Premature Ejaculation. *The journal of sexual medicine.* 2017;14(12):1558-1565.

102. Duan J, Sanders AR, Molen JE, Martinolich L, Mowry BJ, Levinson DF, Crowe RR, Silverman JM, Gejman PV. Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression. *Mol Psychiatry.* 2003;8(11):901-910.

103. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999;38(8):1083-1152.

104. Hillegaart V, Ahlenius S. Facilitation and inhibition of male rat ejaculatory behaviour by the respective 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists 8-OH-DPAT and anpirtoline, as evidenced by use of the corresponding new and selective receptor

antagonists NAD-299 and NAS-181. *British journal of pharmacology*. 1998;125(8):1733-1743.

105. Fernández-Guasti A, Escalante A, Ágamo A. Inhibitory action of various 5-HT_{1B} receptor agonists on rat masculine sexual behavior. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 1989;34(4):811-816.

106. Rodríguez-Manzo G, López-Rubalcava C, Hen R, Fernández-Guasti A. Participation of 5-HT_{1B} receptors in the inhibitory actions of serotonin on masculine sexual behaviour of mice: pharmacological analysis in 5-HT_{1B} receptor knockout mice. *British journal of pharmacology*. 2002;136(8):1127-1134.

107. Xie E, Zhu L, Zhao L, Chang L-S. The human serotonin 5-HT_{2C} receptor: Complete cDNA, genomic structure, and alternatively spliced variant. *Genomics*. 1996;35(3):551-561.

108. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*. 2000;43(3):373-376.

109. Buckland PR, Hoogendoorn B, Guy CA, Smith SK, Coleman SL, O'Donovan MC. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT_{2C} receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):613-615.

110. Hill MJ, Reynolds GP. Functional consequences of two HTR_{2C} polymorphisms associated with antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics*. 2011;12(5):727-734.

111. McCarthy S, Mottagui-Tabar S, Mizuno Y, Sennblad B, Hoffstedt J, Arner P, Wahlestedt C, Andersson B. Complex HTR_{2C} linkage disequilibrium and promoter associations with body mass index and serum leptin. *Hum Genet*. 2005;117(6):545-557.

112. Klint T, Dahlgren IL, Larsson K. The selective 5-HT₂ receptor antagonist amperozide attenuates 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane-induced inhibition of male rat sexual behavior. *Eur J Pharmacol*. 1992;212(2-3):241-246.

113. Mendelson SD, Gorzalka BB. Sex differences in the effects of 1-(m-trifluoromethylphenyl) piperazine and 1-(m-chlorophenyl) piperazine on copulatory behavior in the rat. *Neuropharmacology*. 1990;29(8):783-786.
114. Wu S, Comings DE. A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT1A receptor gene. *Psychiatr Genet*. 1999;9(2):105-106.
115. IsHak WW. *The Textbook of Clinical Sexual Medicine*: Springer International Publishing; 2017.
116. Rowland DL, Cooper SE, Schneider M. Defining premature ejaculation for experimental and clinical investigations. *Arch Sex Behav*. 2001;30(3):235-253.
117. Waldinger MD. Pathophysiology of lifelong premature ejaculation. *Premature Ejaculation*: Springer; 2013. p. 71-80.
118. Rosen RC, McMahon CG, Niederberger C, Broderick GA, Jamieson C, Gagnon DD. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *The Journal of urology*. 2007;177(3):1059-1064.

