

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**PREMATÜR EJEKÜLASYONDA HORMONAL
FAKTÖRLERİN ETKİSİ**

DR. ÇAĞATAY DOĞAN

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. K. EMRE AKKUŞ

İSTANBUL-2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerlerini örnek edindiğim, yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum ve ayrıca deneyimlerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli ana bilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Nur Ahmet Erözenci, Prof. Dr. Armağan Öner'e ve tüm hocalarıma, sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmanın gerçekleştirilmesi ve uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerini benimle paylaşan, mesleki ve sosyal alanda ilgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli danışman hocam Prof. Dr. Emre Akkuş'a,

Hem bu çalışmanın istatistiki analizinde hem de uzmanlık eğitimim süresince yer aldığım bilimsel çalışmalarda yardımlarıyla her zaman katkıda bulunan Prof. Dr. Sarper Erdoğan'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve dostluklarını benimle paylaşan değerli uzmanım Dr. Çetin Demirdağ ve asistan arkadaşlarıma destek ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| ÖNSÖZ..... | ii |
| İÇİNDEKİLER..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. EREKSİYON VE EJAKÜLASYONUN NÖROFİZYOLOJİSİ | 3 |
| 2.1. Periferal İnnervasyon..... | 4 |
| 2.2. Spinal Merkezler..... | 4 |
| 2.3. Beyin..... | 5 |
| 3. PREMATÜR EJAKÜLASYONUN PATOFİZYOLOJİSİ | 6 |
| 3.1. Genetik Faktörler | 6 |
| 3.2. Nörolojik Faktörler | 6 |
| 3.3. Farmakolojik Faktörler | 7 |
| 3.4. Endokrin ve Metabolik Faktörler | 7 |
| 3.5. Ürolojik Faktörler | 8 |
| 3.6. Psikososyal ve İlişkili Faktörler | 8 |
| 4. GEREÇ VE YÖNTEM | 9 |
| 5. BULGULAR | 12 |
| 6. TARTIŞMA | 17 |
| 7. SONUÇ | 21 |
| 8. KAYNAKLAR..... | 22 |

ÖZET

AMAC: Tiroid hormonları ve Prematüre Ejakülasyon(PE) arasında ilişki olduğuna dair araştırmalar bulunmaktadır. PE şikayeti ile başvuran hastalarda başta tiroid hormonları olmak üzere erkek cinselliğini etkileyebilecek diğer hormonların araştırılması planlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: 2011-2013 tarihleri arasında PE şikayeti ile kliniğimize başvuran 53 hasta ve diğer nedenlerle başvuran 69 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. PE grubundaki hastalar şikayetlerinin ortaya çıkma zamanına göre 39 primer ve 14 sekonder PE olmak üzere iki gruba ayrıldı. Erektile disfonksiyonu (ED) bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarda anlamlı ya da hayatı tehdit edecek ek hastalık yoktu. Hasta ve kontrol grubunda sonuçları etkileyecek eşlik eden başka hastalıklar yoktu. Hasta ve kontrol grubundaki tüm erkek ve eşleri PE profili sorgulama formunun Türkçe'ye valide edilmiş şeklini doldurdu. Prolaktin (PRL), total testosteron, serbest testosteron, FSH, LH, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri herhangi bir tedavi verilmeden analiz edildi. İstatistiksel incelemede T, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı.

BULGULAR: Çalışma grubumuzdaki olguların ortalama yaşları, kontrol grubunda $35 \pm 4,9$, PE'de $34 \pm 7,2$, primer PE'de $33,5 \pm 6,6$, sekonder PE'de ise $36,8 \pm 7,8$ olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Hormonların ortalama serum değerleri karşılaştırıldığında PE'de total testosteron seviyesi kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksek ($p < 0,05$), FSH ve LH değerleri ise düşük bulundu ($p < 0,05$). Ortalama total ve serbest testosteron seviyeleri primer PE'de sekonder PE grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). TSH, sT3, sT4, PRL'nin ortalama değerlerini karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Ejakülasyonun kontrolü, cinsel ilişkiden alınan tatmin, ejakülasyona kadar geçen süre ile ilgili hastanın ve eşiyile arasındaki rahatsızlık hissi ile ilgili PE profili formundaki sorulardan alınan cevaplarda PE gruplarında her soruda ve tüm soruların ortalama skorunda (indeks skor) kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$).

SONUÇ: Tiroid hormonları ile PE arasında daha önceki bazı yayınların aksine anlamlı herhangi bir ilinti saptanmamıştır. Hasta grubunda ortalama serum total testosteron değeri kontrol grubuna göre yüksek FSH ve LH değerleri düşük bulunmuştur. Tiroid hormonlarının PE'de etkili olduğundan söz edebilmek için, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

ABSTRACT

OBJECTIVES: There are some studies regarding the relation between thyroid hormones and Premature Ejaculation (PE). The aim of our study was to investigate whether any hormonal shifts occur in PE cases.

MATERIAL AND METHODS: We had evaluated 53 pure PE and 69 control cases. The patients were divided in two groups according to time of occurrence of their symptom as 39 life-long and 14 acquired PE. Combined cases of Erectile Dysfunction and PE were not included in the study. None of the cases had significant and/or life threatening comorbidities. The patients were evaluated with the validated version of PE questionnaire to state their status. Prolactin (PRL), total testosterone, free testosterone, Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), Free Triiodothyronine 3 (FT3), free Thyroxine 4 (FT4), Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) values were investigated in these cases before any given treatment regarding PE. Statistical analysis was performed with Student's t, Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests.

RESULTS: The mean age of the cases was for PE, control, life-long and acquired groups $34 \pm 7,2$, $35 \pm 4,9$, $33,5 \pm 6,6$ and $36,8 \pm 7,8$ respectively ($p > 0,05$). The mean serum total testosterone level was significantly higher in the PE group compared to the control group ($p < 0,05$). The mean serum FSH and LH levels were found significantly lower in the PE group compared to the control group ($p < 0,05$). The mean serum levels of total and free testosterone were significantly higher in patient with life-long PE compared to patient with acquired PE ($p < 0,05$). The levels of sT3, sT4, TSH and PRL of men with PE were not statistically from those of the control group ($p > 0,05$). The mean scores of each PE profil's questions (about control of ejaculation, personal distress and interpersonal difficulty related to ejaculation, satisfaction with sexual intercourse) and index score were significantly lower in the PE group's compared to control group ($p < 0,05$).

CONCLUSIONS: According to our results we did not find any significant correlation between thyroid hormones and PE. Further double blind placebo controlled studies are needed to reveal more significant results.

1. GİRİŞ

Ejakülasyon bozuklukları prematür, gecikmiş, anejakülasyon ve retrograd olarak sınıflandırılır. Prematür ejakülasyon (PE) en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluklarından ve herhangi bir zamanda erkek popülasyonunun %20-30'unu etkiler (1). Türkiye'de yapılan iki ayrı araştırmada prevalans % 25 ve 36,5 bulunmuştur (2,3). Klinik olarak PE; ilk koitus ile başlayan, eşler arası değişikliğin gözlenmediği, hayat boyu süren primer PE ve sonradan edinilmiş, sekonder PE olmak üzere ikiye ayrılır (4,5). Etiyolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır ancak biyolojik (genetik, nörobiyolojik, ürolojik, endokrin) ve psiko-sosyolojik faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Literatürde çeşitli dönemlerde PE tanımı yapılmıştır. İlk kez 1980' de Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yapılan tanım 2000'de DSM IV'te (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) güncellenerek penetrasyondan önce, penetrasyon esnasında veya hemen sonra minimal cinsel uyarı ile ve kişi istemeden önce, ısrarlı ve tekrarlayan şekilde meydana gelen, belirgin rahatsızlık veya kişiler arası ilişki zorluğuna yol açan durum olarak tanımlanmıştır (6). 1993'te Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı tanıma göre ise PE ilişkiden yeterince zevk alacak kadar ejakülasyonu geciktirememesi durumudur. Bu tanıma göre PE ilişkinin öncesinde, hemen sonrasında veya ilişkiyi sağlayacak kadar yeterli ereksiyon olmadan meydana gelir ve süre olarak ilişki başlangıcından sonraki 15 saniye içerisinde olması durumudur (7). Son olarak Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM), yeni bir PE tanımı yapmıştır. Bu tanımına göre prematür ejakülasyon(PE) diyebilmek için; ejakülasyon her zaman veya hemen her zaman vajinal penetrasyondan hemen önce veya vajinal penetrasyondansonraki 1 dk içerisinde olmalıdır, hemen her vajinal penetrasyonda ejakülasyon geciktirilememelidir ve bu durum üzüntü, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel ilişkiden uzaklaşma gibi olumsuz kişisel sonuçlara yol açmalıdır (8).

Daha önce yapılan çalışmalarda cinsel fonksiyon bozuklukları ile hormonal faktörler arasında bağlantı bulunmuştur (9-12). Hipertiroidizmde PE prevalansının arttığı saptanmıştır. Hipertiroidizm tedavi edildikten sonra semptomlarda azalma olduğu gösterilmiştir (9,10). Tiroid hormonları dışında yapılan çalışmalarda ayrıca PRL ve total testosteron ile PE arasında ilinti olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (11,12).

Bu çalışmada amacımız PE şikayeti ile başvuran hastalarda etiyolojik faktör olarak başta tiroid olmak üzere erkek cinselliğini etkileyebilecek hormonların etkisinin araştırılmasıydı. Hasta ve kontrol gruplarında her erkek ve partnerlerine PE profili sorgulama

formunun Türkçe'ye valide edilmiş Şekli uygulandı. Hasta grubu primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

2. EREKSİYON VE EJAKÜLASYONUN NÖROFİZYOLOJİSİ

Erkeklerde cinsel uyarılara karşı gösterilen yanıt olan cinsel aktivite siklusu penil ereksiyon ve ejakülasyonu kapsayan uyarılma, plato, orgazm ve çözülme olarak dört aşamadan oluşmaktadır (13). Ereksiyon plato fazında oluşur ve çözülme fazına kadar devam eder ejakülasyon ise orgazm fazında olur. Ancak ejakülasyon ve orgazm nörofizyolojik olarak farklıdır ve eşdeğer kabul edilmemelidir (14).

Seksüel uyarı ile penil ereksiyon santral psiko-nöro-endokrin ve periferel nöro-vaskülo-doku olaylarını takiben corpora cavernozum ve çok az da corpus spongiosumun sinüzoidal aralıklarının kan akımı ile dolmasıyla oluşur (15,16). Arteriyel dilatasyon ve erektil dokudaki düz kas liflerinin gevşemesi ile kan akımı artar ve subtunikal venlerin kompresyonuna bağlı kanın geri akımı engellenir sinüzoidal boşlukta kan birikir (17). Ereksiyon sırasında çizgili iskiokavernoz kasların da kasılmasıyla penisin rijiditesi (suprasistolik intrakavernozal basınç olarak bilinir) daha da artar (18). Düz kas liflerinin gevşemesi parasempatik/nonadrenerjik/nonkolinerjik sisteme bağlıdır ve en önemli nörotransmitter nitrik oksittir (NO) (19). Ereksiyon sempatik uyarı ile kanın nonpenil alandan erektil dokuya gelmesi olmasına rağmen tonik sempatik sinirsel uyarı ile kavernoza düz kasların kasılması ve relaksasyonu mekanizmadır. Somatomotor sistem iskiokavernoz kasların kasılmasını regüle eder (20). Ereksiyon hem psikojenik (seksüel düşünce ve fantezi) veya refleksojenik (genital stimülasyon ile penisin dorsal veni aracılığı ile) olabilirken sıklıkla sinerji halinde gerçekleşir (21).

Ejakülasyon, birbirini takip eden iki fazdan oluşur. Emisyon fazında spermin çeşitli komponentleri seminal vezikül, prostat ve vaz deferensin ampullasından prostatik üretraya salınır, ekspulsiyon fazında ise perineal çizgili kasların ritmik kasılmaları ile sperm prostatik üretradan üretral meatus yolu ile atılır (14). Perineal kasların majör komponenti bulbospongios kasıdır, yoğun ve ritmik olarak kasılarak pompa rolü oynar. Ekspulsiyon fazında mesane boynu kontrakte olarak spermin mesaneye kaçmasını önler (22). Sempatik ve parasempatik sistem sinerjik olarak çalışır ve başlangıç olarak seminal emisyon fazını aktive ederler ve sırasıyla düz kaslar kasılır ve aksesuar seks glandlarından epitelyal sekresyon olur (14). Sempatik sistem mesane boynu kontraksiyonunu uygun zamanda olmasını sağlar (14). Orgazm hissiyle ilişkili olarak ejakülasyon ekspulsiyon fazı ile konkomitandır (22).

2.1. Periferal İnnervasyon

Pregangliyonik parasempatik nöronlar seks organlarını spinal kordun sakral segmentinden innerve ederler ve sempatik nöronlara katılarak pelvik sinirler aracılığı ile pelvik pleksusu (inferior hipogastrik) oluştururlar (22). Pregangliyonik sempatik lifler seksüel organlara alt torasik ve üst lomber spinal segmentten ulaşırlar. Pelvik pleksus periferde ereksiyon ve ejakülasyona katılan anatomik yapılara yol veren kavşağı temsil eder (14,22). Kavernöz sinir pelvik pleksusun kaudal kısmından kavernöz düz kasları innerve eder. Diğer bir dal pelvik organların ve seminal traktın otonomik innervasyonunu sağlar. Sakral motor nöronlar pudental sinir aracılığı ile çizgili pelvi-perineal kasları (iskiokavernöz ve bulbospongioz) direkt etkiler (14). Penil dorsal sinir ve pudental sinirin sensoryal dalı penisten reseptörlerden aldıkları duyuları spinal kordun sakral segmentine iletirler (14,22). İkinci afferent yol hipogastrik sinir boyunca seyreden ve spinal korda torakolumbal dorsal kökten giriştir. Bütün duyuşal afferentler spinal kordun medial dorsal boynuz ve dorsal gri kolumnasında (DGC) sonlanır.

2.2. Spinal Merkezler

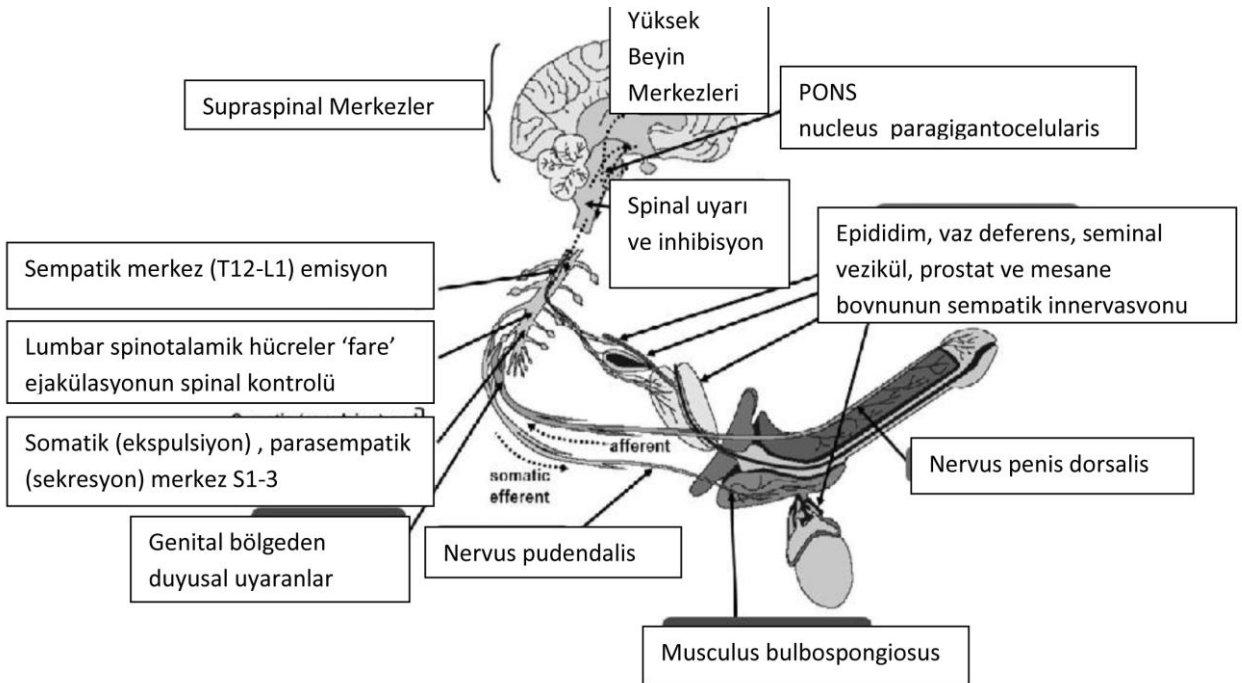
Medulla spinalis seks organları ve fonksiyonel olarak ereksiyon ve ejakülasyon için torakolumbar sempatik, sakral parasempatik ve somatik olmak üzere üç dizi nöron içerir (22). Sempatik preganglionik nöronlar intermediolateral kolumna (IML) ve DGC lokalizasyonundadır (14,22). Parasempatik preganglionik nöronlar sakral segmentteki IML'de sakral parasempatik çekirdekte bulunurlar (23). Somatik motor nöronlar sakral segmentin ventral boynuzunda Onuf çekirdeklerindedir (14,22). Ayrıca farelerde medulla spinaliste lomber spinotalamik nöronların ejakülasyonda jeneratör rol oynadığı gösterilmiştir (24,25). Bu internöronlar medulla spinalisin lomber segmentinde yer alırlar, otonom ve somatik spinal merkezlerin aktivasyonun koordine ederek normal antegrad ejakülasyonun olmasını sağlarlar (14). Bunun dışında bu nöronların orgazm oluşumunda rol oynayabileceği belirtilmiştir (26). Beyinden desenden olarak spinal ereksiyon ve ejakülasyon merkezlerine birçok yol vardır ve beyin negatif veya pozitif olarak spinal mekanizmalara etki eder (27).

2.3. Beyin

Hipotalamustaki medial preoptik alan (MPOA) cinsel uyarıları toplayan ve uygun cinsel yanıtların çıktığı önemli bir bölgedir (28,29). Farelerde MPOA sırayla hipotalamik (paraventriküler nükleus), orta beyin (ventral tegmental bölge) ve beyin sapı çekirdeklerine (rafe ve gigantoselüler) etki eder otonomik ve somatik spinal merkezlere uyarı göndererek periferal olayları yönetir, ereksiyon ve ejakülasyona etki eder (30-33). Beyinden desenden yollar eksitator veya inhibitör olabilir (22). Cinsel uyarılar (periferal veya santral) yeterli seviyeye ulaşırsa, ereksiyon ve ejakülasyon için artan düzeyde eksitasyon olur ve inhibitör uyarılar azalır spinal merkezler aktivite edilerek periferdeki olaylar gerçekleşir .

Farelerde yapılan çalışmalarda tip 1 dopamin reseptör selektif agonisti ereksiyonu, tip 1 ve 2 dopamin reseptör agonisti ejakülasyonu anestezi altında ve seksüel uyarılar olmaksızın ortaya çıkarmıştır (33-36) . Nonselektif dopamin reseptör agonisti (apomorfin) ve serotonin reseptör (5-HT) agonisti m-klorfenilpiperazin (m-CPP) ejakülasyonu dopamin tip 2 ve 5-HT_{2c} üzerinden sağlar (37). Uzun etkili selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) intravajinal ejakülasyon latent zamanını (İELT) PE hastalarında ejakülasyonun serotonin ile inhibisyonunun kontrolü ile uzatırlar (38). Santral etkili opioid tramadol anlamlı olarak intravajinal ejakülasyon latent zamanını artırır (39).

Resim 1: Ejakülasyonun nörofizyolojisi(41)



3. PREMATÜR EJAKÜLASYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

Tarihsel olarak etiyolojide psikolojik ve biyolojik nedenler tartışılmıştır ancak birçok neden henüz kanıta dayalı değildir. Psikolojik ve ona bağlı faktörler arasında kişiler arası problemler, uygun olmayan ilk ve az sıklıktaki cinsel deneyim sayılabilir (40). Anksiyete sempatik tonüsü artırır ve PE' a olumsuz etki eder (41). Biyolojik olarak genetik, penis glansının hipersensivitesi, kısa frenulum, nörobiyolojik predispozanlar sorumlu tutulmaktadır (40). PE multifaktöriyeldir ve birçok psikolojik ve somatik faktörlerin ilişkisi sonucu ortaya çıkar.

3.1. Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalarda ailevi PE prevalansında normal popülasyondan aile üyeleri arasında birlikte ortaya çıkma riski yüksek bulunmuştur (42). Serotonerjik yolların ejakülasyonun kontrolü üzerine etkisi nedeniyle bazı reseptörlerde hiposensivite (5HT_{2c}) ve/veya bazı reseptörlerde hipersensivite (5HT_{1a/1b}) ile serotonin taşıyıcılarının artmış ekspresyonu (serotoninin sinaptik aralıktan hareketi ile inhibitör etkisi azalır) önemlidir (4,43,44). Dopamin transport genindeki (DAT1) 10R/10R genotipinde diğer genotiplerle karşılaştırıldığında daha düşük ejakülasyon eşiği saptanmıştır (45). PE birçok gendeki polimorfizmin kombinasyonundan etkilenir (46).

3.2. Nörolojik Faktörler

Nörolojik hastalıklar ile PE arasındaki ilişki sınırlı sayıda data bulunmaktadır. Daha önce anekdotal olarak multiple skleroz, periferal nöropatiler, spinal kord tümörleri ve pelvik taban değişiklikleri belirtilmiştir (47). Glansın hipersensivitesi ile genital stimulusların artmış olarak iletilmesi ve kortikal olarak uyarının büyütülmesi ile kontrolsüz ejakülasyon ortaya çıkar (48). Topikal anestetiklerin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda ejakülasyon kontrolünün iyileşmesi altta yatan penil hipersensiviteyi destekler (49). Buna rağmen çelişkili datalar bulunmaktadır.

3.3. Farmakolojik Faktörler

Selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) depresyon tedavisinde 1970'lerde kullanılırken ejakülasyonu geciktirdiği tesadüf olarak bulunmuştur (50). SSRI'lar sinaptik boşlukta 5-hidroksitriptamin (5-HT) konsantrasyonunu artırarak 5-HT transportunu bloke edip 5-HT_{2C} reseptörünü aktive ederek gerçekleştirirler. IELT'nin uzaması oral olarak başlanan SSRI'lardan 2-3 gün sonra başlar ve 3-4 hafta sonra plato seviyesine ulaşarak tedavi öncesi sürenin 6-8 katına ulaşır (51,52). Santral etkili sentetik analjezik olan tramadol norepinefrin ve serotoninin sinaptik aralıktan geri alımını inhibe eder (53).

Olası sekonder PE olarak opioid ilaçlarının kullanımının kesilmesi sayılabilir (54). Endojen opioid farelerde spinal etki ile ve santral etkili tramaodolun PE hastalarında plasebo kontrollü çalışmalarda intravaginal ejakülasyon zamanını istatistiki olarak artırdığı gösterilmiştir (55,56). SSRI inhibitörlerin kesilmesi veya dopamin ve norepinefrin reuptake innhibötörü bupropion kullanımı ile sekonder PE belirtilmiştir (57,58).

3.4. Endokrin ve Metabolik Faktörler

Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda hipertiroidizmin ejakülasyonun hem emisyon hem de ekspulsiyon fazına etki ettiğini göstermiştir (59). Hipertiroidik erkeklerde karaciğerden seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesi artmıştır (60,61). Bu durumda serumdaki bazal testosteron biyoaktivitesi azalır (60). Ayrıca östradiol sentezi de artmıştır (60). Klinik olarak jinekomasti, spider anjioma, libido azalması gibi hiperöstrojenizm bulguları görülür (60). SHBG'nin testosterona östradiolden daha fazla bağlanması ve hipertiroidizmde periferik testosteron östradiol dönüşümünün artması bu duruma yol açar (60,61). Hipertiroidizmin serotonerjik sistem üzerine etkisi, sempatik aktivite artışı ve östrojen seviyelerinde artma ile epididimal kontraktilite artışı olası PE nedenleri arasında belirtilmiştir (9).

Leptin adipositlerden salınan ve hipotalamusa sinyal ile yemek yeme, kilo ve seksüel davranışları düzenleyen bir hormondur (62). Lepinerjik ve serotonerjik sistemler arasında bağlantı bulunmaktadır (63). Serotoninin libido, ejakülasyon ve orgazm üzerinde inhibitör etkisi vardır (64). Artmış serum leptin seviyesinde beyindeki NO sentezi inhibisyonuyla serotonin geridönüşümünü artırabileceği belirtilmiştir (65). Düşük Prolaktin seviyesinde de

serotonin aktivitesinin düşmesiyle PE ile nörolojik mekanizmalar arasında bağlantı kurulmuştur.

3.5. Ürolojik Faktörler

Kısa frenulum da anektodal raporlara göre PE nedenleri arasında gösterilmiştir çünkü glans ve frenulum penisin innervasyona en duyarlı olan bölgesidir(Krause Finger corpuscles) ve cinsel ilişki sırasındaki frenulumda aşırı gerginlik PE'a yol açabilir (66).

Kronik prostatit ve kronik pelvik ağrı sendromunun PE ile ilişkili olabileceğini gösteren yayınlar bulunmaktadır (67-69). Prostat enflamasyonunun nörofizyolojik yollar aracılığı ile duyu değişikliklerine ve ejakülatör refleks modülasyonuna yol açması nedeniyle PE ve kronik postatit arasında bağlantı kurulmuştur (70). Hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri bilinen kronik pelvik ağrı psikolojik mekanizmalar ile cinsel ve ejakülatör fonksiyonlar üzerine de olumsuz etki yapabilir (71). PE'nin prostat enflamasyonu nedeniyle vasküler konjesyona uğrayan pelvik organların uyarısıyla hoş olmayan hisleri rahatlatmak ve ejakülasyon sonrası ağrıdan kaçınmak amacıyla ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (41).

3.6. Psikososyal ve İlişkili Faktörler

Psikolojik faktörler arasında erken ve hızlı cinsel deneyim, kontrollü boşalma için uygun teknik ve deneyim eksikliği ve cinsel performans anksiyetesi sayılabilir (41). PE sosyal fobisi olan erkeklerde en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur ve sosyal fobi de PE hastalarında kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı oranda fazla tespit edilmiştir (72,73). PE'a katkıda alkol ve ilaç intoksikasyonu, daha önce hiç tanınmayan cinsel partner, akran baskısı ve ailenin tutumu gibi çevresel faktörlerde etki edebilmektedir (74). Psikoseksüel uyarı sırasında PE'ye sahip olan hastalarda daha hızlı kalp atımı ve ejakülasyon yanıtı ile daha zayıf tümesans gözlenmiştir. Bu iki patern, normal otonomik yanıtın bozulması sonucunda daha erken sempatik aktivasyona bağlı hızlı emisyon azalmış ereksiyonun sonucudur.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Önemli bir cinsel fonksiyon bozukluğu olan PE olgularında etiyolojik faktör olarak başta tiroid olmak üzere hormonların etkisinin araştırılması planlanmıştır. Literatürde özellikle son yıllarda yapılan bazı araştırmalar özellikle tiroid hormonlarıyla PE arasında bir ilinti olabileceği yönünde belirtiler ortaya koymuştur(41). Bizim çalışmamızda da başta tiroid hormonları olmak üzere PE'yi etkileyebilecek diğer bazı hormonların da (Tiroid stimulan hormon (TSH), Serbest T3 (sT3), Serbest T4 (sT4), Prolaktin (PRL), Total Testosteron, Serbest Testosteron, Luteinizan Hormon (LH), Folikül Stimulan Hormon (FSH)) araştırma düşüncesiyle bu klinik araştırmayı tasarladık. Bu amaçla 2011-2013 yılları arasında kliniğimize başvuran daha önce tedavi almamış 53 PE hastasını prospektif olarak araştırdık.

Laboratuvar değerlendirmemizde TSH için 0,4-4,2 mIU/L; sT4 için 0,7 -1,9 ng/dL; sT3 için 1,80 -4,2 pg/mL; PRL için 4,1-18,4 ng/mL; LH için 0,8-6 mIU/mL; FSH için 1,6-12,4 mIU/mL, serbest testosteron için 3,84-34,17 ng/dL ve son olarak total testosteron için 260-1600 ng/dL aralıkları referans kabul edildi. Çalışmadaki tüm olguların tetkikleri hastanemiz Merkez laboratuvarında analiz edildi.

Hasta grubunda PE şikayeti ilk cinsel deneyimden itibaren olanlar primer, sonradan ortaya çıkanlar ise sekonder grup olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak da PE'si olmayan ve üroloji polikliniğimize başka nedenlerle başvuran bir hasta grubu değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki erkekler cinsel olarak aktif ve son üç aydır düzenli olarak cinsel faaliyetleri olan erkeklerdi. Ejakülasyona kadar geçen süreyi kontrol edebilme, cinsel ilişkiden alınan tatmin, ejakülasyonla ilişkili kişisel ve eşler arası sıkıntı ile ilgili PE profili formunun (PEP) erkek ve eş nüshasının Türkçe'ye valide edilmiş şekli hasta ve partnerine doldurtuldu (Tablo 1 ve 2) ve yukarıda belirtilen hormon tetkikleri hastalara yaptırıldı. Her soruya verilen cevap karşılığında 0 ile 4 arasında skorlama yapıldı ve bu skorların her soru ve tüm soruların toplamında (indeks skor) ortalaması alınarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Ejakülasyona kadar olan süre (IELT) hasta ve kontrol grubundan alınan anamnez ile kaydedildi ve 2 dakikanın altı PE olarak kabul edildi. PE hastaları primer ve sekonder PE olarak sınıflandırılıp sonuçlar da bu sınıflama üzerinden yapıldı. PE ile birlikte erektil disfonksiyon yakınması bulunan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. İstatistiksel analizde T, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı.

Tablo 1: Prematür Ejakülasyon Sorgulama Formu, Erkek

| |
|---|
| <p>Son bir aydaki cinsel ilişkilerinizi düşündüğünüzde;</p> <p>1. Boşalmaya kadar geçen süreyi kontrol edebildiniz mi?</p> <p>0. Hayır, kontrol etmekte çok zorlandım</p> <p>1. Hayır, kontrol etmekte zorlandım</p> <p>2. Bazen zorlandığım oldu</p> <p>3. Evet, süreyi kendim belirleyebildim</p> <p>4. Evet, süreyi tamamen kendim kontrol edebildim</p> <p>2. İlişkilerinizden aldığınız zevki/hazzı/tatmini nasıl tanımlarsınız?</p> <p>0. Çok az</p> <p>1. Az</p> <p>2. Biraz</p> <p>3. Oldukça</p> <p>4. Çok fazla</p> |
| <p>3. Boşalma anına kadar geçen süre sizi ne kadar rahatsız etti?</p> <p>0. Çok fazla</p> <p>1. Fazla</p> <p>2. Biraz</p> <p>3. Çok az</p> <p>4. Hiç</p> <p>4. Boşalma süreniz nedeniyle eşiniz ile sorun yaşadınız mı?</p> <p>0. Çok fazla</p> <p>1. Fazla</p> <p>2. Biraz</p> <p>3. Çok az</p> <p>4. Hiç</p> |

Tablo 2:Prematür Ejakülasyon Sorgulama Formu, Kadın

Son bir aydaki cinsel ilişkilerinizi düşündüğünüzde;

1. Ne kadar tatmin oldunuz?

0. Çok az
1. Az
2. Biraz
3. Oldukça
4. Çok fazla

2. Eşinizin boşalmasına kadar geçen süre sizi ne kadar rahatsız etti?

0. Çok fazla
1. Fazla
2. Biraz
3. Çok az
4. Hiç

3. Eşinizin boşalma anına kadar geçen süre, eşinizle olan ilişkinizi ne derece rahatsız etti?

0. Çok fazla
1. Fazla
2. Biraz
3. Çok Az
4. Hiç

5. BULGULAR

Çalışma kapsamında polikliniğimize başvuran 187 hastanın bilgileri çalışma için oluşturulan veri tabanında toplandı. Çalışma için planlanan verilerinde eksiklik olan 66 (%35) olgu çalışma dışı bırakıldı. 53 hasta PE yakınması varken kalan 69 hasta PE dışındaki başka bir nedenle polikliniğe başvuran kontrol grubunu oluşturdu. Analiz edilen tüm hastalar evli ve düzenli cinsel hayatları olan bireylerdi. PE yakınması ile değerlendirilen hastalardan 39'u primer 14'ü sekonderdi.

Ortalama yaş PE olgularında $34 \pm 7,2$, kontrol grubunda ise $35 \pm 4,9$, primer PE'de $33,5 \pm 6,6$, sekonder PE'de ise $36,8 \pm 7,8$ olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama serumhormon değerleri ve sorgulama formundan elde edilen skorlar tablo 3 ve grafik 1-3'de gösterildi.

Hasta ve kontrol grubunun ortalama serum hormon düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda LH ve FSH değerlerinde hasta grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yükseklik, total testosteron düzeyinde ise düşüklük saptandı ($p < 0,05$). PE profili erkek ve eş sorgulama formunun analizinde ise hasta grubuna göre her sorunun ayrı ortalama skoru ve tüm soruların ortalama skoru (PEP indeks skor) kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Primer ve sekonder PE gruplarının analizinde ise sorgulama formlarındaki ortalama skorlarda istatistiki anlamlı sonuç saptanmadı ($p > 0,05$). Hormonal değerlendirmede total ve serbest testosteron düzeyleri primer grupta istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Primer PE grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm soruların ve toplam skorun ortalaması istatistiki olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Total testosteron seviyesi ise kontrol grubuna göre primer PE'de yüksekti ($p < 0,05$).

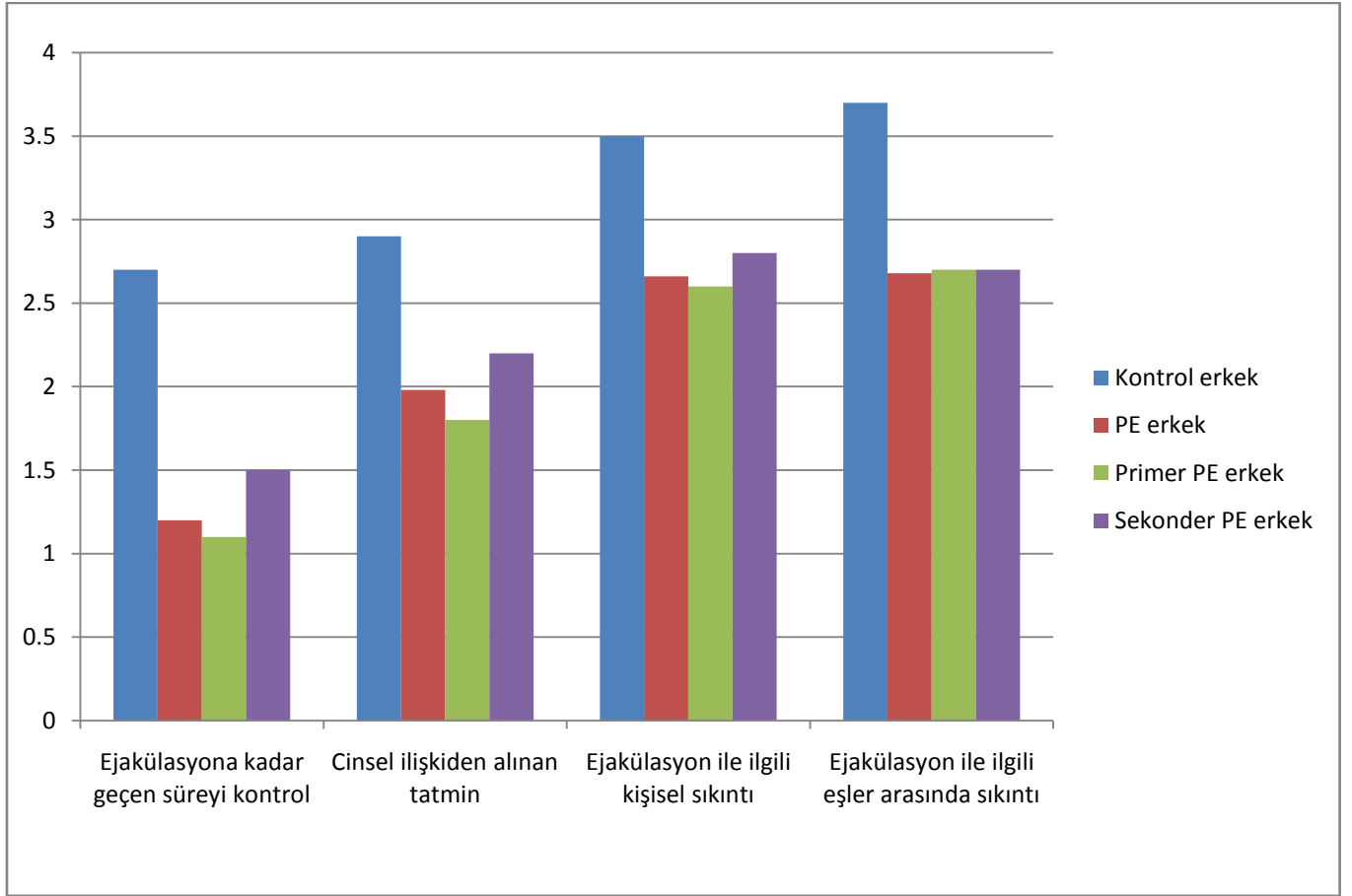
FSH, LH ve serbest testosteron düzeyleri sekonder PE grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). Hastanın ejakülasyona kadar geçen sürede hissettiği kişisel rahatsızlık dışında diğer sorular ve tüm soruların ortalama skoru kontrol grubuna göre sekonder PE grubunda anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,05$).

TSH, sT3, sT4 ve PRL'nin ortalama serum değerleri analiz edildiğinde ne hasta ve kontrol grupları arasında ne de hasta grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yaratacak sonuç bulunmadı.

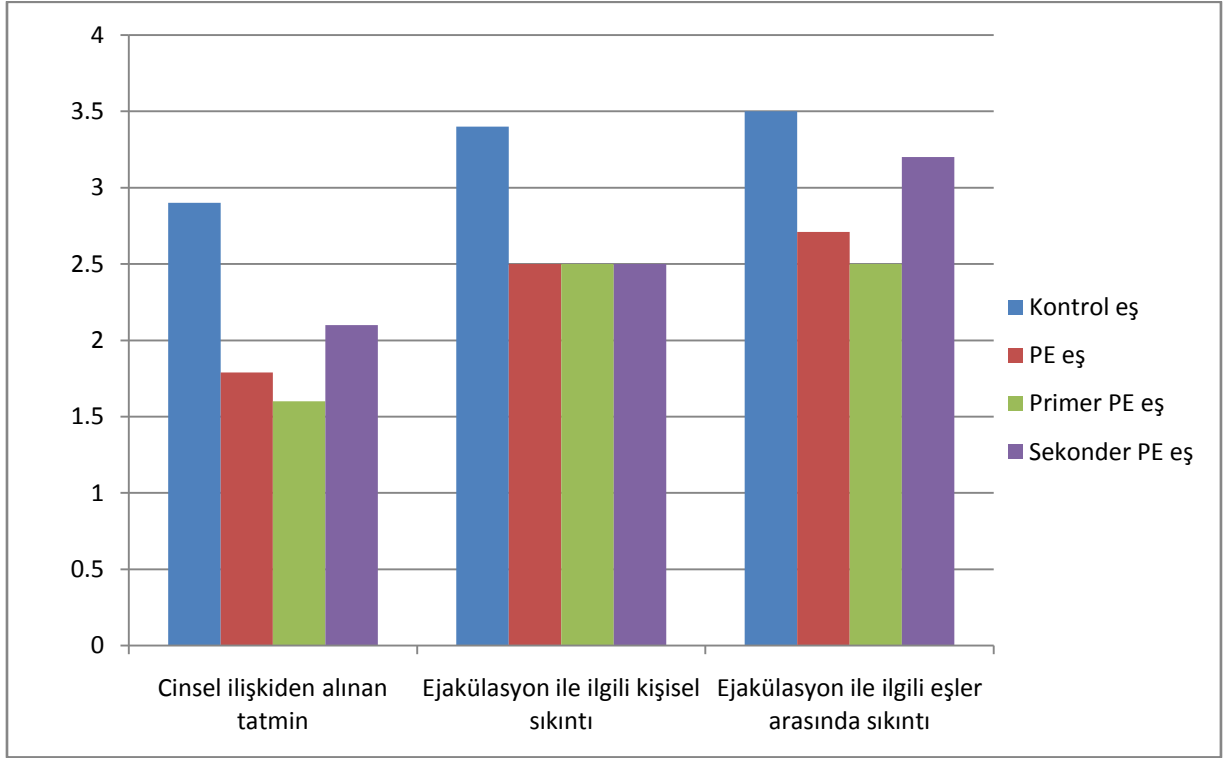
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun ortalama hormonal değerleri

| | PE GRUBU | | KONTROL GRUBU |
|---------------|-----------------|----------------|---------------|
| | PRİMER | SEKONDER | |
| TSH | 1,82 ± 1 | 2,08 ± 0,88 | 2,13 ± 1,28 |
| ST3 | 3,56 ± 0,32 | 3,42 ± 0,91 | 3,57 ± 0,35 |
| ST4 | 1,22 ± 0,17 | 1,21 ± 0,11 | 1,21 ± 0,14 |
| FSH | 5,66 ± 4,73 | 4,46 ± 3,72 | 8,93 ± 7,07 |
| LH | 4,78 ± 2,57 | 3,66 ± 1,92 | 6,33 ± 3,58 |
| T Testosteron | 533,05 ± 221,17 | 384,82 ± 93,41 | 405,8 ± 157,8 |
| S Testosteron | 15,81 ± 7,35 | 9,54 ± 3,53 | 13,47 ± 5,53 |
| PRL | 9,53 ± 4,44 | 8,77 ± 3,11 | 9,97 ± 4,33 |

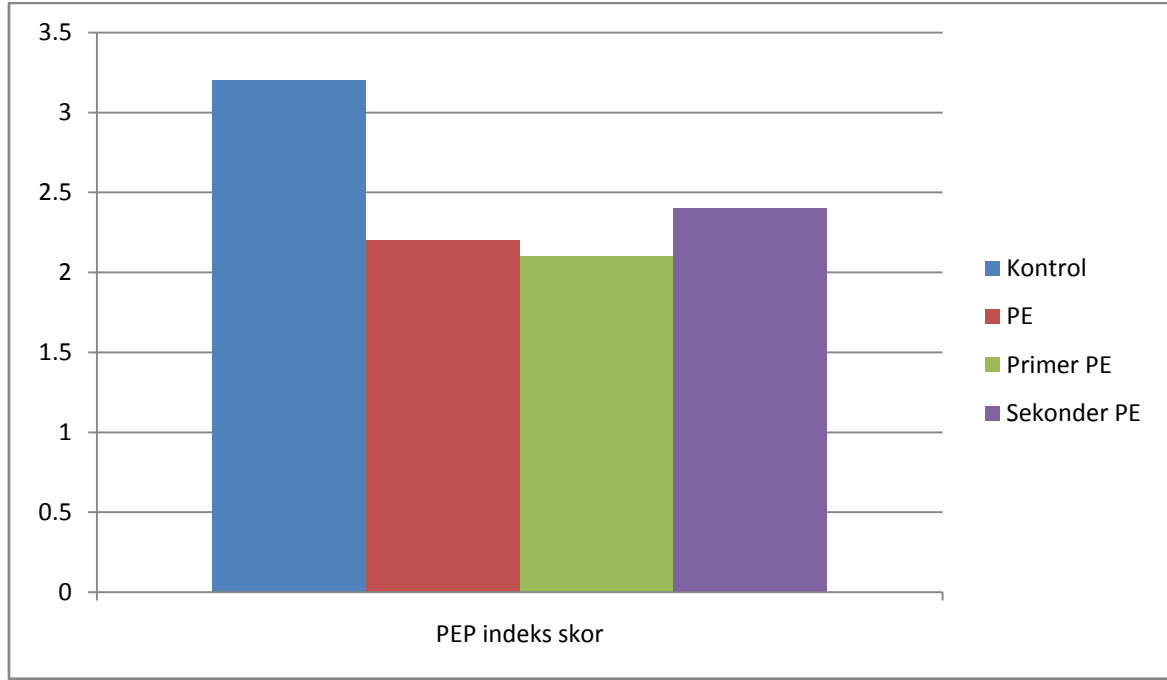
Grafik 1: PEP erkek kontrol, PE, primer PE ve sekonder PE gruplarının karşılaştırması



Grafik 2: PEP eş kontrol, PE, primer PE ve sekonder PE gruplarının karşılaştırması



Grafik 3: PEP indeks skor karşılaştırması



6. TARTIŞMA

PE ilk tanımında psikolojik bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda etiyojide ürogenital, hormonal, nörolojik ve genetik gibi birçok organik faktörün yani multifaktöryel rol oynayabileceği belirtilmiştir (41). Çalışmamızda hormonal faktörlerin PE üzerindeki etkisi araştırıldı. Ayrıca patofizyolojik olarak bu etkinin özellikle hangi PE grubunu etkilediğini ortaya koyabilmek için hastalar şikayetin ortaya çıkma zamanına göre primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılarak analiz edildi.

Çalışmamızda genetik değerlendirme yapılmadı, aile anamnezi sorgulandı ancak sağlıklı veriler alınmadığından değerlendirilemedi. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda özellikle primer PE olgularında etiyojide bu faktör vurgulanmıştır. PE üzerindeki genetik etki ilk cinsel birleşmede ortaya çıkma sıklığı çalışmalarda %22-28 olarak bildirilmiştir, bunun normal popülasyonda ki genç erişkinlerde (ortalama yaş, 29,9) görülme oranı ise %28-31,5 olarak tespit edilmiştir (74-77). Genetik etkinin ejakülasyon performansı üzerine etkisi için yapılan bu Fin popülasyon çalışmasında bu etkinin daha sonraki ilişkileri de etkilediği ve bu oranın yaklaşık %30 olduğu saptanmıştır (74-76). Jansenn ve ark.'nın çalışmasında serotonin transportunu düzenleyen genlerdeki (5-HTTLPR) uzun alel polimorfizminin primer PE'de IELT'nin kısa olmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (46). Ancak bu çalışmada PE'li erkeklerde kontrol grubuna göre ne uzun ne de kısa alel fazla bulunmuştur. Türkiye ve İran'da yapılan çalışmalarda bunun tam tersine PE grubunda kontrol grubuna göre kısa aleldaha fazla bulunmuştur (78,79). Başka bir çalışmada ise uzun alele sahip PE hasta grubunun serotonin reuptake inhibitörü sertralin ile yapılan tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (80). Çin'den yapılan bir çalışmada ise 5HT2c reseptör genindeki polimorfizmin primer PE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

Nörolojik faktörler arasında özellikle glans penisin sensitivitesiyle PE arasında bağlantı kurulmuştur ve günümüzde topikal anestetik ajanlar tedavide kullanılmaktadır. Ancak bu etiyojistik faktör için çelişkili datalar bulunmaktadır. Salonie ve ark. vaka kontrol çalışmasında primer PE'de penil hiposensitivite hipersensitiviteden daha fazla bulunmuştur (48). Diğer bir çalışmada penil sensitivite ile normal seksüel fonksiyona sahip erkeklerde IELT ile ilgili korelasyon bulunmamıştır (82).

Hipertiroidi ile literatürde sekonder PE arasında bağlantı kuran yayınlar bulunmaktadır. Waldinger ve ark. 620 hastalık serisinde primer PE'li hiçbir hastada

hipertiroidi saptanmamıştır (83). Hipertiroidisi olan %50-70 hastada PE rapor edilmiştir (9,10). Tiroid hormonlarının normalizasyonundan sonra prevalans %50 den %15'e ve ortalama IELT'nin $2,4 \pm 2,1$ dakikadan $4,0 \pm 2,0$ dakikaya yükselerek istatistiki olarak arttığı saptanmıştır (9,10). Bizim çalışmamızda hipertiroidili hasta saptanmadığından herhangi bir tedavi düzenlenmedi bu yönde sonuç bulunmadı. Ancak çalışmamızda sekonder PE grubunda hasta sayısının sınırlı olması sonuçlar üzerine etki etmiş olabilir.

Corana ve ark. 2400 hastalık değişken seksüel disfonksiyon içeren serisinde PE'de yüksek testosteron, düşük prolaktin ve TSH seviyeleri, gecikmiş ejakülasyonda ise düşük testosteron, yüksek prolaktin ve TSH seviyeleri saptamıştır (11). Bu üç hormonun ortalama değeri ile ejakülasyon disfonksiyonun ciddiyeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (12). Androjen reseptörleri ejakülasyonun kontrolünde hem supra spinal hemde spinal lokalizasyonda rol alırlar (12). Testosteron kontrolü altında NO-fosfodiesteraz 5 sistemi erkek ürogenital sisteminin kontraktilesinden sorumludur (12). Erişkin fare deneylerinde androjenlerin spinal kordda gastrin realesing peptid aracılığı ile etki ederek ejakülatör refleksi bulbokavernoz kas aracılığı ile düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca bulbokavernoz kas gibi ejakülatör reflekse katılan iskiokavernoz ve levator ani kasları da androjen bağımlıdır (84,85). Farelerde deneysel olarak yapılan bir çalışmada hipogonadotropik hipogonadizmde testosteron azlığında vaz deferente cGMP'nin degranülasyonunun azaldığı ve PDE5 daha az salındığı ve daha az aktif olduğu görülmüştür (86). Testosteron replasmanı ile bu değişikliklerin tersine dönmüştür.

Hiperprolaktinemde ED, libido azalması, PE, jinekomasti ve galaktore gibi semptomlar görülebilmektedir. Ayrıca yüksek prolaktin seviyelerinde testosteron metabolizmasında bozukluk sonucunda oluşan hipogonadizm hem santral hem de periferik kaynaklıdır. Bu çalışmada ise PE ve kontrol grupları arasında PRL düzeyleri arasında istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca 976 hastalık başka bir seride bu hormonların ortalama değerlerindeki farklılıklar ihmal edilebilir bulunmuştur ve testosteron ve prolaktin seviyeleri PE grubunda diğer seksüel disfonksiyon bozukluklarına sahip hastalardan istatistiki olarak farklı bulunmamıştır (87).

Bizim çalışmamızda hasta grupları ve kontrol grubunun yaşları arasında anlamlı istatistiki fark saptanmamıştır. Hastaların psikolojik değerlendirmesi yapılmamıştır. Ancak daha önce yapılan bir çalışmada PE grubundaki hastaların kontrol grubuna göre daha genç oldukları ve daha fazla anksiyeteye sahip oldukları gösterilmiştir (87). PE'nin toplumda bir

hastalık nedeni olarak kabul edilmeyip hayatı tehdit eden bir yakınma olamaması nedeniyle başvuruda ihmal sonuçlara etki etmiş olabilir.

Primer ve Sekonder PE grubu ortalama serum hormon düzeyleri olarak karşılaştırıldığında total ve serbest testosteron düzeyleri sekonder PE' de primer gruba göre düşük saptanmıştır. Sonuçlara sekonder PE grubunda hasta sayısının az olması ve laboratuvar tetkiklerinin çalışmamızda tek değer baz alınarak analiz edilmesi etki etmiş olabilir. Yapılan bir başka araştırmada referans değerleri arasında olmayan serum testosteron seviyesinin ikinci ölçümde %40 oranında normal saptandığı belirtilmiştir (88).

Çalışmamızda değerlendirilen hormon parametreleri arasında leptin düzeyi yoktu ancak daha önce yapılan üç vaka kontrol çalışmasında serum leptin düzeyi PE hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (63,89,90). Bu yayınlara göre PE'li hastalar kontrol grubuna göre kilolu, zayıf ya da aynı vücut kitle indeksine sahipti. Leptin seviyesi PE süresi ile pozitif ilişkiliyken, IELT için hem PE hem de kontrol grubunda negatif etkilidir (89).

Yapılan kontrollü olmayan bir çalışmada 137 primer PE hastasında %43 oranında kısa frenulum saptanmıştır ve 40 hastanın frenulotomi sonrası IELT' nin 1,65 dakikadan 4,11 dakikaya yükseldiği saptanmıştır (91).Çalışma için hazırladığımız veri tabanında frenulum boyutu ile ilgili fizik muayene bulgusu belirtilmedi.

Kesitsel olarak yapılan 3 çalışmada kronik prostatit ve pelvik ağrının da %26-39 oranında PE'ye yol açabileceği belirtilmiştir (67-69). 2 vaka kontrol çalışmasında prostatiti olan hastaların istatistik olarak kontrol grubuna göre daha fazla PE'a sahip olduğu görülmüştür (%77 vs %10 ve %21 vs %12) (62,89). PE hastalarında prostatik enflamasyon (prostat salgısında yüksek lökosit miktarına göre) %36-64 oranında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (71,92-94). 153 hastalık başka bir seride sekonder PE'da prostatik enflamasyon primer PE'dan fazlaydı (68). 145 hastalık bir seride sekonder PE hastalarında %65 oranında kronik prostatit vardı (95). Bu hastalardan uygun antibiyotik tedavisi alanlarda %84 oranında tedavi almayan gruba göre ejakülasyon kontrolü daha iyiydi. Bizim çalışma grubumuzda bu tip olgular yer almadı.

Lotti ve ark.'larının cinsel işlev bozukluğu ile başvuran 2448 hastalık serilerinde semptomlar ile varikosel arasında ilinti olup olmadığı araştırılmıştır (96). Kontrol grubu olarak infertilite hastaları seçilmiş ve her iki grup arasında yapılan analizde varikosel ile ilgili cinsel semptom olarak sadece PE anlamlı bulunmuştur.

Rowland ve ark. psikoseksüel uyarılar karşısında PE'ya sahip olan hastalarda kontrol grubuna göre daha spesifik olumsuz duygular (utanç, suçluluk, endişe, öfke ve gerginlik) saptamışlardır (97). Birkaç kesitsel ve vaka kontrol çalışmalarına göre düşük kanıt düzeyinde diğer seksüel fonksiyon bozuklukları olan erkeklere göre PE'ya sahip olanlarda daha fazla anksiyete bulunmuştur ve bu kişiler arası sorunlar, iş stresi ve memnuniyetsizliği ile ilgilidir (12,98).

Çalışmamızda PE primer ve sekonder olarak iki grup olarak analiz edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda yaşam boyu (primer), kazanılmış (sekonder), doğal değişken ve prematür benzeri ejakülasyon bozukluğu olarak dört ayrı grup olarak analiz eden araştırmacılar bulunmaktadır (99). PE profili formunun uygulandığı bu dört hasta grubu analizinde sekonder PE'de sonuçlar en düşük skor olarak kaydedilmiştir (99). Primer PE, sekonder PE ve kontrol gruplarında ejakülasyona kadar geçen sürenin kontrolü, cinsel ilişkiden alınan tatmin, ejakülasyonla ilişkili kişisel ve eşler arasındaki sıkıntı için sorgulama formundan elde edilen yanıtların herbirinin ortalama değerleri ve tüm soruların ortalama değeri (PEP indeks skor) analiz ettiğimiz çalışmada kontrol grubunda değerlerin primer ve sekonder PE gruplarına göre daha iyi olduğu saptanırken primer ve sekonder hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmanın eksik yönleri arasında hormon tetkiklerinin yalnızca tek bir değer üzerinden analiz edilmesi, sekonder PE grubunda hasta sayısının sınırlı olması sayılabilir. Ayrıca çalışmaya üroloji polikliniğine PE yakınması ile başvuran hasta grubuna hipertiroidi ya da hipotiroidi nedeniyle başvuran hastalar katılmış olsaydı tiroid hormonlarının PE üzerine etkisi daha selektif analiz edilebilirdi.

7. SONUÇ

Tiroid hormonları ile PE arasında daha önceki bazı yayınların aksine anlamlı herhangi bir ilinti saptanmamıştır. Hasta grubunda ortalama serum total testosteron değeri kontrol grubuna göre yüksek, FSH ve LH değerleri ise düşük bulunmuştur. Tiroid hormonlarının PE'de etkili olduğundan söz edebilmek için, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. J Urol 2006;175:842-8.
2. Tekdoğan ÜY, Aslan Y, Güngör S, Çanaklı F, Atan A. Türk toplumundaki erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluk taraması. Üroloji Bülteni 2003;14:188-92.
3. Aslan Y, Aydın AÖ, Balcı M, Nalçacıoğlu V, Tekdoğan ÜY, Atan A. Türk erkeklerinde cinsel fonksiyon bozukluğu taraması: Anket çalışması. Sözlü Bildiri. 8. Ulusal Androloji Kongresi, Mayıs 2009, İzmir, Sözlü Bildiri no:09.
4. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol 2002; 168: 2359-2367.
5. Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. BJU Int 2005; 95:191.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM IV-TR. 4th edition revised. Washington DC: APA; 2000.
7. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
8. McMahon CG, Althof S, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip I, et al. An evidence based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the definition of premature ejaculation. BJU Int 2008;102:338-50.
9. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6472-9
10. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. J Urol 2009;181:1273-80.
11. Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. J Sex Med 2008;5:1991-8.

12. Corona G, Jannini EA, Lotti F, Boddi V, De Vita G, Forti G, Lenzi A, Mannucci E, Maggi M. Premature and delayed ejaculation: Two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. *Int J Androl* 2011;34:41–8.
13. deGroat WC, Booth AM. Physiology of male sexual function: *Ann Intern Med*. 1980 Feb;92(2 Pt 2):329-31.
14. Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu Rev Sex Res*. 2005;16:190-216.
15. Giuliano F, Rampin O, Bernabé J, Jardin A, Benoit G. Experimental approach to reflex erection in rats: modeling and functional neuroanatomy of the involved nerve pathways *Prog Urol*. 1996 Feb;6(1):81-6.
16. Bondil P, Dorémieux JD. New findings on the physiology of erection or the concept of the active sponge *Prog Urol*. 1992 Jun;2(3):351-8.
17. Hauri D, Spycher M, Brühlmann W. Erection and priapism: a new physiopathological concept. *Urol Int*. 1983;38(3):138-45.
18. Lavoisier P, Courtois F, Barres D, Blanchard M. Correlation between intracavernous pressure and contraction of the ischiocavernosus muscle in man. *J Urol*. 1986 Oct;136(4):936-9.
19. Andersson KE. Neurophysiology/pharmacology of erection. *Int J Impot Res*. 2001 Aug;13 Suppl 3:S8-S17.
20. Giuliano F, Bernabé J, Brown K, Droupy S, Benoit G, Rampin O. Erectile response to hypothalamic stimulation in rats: role of peripheral nerves. *Am J Physiol*. 1997 Dec;273(6 Pt 2):R1990-7.
21. Sachs BD. Placing erection in context: the reflexogenic-psychogenic dichotomy reconsidered. *Neurosci Biobehav Rev*. 1995 Summer;19(2):211-24.
22. Giuliano F, Clément P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):408-17.
23. Nadelhaft I, deGroat WC, Morgan C. Location and morphology of parasympathetic preganglionic neurons in the sacral spinal cord of the cat revealed by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol*. 1980 Sep 1;193(1):265-81.

24. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science*. 2002 Aug 30;297(5586):1566-9.
25. Borgdorff AJ, Bernabé J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):449-56. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.043.
26. Giuliano F Neurophysiology of erection and ejaculation. *J Sex Med*. 2011 Oct;8 Suppl 4:310-5. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02450.x.
27. Holstege G Central nervous system control of ejaculation. *World J Urol*. 2005 Jun;23(2):109-14. Epub 2005 May 4.
28. Heeb MM, Yahr P Anatomical and functional connections among cell groups in the gerbil brain that are activated with ejaculation. *The Journal of Comparative Neurology* 2001, 439(2):248-258
29. Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behavior: a combined fos and tract-tracing study. *J Comp Neurol*. 1998 Aug 3;397(3):421-35.
30. Simerly RB, Swanson LW. Projections of the medial preoptic nucleus: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat. *J Comp Neurol*. 1988 Apr 8;270(2):209-42.
31. Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. Reciprocal connections between the medial preoptic area and the midbrain periaqueductal gray in rat: a WGA-HRP and PHA-L study. *J Comp Neurol*. 1992 Jan 1;315(1):1-15.
32. Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. The organization of preoptic-medullary circuits in the male rat: evidence for interconnectivity of neural structures involved in reproductive behavior, antinociception and cardiovascular regulation. *Neuroscience*. 1999;91(3):1103-16.
33. Dominguez JM, Hull EM. Serotonin impairs copulation and attenuates ejaculation-induced glutamate activity in the medial preoptic area. *Behav Neurosci*. 2010 Aug;124(4):554-7.
34. Hull EM, Eaton RC, Markowski VP, Moses J, Lumley LA, Loucks JA. Life Sci. Opposite influence of medial preoptic D1 and D2 receptors on genital reflexes: implications for copulation. 1992;51(22):1705-13.

35. Ferrari F, Giuliani D. Behavioral effects induced by the dopamine D3 agonist 7-OH-DPAT in sexually-active and -inactive male rats. *Neuropharmacology*. 1996 Mar;35(3):279-84.
36. 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. *J Sex Med*. 2009 Apr;6(4):980-8. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01173.x. Epub 2008 Feb 4.
37. Yonezawa A, Yoshizumi M, Ise SN, Watanabe C, Mizoguchi H, Furukawa K, Tsuru H, Kimura Y, Kawatani M, Sakurada S. Synergistic actions of apomorphine and m-chlorophenylpiperazine on ejaculation, but not penile erection in rats. *Biomed Res*. 2009 Apr;30(2):71-8.
38. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TYJ *Sex Med*. Disorders of orgasm and ejaculation in men. 2010 Apr;7(4 Pt 2):1668-86.
39. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med*. 2008 Jan;5(1):188-93.
40. Donatucci CF. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med* 2006;3:S303-8.
41. Buvat J. Pathophysiology of premature ejaculation. *Sex Med*. 2011 Oct;8 Suppl 4:316-27.
42. Waldinger MD, Rietschel M, Nothen MM, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet* 1998;8:37-40.
43. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: The involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92:111-8.
44. Giuliano F, Clement P. Serotonin and premature ejaculation: From physiology to patient management. *Eur Urol* 2006;50: 454-66.
45. Santtila P, Jern P, Westberg L, Walum H, Pedersen CT, Eriksson E, Kenneth Sandnabba N. The dopamine transporter gene (DAT1) polymorphism is associated with premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:1538-46.

46. Janssen P, Bakker S, Réthelyi J, Zwinderman A, Touw D, Olivier B, Waldinger M. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009;5:276–84.
47. Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Nerva F. Premature ejaculation. 1. Definition and etiology. *Arch Ital Urol Androl* 2004;76:181–7.
48. Salonia A, Sacca A, Briganti A, Del Carro U, Deho F, Zanni G, Rocchini L, Raber M, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Quantitative sensory testing of peripheral thresholds in patients with lifelong premature ejaculation: A case-controlled study. *J Sex Med* 2009;6:1755–62.
49. Wyllie MG, Hellstrom WJ. The link between penile hypersensitivity and premature ejaculation. *BJU Int* 2011;107: 452–7.
50. Patterson WM. Fluoxetine induced sexual dysfunction (letter). *J Clin Psychiatry* 1993;54: 71.
51. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004; 1: 58–65.
52. Seftel AD. *Male and Female Sexual Dysfunction*. London: Mosby; 2004. pp204–37.
53. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ et al. Treatment of premature ejaculation with tramadol HCL. *J Sex Med* 2008; 5: 188–93.
54. Abdollahian E, Javanbakht A, Javidi K, Samari AA, Shakiba M, Sargolzaee MR. Study of the efficacy of fluoxetine and clomipramine in the treatment of premature ejaculation after opioid detoxification. *Am J Addict* 2006;15:100–4.
55. Carro-Juarez M, Rodriguez-Manzo G. Participation of endogenous opioids in the inhibition of the spinal generator for ejaculation in rats. *J Sex Med* 2009;6:3045–55.

56. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: A double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:27–31.
57. Adson DE, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 2003;37:1804–6.
58. Kravos M. Bupropion-associated premature ejaculation. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:156–7.
59. Cahangirov A, Cihan A, Murat N, Demir O, Aslan G, Gidener S, Esen AA. Investigation of the neural target level of hyperthyroidism in premature ejaculation in a rat model of pharmacologically induced ejaculation. *J Sex Med* 2011;8:90–6.
60. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:183-95
61. Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev.* 1995;16:443-59
62. Prolo P, Wong ML, Licinio J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:1285–90.
63. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Semercioz A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation before and after citalopram treatment. *BJU Int* 2003;91:252–4.
64. Wang W, Kumar P, Minhas S, Ralph D. Proposals or findings for a new approach about how to define and diagnose premature ejaculation. 2005 Sep;48(3):418-23.
65. Calapai G, Corica F, Corsonello A, Sautebin L, Di Rosa M, Campo GM, et al. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *J Clin Invest* 1999;104:975–82.

66. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res* 1986;371:205–30.
67. Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int* 2004;93:568–70.
68. Sadeghi-Nejad H, Seftel A. Sexual dysfunction and prostatitis. *Curr Urol Rep* 2006;7:479–84.
69. Qiu YC, Xie CY, Zeng XD, Zhang JH. [Investigation of sexual function in 623 patients with chronic prostatitis]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13:524–6.
70. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: A cohort study in 153 men. *J Sex Med* 2006;3:150–4.
71. Schultheiss D. Urogenital infections and male sexuality: Effects on ejaculation and erection. *Andrologia* 2008;40:125–9.
72. Figueira I, Possidente E, Marques C, Hayes K. Sexual dysfunction: A neglected complication of panic disorder and social phobia. *Arch Sex Behav* 2001;30:369–77.
73. Tignol J, Martin-Guehl C, Aouizerate B, Grabot D, Auriacombe M. Social phobia and premature ejaculation: A case control study. *Depress Anxiety* 2006;23:153–7.
74. Santtila P, Sandnabba NK, Jern P. Prevalence and determinants of male sexual dysfunctions during first intercourse. *J Sex Marital Ther* 2009;35:86–105.
75. 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;4:1739–49.
76. 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;21:627.

77. Jern P, Santtila P, Johansson A, Sandnabba NK. Genetic and environmental effects on the continuity of ejaculatory dysfunction. *BJU Int* 2010;105:1698–704.
78. 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;11:351–5.
79. Safarinejad MR. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and their relation to premature ejaculation in individuals from Iran. *J Urol* 2009;181:2656–61.
80. Safarinejad MR. Analysis of association between the 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene and clinical response to a selective serotonin reuptake inhibitor (sertraline) in patients with premature ejaculation. *BJU Int* 2010;105:73–8.
81. 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. *Urol Int* 2010;85:204–8.
82. Vanden Broucke H, Everaert K, Peersman W, Claes H, Vanderschueren D, Van Kampen M. Ejaculation latency times and their relationship to penile sensitivity in men with normal sexual function. *J Urol* 2007;177:237–40.
83. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Thyroid-stimulating hormone assessments in a Dutch cohort of 620 men with lifelong premature ejaculation without erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005;2:865–70.
84. Sakamoto H, Matsuda K, Zuloaga DG, Hongu H, Wada E, Wada K, Jordan CL, Breedlove SM & Kawata M. Sexually dimorphic gastrin releasing peptide system in the spinal cord controls male reproductive functions. *Nat Neurosci* 2008;11, 634– 636.
85. Sakamoto H, Arai T & Kawata M. High-voltage electron microscopy reveals direct synaptic inputs from a spinal gastrin-releasing peptide system to neurons of the spinal nucleus of bulbocavernosus. *Endocrinology* 2012;151, 417–421.

86. Mancina R, Filippi S, Marini M, Morelli A, Vignozzi L, Salonia A et al. Expression and functional activity of phosphodiesterase type 5 in human and rabbit vas deferens. *Mol Hum Reprod* 2005; 11, 107–115.
87. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004;46:615–22.
88. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: Clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997; 158: 1764-1767.
89. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A, Ustundag B, Ayar A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation. *Arch Androl* 2002;48:345–50.
90. Nikoobakht MR, Tajik P, Karami AA, Moradi K, Mortazavi A, Kosari F. Premature ejaculation and serum leptin level: A diagnostic case-control study. *J Sex Med* 2008;5:2942-6.
91. Gallo L, Perdona S, Gallo A. The role of short frenulum and the effects of frenulectomy on premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:1269–76.
92. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;58:198–202.
93. Trinchieri A, Magri V, Cariani L, Bonamore R, Restelli A, Garlaschi MC, Perletti G. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:67–70.
94. Xing J, Fan J, Wang M, Chen X, Yang Z. [Survey of the prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003;9:451–3.
95. El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med* 2007;4:491–6.

96. Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Innocenti SD, et al. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *J Sex Med.* 2009;6(10):2878-2887.
97. Rowland DL, Tai WL, Slob AK. An exploration of emotional response to erotic stimulation in men with premature ejaculation: Effects of treatment with clomipramine. *Arch Sex Behav* 2003;32:145–53.
98. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl* 2006;27:86–93.
99. 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. *Sex Med.* 2011 Apr;8(4):1177-85.