



T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**ERKEK SIÇANLARIN BULBOSPONGİOSUS VE
İSKİYOKAVERNOSUS KASLARINA TRANSKÜTANÖZ
NÖROMUSKÜLER ELEKTRİKSEL STİMÜLASYON
UYGULANMASININ EJAKÜLASYON SÜRESİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

SEZER ÇİZMECİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ŞAKİR ONGÜN

BALIKESİR

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve iyi şekilde yetişmem için her zaman desteğini gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emre TÜZEL olmak üzere, üzerimde büyük emeği ve katkısı olan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Şakir ONGÜN ve Dr. Öğr. Üyesi Çağdaş ŞENEL'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecim boyunca her daim desteğini esirgemediğim yanımda olan, tez çalışmamı tamamlama konusunda büyük bir titizlikle beni yönlendiren tez danışmanım Doç. Dr. Şakir ONGÜN'e ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanması aşamasında teknik desteklerini ve emeklerini esirgemeyen Dokuz Eylül Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nergiz Durmuş SÜTPIDELER'e, asistanları Araş. Gör. Dr. Ayberk SARAÇ ve Araş. Gör. Dr. Eda SEL'e teşekkür ederim.

Bunun yanında, uzmanlık eğitim sürem boyunca bana keyifli bir çalışma ortamı sunan, saygı ve sevgi çerçevesinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan anne, babam ve kardeşime maddi-manevi desteklerinden dolayı ayrıca teşekkür etmek isterim.

Son olarak, hayatımın her aşamasında her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eşim Ece'ye ve hayat neşem, biricik oğlum Alihan'ıma sonsuz şükran ve minnetlerimi sunarım.

Sezer ÇİZMECİ

Balıkesir -2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Ejakülasyonla İlişkili Cinsel Organların Anatomisi.....	4
2.1.1 Emisyon Fazı Organları.....	4
2.1.2 Ekspülsiyon Fazı Organları	6
2.2 Periferik Nöral Yolaklar	8
2.2.1 Afferentler	8
2.2.2 Efferentler.....	8
2.3 Ejakülasyonun Fizyolojisi.....	9
2.3.1 Duyusal Sinir Sistemi.....	9
2.3.2 Otonom Sinir Sistemi	10
2.3.3 Somatik Sinir Sistemi.....	11
2.3.4 Ejakülasyonun Tetikleyicisi	11
2.4 Merkezi Ağ	12
2.4.1 Spinal Kord.....	12
2.4.2 Beyin	13
2.3 Prematür Ejakülasyonun Tanımı	15
2.3.1 Prematür Ejakülasyonun Sınıflandırılması.....	16
2.3.2 Prematür Ejakülasyonun Patofizyolojisi	17
2.3.3 Prematür Ejakülasyonun Epidemiyolojisi	20
2.3.4 Prematüre Ejakülasyonun Etyolojisi	21
2.3.5 Prematür Ejakülasyonun Tedavisi	24

2.4. Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu	29
2.4.1 TENS'in Parametreleri	31
2.4.2 TENS Uygulama Modelleri	31
2.4.3 TENS'in Endikasyonları ve Kontraendikasyonları	33
2.5. Deneysel Ejakülasyon Modelleri ve Farmakolojik Ejakülasyon Modeli	33
2.5.1 PCA ile Oluşturulan Farmakolojik Ejakülasyon Modeli	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 Çalışmanın Amacı	35
3.2 Gereç ve Yöntemler	35
3.2.1 Deney Hayvanının Bakım Koşulları	36
3.2.2 Operasyon Dönemi–PCA Verilmesi Sonrası Ejakülasyon Değerlendirilmesi	36
3.3 Verilerin Değerlendirilmesi	39
4. BULGULAR.....	40
4.1 Ejakülasyon Ölçütleri	42
4.1.1 Seminal Vezikül Bazal Basıncı.....	42
4.1.2 Seminal Vezikül Tonik Artış Amplitüdü	42
4.1.3 Seminal Vezikül Basınçlarının Maksimum Amplitüd Değerleri.....	43
4.1.4 Seminal Vezikül Kontraksiyon Sayısı.....	44
4.1.5 Seminal Vezikül Kasılmaları Arasındaki İnterval Süreleri	44
4.1.6 Bulbospongiosus Kas Kontraksiyonu EMG Aktiviteleri	45
4.1.7 Ejakülasyon Süresi	46
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	64
Ek 1: Etik Kurul Kararı	64

ÖZET

ERKEK SIÇANLARIN BULBOSPONGIOSUS VE İSKİYOKAVERNOSUS KASLARINA TRANSKÜTANÖZ NÖROMUSKÜLER ELEKTRİKSEL STİMÜLASYON UYGULANMASININ EJAKÜLASYON SÜRESİNE ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada bulbospongiosus ve iskiyokavernosus kaslarına uygulanan transkütanöz elektriksel sinir stimülasyon (TENS) uygulamasının ejakülasyon parametreleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Wistar-Albino cinsi toplam 24 adet erkek sıçan kullanıldı. Her bir grupta 8 sıçan olacak şekilde kontrol grubu, burst grubu ve tens grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ratlara operasyon aşamasında intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonla oluşturulan 1200mg/kg üretan anestezisi altında tek taraflı seminal vezikül kateterizasyonu ve bulbospongiosus kas diseksiyonu yapıldı. Daha sonra bu kaslara TENS cihazı ile akupunktur iğne elektrot kullanılarak 30 dakika (dk) boyunca burst grubunda burst(patlayıcı)modunda 80 Hz frekansında ve 200 mikrosaniye (μ s) akım geçiş süresinde, tens grubunda manuel modunda, 2Hz frekansında ve 200 μ s akım geçiş süresinde elektriksel stimülasyon uygulanırken, kontrol grubunda elektriksel stimülasyon uygulanmadı. Takiben 15 dk stabilizasyon süresi boyunca seminal vezikül basal basınç ölçümleri ve bulbospongiosus kas elektromiyografi (EMG) monitorizasyonu yapıldıktan sonra 5 mg/kg dozda p-choloroamphetamine (PCA) i.p. verildi ve 30 dk boyunca ejakülasyon süresi, seminal vezikül maksimum basınç değerleri, seminal vezikül kontraksiyon sayısı, seminal vezikül kontraksiyonları arası interval süreleri ve bulbospongiosus EMG aktiviteleri hesaplandı.

Bulgular: Tens grubunda ejakülasyon süresinin kontrol ve burst grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece uzadığı saptandı. Tens, burst ve kontrol grubunda sırasıyla 1344.71 ± 105.9 saniye (sn), 908 ± 62 sn, 672 ± 149.7 sn olarak ölçüldü ($p=0.002$). Ejakülasyon ile ilgili değerlendirilen diğer parametrelerin ise gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı.

Çıkarım: Sonuçlarımız erkek ratlarda uygulanan düşük frekanstaki (2 Hz) elektriksel stimülasyonun ejakülasyon süresini önemli ölçüde uzattığını göstermektedir. TENS'in planlanan cinsel aktiviteden önce uygulanması ejakülasyon sürecin tamamlanması için gerekli ritmik kasılmaları subtetanik sürekli kasılmada

tutarak engelleyebileceği ve prematür ejakölasyon şikayeti olan hastalarda ejakölasyon süresinin uzatılabileceği düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Prematür Ejakölasyon, Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimölasyonu, Hayvan Modeli*



ABSTRACT

THE EFFECT OF TRANSCUTANEOUS NEUROMUSCULAR ELECTRICAL STIMULATING TO THE BULBOSPONGIOSUS AND ISCHIOCAVERNOSUS MUSCLES OF MALE RATS ON EJACULATION TIME

Aim: In the current study we aimed to evaluate the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of bulbospongiosus and ischiocavernosus muscles on ejaculation parameters.

Material and Method: Twenty-four male Wistar-Albino rats were allocated to the study and divided into three groups: control, burst, and tens groups. Unilateral seminal vesicle catheterization and bulbospongiosus muscle dissection was performed to each rat that was under 1200mg/kg urethane anesthesia with intraperitoneal anesthetic agent administration. In burst group, electrical stimulation was applied at burst mode with 200 μ s phase duration and 80 Hz frequency during 30 min with TENS via acupuncture needle electrode while at manual mode with 200 μ s phase duration and frequency of 2 Hz was applied to the rats in tens group. The rats in the control group were not applied electrical stimulation. Seminal vesicle basal pressure and bulbospongiosus muscle electromyography monitoring was performed during 15 min stabilization period and 5 mg/kg p-chloroamphetamine (PCA) was administered via intraperitoneal route. Ejaculation latency, maximum pressure values of seminal vesicle, number of seminal vesicle contractions, interval time between seminal vesicle contractions, and EMG activities of bulbospongiosus muscle were recorded during 30 min.

Results: Ejaculation latency time of the rats in tens group was significantly improved compared to the rats in burst and control groups. In tens, burst, and control group ejaculation latency time were 1344.71 ± 105.9 , 908 ± 62 , and 672 ± 149.7 sec, respectively ($p=0.002$). Other evaluated parameters about ejaculation were differed insignificantly among the groups.

Conclusion: Our results suggest that low frequency (2 Hz) electrical stimulation significantly improves ejaculation latency in male rats. We believe that on demand TENS utilization before the sexual activity may prevent the rhythmic contractions which are necessary for the completion of the ejaculatory process by

keeping it in subtetanic continuous contraction and may improve ejaculation latency in patients with premature ejaculation.

Keywords: *Premature Ejaculation, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Animal Model*



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CPPS	: Kronik Pelvik Ağrı Sendromu
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı
ED	: Erektıl Disfonksiyon
EMG	: Elektromiyografi
EMLA	: Lokal Anestezinin Ötektik Karışımı
E-PE	: Edinilmiş Prematür Ejakülasyon
GSSAB	: Global Cinsel Tutumlar ve Davranışlar Çalışması
IELT	: İnvajinal Ejakülasyon Gecikme Süresi
ISSM	: Uluslararası Cinsel Tıp Derneği
i.p	: İntraperitoneal
LSt	: Lomberspinotalamik Hücreler
MPOA	: Medial Preoptik Alan
nPGI	: Nucleus Paragigantocellularis
PCA	: P-choloroamphetamine
PE	: Prematür Ejakülasyon
PEPA	: Prematür Ejakülasyon Prevelans ve Tutumlar Anketi
SGE	: Ejakülasyonun Spinal Jeneratörü
SPFp	: Subparafasiküler Çekirdek
SPN	: Sakral Parasempatik Çekirdek
SS	: Severence Secret
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TEMPE	: Topikal Eutectic Mixture for Premature Ejaculation
TENS	: Transkütanöz Elektirksel Sinir Stimülasyonu
VTA	: Ventral Tegmental Alan
YB-PE	: Yaşamboyu Prematür Ejakülasyon
µs	: Mikrosaniye
5-HT	: 5- Hidroksitriptamin
5-HTTLPR	: Serotonin Taşıyıcı Promotor Bölgesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Erkek Genital Sistem Anatomisi	6
Şekil 2.2. Erkek Perineal Kaslar	7
Şekil 2.3. Ejakülasyonun Spinal Ağının Şematik Gösterimi	13
Şekil 3.1. Çalışma Şeması.....	35
Şekil 4.1. Kontrol Grubu Örneği.....	40
Şekil 4.2. Burst Grubu Örneği.....	41
Şekil 4.3. Tens Grubu Örneği.	41
Şekil 4.4. PCA Enjeksiyonu Öncesi ve Sonrası Seminal Vezikül Bazal Basıncı Aktivite Artışı.....	42
Şekil 4.5. Seminal Vezikül Basıncındaki Tonik Artış Amplitüd Değerleri.....	43
Şekil 4.6. Sıçanların Seminal Vezikül Basınçlarındaki Maksimum Amplitüd Değerleri.....	43
Şekil 4.7. Sıçanların Seminal Vezikül Kontraksiyon Sayıları.	44
Şekil 4.8. Seminal Vezikül Kasılmaları Arasındaki İnterval Süreleri.	45
Şekil 4.9. Sıçanlarda Bulbospongiosus EMG Aktivitelerinin Eğri Altında Kalan Alan Değerleri.	45
Şekil 4.10. Sıçanlarda PCA verilmesi sonrası ejakülasyon süreleri	46

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Edinilmiş PE Risk Faktörleri	18
Tablo 2.2. Prematür Ejakülasyon Etiyolojisi	21
Tablo 4.1. Tüm Grupların Sıçanlarının Ejakülasyon Ölçütleri ve Ortalama Ağırlıkları.....	47



RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 3.1. Sıçanda Trakea Kanülasyonu.	36
Resim 3.2. Seminal Vezikül Kataterizasyonu.	37
Resim 3.3. a) TENS Cihazının Uygulanışı, b) Sıçanda Bulbospongiosus Kaslar.	38



1. GİRİŞ

Cinsellik temel bir iç güdü olup, biyolojik, psikolojik, sosyokültürel, dini ve ahlaki gibi yönleri olan, çok boyutlu, kompleks bir olaydır (2, 3). Cinsel işlev, esas olarak merkezi ve periferik sinir sistemi tarafından yönetilen, yalnızca cinsel organların değil tüm bedenin katıldığı ve bedenimiz tarafından üretilen hormon ve kimyasal maddelerin karmaşık bir etkileşimi ile gerçekleşen fizyolojik bir süreçtir (2). Başta hastalıklar olmak üzere kullanılan ilaç ve maddeler ile gebelik, menopoz, ergenlik gibi dönemsel durumlar cinselliği etkileyebilir (2). Bu nedenle cinselliğin sağlıklı bir şekilde yaşanabilmesi için gerekli altyapıyı sağlıklı işleyen bir beden sağlar. Sağlıklı işleyen bir beden olmazsa olmaz bir kural olsa da cinselliğin kiminle yaşanacağı, ne zaman, nerde ve nasıl olacağını belirleyen ise insan psikolojisidir (2). İnsan psikolojisini oluşturan temel kavramlar, duygular, kişilik özellikleri, geçmiş yaşantıdaki travmalar ve öğrenilmiş davranış modelleri de cinselliğe yaklaşımımızı ve seçimimizi belirlemede rol oynamaktadır (2). Kişilerin içinde yetiştiği aile, yakın çevre, alt kültür ve toplumsal yapı, dini inanç ve ahlaki tutumlar gibi daha birçok faktörün de etkilediği cinsel sağlık, bireyin mutlu bir yaşam sürmesinde en önemli unsurlardan biridir (2). Bu mekanizmada yaşanan aksaklıklar sonucu cinsel işlev bozuklukları ortaya çıkmaktadır (2).

Prematür ejakülasyon (PE), yani erken boşalma erkek popülasyonunda sık görülen cinsel işlev bozuklarından biri olup yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda cinsel aktif erkekler arasında görülme sıklığının %20-30 arasında olduğunu göstermektedir (4-6). PE, tıp tarihi boyunca birçok araştırmacı ve kurum tarafından tanımlanmış olsa da en güncel tanım 2013 yılında Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM) tarafından yapılmıştır (7). Bu tanıma göre; ejakülasyonun hemen her zaman vajinal penetrasyondan önce veya vajinal penetrasyondan sonraki 1 dk içerisinde olması, hemen her vajinal penetrasyonda ejakülasyon geciktirilememesi ve bunun sonucunda stres, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya seksüel aktiviteden uzaklaşma gibi olumsuz kişisel sonuçlar oluşturmaktadır (8). PE'nin objektif değerlendirilebilmesi için önemli bir parametre olan intravajinal ejakülasyon

gecikme süresi (IELT), vajinal giriş ve intravajinal ejakülasyon arasındaki geçen süre olarak tanımlanmaktadır. IELT ölçümü ilk kez 1994 yılında Waldinger tarafından bildirilmiştir (9). Türkiye'nin de aralarında bulunduğu 5 farklı ülkede gerçekleştirilen cinsel aktif erkeklerin popülasyondaki IELT dağılımını değerlendirmek için yapılan anket çalışmasında IELT ortalama 5.4 dk olarak ölçüldü ve ülkeler arası farklılar gözlemlendi (10). IELT<1 dk olması prematür ejakülasyon olarak değerlendirilmektedir (11).

PE'nin tedavisi içinpiskoseksüel/davranış tedavileri ve çeşitli ilaçlarla değişik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Trisiklik antidepresanlar, klomipramin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), fosfodiesteraz-5 enzimini bloke eden (PDE5İ) ilaçlar, tramadol ve bazı topikal anestetik ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır (12-14). Dapoksetin haricindeki diğer SSRI'ların günlük kullanımında ejakülasyon süresinin geciktirilmesindeki etkinliklerinin benzer sonuçlarının olduğu meta-analiz çalışmalarında bildirilmiştir (15). Bu medikal tedavilerin sürekli kullanım gerektirmesi, beklentileri karşılayamaması ve düşük hasta uyumu nedeniyle dorsal penil sinirin kriyoablasyonu ve nöromodülasyonu (16), intrakavernözal enjeksiyonlar (17), akupunktur (18), botulinum nörotoksin enjeksiyonu (19, 20) ve hatta çeşitli cerrahi teknikler (21-23) gibi oral ve topikal ilaç tedavileri dışındaki alternatif deneysel tedavi yöntemlerine gereksinim artmıştır (24). Bu nedenle çalışmamızda erkek sıçanların bulbospongiosus kasına uygulanan nöromusküler elektrik stimülasyonunun ejakülasyon süresine olan etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

1950’li yıllara kadar cinsellik ve insan davranışları ile alakalı yeterli çalışma bulunmamaktadır (25). 1966 yılında Masters ve Johnson, cinsel uyarılara karşı gelişen fizyolojik reaksiyonları uyarılma, plato, orgazm ve çözülme evresi olarak dört fazda tanımlamıştır (26). Masters ve Johnson’nın çalışmalarından esinlenerek 1974 yılında cinsel terapilerin en önemli kurucularından biri olan H. Singer Kaplan tarafından bifazik model geliştirilmiştir (27). Bu model cinsel yanıt döngüsünün, nörofizyolojik ve anatomik olarak ayrılan bifazik yapısından dolayı önemli olduğunu vurgulamış ve klinik açıdan yeniden sınıflandırarak bunlara cinsel isteği de eklemiştir (27). Bu modele göre cinsel yanıt döngüsünün ilk evresi olan vazokonjesyon aşaması parasempatik sistem tarafından innerve edilirken, ikinci evresi ise (orgazm evresi)sempatik sistem tarafından innerve edilmektedir (27). Her evre spesifik davranışlar ve fizyolojik yanıtlarla karakterize olup, penil ereksiyon uyarılma fazında başlayıp çözülme evresine kadar devam ederken, ejakülasyon orgazm evresinde gerçekleşir (28).

Erkeklerde ve kadınlarda orgazm evreleri birbirinden farklıdır. Orgazm evresi erkekte ejakülasyon, kadında perine ve vajina etrafındaki kas ve dokuların ritmik kasılmalarıyla karakterizedir (25). Ejakülasyon ve orgazm bazen ayırt edilmesi zor olan iki ayrı fizyolojik bir süreçtir. Ejakülasyon, seminal sıvının üretral meadan güçlü bir biçimde dışarı atılması olup genellikle orgazma eşlik eder (29). Orgazm ise, cinsel uyarılmanın tepe noktasında yaşanan fiziksel ve duygusal his ile karakterize değişken bir bilinç durumu yaratan yoğun hazzın geçici doruk noktasıdır (29). Orgazm, beyin tarafından yürütülen, ejakülasyon ve sonlaması ile yakından ilişkili yoğun zevk veren bir histir (1).

Ejakülasyon, emisyon ve ekspulsiyon olmak üzere ardışık iki ayrı fazdan oluşur. Emisyon fazında spermatoza ve seminal sıvı prostatik üretraya salgılanır (30). Ekspulsiyon fazında ise mesane boynundaki düz kas lifleri semenin mesaneye geri dönmesini önlemek için kasılırken, pelvik çizgili kaslardan özellikle

bulbospongiosus ve iskiyokavernosus kasları ritmik kontraksiyonlar göstererek semenin üretra boyunca ve meadan atılmasını sağlar (31).

2.1 Ejakülasyonla İlişkili Cinsel Organların Anatomisi

Ejakülasyon ile ilgili anatomik yapılar; sürece dahil olma safhalarına göre, emisyon organları ve ekspulsiyon organları olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Emisyon fazında yer alan organlar epididim, vaz deferens, seminal veziküller, prostat bezi, prostatik üretra ve mesane boynunu kapsar (1). Bu organlar Şekil 2.1’de gösterilmiştir (32). Ekspulsiyon evresine katılan organlar ise yine mesane boynu ve üretradır, ayrıca pelvik çizgili kasları da görev alır (1).

2.1.1 Emisyon Fazı Organları

Epididim: Uzun ve kıvrımlı bir boru şeklinde içerisinde kısmen de olsa düz kas hücrelerinin bulunduğu bağ dokusuyla çevrili bir organdır. Anatomik olarak kaput, korpus ve kauda şeklinde 3 bölümden oluşur (1). Testislerin seminifer tübüllerinde üretilen sperm hücreleri epididim başına taşınır (1). Sperm hücreleri testiste üretildiklerinde hareket yeteneği yoktur ancak epididim boyunca olgunlaşma ile hareket etme yeteneğini kazanırlar (1). Olgun spermhücreleri epididim kauda kısmında depolanır ve cinsel uyarılma ile vas deferense atılır (1).

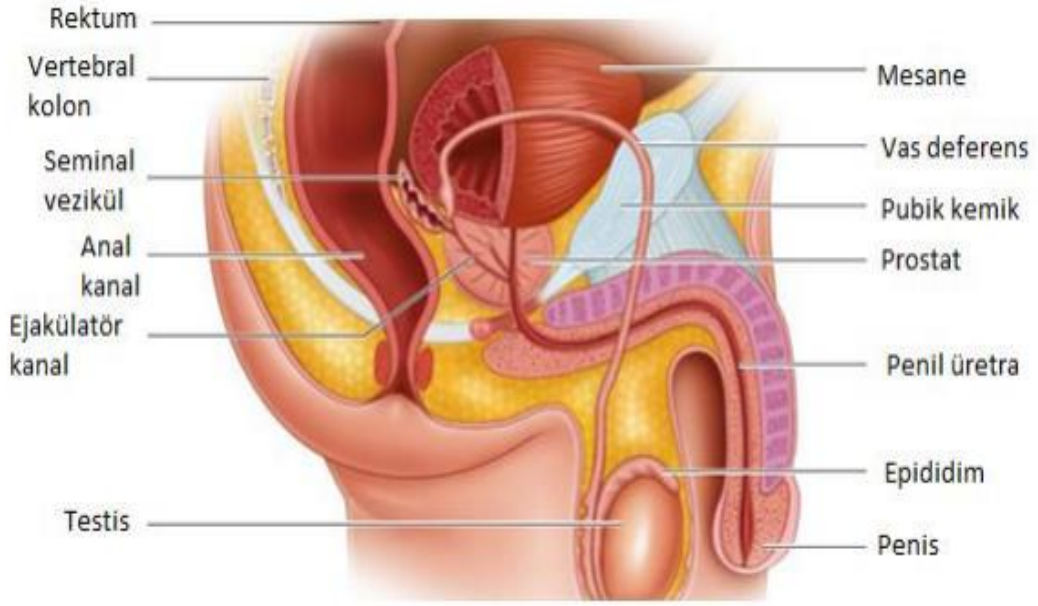
Vas Deferens: Yaklaşık 5 milimetre (mm) çapında dar bir lümeneye sahip, histolojik olarak iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler kas katmanlarından oluşan kalın bir kas tabakasıyla çevrili tübüler yapıdır (33). İlk kısmı kıvrımlı yapıda olup gittikçe düz bir hal alır (1). İnguinal kanaldan geçerek pelvik boşluğa girer ve lateral tarafta bulunan seminal vezikülün kanalıyla birleşerek duktus ejakulatorius adını alır ve prostat orta lobunun arkasından geçip üretranın prostatik kısmına açılır (1). Mesanenin fundus bölümüne ulaşan duktus deferensin genişlemesi ampullayı oluşturur (1). Ejakülasyonun emisyon fazı sırasında, duktus deferens düz kas

hücrelerinin güçlü peristaltik kasılmaları ile sperm hücreleri ejakülatuar duktusa ve ardından da seminal sıvılarla karışacağı üretraya atılır (1).

Seminal Vezikül: Rektum ve mesane duvarı arka alt tarafında yerleşmiş bir çift tübüler yapıda bezdir ve her bir vezikül birçok kese içeren ve ejakülatuar duktusu oluşturmak için duktus deferens ile birleşen tek halkalı bir tüpten meydana gelmektedir (1). Seminal veziküllerin iç tabakasını oluşturan epitelyal hücreler, total ejakülat hacminin %50-80'inin sekresyonunu sağlar (1). Bu sekresyon sıvısı visköz ve alkali yapıda olup spermatozoa için koruyucu ve besleyici içeriğe sahiptir (1). Ejakülasyonun emisyon fazında seminal vezikül sıvısı, bezin arkasında bulunan düz kas kasılmasını takiben ejakülatuar duktus yoluyla prostatik üretraya atılır (1).

Prostat: Mesane boynu ile eksternal üretral sfinkter arasında yer alan prostat glandı üç ayrı zondan oluşmaktadır. Prostatik üretrayı çevreleyen transizyonel zon prostat glandüler dokusunun yaklaşık %5'ini, ejakülatuar kanallarının açılma bölgesini çepeçevre saran santral zon %25'ini, distal üretrayı çevreleyen periferik zon ise prostat glandının %70'ini oluşturur (1). Prostat bezi fibromusküler stroma içine yayılmış epitelyal hücrelerden oluşan dallanmış glandüler yapılardan meydana gelir ve fibröz bir kapsülle sarılırdır (1). Prostat bezi salgısı total ejakülat hacminin yaklaşık %15-30'nu oluşturur (33). Ejakülasyonun emisyon fazında prostat sekresyonları glandın düz kas yapılarının kasılmasıyla verumontanuma açılan kanallar ve utrikul yoluyla prostatik üretraya atılır (1).

Bulboüretral Gland: Ürogenital diyafragma seviyesinde membranöz üretranın her iki tarafında bulunmakta olup bulboglandüler kasla çevrilidir ve kanalları kavernoöz üretraya açılır (1). Berrak ve visköz salgısı cinsel uyarı sırasında üretraya geçer, üretra içeresindeki idrarı nötralize eder ve üretranın kayganlaşmasını sağlayarak ejakülatın üretradan geçişini kolaylaştırır (1).



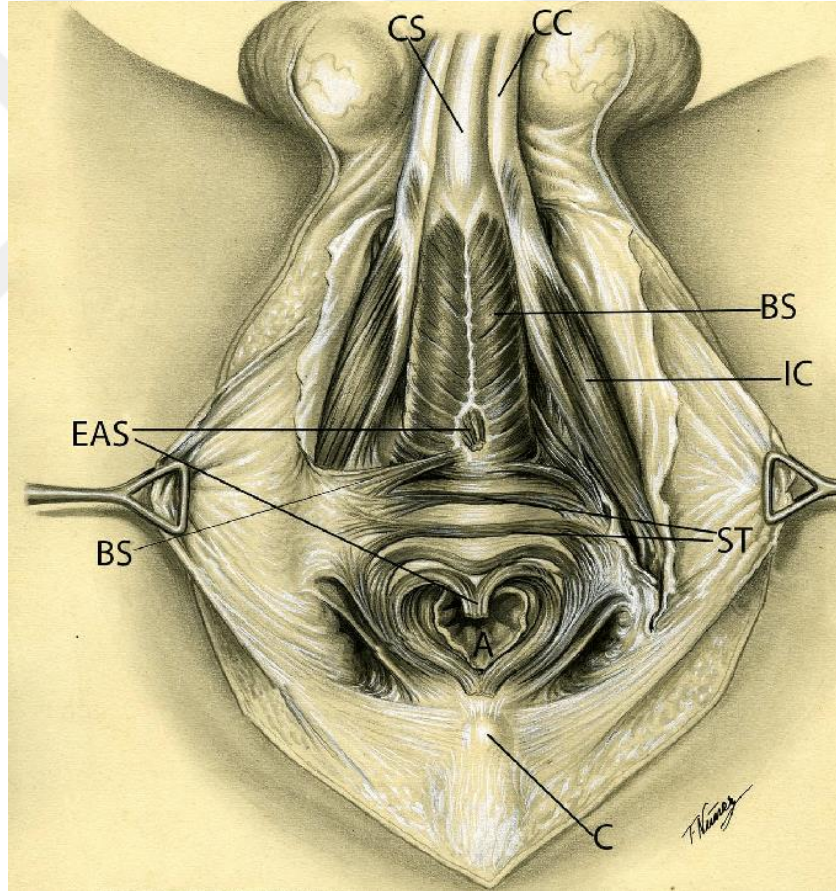
Şekil 2.1. Erkek genital sistem anatomisi (32).

2.1.2 Ekspülsiyon Fazı Organları

Mesane boynu ve üretra ejakülasyonun ekspülsiyon aşamasında görev almaktadır (1). Erkek üretrası, mesane boynundan external meatusa kadar uzanan fibromuskuler bir tüp olup, prostatik, membranöz ve penil olmak üzere üç ayrı bölüme ayrılır (1). Prostatik üretranın arka duvarında uzunlamasına seyreden verumontanum denilen bir mukoza plikası bulunur ve ductus prostaticusların, utrikulusun ve ejakülatör kanalların çukur kanalları buraya açılır (1). Prostatik üretrada transizyonel, membranöz ve proksimal penil üretrada psödostratifiye, distal penil üretrada ise stratifiye skuamöz yapıda epitel hücreleri görülür. Membranöz üretranın iç tabakasını düz kas demetleri, dış tabakasını ise sirküler çizgili kas liflerinden oluşan intrinsek çizgili kas (eksternal üretral sfinkter veya rabdosfinkter) oluşturur (1). Eksternal üretral sfinkterin ritmik kasılmalarından sonra gelen gevşeme semenin üretrada antegrad olarak atılmasını kolaylaştırırken, mesane boynunun güçlü bir şekilde kasılması semenin retrograd olarak mesaneye doğru akmasını engeller (1). Pelvik taban kasları özellikle de bulbospongiosus ve iskiyokavernosus kasları, üretradan semenin ekspülsiyon aşamasında önemli bir role sahiptir (1). Bulbospongiosus kası penil kökün (bulb) orta bölümünü sarar. Kaslar perine gövdesinden ve santral tendinöz bir rafeden başlayarak perinealmembrana ve penis dorsumuna bağlanmak için penil bulbusun etrafından geçer. İskiyokavernöz kaslar

ise penisin lateral kökünü (crura) çevreler. İskiyal tüberkülün medial yüzeyi ile iskiopubik ramustan başlayarak korpus kavernozumlara ve penil kruslara yapışır (1). Bu anatomik yapılar Şekil 2.2’de gösterilmiştir (34). Boşalmanın ekspulsiyon fazında, bu kasların yoğun ritmik kasılmaları spongioz üretraya ve korpus kavernoza baskı yaparak, semenin pulsatil ekspulsiyonuna yol açar ve peniste daha fazla rijidite meydana getirir. Ayrıca bu kasların yoğun kontraksiyonları erkekte orgazm hissine de katkı sağlamaktadır (1).

Ejakülasyonda rol alan organların senkronize çalışması için yukarıda bahsedilen organlar, sinyal taşıyan spesifik otonomik (çoğu hem sempatik hem de parasempatik) ve somatik innervasyonlar alırlar (1).



Şekil 2. 2. Erkek perineal kaslar (34).

ST: Yüzeyel perineal kas; CS: korpus spongiosum; BS: bulbospongiosus kas; CC: korpus kavernozum; IC: iskiyokavernosus kas; A: anüs; EAS; external anal sfinkter; C: koksiks.

2.2 Periferik Nöral Yolaklar

2.2.1 Afferentler

Pudental sinirin duyuşal dalı olan penis dorsal siniri, penil deri, prepişyum ve glansda bulunan duyuşal reseptörlerden torasik, lumbar ve sakral segmentlere impulsar taşır (35, 36). Enkapsüle reseptörler (Krause-Finger cisimcikleri) glansta bulunmakla beraber afferent uçların büyük bir bölümünde beş serbest sinir ucu görülür (37). Penil şaft, perine ve testisler gibi çeşitli periferik alanlardan gelen duyuşal bilgi ile potansiye edilebilen Krause-Finger cisimciklerinin uyarılması ejakülatuar refleksi kolaylaştırır (33). Çeşitli memeli türlerinde, pudental sinir üzerinden lumbosakral spinal korda ulaşan, duktus deferens, prostat ve üretranın görelilik olarak seyrek duyuşal innervasyonu saptanmıştır (38, 39). İkinci bir afferent yolak, hipogastrik sinir boyunca uzanan liflerden oluşur ve paravertebral lumbosakral sempatik zincir içinden geçtikten sonra torakolumbar dorsal kökler üzerinden spinal korda girerler (40).

2.2.2 Efferentler

Sempatik nöronların pregangliyonik gövdeleri, spinal kordun alt torasik ve üst lumbar segmentlerinin intermediyolateral hücre kolunu ve merkezi otonomik bölgede (dorsal gri kolon) yerleşmiştir (41, 42). Spinal kolonun ventral köklerinden çıkan sempatik lifler, paravertebral sempatik zincirde uzanır. Memeli türlerinin çoğunda, lifler daha sonra ya doğrudan splenik sinirler üzerinden ya da alt mezenterik gangliyonlara veya insanlarda hipogastrik pleksusa giden intermezenterik sinirler üzerinden çölyak mezenterik gangliyonlarda uzandıktan sonra ilerler (43). Hipogastrik sinirler alt mezenterik gangliyonlardan çıktıktan sonra parasempatik pelvik sinire katılır ve ejakülasyonda rol alan anatomik yapıları innerve eden pelvik pleksusu oluşturur (1).

Parasempatik pregangliyonik nöronların hücre gövdeleri, spinal kordun sakral (kemirgenlerde lumbosakral) segmentinin intermediyolateral hücre kolunda [örn. sakral parasempatik çekirdek (SPN)] yerleşmiştir (44). SPN nöronları, pelvik pleksusta (veya alt hipogastrik pleksus) yerleşik postgangliyonik hücrelere, pelvik

sinirle ilerleyen projeksiyonlar gönderir. Postgangliyonik parasempatik nöron lifleri, ejakülasyona katılan pelvik organlara ulaşmak için kan damarlarını izler(1). Somatik motor nöronların efferentleri, Onuf çekirdeği lumbosakral spinal düzeyinde bulunan hücre gövdeleri, (erkeklerde sakral düzey) medullanın ventral boynuzundan çıkarak, bulbospongiyosus ve iskiyokavernosus kaslar dahil çizgili pelvik kaslara giden pudental sinirin motor dalı üzerinden ilerler (45).

2.3 Ejakülasyonun Fizyolojisi

Seminal sıvının içeriği karmaşıktır ve sperm hücreleri ile birlikte enzimler, şekerler, yağlar, çeşitli protein ve peptidler içermektedir (1). Bu karışım sperm hücresi için besleyici ve koruyucu bir ortam sağlanarak, sperm ileoosit etkileşiminde rol oynar (1). Erkeklerde ejakülasyon sırasında sıvılar belirli bir sırayla bezlerden salgılanır. Ejakülatın ilk kısmı bulboüretal bezlerinden gelen az miktardaki sıvıdan oluşup, bundan sonra prostattan az miktarda sperm hücresi içeren, düşük vizkositeli opal sıvı salgılanır (1). Daha sonra epididimis ve prostatik sıvılarıyla beraber sperm hücrelerini maksimum konsantrasyonda içeren ejakülatın ana kısmı dışarı atılırken seminal vezikül sıvıları ejakülatın son kısmını oluşturur (1).

2.3.1 Duyusal Sinir Sistemi

Duyusal girdilerin ekspulsiyon refleksini ortaya çıkarmak için ve hatta ejakülatuar yanıtı tamamlamak (semenin kuvvetli ekspulsiyonu) için yeterli olduğu gösterilmiştir. Spinal kordun T8 düzeyinden tam transeksiyonunun olduğu anestezi altındaki sıçanlarda geliştirilen deneysel paradigmada, üretraya sıvı verilerek oluşturulan üretral distansiyon, bulbospongiyosus kaslarda ritmik kasılmalar ortaya çıkarmıştır (46). Anestezi altında ve sağlam sıçanlarda, penis ve ürogenital sistemden duyusal bilgi taşıyan penis dorsal siniri ve pelvik sinirin elektriksel stimülasyonuna yanıt olarak pudental sinir (bulbospongiyosus ve iskiyokavernosus kasları innerve eden motor dalı) ateşlenmesi ortaya çıkmıştır (47).

2.3.2 Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sisteminin ejakülatuar yanıtta önemli rolü bulunmaktadır. Ejakülasyona katılan tüm organlar başlıca pelvik pleksustan köken alan sempatik ve parasempatik aksonlardan oluşan yoğun bir innervasyon alırlar (1). Pelvik pleksus gangliyonları sırasıyla hipogastrik ve pelvik sinirleri yoluyla spinal girdi alan hem sempatik hem parasempatik nöronları içerir (48).

Seminal emisyonun başlaması için hem sempatik hem de parasempatik tonüs, sırasıyla düz kas hücrelerinin kasılmasını ve seminal sistem boyunca epitel sekresyonunu aktive edipbirlikte hareket ederek şekilde çalışırlar (1).

Farklı hayvan türleriyle yapılan deneysel çalışmalarda, sempatik sinirlerin (hipogastrik ve splenik)uyarılması veya sempatomimetik ajanlarla sempatik sinir sisteminin aktivasyonu duktus deferens (49), seminal veziküller (50), prostat (51), üretrada (52) kontraktıl yanıtlara yol açtığı gösterilmiştir. Sempatik sinir stimülasyonu ile ortaya çıkarılan kasılmalar, $\alpha 1$ adrenerjik antagonistler kullanılarak sadece kısmi olarak duktus deferenste ve seminal vezikülde ortadan kaldırılmıştır (49). Prostat anatomisinin türler arasında makroskopik ve mikroskopik olarak farklı olması nedeniyle doğrudan çıkarım yapılamadığından dolayı pelvik sinirler tarafından taşınan parasempatik kolinerjik liflerin işlevsel rolü tam olarak tanımlanmamıştır (1).

Kemirgenlerde duktus deferensler (49), köpeklerde prostat (51) ve üretranın (53) kontraksiyonları pelvik sinirlerin elektriksel stimülasyonu ile ortaya çıkarılmış ancak anlamlı bir emisyon sıvısı gözlenmemiştir (51). Prostat ve seminal veziküllerin kontraksiyon ve sekresyonunun kolinerjik mekanizmasıyla ilgili farmakolojik kanıtlar bulunmaktadır (50, 54). Hepsi birlikte değerlendirildiğinde, pelvik sinir stimülasyonu ve farmakolojik kolinerjik aktivasyon; pelvik otonomik yolların geleneksel organizasyon görüşünün aksine, prostatın sempatik innervasyonunun hem adrenerjik hem de kolinerjik bileşenler içerdiğini düşündürmektedir (1).

İnsanlarda, mesane boynu, duktus deferens ve prostatın sempatik yollarının bozulmasının postoperatif anejakülasyon veya retrograd ejakülasyonun nedeni olarak

yaygın kabul görmektedir (55, 56). Sempatik innervasyonun ejakülasyon mekanizmasındaki rolü üzerine yapılan çalışmalarda, testiküler kanser için retroperitoneal lenfadenektomi veya rektal kanser için rezeksiyon geçiren hastalarda sempatik efferentlerin korunmasıyla normal ejakülatuar işlevin korunduğu saptanmıştır (57, 58). Ayrıca anorgazmisi olan paraplejik erkeklerde hipogastrik pleksusun elektriksel uyarımıyla seminal emisyonu neden olduğu saptanmıştır (59). Şimdiye kadar bilindiği kadarıyla, ejakülatuar süreçlerde parasempatik innervasyonun işlevsel rolü için açık klinik kanıt bulunmamaktadır (1).

2.3.3 Somatik Sinir Sistemi

Ejakülasyonun ekspulsiyon fazı, istemli kontrolü olmayan refleks mekanizma olmasına rağmen somatik sinir sistemi tarafından komuta edilir (1). Pelvik perineal kasların ritmik kasılmaları sonucunda semen üretradan güçlü bir şekilde atılır (1). İnsanlarda pelvipervineal kasların göreceli invaziv olmayan ölçümlerinin mümkün olması nedeniyle, ekspulsiyon fazının iskiyokavernosus, bulbospongiyosus ve levator ani kasları, anal ve üretral eksternal sfinkterlerin eşzamanlı aktivasyonu ile karakterize olduğu gösterilmiştir (31, 60). Kontraksiyonlar düzenlidir ve yaklaşık olarak 0.6 sn kasılma aralıklarıyla başlayıp sonraki her kasılma için 100 milisaniye (ms) artar. Tipik kasılma atım sayısı her bireyin kasılma paterni tekrarlanabilir olsa da 10-15 arasında olup kişiye göre değişmektedir (60).

2.3.4 Ejakülasyonun Tetikleyicisi

Ejakülasyonun birinci fazı (emisyon), otonomik yolların artan cinsel uyarılma ve periferik seks ile ilgili uyarım ile aktivasyonu ile olmaktadır ancak ekspulsiyon fazını neyin tetiklediği belirli değildir (1). Marberger'in "basınç odası" hipotezi (61), üretral proksimal ve distal sfinkterlerin kapanması nedeniyle proksimal penil üretra (bulböz üretra) içinde seminal emisyonun akümüasyonu, eksternal (distal) üretral sfinkterin epizodik relaksasyonu ve sürekli mesane boynu (proksimal sfinkter) kasılmasıyla beraber, pelvipervineal kasların kasılmasını tetikleyen eşik

düzeyine ulaşıldığında sperm ileri doğru itilir(1). Ancak bu hipotez, laboratuvar hayvanları ve erkeklerden elde edilen çelişkili birçok veri ışığında yeniden değerlendirilmelidir (62). Ana tartışma, adrenerjik blokörlerle emisyonun farmakolojik inhibisyonu veya seçici sinir hasarı sonrasında emisyon yokluğu veya radikal prostatektominin normal durumda olduğundan farklı olarak pelvip erineal kas kasılmasını engellememesiyle ilgili gözlemlerdir (31). Emisyonun yokluğunda ekspulsiyonunun meydana gelmesi (kuru ejakülasyon olarak bilinir) basınç odası kavramıyla ilişkili olmayan diğer mekanizmaların ejakülasyonun ekspulsiyon fazını tetikleyebileceğini açıkça göstermektedir ve bu mekanizmalar özgül spinal kord ve beyin elemanlarını kapsamaktadır (1).

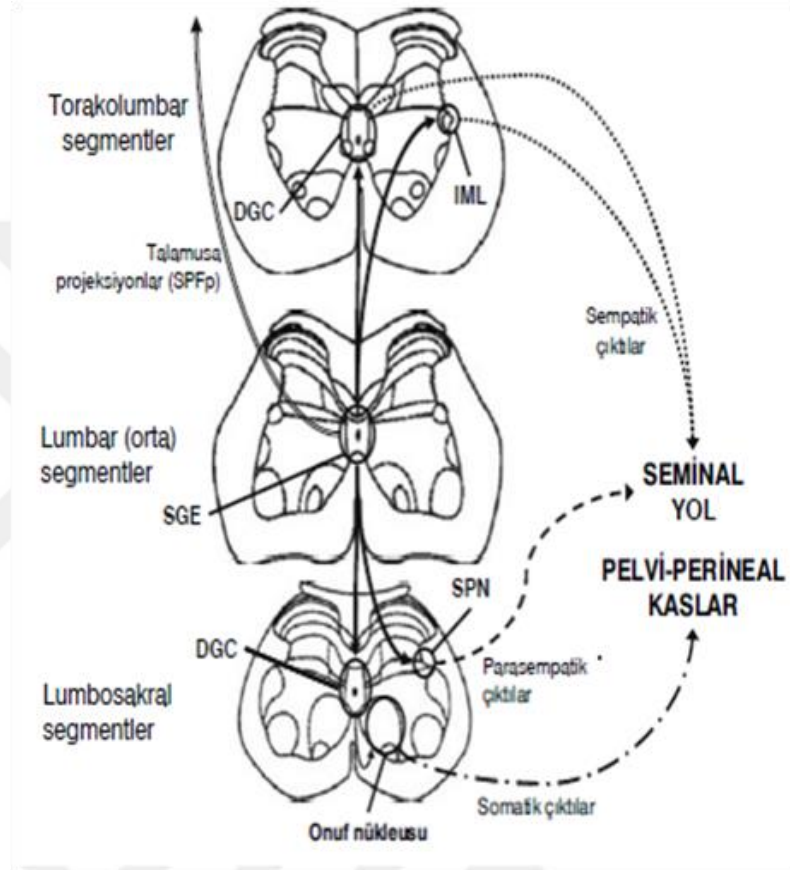
2.4 Merkezi Ağ

Tam ejakülasyon yanıtın meydana gelmesi için gerekli olan otonomik ve somatik sinir sistemlerin aktivitelerinin senkronizasyonu, spesifik beyin yapılarının anahtar rolüyle omurilikte gerçekleşir (1).

2.4.1 Spinal Kord

Periferik ejakülasyon olaylarını kontrol eden nöronların gövdeleri, torakolumbar ve sakral (kemirgenlerde lumbosakral) spinal kordda dağılmıştır (Şekil 2.3) (1). Erkek sıçanlarda karakterize edilen bir başka spinal yapı, ejakülasyonun spinal jenaratörü (SGE) rolündedir (63). SGE, 3. ve 4. lomber segmentlerin X. ve VII. Laminalarında merkez kanal çevresinden yer alan, galanın, kolesistokinin ve enkefalin içeren hücrelerden oluşur (64). SGE'nin bir bileşeni olan lomber spinotalamik (LSt) hücreler, talamusun subparafasiküler çekirdeğine (SPFp) bağlanır. Galanın ve/veya nörokinin-1 reseptörleri (SP tercihli reseptör) eksprese eden SGE nöronları, prostatı innerve eden sempatik ve parasempatik pregangliyonik nöronları ile bulbospongiosus kası innerve eden dorsomedial nükleus nöronlarına katılır (65, 66). SGE üzerindeki beyin etkisi henüz cevaplanmamış bir sorudur. SGE nöronlarına doğrudan supraspinal projeksiyonlar bugüne kadar tanımlanmamıştır,

ancak işlevsel araştırmalar, beynin çıktılarının olasılıkla SGE'yi aktive ederek ejakülasyonu tetiklediğini gösteren kanıtlar sunmaktadır(67-69). Son olarak, anestezi uygulanmış erkek sıçanlarda yapılan araştırmalarda, SGE'nin elektriksel uyarımının hareketli spermlerin toplanmasına olanak sağlayan tam ejakulatuar yanıt sağladığı gösterilmiştir (70). Tüm bu veriler otonomik ve somatik spinal merkezlerin düzenlenmesinde LSt hücrelerinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir.



Şekil 2.3. Ejakülasyonun spinal ağının şematik gösterimi (1).

SGE: Ejakülasyonun spinal jeneratörü, DGC: Torakolumbar sempatik merkez, SPN: Lumbosakral parasempatik merkez, SPFp: Subparafasiküler çekirdek.

2.4.2 Beyin

Merkezi olarak integre ve yüksek düzeyde koordineli bir süreç olarak ejakülasyon, sıkıca birbirine bağlantılı serebral duyuşsal alanları ve motor merkezleri içerir (1). Göreceli olarak yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüklerle birlikte invaziv olmayan fonksiyonel beyin görüntüleme tekniklerinin ortaya çıkması insan

cinsel hayatına katılan beyin alanlarının tanımlanmasına yol açmıştır. Cinsel yanıtın farklı bileşenlerinin (örn. Uyarılma, ereksiyon, ejakülasyon) ayırt edilmesi aralarındaki yakın ilişki nedeniyle zordur. Ancak özenle tasarlanmış deneysel paradigmlar, ejakülasyonla ilişkili nöronal aktiviteye yönelik spesifik çalışmalara olanak sağlar. İnsanlarda ejakülasyon sırasında gelişen bölgesel serebral kan akışındaki değişiklikleri araştırmayı hedefleyen bir beyin görüntüleme çalışması yapılmıştır (71, 72). Bu çalışmada, kadın partnerlerinden ejakülasyon gerçekleşene kadar penis uyarısı alan sağlıklı gönüllü erkeklerde pozitron emisyon sintigrafisi (PET) kullanılmıştır (72). Ejakülasyon anında en güçlü aktivasyon ventral tegmental alanı (VTA), SPFP, mediyal ve ventral talamusu içeren mezodiensefalik transisyon zonunda bulunmuştur (72). Bu talamik alanların ödüllendirici süreçlerde, viseral duyuşsal yanıtlarda ve spinal kord boyunca pelvik taban motornöronları ve sempatik pregangliyonik nöronların kontrolüyle ilişkili olduğu bilinmektedir (71). Özellikle, VTA, mesolimbik sisteme ait A10 dopaminerjik hücre grubunu içerir ve daha önce insanlarda kokain veya eroin etkisi altında aktive olduğu gösterilmiş olup bu gözlemler VTA'yı orgazmın kilit nöronal elemanı yapmaktadır (73, 74). Ayrıca sıçanlarda toplanan veriler, SPFP'nin insanlarda erkek orgazm yanıtında önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir (1). Ejakülasyon sırasında serebellumun geniş zonunda (vermis ve korteks) kan akışında yoğun bir artış görülür (72). Motor ve koordinasyon kontrolü ile propriyosepsiyondaki önemli görevine ek olarak serebellumun duyuşsal ve duygusal işlemleriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir ve böylece ejakülasyonla eş zamanda aktivasyonu orgazmik yanıt ile ilişkili olabilir (75). Holstege ve meslektaşlarının yaptığı PET görüntüleme çalışmasında ejakülasyon sırasında amigdalanın kan akışında azalması ile devre dışı kaldığını kaydetmişlerdir (72). Duygusal reaksiyonların işlenmesinde limbik sistemin bu elemanı gereklidir (76) ve daha önceki erkek çalışmalarında gösterildiği gibi kokain etkisi altında ve cinsel uyarılma ile (77) bağlantılı olarak devre dışı kalmaktadır. Amigdalanın diğer beyin alanları üzerine etkisi, orgazm da dahil olmak üzere diğer öforik durumlarla ilgili nöronal substrat oluşturabilir (72). İnsan görüntüleme çalışmaları ejakülasyon sırasında beyin fonksiyonlarını ve aynı zamanda cinsel yanıtın ereksiyon ve cinsel uyarılma gibi diğer yönlerine katılımını anlamamız konusunda veriler sağlamıştır (77, 78).

2.3 Prematür Ejakülasyonun Tanımı

PE, erkekte bilinen en yaygın cinsel işlev bozukluğu olup, hem etyolojisi hem de tanımı günümüze kadar hala netlik kazanamamış bir sağlık sorunudur (79).

İnsanlık tarihi kadar eski bir geçmişe sahip olan PE fenomeni, Alman psikiyatrist Von Krafft-Ebbing tarafından 1900’lü yılların başında ilk kez erken ejakülasyon olarak tarif edilmiş, 1915–1950 yılları arasındaki ikinci dönemde ise psikosomatik bir nevroz olarak “Ejaculatio preacox” olarak tanımlanmıştır(80). 1950–1990 yılları arasında “hızlı boşalma” olarak tanımlanan PE’nin ilk cinsel deneyimle birlikte yaşanan performans kaygısının diğer ilişkilerinde de tekrarlamasından dolayı öğrenilmiş bir davranış olduğu kabul edilmiş ve 1990 yılından itibaren ise PE; yapılan klinik çalışmalar sonucunda SSRI grubu ilaçların PE tedavisindeki olumlu etkinliğinin ispatı ile birlikte serotoninerjik sistemin etkin olduğu nörobiyolojik bir fenomen olarak kabul edilmektedir (80).

Tıp tarihi boyunca pek çok araştırmacı ve kurum tarafından PE’nin tanımı yapılmasına rağmen, 2013 yılında ISSM’nin kabul ettiği PE’nin tanımı şu üç özelliği içermektedir (81):

- 1) Vajinal penetrasyonla ejakülasyon arasındaki geçen sürenin kısalığı
- 2) Ejakülasyon kontrolünde yetersizlik
- 3) Kişi ve/veya partnerinde bu durumdan kaynaklanan olumsuz kişisel sonuçlar

Amerikan Psikiyatri Derneği’nin Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. baskısında (DSM-5) yer alan tanımlama da sıkça kullanılmaktadır. Bu tanıma göre PE; “Partnerle cinsel aktivite sırasında vajinal penetrasyonu takiben yaklaşık 1 dk içinde, kendi isteği dışında, sürekli ve tekrarlayan ejakülasyon durumu olmakla beraber bu durumun en az 6 aydır mevcut olması ve cinsel aktivitelerin %75-%100’ünde görülmesi, kişide klinik olarak belirgin strese neden olması ve bu durumun mental sağlık, ilişkide yaşanan sıkıntı, baskı veya madde/ilaç kullanımı ve tıbbi rahatsızlığa bağlı olmaması” şeklinde tanımlanmıştır (82).

PE’de ejakülasyon zamanının objektif bir klinik ölçüm olarak bilinmesi gerekliliği sebebiyle Waldinger ve meslektaşları tarafından IELT tanımlanmıştır (9). Burada vajina içerisine girişle boşalma arasında geçen zamanın bir kronometre kullanılarak ölçümü söz konusudur (9, 83). Waldinger ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada partnerlerinin yardımı ile kronometre kullanılarak yapılan IELT ölçüm sonuçlarında kronometre kullanımının ilişkiye engel olmadığını bildirilmiş (84). Kronometre yöntemiyle 110 erkek çalışmaya dahil edilmiş ve erkeklerin %80’i 30sn, %90’ı 1 dk içinde boşalmıştır ve %10’luk grupta ejakülasyonun 1-2 dk sürdüğünü bildirmiştir (84). ISSM komitesi de bu verileri baz alarak IELT için eşik değeri 1 dk olarak kabul etmiştir (85).

2.3.1 Prematür Ejakülasyonun Sınıflandırılması

Yıllar içinde PE sınıflaması ile ilgili değişiklikler olmuştur. Ciddi tanımlama kargaşasının olduğu bu sınıflamada temelde iki alt grupta incelenen PE daha sonraları Waldinger tarafından ‘sendromal’ bir yaklaşım olarak değerlendirilmiş ve “Doğal Değişken Prematür Ejakülasyon” ve “Erken Boşalma Benzeri Boşalma Bozukluğu” olmak üzere iki yeni kategori eklenmesini önermiştir(86). Buna göre 4 farklı PE tipi vardır:

a) Yaşamboyu Prematür Ejakülasyon (YB-PE)

YB-PE ile ejakülasyon hemen her ilişkide ve her partnerle cinsel ilişkiden itibaren boşalmanın çok kısa bir süre içinde gerçekleşmesi durumudur(87). Bu süre erkeklerin %80-90’unda 30-60 sn olup, geri kalan %10’un çoğunda 1-2 dk içinde olmaktadır (10). Boşalma, ön sevişme esnasında vajinaya penetrasyon olmadan (anteportal ejakülasyon) ya da penis vajinaya dokunduğu anda (intraportal ejakülasyon) da olabilmektedir (88). Anteportal ejakülasyon, PE’nin en şiddetli formu olarak kabul edilir (89).

b) Edinilmiş Prematür Ejakülasyon (E-PE)

E-PE’si olan erkeklerin cinsel yaşamlarının başlangıcından PE yakınması başlayana kadar normal bir ejakülasyon zamanı vardır. Yakınmalarının çoğunda

organik ya da psikolojik nedenler bulunmaktadır. E-PE, erektil disfonksiyon (ED) (90, 91), prostatit (92), hipertiroidizm (93), psikiyatrik ya da ilişkili problemler ile cinsel performans anksiyetesi (90) veya çeşitli ilaçların çekilme/ detoksifikasyonuna bağlı olabilir (94-96).

c) Doğal Değişken Prematür Ejakülasyon

Bu sınıflandırmadaki erkeklerde bu durum seksüel performansın normal varyasyonu olarak kabul edilmekte olup cinsel işlev bozukluğu olarak değerlendirilmemelidir (97). Erken ejakülasyon, her zaman ve her ilişkide oluşmamakta, bazen görülmektedir. Bu kişilerin boşalmayı geciktirme süreleri tutarsızdır, devamlı kısa değildir ve düzensiz bir şekilde olur (97).

d) Erken Boşalma Benzeri Boşalma Bozukluğu

Bu paterni gösteren erkeklerin ejakülasyon süreleri normal aralıkta (3-6 dk civarında) ya da bazen uzun süreli (5-25 dk) olmasına rağmen PE'den yakınırırlar (98, 99). Psikolojik nedenlere ve/veya ilişki problemlerine bağlı olabilir (99). Ejakülasyon süresinin kısa olarak algılanmasına bağlı olabileceği gibi kadın partnerin geç orgazm olması nedeniyle ejakülasyon gecikme süresinin kısalığı da söz konusu olabilmektedir.

2.3.2 Prematür Ejakülasyonun Patofizyolojisi

a) YB-PE Patofizyolojisi

YB-PE'de erkek IELT sürelerini kontrol etmekte zorlanır. Hangi tekniği uygularsa uygulasin IELT'si süresi fazla değişkenlik göstermemekte ve bu süre saniyeler kadar sürmektedir (88).

YB-PE, merkezi nörobiyolojik mekanizmalarla ilgili olup, belirli nörotransmitterler ve nörotransmitter reseptör işlevinde genetik değişiklikler söz konusu olabilir (100). 20 yıldan fazla süre önce Waldinger ve meslektaşlarının, YB-PE olan erkeklerde IELT'lerin sürekli olarak kısa olmasının azalmış serotonin (5-hidroksitriptamin/5-HT) nörotransmisyonunun, 5-HT1A reseptörlerinde aşırı

duyarlılığının ve/veya 5-HT_{2C} reseptörlerinde azalmanın sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (100).

Janssen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IELT süresinin serotonin taşıyıcı aktivitesi tarafından düzenlenen merkezi serotonin nörotransmisyonunda bozulmaya neden olan serotonin taşıyıcı promotor bölgesi (5-HTTLPR) gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup bu durum azalmış serotoninjik nörotransmisyonunun boşalmayı hızlandırdığı şeklindeki hipotezine katkı sağlamaktadır (101).

b) E-PE Patofizyolojisi

E-PE, ED ve diğer cinsel bozuklukların eşlik ettiği psikonöroendokrin ve ürolojik sendrom olarak kabul edilir (87). Doğrudan bir neden gösterilememekle beraber ilişkili risk faktörleri tablo 2.1’de gösterilmiştir (102).

Tablo 2.1. Edinilmiş PE risk faktörleri (102).

Risk Faktörleri	Hastalıklar
Psikolojik	Anksiyete, ilişkisel ve evliliğe bağlı problemler
Endokrin	Hipertirodizm
Ürolojik	Prostatit
Nörolojik	Penil aşırı duyarlılık
Diğer cinsel semptomlar	ED, hipoaktif cinsel arzu, kadın cinsel işlev bozukluğu

Cinsel performans anksiyetesi, psikolojik veya ilişki problemleri gibi sorunlar edinsel PE’ye neden olabilir (90). Bazı yazarlar, anksiyetenin sempatik sinir sistemini harekete geçirdiğini ve erken emisyon fazının bir sonucu olarak boşalma süresini azalttığını öne sürdü (101). Ayrıca, anksiyetenin bazı erkeklerin hızlı boşalmaya karşı somatik ve belki de genetik yatkınlığı ile etkileşime girdiği ve bu hassasiyeti artırdığı görülmektedir (103).

Hormonlar, ejakülasyonun kontrolünde merkezi bir rol oynar (104). Bu durum patolojik hormon seviyelerinin ejakülasyonun kontrolünü doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebileceği anlamına gelir (105).

Hipertiroidi hastalarında E-PE görülme sıklığı yüksek bulunurken, hipotiroidi deneklerinde temel yakınma gecikmiş ejakülasyondur (93, 106). Yapılan bir çalışmada hipertiroidili erkeklerde tedavi sonrası ötiroidizm elde edildiğinde %50 olan PE prevalansının %15'e düştüğü gösterilmiştir (107). Başka bir araştırmada ise hipertiroidisi olan sıçanlarda kontrol grubuyla kıyaslandığında ejakülasyon gecikme sürelerinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (108). Bu verilere göre tiroid hormonlarının ejakülasyon fizyolojisinde önemli rol aldığını görülmektedir.

Prostat enfeksiyonu ve kronik prostatit, hem YB-PE'si hem E-PE'si olan erkeklerde yaygın bulgular olarak bildirilmiştir (92, 109). Shamloul ve El-Nashaar, PE'li erkeklerin % 64'ünde prostat yangısı ve %52'sinde kronik bakteriyel prostatit bildirmiştir (109). Kronik prostatit ve PE arasındaki bağlantının kesin patofizyolojisi bilinmemektedir. Prostat enfeksiyonunun, ejakülasyon refleksinin duyum ve modülasyonunun değişmesine neden olabileceği varsayılmış, ancak kanıtlar eksiktir (109).

Çocukluk çağında yapılan sünnet, erişkin yaşamda PE ve erektil disfonksiyon riskini etkilemez (110). Ayrıca korkulu ya da endişeli bir sünnet deneyimi yaşamamanın yetişkinlikteki PE ve sertleşme sorunu riski üzerinde hiçbir etkisi yoktur (110).

Nedeni bilinmeyen PE'si olan hastaların yüzdesi halen belli değildir. Yakın geçmişte bu hastalar genellikle psikojenik olarak değerlendirilmiş, psikojenik terimi yerine "idiyopatik" PE kullanılması daha doğru olacaktır (111).

Sonuç olarak;PE'nin etyolojisini kesin olarak tanımlamak için yeterli kanıt olmamasına rağmen, E-PE'nin çoğunlukla cinsel performans kaygısı, psikolojik veya ilişki sorunları ve/veya ED ve daha az ölçüde kronik prostatit, kronik pelvik ağrı sendromu (CPPS) veya hipertiroidizmden kaynaklandığını gösteren sınırlı kanıt vardır (87). Ejakülasyonda kontrolün sağlanamaması veya eksikliği en sık görülen cinsel semptom olmasıyla birlikte (112), E-PE'ye tam olarak tanı konulamamakta ve tedavi edilememektedir (113). Ancak anamnezin ayrıntılı alınması, her hastaya dikkatli bir şekilde tanı konulup alt tiptenimlerin yapılması, her hastada patogenetik mekanizmanın ayrıntılı bir şekilde incelenmesi ve PE için yeni tedavi

modalitelerinin gün geçtikçe hız kazanması birçok hastanın tedavisi için fırsat sağlayacaktır.

2.3.3 Prematür Ejakülasyonun Epidemiyolojisi

PE, dünya çapında en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur (112). 18 ile 59 yaşları arasındaki cinsel aktif erkeklerin yaklaşık %30'u erken boşalma ile ilgili sorunlar yaşadığını bildirmektedir, ancak bazı raporlar erkeklerin yaşamın belli dönemlerinde bu oranın %75'e kadar çıktığını göstermektedir (114, 115).

Yaşın PE'ye etkisinin incelenmesi amacıyla Amerika Ulusal Sağlık Sosyal Yaşam Araştırması tarafından yapılan çalışmada PE'nin 18-59 yaş aralığında görülme oranı %31 olarak bildirilmiştir. Yaş gruplarına göre bu oran %30 (18-29 yaş), %32 (30-39 yaş), %28 (40-49 yaş) ve %55 (50-59 yaş) olarak saptanmıştır (115).

Ayrıca coğrafya, etnik köken ve sosyal statü dahil olmak üzere farklı demografik özelliklere göre PE prevalansının değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (116). Uluslararası bir araştırma olan 40-80 yaş arası 27500 erkek ve kadının dahil olduğu Global Cinsel Tutumlar ve Davranışlar Çalışması (GSSAB)'nda elde edilen verilere göre PE prevalansı tüm yaş gruplarında %30 olarak bildirilmiştir (117). Porst ve arkadaşları tarafından yapılan Prematür Ejakülasyon Prevalans ve Tutumlar Anketi (PEPA) araştırmasında 18-70 yaş arası erkeklerde PE prevalansı %22.7 olarak saptanmıştır (4).

Şerefoğlu ve arkadaşlarının Türkiye'nin 17 ilinde 2593 erkekle yaptığı çalışmalarında PE prevalansı %19.8, YB-PE %2.3, E-PE %3.9, doğal değişken prematür ejakülasyon %8.5 ve erken boşalma benzeri boşalma bozukluğu %5.1 oranında bulmuştur (5).

2.3.4 Prematüre Ejakülasyonun Etyolojisi

Geçmişten günümüze PE etyolojisini açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. PE etyolojisi genellikle psikojenik ve biyojenik faktörler olarak ikiye ayrılır (88). Bu faktörler tablo 2.2’de gösterilmiştir (118). Psikolojenik faktörler arasında anksiyete, erken cinsel deneyim, cinsel aktivitenin tekniği ve sıklığı yer alır(118). Biyolojik faktörler arasında penil aşırı duyarlılığı, endokrinopati, genetik yatkınlık ve 5-HT reseptör işlev bozukluğu (nörobiyolojik faktör) yer alır (119, 120).

Tablo 2.2. Prematür ejakülasyon etyolojisi (118).

Psikolojik faktörler			Biyolojik faktörler
Anksiyete			Genetik faktörler: 5-HTTLPR geninin polimorfizmleri
Ejakülasyon kontrol teknikleri			5-HT2C reseptör hiposensitivitesi ve/veya 5-HT1A reseptör hipersensitivitesi
Erken cinsel deneyim			Artmış penil duyarlılık
Cinsel ilişki sıklığı: Daha az cinsel aktivite			Endokrin nedenler: Diyabet, hipertirodizm
Psikoanalitik teoriler:	Kişilik		Ürolojik durumlar: Prostatit
bozuklukları			Nörolojik durumlar: Multiple skleroz, periferik nöropatiler
			Cinsel işlev bozukluğu: ED, libido azalması
			İlaça bağlı: Amfetamin, kokain, dopaminerjik ilaçlar

Anksiyete: Anksiyete, cinsel yaşam da dahil olmak üzere günlük yaşam üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve bu nedenle sosyal, psikolojik ve biyolojik stres faktörlerinin cinsel işlevi olumsuz etkilediği son ortak yol olarak kabul edilir (121). Yapılan bir çalışmada yüksek düzeyde anksiyetenin ejakülasyonun emisyon fazından sorumlu sempatik sinir sistemini harekete geçirdiğini bulmuştur (122). Yapılan başka bir çalışmada PE bulunan bireylerde göre yüksek anksiyete ve depresyonun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Güney Kore’de yapılan çalışmada PE olan ve olmayan

erkeklerde depresyon prevalansı sırasıyla %37.6 ve %25.6 olduğu gözlenmiştir (123).

Erken cinsel deneyim: Masters ve Johnson, erken cinsel deneyimin PE'nin nedeni olabileceğini öne sürdüler (26).

Cinsel aktivite sıklığı: Bazı çalışmalar cinsel aktivite sıklığı az olan erkeklerde PE'nin yüksek oranda saptandığını göstermiştir (124, 125). PE'nin varlığı sebebiyle partnerin cinsel ilişkiden kaçabilme ihtimali de cinsel aktivite sıklığını azaltacaktır (126).

Artmış penil duyarlılık; Yapılan çalışmalarda PE'li erkeklerin normal ejakülatör düzeye sahip erkeklere göre penislerinin uyarıya karşı daha duyarlı olduğunu ve bu nedenle de ejakülasyon için gereken kritik uyarı düzeyine daha çabuk ulaştıkları öne sürülmüştür (127, 128).

5-HT Reseptör Sensitivitesi: Erkek ratlarda yapılan çalışmalarında hipotalamik medial preoptik alan (MPOA) ve ventral medulladaki medüller nucleus paragigantocellularis (nPGI) ejakülasyonun santral kontrolünde çok önemli rol oynar (129, 130). MPOA'ya dopamin agonist enjeksiyonu ya da bu bölgenin elektrik stimülasyonu uyarılması ejakülasyona neden olmaktadır (131). nPGI'den lumbosakral motor nükleusa uzanan desendan serotoninerjik yol; ejakülasyonu vazomotor inhibe eder ve nPGI'nin disinhibisyonu ejakülasyonla sonuçlanır (132). nPGI'de serotoninerjik nöronların varlığı ve SSRI ilaçların ejakülasyonu inhibe etmesi, bu ilaçların muhtemel etki yerinin nPGI olduğunu göstermektedir (133). Çok sayıda 5-HT reseptör tipi ortaya konulmuştur (134). Yüksek selektif 5-HT reseptörünün agonist ve antagonistleri kullanılarak, ejakülasyonun santral kontrolünde; asıl rolü 5-HT_{2C} ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin oynadıkları gösterilmiştir (135). Erkek sıçanlarda seçici olmayan 5-HT_{2C} reseptör agonistleri ejakülasyonu geciktirirken buna zıt olarak selektif 5-HT_{1A} reseptör agonisti ile postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu ejakülasyonu kolaylaştırır (135). Waldinger ve arkadaşları insanda primer PE'nin ya 5-HT_{2C} reseptörünün hiposensitivitesi ve/veya 5-HT_{1A} reseptörünün hipersensitivitesi ile açıklanabileceğini iddia etmiştir (135). Bu yazarlar düşük 5-HT nörotransmisyonlu ve muhtemel 5-HT_{2C} reseptör

hiposensitiviteli erkeklerin, genetik olarak düşük ejakulatuvar eşiğıne sahip olabileceğini ve minimal stimölasyon ile erektil eşiğıne ulaşmadan erken boşalabileceklerini öne sürmüştür (135). SSRI'lar 5-HT_{2C} reseptörünü aktive ederek ejakölasyon eşiğini yükseltecek ve böylece ejakölasyonu geciktirecektir. Ejakölasyondaki bu gecikme; SSRI'ların dozuna, verilme sıklığına ve genetik olarak belirlenmiş ejakölasyon eşiğıne bağılı olarak birçok değışkenlik gösterebilir (135). PE ile ilişkili 5-HT reseptör alt tiplerinin belirlenmesi, ancak selektif 5-HT_{2C} veya 5-HT_{1A} reseptör ligandlarının kullanılması ile mümkün olurken buna karşılık bu ajanların insanda kullanımı henüz mümkün değıldir (135).

Nörolojik hastalıklar: Multiple skleroz, periferik nöropati gibi nörolojik hastalıklara sekonder PE gelişebilir (136).

İlaça bağılı PE: PE iyatrojenik olabilir veya amfetamin, kokain, dopaminerjik ilaçlar gibi ilaçlardan kaynaklanabilir (136). İlaça bağılı PE ile ilgili veriler eksiktir ve araştırma yapılması gerektirmektedir.

ED şikâyeti olan erkeklerin %30-50'sinde aynı zamanda PE şikayeti olduğı bildirilmiştir (4, 117, 137). Alhofet ve meslektaşları ED şikayeti olan hastaların penisin ereksiyonu için daha fazla manuel stimölasyona ihtiyaç duyabileceğı ve/veya ereksiyonu kaybetme korkusuyla cinsel ilişkiye girmek için acele etmeleri nedeniyle PE gelişebileceğini ortaya çıkarmışlardır (138).

Testosteron, prolaktin ve diğerk hormonların PE etyolojisindeki yeri tam olarak netlik kazanmamıştır. PE'li genç (25-40 yaş) hastalarda serum total ve serbest testosteron düzeyleri yüksek bulunmuş, ayrıca testosteronun ejakölasyonun kontrolünde eksitator bir etkisi olduğı saptanmıştır(139). Başka bir çalışmada PE şikayeti olan erkeklerin olmayanlara kıyasla serum serbest testosteron ve foliköl stimöl edici hormon (FSH) düzeylerinin daha yüksek olduğı gösterilmiştir (140). Ayrıca Corona ve arkadaşları tarafından yürütölen bir çalışmada PE'li erkeklerde düşük prolaktin düzeyleri saptanmıştır (141). Ancak PE şikayeti olan hastalarla olmayanlar arasında serum total testosteron, serbest testosteron ve FSH seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da Canat ve meslektaşları tarafından bildirilmiştir (142). Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda PE'li hastalarda

serum testosteron, gonadotropinler ve prolaktin düzeylerinde bozulma olmadığı saptanmıştır (143).

Tiroid hormon bozukluğu olan çoğu hastanın, tiroid hormon değerleri normal değerlere ulaşmasıyla PE gibi bazı cinsel işlev bozukları şikayetlerinin gerilediği saptanmış (107). PE ve hipertirodi klinik olarak birbiriyle ilişkili durumlardır (144). Yapılan bir çalışmada hipertiroidisi olan sıçanların kontrol grubuna kıyasla ejakülasyon gecikme sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (144).

Prostat enfeksiyonu ve kronik prostatit, hem YB-PE 'si hem E-PE'si olan erkeklerde yaygın bulgular olarak bildirilmiştir (92, 109). Screponi ve meslektaşlarının yaptığı araştırmada PE hastalarının %56.5'inde prostat enfeksiyonu ve %47.8'inde ise kronik bakteriyel prostatit bulunmuştur (92). Ayrıca PE hastalarının %28.2'sinin en az bir prostatit semptomuna sahip olduğu gözlenmiştir (92).

2.3.5 Prematür Ejakülasyonun Tedavisi

Geçmişten günümüze kadar PE'nin tedavisi hala netlik kazanmamış bir sağlık sorunu olup, 1900'lü yılların başında Karl Abraham tarafından bilinçaltı çatışmalardan ortaya çıkan bir nevroz olarak değerlendirilmiş ve tedavi olarak klasik psikoanaliz önerilmiştir (145). Bu durumun yalnızca psikolojik temelli olmadığına 1943 yılında Alman Endokrinolog Bernhard Shapiro karşı çıkmış, PE'nin psikosomatik bir bozukluk olduğunu bildirmiştir (146). 1950'li yıllarda Masters ve Johnson'a göre ise ilk cinsel deneyimin hızlı olması ve bunun alışkanlığa dönüşüp performans anksiyetine dönüşmesine neden olacak öğrenilmiş davranışın bir sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir (147). Davranış tedavisi olarak Semans tarafından 1956 yılında dur-başlat tekniğini tanımlamış (148) ve yine bu tekniğin modifikasyonu olarak penis sıkma tekniği (squeeze teknik) 1970 yılında Masters ve Johnson tarafından geliştirilmiştir (147). Bu tedaviler başlangıçta bazı partnerler için yararlı olsa da belirli öğrenim eğrilerinin olması, hızlı tedavi yanıtının olmaması sebebiyle de uzun vadeli takipte nadiren başarılı olmuştur (149).

1930'lu yıllardan beri farmakolojik tedaviyle ilgili girişimler olmuş ve 1932 yılında Berlin'de bulunan Cinsel Bilimler Enstitüsü tarafından "Præejaculin" ilk oral ilaç olarak piyasaya sürülmüş fakat Naziler tarafından enstitünün kütüphanesinin yağmalanması sonucu enstitü bilimsel çalışmalara son vermiş ve enstitüdeki klinik literatür veriler kaybolmuştur (150). 1940'lı yıllarda prilokain veya lidokain içeren topikal anestetikler kullanımı popülerlik kazanmış (146), 1970'li ve 1980'li yıllarda erkeklerde depresyon tedavisinde kullanılan SSRI'ların ejakülasyon sürelerini uzattığı tesadüfen saptanmış (151) ve PE'nin tedavisine selektif serotonin geri alım inhibitörleri'nin girmesi ile PE tedavisinde anlamlı ilerlemeler kaydedilmiştir (152).

Serotonin boşalmanın kontrolünde önemli bir nörotransmitter olup serotonin artışı boşalmayı geciktirmektedir. SSRI'lar serotoninin aksonda geri emilimini engelleyerek 5-HT nörotransaminasyonu artmakta, postsinaptik membran 5-HT reseptörleri uyarılmakta ve boşalmada gecikmeye neden olmaktadır (153). PE'nin tedavisinde kullanılan SSRI'lar arasında fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitaloqram, essatilopram bulunmaktadır (154). Yapılan birçok çalışmaya göre SSRI'lar ejakülasyon sürelerini önemli oranda arttırmıştır (155). Paroxetine 20 mg günlük doz ile yapılan 4 hafta süren çalışmada IELT tedavi öncesi 1.5 ± 0.7 dk'iken tedavi sonrası 7.7 ± 4.0 dk olarak uzamıştır (156). Bir başka SSRI molekülü olan sertralin 50 mg günlük doz kullanılarak yapılan çalışmada sertralin alan hastalarda IELT plaseboya göre anlamlı daha iyi olduğu saptanmıştır. 4 haftalık tedavi sonrası IELT 5.9 ± 4.2 dk olarak hesaplanmıştır (157). Sitalopram 20-60 mg günlük doz ile yapılan bir çalışmada ise IELT'de anlamlı uzama saptanmıştır (158). İlaçlar arasında yapılan bir meta analiz çalışmasında ise paroksetinin IELT'yi 8.8 kat uzatarak en güçlü ejakülasyon geciktiren SSRI olduğu saptanmıştır (159). SSRI ilaçlarının ejakülasyonu geciktirme etkisi tedavinin başladıktan 5-10 gün sonra başlar, ancak tam terapötik etkinlik için 2-3 hafta tedavi gerekmektedir (160). Tedaviye bağlı yorgunluk, esneme, bulantı, diare ve terleme gibi genel yan etkiler tedavinin ilk haftasında görülebilir ve kademeli olarak 2-3 hafta içerisinde kaybolabilir. Libido kaybı ve ED gibi cinsel sorunlara da yol açabilir (12) ve bu yan etkiler PE'li depresif erkeklerde PE'li depresif olmayan erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir (161). SSRI'ların uzun süre kullanımı erkek üreme sistemine de önemli etkileri olur. 6 aydan uzun süre SSRI kullanan erkeklerin tüm semen parametrelerinde (sayı, hareketlilik, morfoloji) ve sperm DNA'sında anlamlı derecede bozulma saptanmıştır

(162). Yapılan bir çalışmada 4 haftalık paroksetin kullanımı sonrası erkeklerin semen parametrelerinde anlamlı bir etki olmazken, DNA fragmentasyonunda artış saptanmıştır (163). Çocuk isteği olan erkeklerde tedaviye başlarken bahsedilen bu yan etkiler konusunda hasta bilgilendirilmelidir (163).

Trisiklik antidepresan ilaçlardan olan klomipraminin günlük 12.5-50 mg dozlarda kullanıldığında IELT'yi altı kat arttırdığı rapor edilmiştir (164). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada klomipraminin 50 mg altındaki kullanım dozunda daha fazla yan etki görülmeksizin ejakülasyon süresini uzattığı görülmüştür (165). İlaçlar arasında yapılan bir çalışmada klomipraminin IELT'yi sertralin ve fluoksetinden daha fazla uzattığı saptanmıştır (166). Yorgunluk, mide bulantısı, ağız kuruluğu, hipotansiyon ve baş ağrısı gibi yan etkiler kullanımını sınırlandırmıştır (166).

Dapoksetin, depresyon tedavisinde yeri olmayan yeni nesil SSRI'dır. Bu molekülü diğer SSRI'lardan ayıran özelliği 30 mg oral dozdan 1-2 saat sonra hızlı maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması ve yarılanma süresinin 1.42 saat olmasıdır (167). PE tedavisinde dapoksetinin etkinliği birçok randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiştir (167, 168). Mc. Mahon ve meslektaşlarının beş randomize, plasebo kontrollü, faz 3 klinik çalışmadan elde ettiği verilere göre, cinsel ilişkiden 1-2 saat önce 30mg ve 60 mg dapoksetinin ilk dozdan itibaren plaseboya göre daha etkili olduğu ve IELT'de 2.5-3 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir (168). Ayrıca hastalarda ejakülasyon kontrolünde artma, strese azalma ve cinsel ilişki memnuniyetinde artış da görülmüştür (168). Dapoksetinin PE tedavisindeki etkileri üzerinde yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise 30 mg ve 60 mg dapoksetinin plaseboya göre IELT'de anlamlı ölçüde artış olduğunu göstermiştir (169). Tedaviye bağlı yan etkiler doza bağlı olup bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, ishal, uykusuzluk, yorgunluk ve nazofarenjit olarak belirtilmiştir (168). Güncel bir çalışmada dapoksetinin oral tedavisinde karaciğer ilk geçiş metabolizması nedeniyle zayıf biyoyarlanıma sahip olmasından dolayı nanopartiküller yoluyla biyoyarlanımı artırılmaya çalışılmış ve nanopartiküller ile yüklenmiş bir transdermal film geliştirilerek derin cilt katmanlarına nüfuz etmesi sağlanmış ve ilaç salınımı uzatılarak, biyoyarlanım önemli ölçüde arttırılmıştır (170).

ED tedavisinde kullanılan PDE5İ'nin PE üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada ED ve PE'si mevcut erkeklerde günde 5 mg tadalafilin IELT'yi uzattığı bildirilmiştir (171). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise 3 ay boyunca günlük 5 mg tadalafil kullanımının ED ve PE'li hastalarda etkili ve güvenilir olduğu, ilacın kesilmesinden sonraki 2 yıllıktakip döneminde tedavinin etkinliğinin devam ettiği, ereksiyonun ve ejakülasyonun kontrolünde iyileşmenin korunduğu gösterilmiştir (172). PDE5İ ile SSRI kombinasyonun SSRI monoterapisine göre daha etkili, ancak yan etkilerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (173).

Tramadol, santral yolla etkili bir opioid analjezik olup noradrenalin ve serotonin geri alımını engellemektedir (174). İsteğe bağlı ve endikasyon dışı kullanılan tramadolün PE'nin medikal tedavisinde umut verici gelişmeler olmuştur. Wu ve meslektaşlarının yaptığı kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında tramadol IELT'de plaseboya göre 3 dakikalık bir artış göstermiştir ve paroksetine göre IELT'de anlamlı bir fark saptanmamıştır (175). Tek kullanımda bile göz ardı edilemeyecek bağımlılık riski ve yan etki ihtimali bulunduğundan dolayı seçilmiş olgularda dikkatlice kullanılması önerilmektedir (176).

PE patogenezinde altta yatan faktörlerden biri olan artmış penil duyarlılık teorisi tedavide anestezi krem ve spreylere kullanımını doğurmuştur. Lidokain ve/veya prilokain içeren bu topikal ajanlar PE için kullanılan ilk farmakolojik tedavi alternatiflerinden biriydi (146). Hem lidokain hem de prilokainin %2.5'ini içeren ve lokal anestezinin ötektik karışımı (EMLA) olarak adlandırılan bu krem, cinsel ilişkiden 20 dk öncesinde penise topikal olarak uygulandığında IELT sürelerinde ve cinsel performans memnuniyetinde artış saptanmıştır (177, 178). Glans yıkanmazsa vajinal uyuşukluk ve anorgazmiye, uygulandıktan sonra 45 dakikanın üzerinde beklenildiğinde glans ve penis cildinin uyuşmasına bağlı olarak ereksiyon kaybına yol açabilmektedir (174). Lidokain 7.5mg + prilokain 2.5mg içeren TEMPE (Topical Eutectic Mixture for Premature Ejaculation) olarak adlandırılan doz ayarlamalı aerosol sprey, YB-PE'li 539 erkekte ilişkiden 5 dakika önce glans penis mukozasına uygulanmış ve 3 aylık takipte IELT süresini plaseboya göre 6.3 kat arttırarak 0.6 dakikadan 3.8 dakikaya yükseldiği saptanmıştır (179). PE tedavisi için geliştirilmiş bir diğer topikal anestezi ajanı, bazı lokal anestetik ve vazodilatör etkileri olan

dokuz bitki özünden elde edilen Severence Secret (SS) kremdir (180). 106 hasta üzerinde yapılan çok merkezli, çift kör bir çalışmada 0.2 g SS kremin IELT'yi 1.37 dakikadan 10.92 dakikaya yükselttiği bildirilmiştir (181). Ürünün en büyük dezavantajı hoş olmayan renk ve koku vermesidir ve Kore dışında onay almamıştır (180).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda devam eden medikal ajan araştırmaları, girişimsel/cerrahi tedavi çalışmaları ve medikal veya seksüel cihaz araştırmaları PE tedavisinin geleceğe ışık tutmaktadır.

Modafinil, narkolepsi gibi aşırı gündüz uykululuğunun olduğu bazı uyku bozukluklarında kullanılan uyarıcı bir ilaçtır (182). Tam etki şekli net aydınlatılmış olsa da D2 reseptör üzerinden dopaminerjik aktiviteyi inhibe ederken serotonerjik aktiviteyi aktive ederek ejakülasyonu geciktirebileceği bildirilmiştir (183).

Botulinum toksini, Clostridium Botulinum bakterisi tarafından üretilen bir protein ve nörotoksin olup, kas içine uygulandığında presinaptik sinir uçlarındaki füzyon proteinleri etkileyerek asetilkolin salınımını engeller ve kasta flask paralizi meydana gelir (184). Şerefoğlu ve arkadaşları, ejakülasyonun ekspulsiyon fazı sırasında bulbospongiosus kasının ritmik kasılmalarının botulinum toksin-A enjeksiyonu ile engellenebileceğini ön görerek yaptıkları çalışmada 0,5 veya 1 ünite botulinum toksin-A'nın iki taraflı olarak bulbospongiosus kasına perkütan enjeksiyonunun erkek ratlarda ejakülasyon gecikmesini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (20). Yakın zamanda Ongün ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise bulbospongiosus kasına 1 ünite ve 5 ünite botulinum toksin-A uygulanan erkek ratlarda ejakülasyon süresi istatistiksel olarak kontrol grubuna göredaha yüksek bulunmuştur (185). Rat çalışmalarından elde edilen sonuçlar bulbospongiosus kasına botulinum toksin-A enjeksiyonunun PE tedavisi için güvenli ve etkili bir yol olabileceğini düşündürmektedir.

Resiniferatoksin, kapsaisinin son derece güçlü bir versiyonu olan bitki bazlı bir reçine olup, amiyelinik sinirlere etki eden P maddesini serbest bırakarak afferent duyu sinirlerinin uyarılabilirliğini azaltarak etki göstermektedir (186). PE'li

hastalarda özellikle de fazla prepisyumu olan hastalarda IELT'yi daha anlamlı iyileştirdiği gösterilmiştir (187).

Hyalüronik asit enjeksiyonu, glans penis dermisine uygulanarak glans penis hacminde ve sinir uçları-cilt arasında artış sağlanarak, duysal uyarıların reseptörlere ulaşmasını engelleyen bir bariyer oluşmasını sağlar (188). Yakın tarihli yapılan bir çalışmada glans penise hyalüronik asit enjeksiyonu sonrası bir, üç ve altı ay sonraki cinsel performans memnuniyet oranları sırasıyla %64.9, %70.3 ve %78.4 olarak bildirilmiş ve IELT'de anlamlı bir artış görüldüğü saptanmıştır (189).

Medikal veya seksüel cihazlar gelecekte farmakolojik tedavinin bir alternatifi olabilir. Artmış penil duyarlılık PE'nin nedenlerinden biri olduğundan, penil duyarsızlaştırma ile ejakülasyon süresinin uzatılabileceği teorisiyle Zamar ve arkadaşları 6 haftalık bir mastürbasyon eğitim seansından sonra penis üzerine uyarıcı titreşimler gönderen vibratör destekli bir cihazla uyarırken dur-başlat egzersizlerinin yapıldığı PE için davranışsal bir tedavi gerçekleştirmiştir ve hastaların %61'inde IELT'de 11 kat artışla sonuçlanmıştır (190).

Ejakülasyonun ekspulsiyon fazında önemli rol alan bulbospongiosus kasının stereotipik ritmik kasılmalarının nöromusküler transkütanöz elektrik stimülasyonu ile geçici inhibisyonu PE tedavisinde faydalı bir seçenek olabilir. Nöromusküler kavşağa iletilen transkutanöz elektrik stimülasyonu, kası birkaç dakika boyunca yaklaşık %80 oranında kasılmış halde tutarak nöral ejakülasyon fazı sırasında oluşan ritmik kasılmaları engellediği saptanmıştır (191).

2.4. Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu, cilde yerleştirilen yüzeysel elektrotlar aracılığıyla çevre sinirlerin uyarılması anlamındadır. Yüzeysel elektrotlarla cilt üzerinden uygulanabilir olması, taşınabilir olması, hastanın kendi kendine uygulayabilmesi, yan etkisinin bulunmaması ve her zaman her yerde kullanılabilmesi TENS'in önemli üstünlükleridir (192).

Modern tıp tarihinde elektriksel uyarı değişik şekillerde hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Elektrik akımlarının ağrı tedavisinde kullanımı tarih öncesi çağlara kadar uzanmaktadır ve dünyada ilk kez MÖ 46 yılında Romalı doktor Scribonius Largus, gut tanılı bir hastanın elektrik akımları yayan bir balık olan Torpedo balığı ile temasından sonra ağrısının azaldığını rapor etmiştir (193). Kanada'lı fizyolog Ronald Melzack ve İngiliz nöranatomist Patrick Wall'un çalışmaları bugün bildiğimiz haliyle TENS'in keşfinde önemli rol oynamaktadır (193). İlk kez 1965 yılında Melzack ve Wall, kapı kontrol teorisi üzerine oldukça önemli bir çalışma yayınladılar (194). Birkaç yıl içinde bu teoriyi destekleyen klinik çalışmalar yapılmış ve 1967 yılında Wall ve Sweet, yüksek frekanslı perkütan elektrik stimülasyonunun kronik nörojen ağrıyı azalttığını göstermişlerdir (195). Bu anahtar niteliğindeki çalışmalar neticesinde TENS tedavisi doğmuştur (196).

TENS'in amacı elektrotlar aracılığıyla deriyi hasara uğratmadan deri altındaki sinir liflerini uyarak ağrı kontrolü yapmaktır (193). Teknolojik gelişmelerin sonucu ilk versiyonlardan bu yana TENS cihazının görünümü ve fonksiyonunda değişiklikler olmuştur. Piyasada değişik özelliklere sahip birçok TENS cihazı bulunmaktadır. Etkili analjeziyi sağlayacak TENS cihazını seçmek için kullanım endikasyonlarını ve cihazın teknik özelliklerini bilmek gerekmektedir (193). Cihaz cepte ya da kemere takılarak taşınabilen büyüklükte olup, pille çalışmaktadır (193). Yeni model TENS cihazları 2 kanallıdır ve her kanalın parametreleri diğerinden bağımsız olarak ayarlanabilmektedir (193). Bu durum ağrının değişik karakterlerde ve yaygın olduğu hastalarda avantaj sağlamaktadır (197). Periferik sinir sisteminin uyarılması için güç kaynağı, ampflikatör (yükselteç) ve elektrotlar gerekmektedir (193). Güç kaynağı ve ampflikatör TENS cihazı içinde yer almaktadır (193). Üretilen akım genellikle bifazik dalga şeklinde olup sıfır elektrik yüküne sahiptir (193). Bu şekilde iyonizasyonun neden olduğu deri irritasyonu engellenmektedir (193). Güç kaynağında üretilen akım ampflikatörde artırılarak elektrotlara ulaşmaktadır (197). Uygulamada elektrotların yerleştirilmesi anatomik ve fizyolojik özellikler göz önünde bulundurularak ağrılı bölge, dermatom, medulla spinalis segmenti, periferik sinir seyri boyunca ya da özel yerleştirme bölgeleri olan tetik (trigger) noktası, motor nokta veya akupunktur noktalarına yapılabilir (192). Tek kullanımlık elektrotlar, karbon elektrotlar ve kumaş kaplı keçe elektrotlar TENS uygulamasında tercih edilebilir (193). Elektrotla ve deri yüzeyi arasında elektrik

iletiminin sağlanması için karbon elektrotların kullanımında ultrason jeli kullanılabilir (196).

2.4.1 TENS'in Parametreleri

TENS uygulamasında farklı modeller bulunmaktadır ve bu modellerin daha iyi anlaşılabilmesi için TENS değişkenlerinden frekans, amplitüd ve atım süresi tanımlarının bilinmesi gerekmektedir.

Frekans: Uyarının bir saniyedeki atım sayısını ifade eder ve Hertz (Hz) ile ölçülmektedir. Frekans parametresi tens cihazlarında 1-200 Hz arasında ayarlanabilmektedir. Konvansiyonel TENS uygulamasında 30-100 Hz arası, akupunktur benzeri TENS uygulamasında ise 1-2 Hz arası ayarlanması uygundur (197).

Amplitüd (akım şiddeti): Akım dalgasının yüksekliğini gösteren parametredir. Miliamper (mA) ile ölçülmektedir. Amplitüd yükseltildiğinde uyarılan sinir liflerinin sayısında artış olmaktadır. Amplitüdün hastanın paresteziyi algılayacak ancak ağrı duymayacak şekilde arttırılması daha uygun olacaktır (197).

Atım süresi (atım genişliği): Akımın süresini ifade etmektedir. Genellikle 50-250 ms arasında ayarlanmaktadır. Bu aralık kalın miyelinli hızlı ileten sinir liflerinin uyarılması için en uygun aralıktır (197). Günümüzde kullanılan TENS cihazlarının akımının amplitüdü 0-80 mA, frekansı 1-150 Hz ve atım genişliği 10-300 ms arasında değişebilmektedir (197).

2.4.2 TENS Uygulama Modelleri

TENS tedavisinde uygulanan 5 farklı mod bulunmaktadır. Bunlar;

Konvansiyonel TENS: En yaygın kullanılan TENS tipidir (198). Her türlü ağrı için kullanılmakla birlikte daha çok postoperatif ve akut ağrıda tercih

edilmektedir (198). Yüksek frekanslı ve düşük amplitüdlü akımdır (198). Optimal analjezik akım frekansı 60 Hz (50-100 Hz), atım süresi 50-100 ms'dir (198). Konvansiyonel TENS uygulamasında çoğunlukla elektrodlar ağrılı bölgenin altına ve üstüne yerleştirilmektedir (199). Tedavi süresi 30 dk ile birkaç saattir. Analjezik etki uygulama yapıldığı andan itibaren 10-15 dk'da içinde başlamaktadır ve tedavi kesildikten sonra yaklaşık iki saat devam eder (199).

Akupunktur Benzeri TENS: Düşük frekans, yüksek amplitüdle karakterizedir. Bir bakıma akupunkturun elektrotlarla uygulanmasıdır (198). Akım frekansı 1-10 Hz, akım süresi 200-300 ms arasında seçilir (198). Akupunktur benzeri TENS'in, küçük çaplı C liflerini etkileyerek endorfin salınımını stimüle edip analjezik etki sağladığı düşünülmektedir (198). Tedavi süresi 30-60 dk'dır. Etkisi birkaç saat içinde başlar ve 2-6 saat sürer (198). Daha çok kronik ağrıda tercih edilmektedir (199).

Kısa-yoğun TENS: Yüksek frekans ve amplitüdde akım kullanılır (199). Frekans genellikle 50-150 Hz, akım süresi 100-200 msn, amplitüdü tetanik veya belirgin kas kontraksiyonu oluşturup hastanın dayanabileceği şiddette uygulanır (198). Tedavi süresi 15-30 dk'dır (199).

Burst Tipi TENS: Aralıklarla yüksek (50-100 Hz) ve düşük frekanslı (1-10 Hz) birbirini izleyen uyarılar verilir (198). Tedavi süresi 30-60 dk'dır (199). Konvansiyonel ve akupunktur benzeri TENS'in karışımı olarak düşünülebilir(199). Periyodik olarak parestezi ve kas kasılması oluşturacak amplitüdde akım otomatik olarak verilir(199). Etkisi birkaç saat içinde başlar ve saatlerce sürer (199).

Modüle TENS: Hastaların toleransını artırmak, akomodasyon ve duyuasal adaptasyona engel olabilmek için geliştirilmiştir (200). Frekans ve amplitüd otomatik olarak değişmektedir (200).

2.4.3 TENS'in Endikasyonları ve Kontraendikasyonları

TENS'in etkili ve güvenilir bir analjezi yöntemi olarak kullanılabilmesi için endikasyonları ve kontra endikasyonlarını bilmek gerekir. Temel endikasyonları ağrılı sendromlardır (193). Daha çok kas-iskelet sistemi ile ilgili bel ağrıları ve diğer kronik ağrılardır (193). TENS kullanımı için birkaç kontraendike durum vardır. Vazovagal reflekse neden olabileceğinden boyun ön yan yüzüne uygulanmamalıdır (193). Kalp pili olan hastalarda elektriksel uyarılar kardiyak pacemaker çalışmasını bozabileceğinden göğüs ön duvarı bölgesine uygulanmamalıdır (193). Elektrotlara bağlı aşırı duyarlılık (deri irritasyonu) gelişmesi durumunda tedavinin kesilmesi gerekmektedir (196). Göz ve mukozalar üzerine, serebrovasküler olay, iskemik atak veya epilepsi gibi nörolojik rahatsızlıklarda kraniyum üzerine ve gebelik durumunda karın üzerine uygulanması uygun değildir (192).

2.5. Deneysel Ejakülasyon Modelleri ve Farmakolojik Ejakülasyon Modeli

Günümüzde ejakülasyonun fizyolojisi ve fizyopatolojisine ait elde edilen veriler, özellikle ratlarda oluşturulan deneysel ejakülasyon modeli çalışmaları sonucunda elde edilmiştir. Güncel olarak çalışılan ejakülasyon modelleri; gözlemsel olarak değerlendirilen "Davranışsal ejakülasyon modeli", ejakülasyonun emisyon fazının değerlendirildiği "Splanchnik-Hipogastrik sinir stimülasyonu modeli", ekspulsiyon fazının değerlendirildiği "Üretrogenital refleks-Pudental Motor Nöron Refleks modeli" ve her iki fazın da birlikte değerlendirildiği "p-chloroamphetamine ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli" olarak sınıflandırılabilir. Bir amfetamin türevi olan para-chloroamphetamine (PCA)'nin sistemik olarak uygulanması ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modeli, ejakülasyonun her iki fazının da değerlendirilebildiği, son yıllarda güncel olarak çalışılan bir deneysel ejakülasyon modelidir.

2.5.1 PCA ile Oluşturulan Farmakolojik Ejakölasyon Modeli

PCA, katekolaminleri ve serotoninini monoaminerjik sinir terminallerinden serbest bırakan bir amfetamin türevidir. PCA'nın sistematik uygulamasının hem uyanık(201)hem de anestezi altındaki sıçanlarda (202) ejakölasyonu indüklediği bildirilmiştir. Farmakolojik veriler, PCA'nın ejakölasyon üzerine etkisinde serotoninin birinci rolü oynadığını göstermektedir (201). PCA, periferik serotinerjik yolları aktive ederek ejakölasyona neden olur (202). 2006 yılında Clement ve arkadaşları, PCA enjeksiyonu sonrası oluşan seminal veziköl basınç artışlarına ve bulbospongiosus kası elektromyografi aktivitelerine, selektif periferik sinir lezyonlarının etkilerini araştırdıkları çalışma yapmışlar ve bu modele son şeklini vermişlerdir (203). Modelin temel prensibi PCA enjeksiyonu sonrası ejakölasyon yanıtını gözlemlemek, bu esnada emisyon fazının fizyolojik bir göstergesi olarak seminal veziköl lümen içi basıncını ve eş zamanlı ekspulsiyon fazının fizyolojik bir göstergesi olarak da bulbospongiosus elektromyografi aktivitesi değişimlerini incelemektir (144). Bir süre bazal aktivite ölçümünü takiben PCA intraperitoneal olarak enjekte edildikten sonra, seminal veziköl bazal basıncı (mmHg), PCAenjeksiyonu sonrası oluşan tonik artış amplitüdü (mmHg), seminal veziköl fazik kontraksiyonlarının maksimum değer (mmHg), ejakölasyon sayısı, ejakölasyon latensi olarak ilk ejakölasyona kadar geçen süre (sn), bulbospongiosus EMG aktivitelerinin eğri altı alan değerleri (AUC) ve seminal veziköl kasılmaları arası interval süresi (sn)değerlendirme ölçütü olarak kullanılır (203).

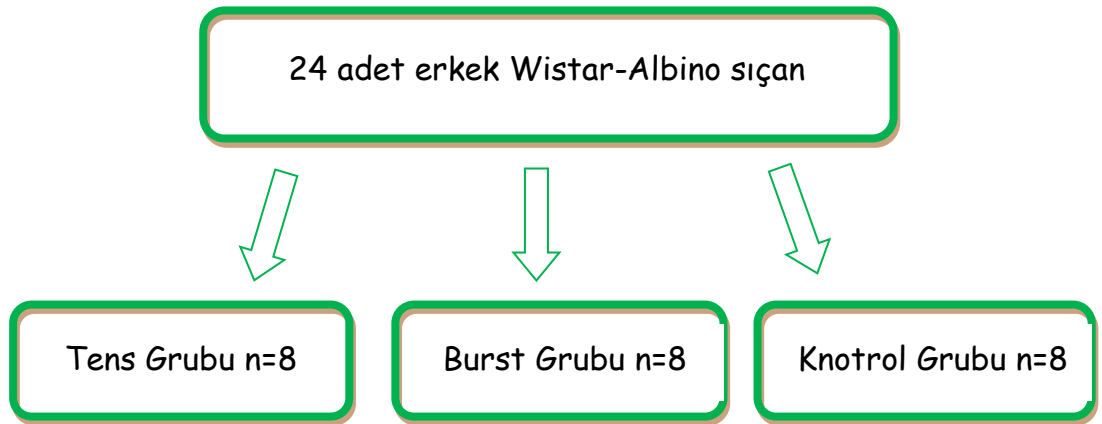
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Amacı

Çalışmamızın amacı, ejakülasyonun ekspulsiyon fazında önemli rol alan bulbospongiosus ve iskiyokavernosus kaslarına uygulanacak nöromusküler elektrik stimülasyonu (NMES) uygulamasının ejakülasyon parametreleri üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. NMES uygulaması sonrası erkek sıçanlar üzerinde PCA ile oluşturulan ejakülasyon modelinde ejakülasyon parametrelerindeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilecek veriler PE'un patofizyolojisi ve tedavisine yönelik yapılacak çalışmalara yeni açılımlar getirmesi amaçlanmaktadır.

3.2 Gereç ve Yöntemler

Çalışmada ağırlıkları 300-350 gram olan Wistar –Albino cinsi 24 adet erkek sıçan denek olarak kullanıldı. Çalışma başlangıcında denekler her bir grupta sekiz adet sıçan olacak şekilde tens, burst ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



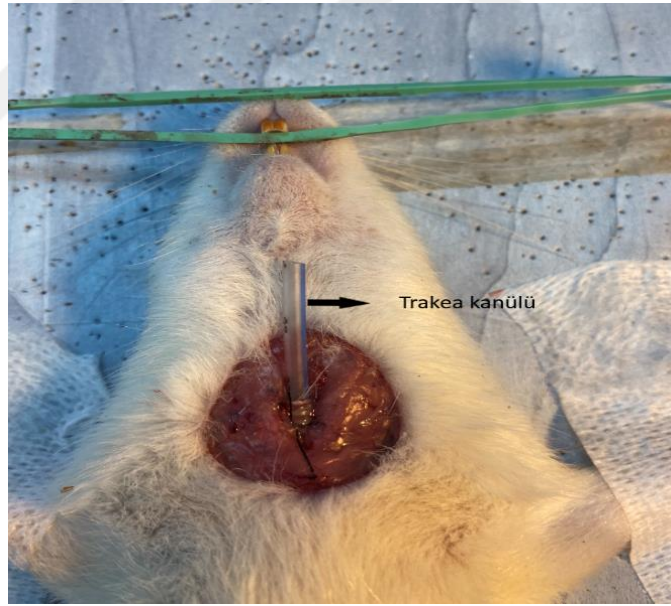
Şekil 3.1. Çalışma şeması.

3.2.1 Deney Hayvanının Bakım Koşulları

Sıçanlar çalışma süresi boyunca uygun sıcaklıkta 12 saatlik gündüz-gece siklusunda, su ve besine serbest erişim koşullarında beslendi. Sıçanlarda kafes değişikliğine gidilmesini gerektirecek bir sorunla karşılaşılmadı.

3.2.2 Operasyon Dönemi-PCA Verilmesi Sonrası Ejakülasyon Değerlendirilmesi

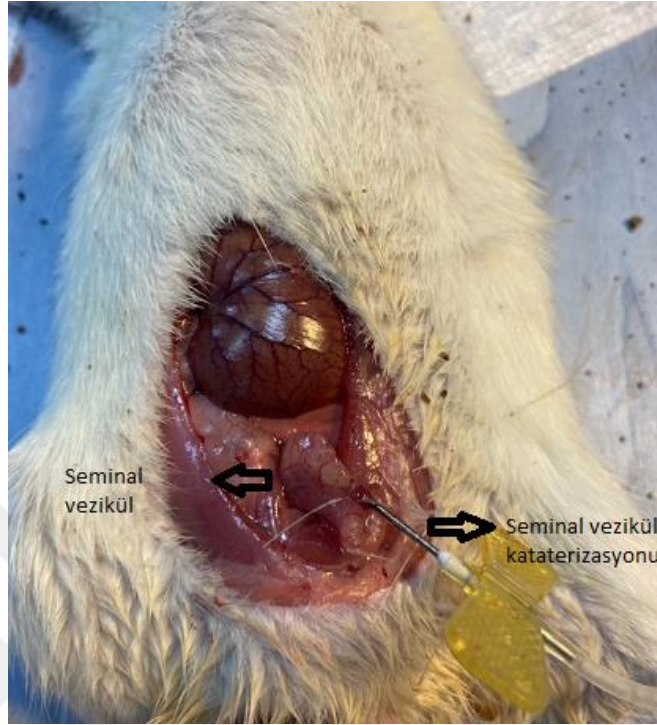
Sıçanlar operasyon aşamasında öncelikle 1200 mg/kg üretanın i.p enjeksiyonu ile oluşturulan anestezi altında supin pozisyonda tespit edildi. Hava yolu açıklığının sağlanması ve tükürük aspirasyonunun önlenmesi amacı ile 2 cm'lik orta hat boyun insizyonu ile girilerek trakea kateterize edildi. Sıçanda trakea kanülasyonu resim 3.1'de gösterilmiştir.



Resim 3.1. Sıçanda trakea kanülasyonu.

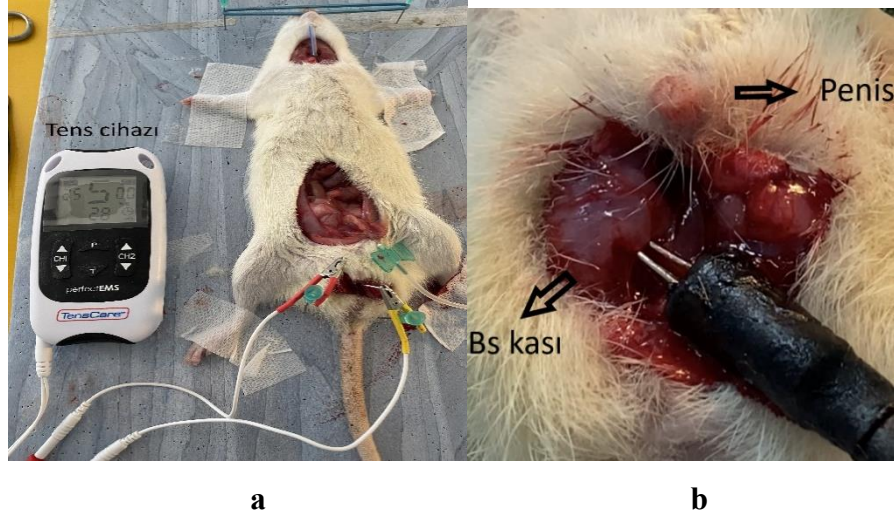
Daha sonra 3 cm'lik orta hat alt abdominal insizyon ile batına girilerek önce intestinal organlar spanç ile kaudale ekarte edildi. Daha sonra x4 büyütme loop ile direkt görüş altında mikrocerrahi teknikle tek taraflı seminal vezikül (sağ ya da sol) disseke edilerek ana lümeninden basınç ölçümü için 20 G kelebek port iğnesi ile

kanüle edilip 5.0 absorbabl sütür ile tespit edildi (203). Seminal vezikül kataterizasyonu resim 3.2’de gösterilmiştir.



Resim 3.2. Seminal vezikül kataterizasyonu.

Açıklığının devamlılığının sağlanması için kateterler 500 İ / 100 ml heparinli serum fizyolojik ile irrije edildi. Bu esnada 37  C sıcaklıktaki mineral yağ ile seminal vezikül ve abdominal organların korunması sağlandı. Daha sonra perineal insizyon ile bulbospongiosus kasları disseke edildi ve bu kaslara TensCare  Perfect EMS TENS (Tenscare Ltd., Epsom, UK) cihazı ile akupunktur iğne elektrot kullanılarak 30 dk boyunca burst grubunda burst (patlayıcı) modunda 80 Hz frekansında, tens grubunda manuel modunda, 2Hz frekans ve 200 s akım geçiş sürelerinde elektriksel stim lasyon uygulanırken, kontrol grubunda elektriksel stim lasyon uygulanmadı. Daha sonra EMG  l  m  için bir  ift 32 G paslanmaz  elik elektrod kasın uzun aksına dik olacak şekilde yerleştirilerek amplifikatöre (Biopac-300, Biopac System Inc, USA) bağlandı. Resim 3.3’de, a) TENS cihazının uygulanışı b) sıçanda bulbospongiosus kası gösterilmiştir.



Resim 3.3. a) TENS cihazının uygulanaşı, b) Sıçanda bulbospongiosus kaslar.

Deneyssel model hazırlandıktan sonra 15 dk stabilizasyon süresi boyunca seminal vezikül basal basınç ölçümleri ve bulbospongioz kas EMG monitorizasyonu yapıldı. Takiben 1mg/ml konsantrasyonunda serum fizyolojik içerisinde hazırlanmış olan PCA (Sigma Chemicals, Missouri, USA) solüsyonu 5 mg/kg dozda i.p. damlatma yoluyla verilerek 30 dk süresince kayıtlar yapıldı.

Operasyon esnasında tüm sıçanlarda emisyon fazı için PCA enjeksiyonu öncesi seminal vezikül bazal basıncı, PCA enjeksiyonunu takiben seminal vezikül basıncındaki tonik artış amplitüdleri, seminal vezikül basınç artışlarının maksimum amplitüd değerleri, seminal vezikül fazık kontraksiyon sayısı, seminal vezikül kasılmaları arasındaki interval süresi değerlendirildi. Ekspulsiyon fazı içinbulbospongiosus EMG aktivitelerinin ortalama eğri altındaki alan değerleri gruplar arasında değerlendirme ölçütleri olarak kullanıldı. Hem emisyon hem de ekspulsiyon fazları için ise ejakülasyon latensi süresi olarak PCA enjeksiyonu sonrası ilk ejakülasyon gözlenene kadar geçen süre değerlendirildi. Operasyon tamamlandıktan sonra sıçanlar anestezi altında kalpten kanı çekerek kansızlaştırma yöntemi ile sakrifiye edildi. Çalışmadan elde edilen veriler Microsoft Access programına kaydedildi.

3.3 Verilerin Değerlendirilmesi

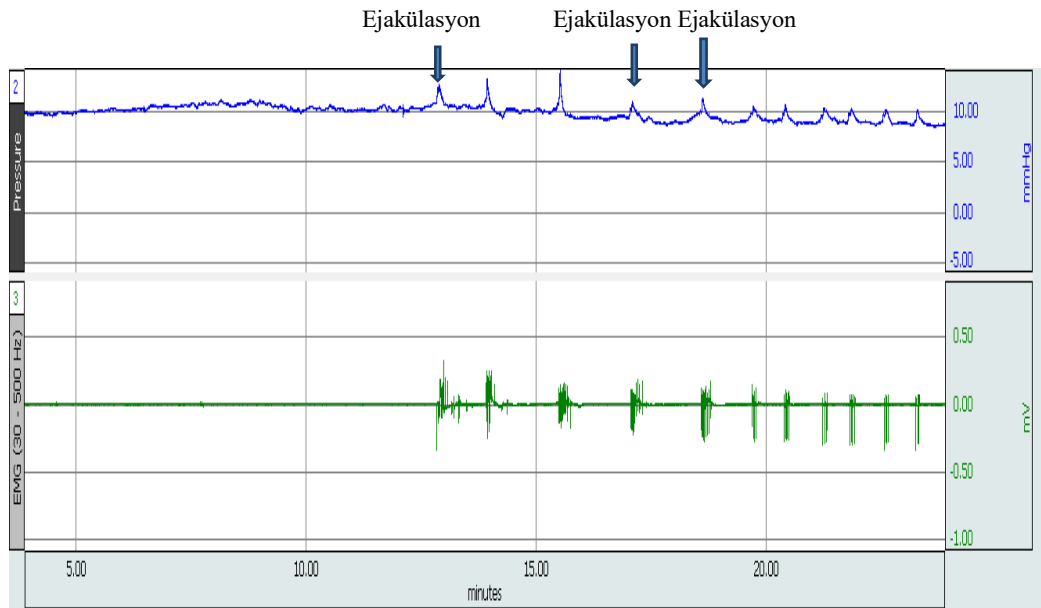
Operasyon sonunda; PCA enjeksiyonu sonrası ejakülasyon olup olmadığı, PCA enjeksiyonu öncesi seminal vezikül bazal basınç değerleri mmHg olarak, PCA enjeksiyonunu takiben gelişen seminal vezikül basıncındaki tonik artış amplitüdleri mmHg olarak, ejakülasyon latansi süresi olarak ilk ejakülasyon gözlenene kadar geçen süre saniye olarak, seminal vezikül basınç artışlarının maksimum amplitüd değerleri mmHg olarak, seminal vezikül kasılmaları arasındaki interval süresi saniye olarak, bulbospongiosus EMG aktivitelerinin ortalama eğri altındaki alan değerleri Volt. Saniye $\times 10^{-4}$ olarak ortalama (standart hata) şeklinde hesaplandı. İstatiksel analizler için SPSS 25.0 (SPSS Inc, USA) programı kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalar One-way Anova testi ile gruplar arası karşılaştırma Tukey's çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 24 adet sıçanla başlandı. Operasyon sırasında kontrol grubundaki bir sıçanda trakea kanalizasyonu sırasında durdurulamayan kanama sebebiyle hipovolemik şok ve ölüm gerçekleşti. Tens ve Burst gruplarından birer sıçanda ise ejakülasyon gözlenmediğinden dolayı çalışma toplam 21 sıçan üzerinden değerlendirildi. Kontrol, burst ve tens grubundaki sıçanların ortalama ağırlıkları sırasıyla 314.4 ± 4.32 gr, 308.8 ± 5.08 gr, 308.5 ± 8.74 gr olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.786$).

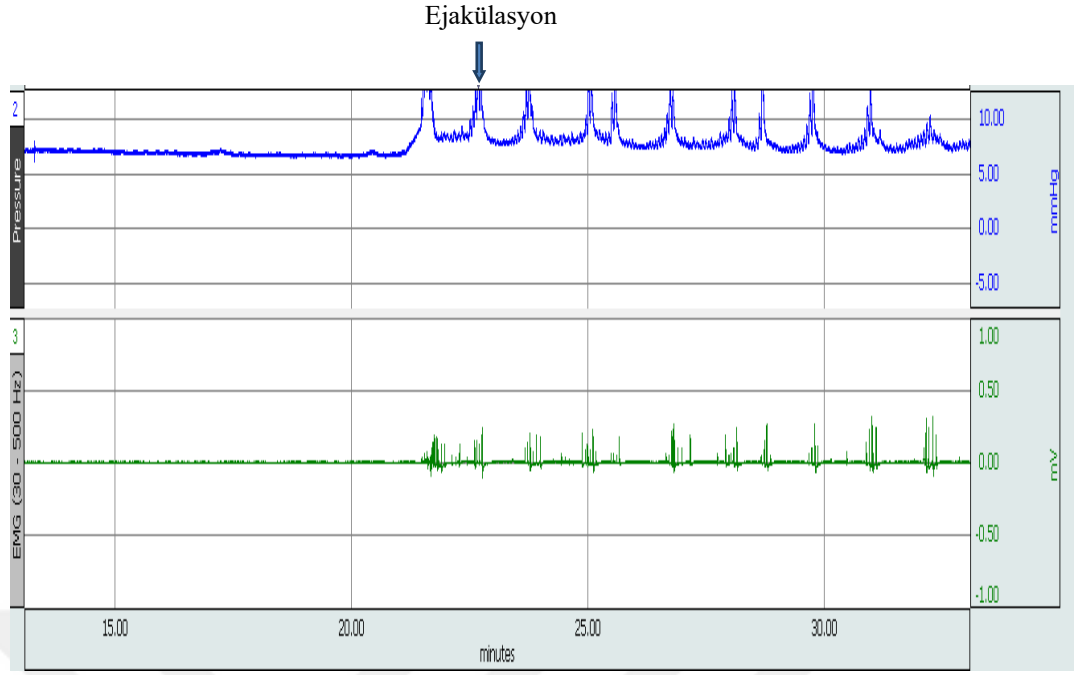
Sıçanların tümünde operasyon sırasında seminal vezikül basınçları ve bulbospongiosus EMG aktivitesi ölçülerek Biopac student (Biopac System Inc, USA) programında grafik olarak kaydedildi.

Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3’de sırasıyla kontrol, burst ve tens gruplarının seminal vezikül basıncı ve bulbospongiosus kas EMG aktiviteleri gösterilmiştir.



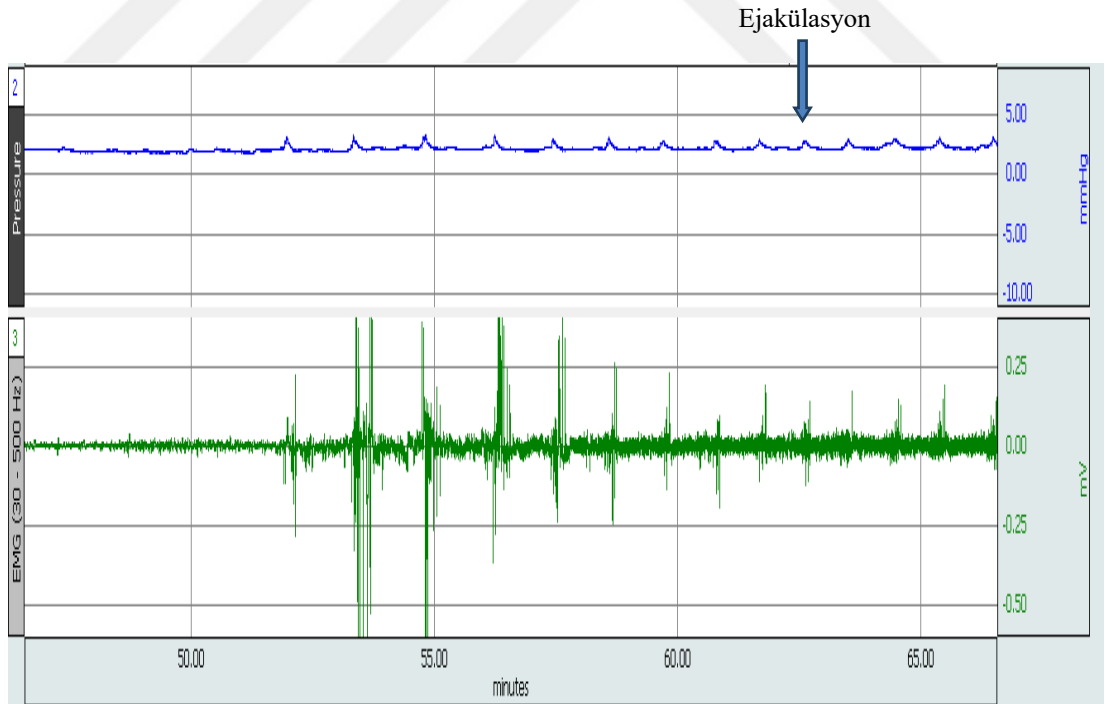
Şekil 4.1. Kontrol grubu örneği.

Mavi trase; Seminal vezikül basıncı, Yeşil trase; Bulbospongiosus kas EMG aktivitesi



Şekil 4.2. Burst grubu örneği.

Mavi trase; Seminal vezikül basıncı, Yeşil trase; Bulbospongiosus kas EMG aktivitesi



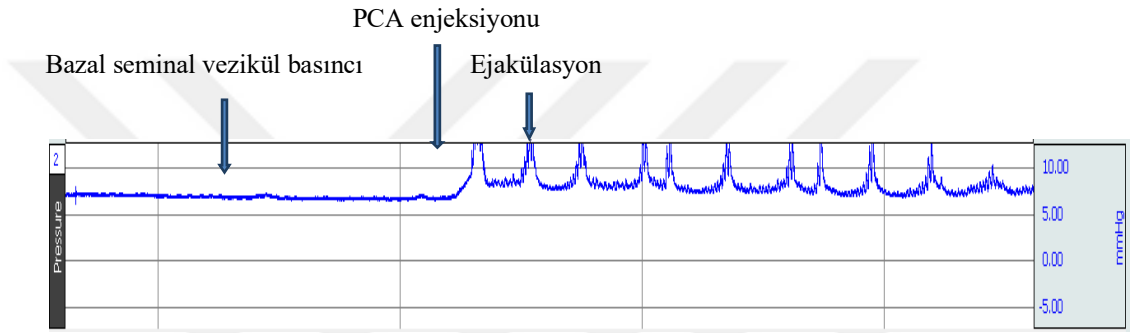
Şekil 4.3. Tens grubu örneği.

Mavi trase; Seminal vezikül basıncı, Yeşil trase; Bulbospongiosus kas EMG aktivitesi

4.1 Ejakülasyon Ölçütleri

4.1.1 Seminal Vezikül Bazal Basıncı

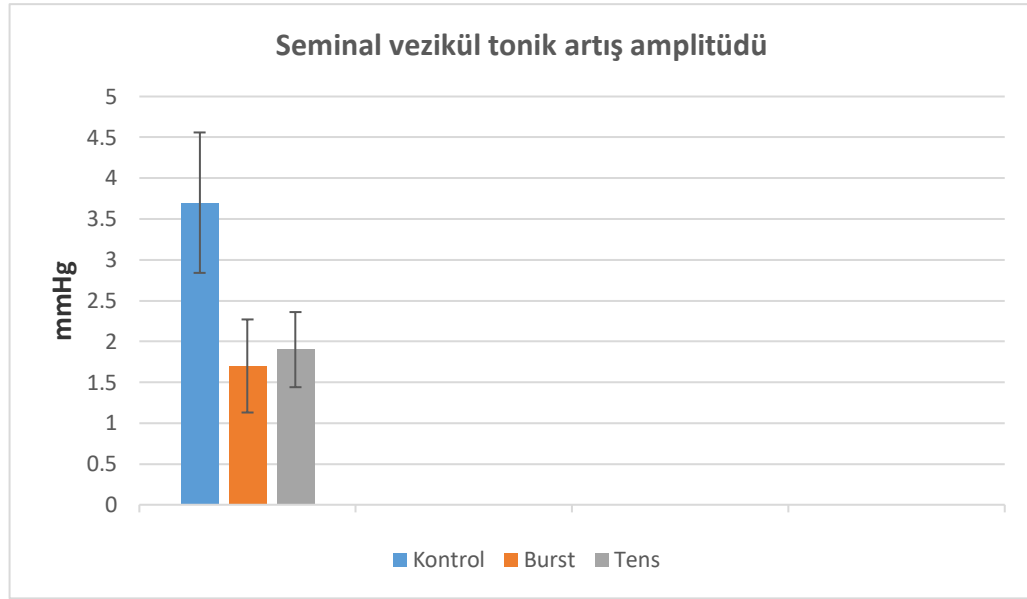
Operasyon esnasında PCA verilmeden önce sıçanların bazal seminal vezikül basınçları şekil 4.4’de gösterilmiştir. Bu değerler ortalama; tens grubunda 7.42 ± 1.61 mmHg, burst grubunda 7.25 ± 0.78 mmHg ve kontrol grubunda 8 ± 1.66 mmHg olarak ölçüldü. Seminal vezikül bazal basınç değerlerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.927$).



Şekil 4.4. PCA enjeksiyonu öncesi ve sonrası seminal vezikül bazal basıncı aktivite artışı.

4.1.2 Seminal Vezikül Tonik Artış Amplitüdü

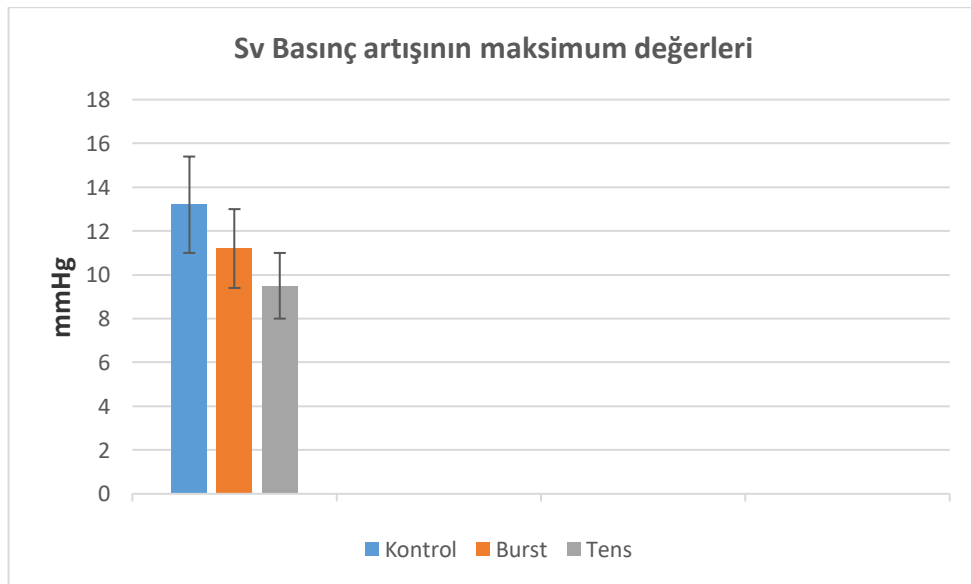
Grupların PCA uygulaması seminal vezikül basıncındaki tonik artış amplitüdü değerleri ölçüldü. Kontrol, tens ve burst grubunda bu değerler sırasıyla ; 3.7 ± 0.86 mmHg, 1.7 ± 0.57 mmHg ve 1.9 ± 0.46 mmHg olarak saptandı. Bu değerler şekil 4.5’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.88$).



Şekil 4.5. Seminal vezikül basıncındaki tonik artış amplitüd değerleri.

4.1.3 Seminal Vezikül Basınçlarının Maksimum Amplitüd Değerleri

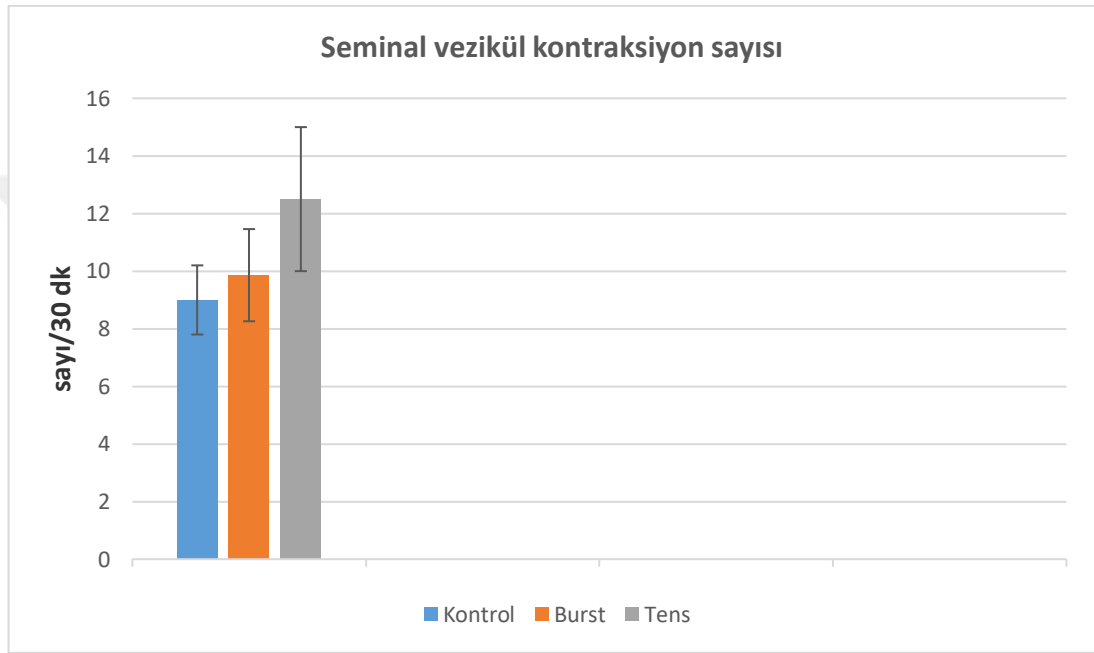
Grupların PCA uygulaması sonrası ilk ejakülasyon ile 30 dakikalık izlem döneminde gözlenen; seminal vezikül basıncındaki artışların maksimum amplitüd değerleri ölçüldü. Bu değerlerin; kontrol grubunda 13.2 ± 2.2 mmHg, burst grubunda 11.2 ± 1.8 mmHg ve tens grubunda 9.5 ± 1.5 mmHg olarak ölçüldü. Bu değerler şekil 4.6'da gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.376$).



Şekil 4.6. Sıçanların seminal vezikül basınçlarındaki maksimum amplitüd değerleri.

4.1.4 Seminal Vezikül Kontraksiyon Sayısı

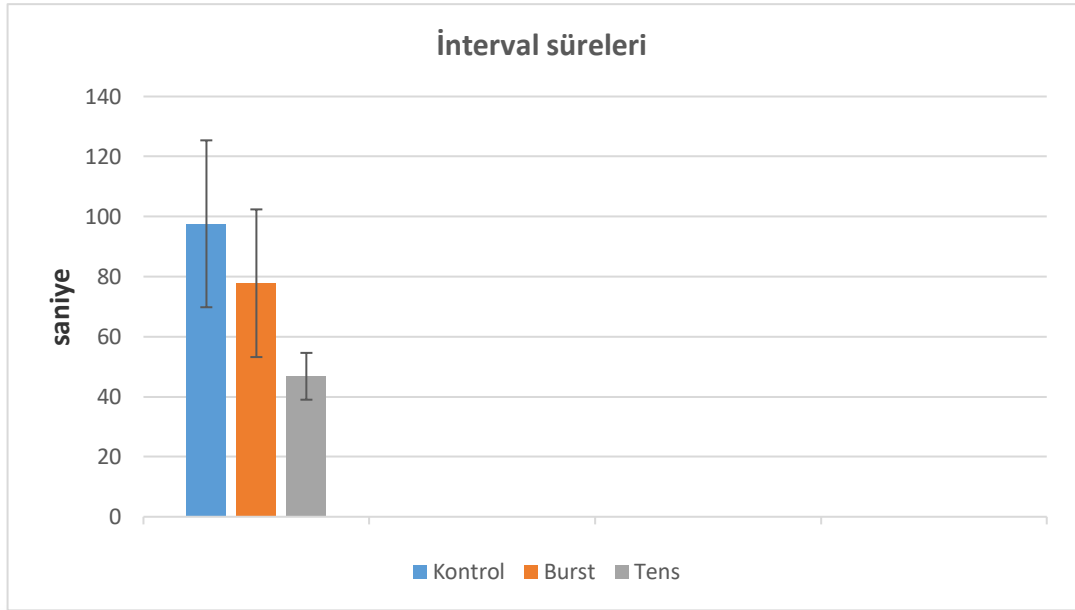
Operasyon sonrasında PCA uygulaması sonrası 30 dk'lık izlemde seminal vezikülde oluşan fazik kontraksiyon sayıları değerlendirildiğinde; kontrol grubunda 9 ± 1.2 , burst grubunda 9.86 ± 1.6 ve tens grubunda 12.5 ± 2.5 şeklinde olduğu saptandı. Bu değerler şekil 4.7'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.399$).



Şekil 4.7. Sıçanların seminal vezikül kontraksiyon sayıları.

4.1.5 Seminal Vezikül Kasılmaları Arasındaki İnterval Süreleri

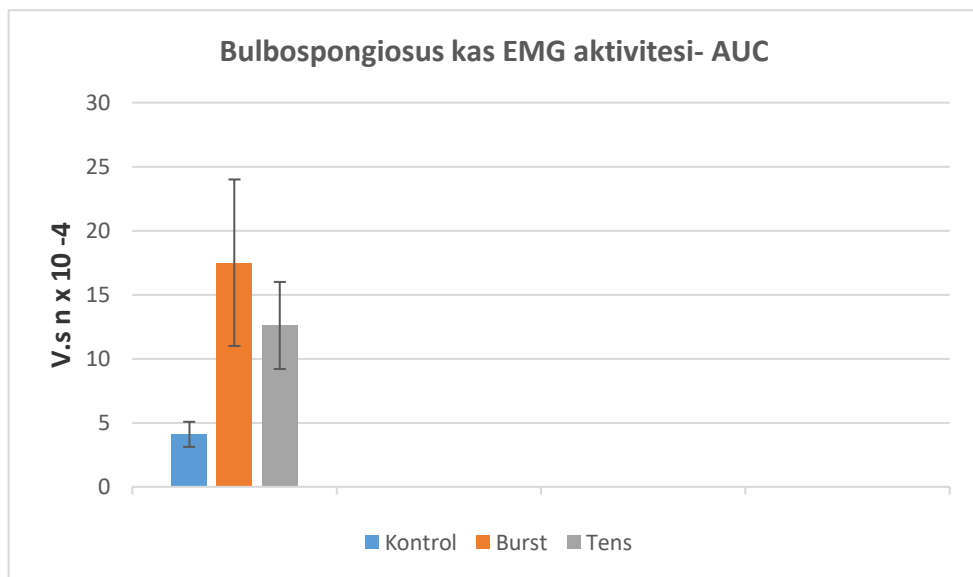
Çalışmada sıçanlarda seminal vezikül kasılmaları arasındaki interval süreleri saniye olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda 97.6 ± 27.8 sn, burst grubunda 77.8 ± 24.6 sn ve tens grubunda 46.8 ± 7.8 sn olarak ölçüldü. Bu değerler şekil 4.8'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.283$).



Şekil 4.8. Seminal vezikül kasılmaları arasındaki interval süreleri.

4.1.6 Bulbospongiosus Kas Kontraksiyonu EMG Aktiviteleri

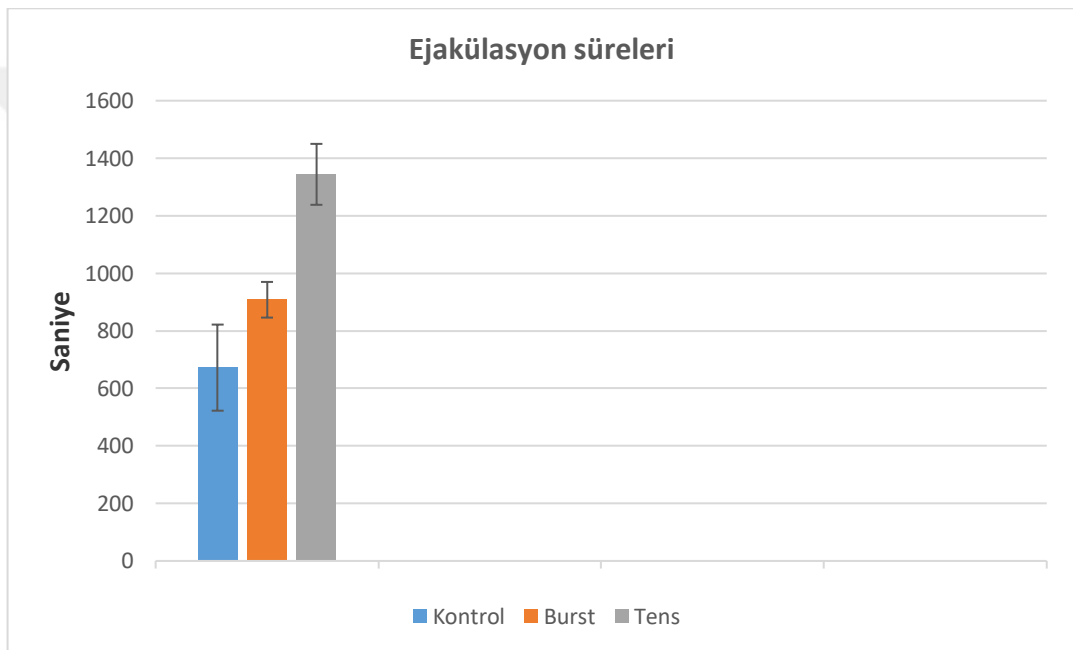
Sıçanlarda PCA verilmesini takiben bulbospongiosus kasındaki koordine kontraksiyonların EMG aktivitelerinin manuel olarak Volt/saniye $\times 10^{-4}$ biriminden eğri altında kalan alan değerleri ölçüldü. Kontrol grubunda 4.1 ± 0.98 , burst grubunda 17.5 ± 6.5 ve tens grubunda 12.6 ± 3.4 olarak hesaplandı. Bu değerler şekil 4.9’da gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.113$).



Şekil 4.9. Sıçanlarda bulbospongiosus EMG aktivitelerinin eğri altında kalan alan değerleri.

4.1.7 Ejakülasyon Süresi

PCA verilmesi sonrası ilk seminal vezikül kontraksiyonu ve bulbospongiosus kas aktivitesi ile gelişen gözle görülür ejakülasyon anına kadar geçen süre olarak değerlendirilen ejakülasyon sürelerinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.002$). Kontrol, burst ve tens grubunda sırasıyla 672 ± 149.7 sn, 908 ± 62 sn, 1344.71 ± 105.9 sn olarak ölçüldü. Bu değerler şekil 4.10'da gösterilmiştir. Tens grubunda ejakülasyon süresinin kontrol ve burst grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece uzadığı saptandı ($p<0.05$).



Şekil 4.10. Sıçanlarda PCA verilmesi sonrası ejakülasyon süreleri

Tüm grupların sıçanlarının ejakülasyon ölçütleri ve ortalama ağırlıkları aşağıdaki tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tüm grupların sıçanlarının ejakülasyon ölçütleri ve ortalama ağırlıkları

Gruplar	Kontrol	Burst	Tens	P değeri
Ejakülasyon süresi (sn)	672±149.7	908±62	1344.71±105.9	0.002
SV bazal basıncı (mm-Hg)	8±1.66	7.25±0.78	7.42±1.61	0.927
SV tonik basınç artışı (mm-Hg)	3.7±0.86	1.7±0.57	1.9±0.46	0.88
SV basınçlarının maximum değerleri (mm-Hg)	13.2±2.2	11.2±1.8	9.5±1.5	0.376
SV kontraksiyon sayısı	9±1.2	9.86±1.6	12.5±2.5	0.399
SV kasılmaları arasındaki interval (sn)	97.6±27.8	77.8±24.6	46.8±7.8	0.283
BS kas kontraksiyonu EMG aktiviteleri (volt/saniye x10 ⁻⁴)	4.1±0.98	17.5±6.5	12.6±3.4	0.113
Sıçanların ağırlıkları (gr)	314.41±4.32	308.85±5.08	308.57±8.74	0.786

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda deneysel ejakülasyon modeli olarak oluşturulan erkek sıçanların, bulbospongiosus ve iskiyokavernosus kaslarına uygulanan elektriksel stimülasyonun ejakülasyon parametreleri üzerine olan etkileri değerlendirildi. Çalışmada PCA verilmesi sonrası seminal vezikül lümen içi basıncı ve bulbospongiosus kas EMG aktivitesi ölçümü prensibi ile oluşturulan farmakolojik ejakülasyon hayvan modeli oluşturuldu. Yöntem olarak değerlendirildiğinde daha önce literatürde Clement ve arkadaşlarının tanımladığı şekliyle başarılı bir şekilde uygulandı (203). Emisyon fazının başlangıç döneminin göstergesi olan seminal vezikül bazal basınç değerlerinin geçmiş yıllarda yapılan ejakülasyon modelinde elde edilen rakamsal sonuçlara benzer olması seminal vezikül kateterizasyon tekniğinin ve monitorizasyonunun standartize olduğunu göstermektedir (108). Emisyon ve ekspulsiyon olmak üzere ejakülasyonun her iki komponentindeki değişiklikleri değerlendirdiğimizde; elektriksel stimülasyon uygulanan grupta seminal vezikül bazal basıncı, seminal vezikül kontraksiyon sayısı, seminal vezikül tonik basınç artışı, seminal vezikül basınçlarının maksimum değeri ve seminal vezikül fazik kasılmalar arası interval süreleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Ekspulsiyon fazı değerlendirildiğinde bulbospongiosus kas EMG aktivitesindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı değildi. Ejakülasyon süresindeki uzama ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ejakülasyonun ekspulsiyon fazı sırasında bulbospongiosus ve iskiyokavernosus kaslarının ritmik kasılmasıyla semen üretra boyunca ileri doğru itilir (31). Bulbospongiosus ve iskiyokavernosus kasları ejakülasyon süresi boyunca artan elektromiyografik aktivite gösterir (204). Geçmiş yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda sıçanların ejakülasyonu sırasında bulbospongiosus kas aktivitesindeki artış rapor edilmesi, bu kasın ejakülasyonun gecikmesiyle yakın ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir (144, 205). Bir kas sürekli olarak uyarıldığında, art arda gelen kasılmalar birleşerek kas gevşemesini engelleyebilir (206). İntramüsküler sinir dallarının aktivasyonu nedeniyle kas kasılmalarını tetiklemek amacıyla, kaslara bir

dizi ardışık uyarının uygulanması NMES'le sağlanabilmektedir (207). Bulbospongiosus ve iskiyokavernosus kaslarının ritmik şekilde kasılmasının ekspulsiyon aşamasındaki önemli rolü göz önüne alındığında, elektriksel stimülasyonla bu kaslara uygulanan ardışık uyarıların sonucu olarak bir plato aksiyon potansiyeli oluşturulabilir ve ritmik kasılmaları engellenebilir. Sürekli uyarılar sonucunda etkilenen bu kaslar gevşeyemez ve subtetanik, sürekli kasılma halinde kalır. Ritmik kasılmalar ejakülasyon için gereklidir ve bu kasılmaların inhibisyonu sonucunda ejakülasyon süreleri uzayabilir (191). Bu hipotezden yola çıkarak Shecter ve meslektaşları yaptığı bir çalışmada PE şikayeti olan 23 hastanın perine bölgesine TENS cihazı takarak 30 Hz frekansında ve 300 µs akım geçiş süresinde hastalara aktif ve pasif tedavi uygulamışlardır (208). Aktif tedavi alan hastaların kendi kendine cinsel uyarımı sırasında TENS cihazı aktifleştirilirken, pasif tedavi uygulanan hastaların ise TENS cihazı aktifleştirilmeden kendi kendine cinsel uyarımla boşalması istenmiştir(208). Hastaların mastürbasyon ejakülasyon gecikme süreleri (MELT) hesaplanmış veliteratürde MELT için tanımlanmış eşik değerleri olmadığından araştırmacılar, bu çalışmada MELT'nin IELT ile korele olduğunu varsaymışlardır(208). Aktif olarak elektriksel stimülasyon uygulanan hastaların MELT süresi, diğer gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (311.4 ± 237.14 sn ve 124.6 ± 107.02 sn) (208). Çalışmamızda da bulbospongiosus kasına uyguladığımız elektriksel stimülasyonun ejakülasyon süresini uzatması bu hipotezi desteklemektedir. Daha önce yapılmış bu konuyla ilgili hayvan çalışmaları bulunmamaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerin daha geniş hasta gruplarıyla objektif ölçümler için ileriki yıllarda yapılacak çalışmalara katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Bulbospongiosus ve iskiyokavernosus kaslarının ritmik kasılmalarının botulinum-A toksini enjeksiyonu ile engellenebileceğini ön gören çalışmalar yapılmıştır (19, 185). Ongün ve arkadaşları yaptığı çalışmada 21 adet sıçan örneklemelerini 3'e bölerek bir gruba 1 ünite botulinum toksin-A, bir gruba 5 ünite botulinum toksin-A enjekte etmişler ve bir gruba ise enjeksiyon yapmamışlardır (185). Botulinum-A toksini bulbospongiosus kasına perkütan yolla enjekte edildikten 96 saat sonra seminal vezikül basınç ve bulbospongiosus kas EMG değişikliklerini kayıt altına almışlardır (185). Ejakülasyon parametreleri PCA enjeksiyonundan sonra elde edilmiş vesonuç olarak 5 ünite botulinum toksin-A alan grubun ejakülasyon süresi, kontrol ve 1 ünite botulinum toksin-A alan gruba göre anlamlı şekilde uzadığı saptanmıştır (185). Ayrıca 5 ünite botulinum toksin-A alan

grup için bulbospongiosus kas EMG değerlerinin, diğer gruplara göre anlamlı olarak azaldığını bildirilmiştir (185). Seminal vezikül bazal basıncı, seminal vezikül kasılma sayısı, seminal vezikül basınçlarının maksimum amplitüdü ve seminal vezikül kasılmaları arası interval süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (185). Bu sonuçlardan yola çıkarak Ongün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dikkat çektiği gibi botulinum toksin-A yönteminde seçilen uygulamanın NMES yöntemimiz ile olan benzerlikleri düşünüldüğünde, ayrıca bütün bunların yanında literatürde botulinum toksin-A enjeksiyonunun PE tedavisinde kullanılarak istatistiksel olarak anlamlı verilerin elde edilmesi de göz önüne alınırsa çalışmamızda bulbospongiosus kasına düşük frekans stimülasyon işlemi sonrası anlamlı şekilde uzamış ejakülasyon süreleri verileri, benzer uygulamaya sahip iki farklı yöntem için oldukça uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada 5. günde bulbospongiosus kası EMG değişikliklerinde istatistiksel olarak azalma saptanırken, çalışmamızda bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bulunamamasının nedeni olarak NMES'in bulbospongioz EMG aktivitelerindeki değişiklikleri daha geç dönemde ortaya çıkarma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Ejakülasyona katılan tüm organlar başlıca pelvik pleksustan köken alan sempatik ve parasempatik aksonlardan oluşan yoğun bir innervasyon almaktadır (1). Posterior tibial sinir de, pelvik taban kaslarının innervasyonunda olduğu gibi pelvik pleksustan köken alan bir sinirdir (209). Transkütanöz posterior tibial sinir stimülasyonunun ejakülasyon refleksindeki etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, cinsel aktif 11 erkeğe, 12 hafta boyunca 3 seans olacak şekilde 20 Hz frekansında, 200 µs akım geçiş süresinde 30 dakika boyunca sürekli akım uygulanmış ve 12. haftada hastaların IELT değerlerinde üç kat artış saptanmıştır (210). Sonuç olarak, posterior tibial sinir stimülasyonunun pelvik pleksustan gelen parasempatik uyarıları inhibe ederek ejakülasyon süresinde uzamaya neden olduğunu belirtilmiştir (210). Ejakülasyon süresindeki değişiklik hem emisyon hem de ekspulsiyon fazlarını yansıtmaktadır ve ekspulsiyon fazı esas olarak parasempatik sistem (S2-S4) tarafından kontrol edilmektedir (1). Çalışmamızda emisyon fazı göstergesi olarak değerlendirdiğimiz parametrelerin istatistiksel olarak anlamlılık göstermeyip, ejakülasyon süresinde anlamlı artışın olması elektriksel stimülasyonunun emisyon fazını etkilemeyip, ekspulsiyon fazını etkilediği

düşünülebilir. Bilindiği üzere ejakülasyon genellikle uyarıcı spinal yollar bazalinde oluşur ancak inhibitör spinal mekanizmalar da vardır (211). Literatüre baktığımızda çeşitli seksüel disfonksiyon şikayeti olan hastalar için sakral ve pudental nöromodulasyon, elektroejaküalsyon ve akupunktur gibi bir çok elektriksel stimülasyon teknikleri kullanılmıştır (212-214). Bu tekniklerden biri olan akupunkturun etki mekanizması çok net açıklanamasa da elektriksel stimülasyonda olduğu gibi santral düzenleyici mekanizma adı altında spinal segmental ve suprasegmental inhibisyon teorisini içerebilir (215). Ayrıca düşük ve yüksek frekanslı stimülasyonların sırasıyla 2 -5 Hz ve 20–200 Hz arasındaki frekansları temsil ettiği öne sürülmüştür (216). Elektrik stimülasyonunun ejakülasyon süresine olan etkisini incelemek amacıyla Huang ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada, cinsel açıdan deneyimli erkek sıçanlar önce düşük ve yüksek frekans grubu olarak iki gruba, daha sonra düşük frekans grubu da kendi aralarında kontrol, sham EA, EA ve akupunktur olmak dört gruba ayrılmış ve EA grubunda belirli akupunktur noktalarına, sham EA grubunda akupunktur noktalarının 5mm lateraline düşük frekansta (2Hz) elektrik stimülasyonu uygulanmış, akupunktur grubuna ise elektrik stimülasyonu uygulanmamıştır (217). Düşük frekanslı grupta elektrik stimülasyonları art arda 5 gün boyunca 30 dk boyunca uygulanırken, yüksek frekanslı grupta ise bir kez 30 dk boyunca 80 Hz frekansında uygulanmıştır (217). 5 günlük tedaviden sonra düşük frekans uygulanan gruptaki erkek sıçanlardaki ejakülasyon süresininin, yüksek frekans uygulanan ve akupunktur uygulanıp elektriksel aktivite uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak uzadığını bildirilmiştir (217). Ek olarak düşük frekanslı grupta 5-HT ve luteinizan hormon (LH) seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (217). Bu çalışmada akupunktur noktaları WHO standartlarında manuel iğneler ile veya elektriksel stimülasyon şeklinde uygulanmıştır (217). Seçilen elektriksel stimülasyon parametreleri ve uygulanış şekli çalışmamızdaki benzerlikleri açısından dikkat çekicidir. Ayrıca bu çalışmada düşük frekansta uygulanan elektriksel stimülasyonun 5 HT ve LH seviyelerinde artışa neden olduğu, bunun sonucunda da ejakülasyon süresininin uzadığı saptanmıştır (217). Düşük ve yüksek frekanslı uyarının farklı sinir mekanizmalarını harekete geçirebileceğiyle ilgili birçok çalışma yapılmış (218, 219) ve farklı stimülasyon parametrelerinin, farklı nöral yolları aktive ederek beyin fonksiyonu üzerinde farklı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (220). Bu bağlamda çalışmamızda hormon seviyeleri ile ilgili bir değerlendirme yapılmasa da düşük frekansta uyguladığımız elektriksel

stimülasyonun artan hormon seviyeleri üzerinden ejakülasyon süresini uzatmış olabileceğini düşünmekteyiz. Elektriksel stimülasyonda kullanılan elektrotların şekil ve boyutlarının, elektrotlar arası mesafenin farklı etkinliği olduğu bildirilmiştir (221). Elektrotlar arası mesafenin önemi göz önünde bulundurulduğunda Huang ve arkadaşlarının yönteminden farklı olarak (217) elektriksel stimülasyonun doğrudan kasa uygulamamızın daha objektif sonuç verdiğini düşünmekteyiz. Bu bağlamda çalışmamız doğrudan bulbospongiosus kasına uygulanan düşük frekansta elektriksel stimülasyonun erkek sıçanlarda ejakülasyon süresini uzattığını gösteren ilk deneysel hayvan modeli çalışmasıdır. Hayvan çalışmalarının avantajı sonuçlarının objektif olması olsa da çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır.

Çalışmamızda burst ve tens grubundan iki sıçanda ejakülasyon gözlenmemesinin nedenini gösterilememiştir. Bu durum muhtemelen uzun süreli motor aktiviteden sonra sinir-kas kavşağından sinyallerinin iletiminin azalmasına, bunun da kas kasılmasını zayıflatmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Kas yorgunluğu olarak adlandırılan bu duruma bağlı ejakülasyon olmaması ile karakterize edilebilecek istenmeyen anejakülasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda uyguladığımız elektriksel stimülasyonun uzun dönem etkinliğini bilmiyoruz. NMES'in bu kasların kasılma gücünü iyileştirmek için taşıma etkisi (yani artan ejakülasyon gecikme süresi) tekrarlayan bir tedaviden sonra bildirilmiş olsa da (222), Huang ve meslektaşlarının art arda 5 gün boyunca elektrik stimülasyonu uygulamasıyla ejakülasyon sürelerinde çalışmamızla benzer sonuçların elde edilmesinden dolayı (217) NMES'in PE'li hastalarda cinsel ilişki öncesi talep edilebilecek, isteğe bağlı tedavi potansiyeline sahip olabileceğini düşünmekteyiz. Bu etkiyi ortaya koymak için iyi tasarlanmış klinik çalışmaların yapılması gereklidir.

6. SONUÇ

PE, en yaygın erkek cinsel fonksiyon bozukluklarından biri olmasına rağmen halen kesin bir tedavisi bulunamamıştır. PE tedavisinde kullanımı kılavuzlarca önerilen oral antidepressanların ve topikal anesteziklerin etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle farmakolojik tedavinin alternatifi olarak PE tedavisinde deneysel tedavi yöntemleriyle ilgili çalışmalar her geçen gün hız kazansa da etkin, güvenilir ve kalıcı tedavi yöntemlerine gereksinim bugün halen karşılanamamıştır. Biz de yaptığımız çalışmada düşük frekansta uygulanan NMES'in ejakülasyon süresini uzatmış olması nedeniyle PE şikayeti olan hastalarda NMES'in ejakülasyonu geciktirmek için etkili bir tedavi olma potansiyeline sahip olabileceği sonucuna varabiliriz. Konu ile ilgili gelecek dönemde daha geniş kapsamlı ve daha büyük örneklem grupları ile PE tanılı hastalarda NMES'in verimli ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği ile ilişkili çalışmalara ihtiyaç duyulacağı ve elde edilecek sonuçların PE tedavisine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Giuliano F, Clément P. Anatomy and physiology of ejaculation. *Premature Ejaculation*: Springer; 2013. p. 25-44.
2. Derneği-CETAD CEVA. Cinsel Yaşam ve Sorunları. CETAD yayını S. 2007:63-77.
3. Sadock B, Sadock V. Normal insan cinselliği, cinsel işlev ve cinsel kimlik bozuklukları. Güneş, Ankara. 2007.
4. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *European urology*. 2007;51(3):816-24.
5. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(2):540-8.
6. Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, et al. 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):1874-81.
7. Ateş E, Kazıcı HG. Prematür ejakülasyon: Güncel tedavi ve gelecek. *Androloji Bülteni*.23(4):278-89.
8. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: Report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(6):1423-41.
9. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 1994;151(9):1377-9.
10. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med*. 2005;2(4):492-7.
11. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. Ejaculation disorders: A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *The journal of sexual medicine*. 2005;2(4):492-7.
12. Waldinger MD. Premature ejaculation. *Drugs*. 2007;67(4):547-68.
13. Giuliano F, Clément P. Pharmacology for the treatment of premature ejaculation. *Pharmacological reviews*. 2012;64(3):621-44.
14. Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *European urology*. 2007;52(5):1331-9.
15. Waldinger M, Zwinderman A, Schweitzer D, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *International journal of impotence research*. 2004;16(4):369-81.
16. Basal S, Goktas S, Ergin A, Yildirim I, Atim A, Tahmaz L, et al. A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency. *Journal of andrology*. 2010;31(2):126-30.
17. Fein RL. Intracavernous medication for treatment of premature ejaculation. *Urology*. 1990;35(4):301-3.
18. Sunay D, Sunay M, Aydoğmuş Y, Bağbancı Ş, Arslan H, Karabulut A, et al. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *European urology*. 2011;59(5):765-71.
19. Serefoglu EC, Silay MS. Botulinum toxin-A injection may be beneficial in the treatment of life-long premature ejaculation. *Medical hypotheses*. 2010;74(1):83-4.
20. Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF, Grissom EM, Mandava SH, Sikka SC, et al. Effect of botulinum-A toxin injection into bulbospongiosus muscle on ejaculation latency in male rats. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(7):1657-63.
21. Moon DG, Kwak TI, Kim JJ. Glans penis augmentation using hyaluronic acid gel as an injectable filler. *The World Journal of Men's Health*. 2015;33(2):50-61.
22. Asadpour AA, Aslezare M, Adkani LN, Armin M, Vojdani M. The effects of varicocelectomy on the patients with premature ejaculation. *Nephro-Urology Monthly*. 2014;6(3).

23. Li H-C, Zhang L-D, Gao M, Chong T, Deng Q, Yin J, et al. Spermatic vein ligation and intra-vaginal ejaculation latency. *Zhonghua nan ke xue= National Journal of Andrology*. 2014;20(6):531-5.
24. SAĞLIĞI EC. Prematür ejakülasyon: Oral ve topikal ilaç dışı tedaviler.
25. Duman NB. Cinsel sağlık: Nobel Tıp Kitabevi; 2019.
26. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. 1966.
27. Kaplan H. The new sex therapy: The anatomy and physiology of the sexual response. New York: Brunner/Mazel I. 1974;974:25.
28. deGROAT WC, BOOTH AM. Physiology of male sexual function. *Annals of internal medicine*. 1980;92(2 Part 2):329-31.
29. Sheu G, Revenig LM, Hsiao W. Physiology of ejaculation. *Men's sexual health and fertility: Springer*; 2014. p. 13-29.
30. Clement P, Giuliano F. Physiology and pharmacology of ejaculation. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2016;119:18-25.
31. Gerstenberg T, Levin R, Wagner G. Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles. *British journal of urology*. 1990;65(4):395-402.
32. Sharma M, Gupta S, Dhole B, Kumar A. The prostate gland. *Basics of Human Andrology: Springer*; 2017. p. 17-35.
33. Clement P, Giuliano F. Anatomy and physiology of genital organs—men. *Handbook of clinical neurology*. 2015;130:19-37.
34. Gil-Vernet JM, Arango O, Álvarez-Vijande R. Topographic anatomy and its development in urology in the 20th century. The work of Salvador Gil Vernet. *Eur J Anat*. 2016;20(3):231-47.
35. Johnson RD, Halata Z. Topography and ultrastructure of sensory nerve endings in the glans penis of the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 1991;312(2):299-310.
36. Núñez R, Gross GH, Sachs BD. Origin and central projections of rat dorsal penile nerve: possible direct projection to autonomic and somatic neurons by primary afferents of nonmuscle origin. *Journal of Comparative Neurology*. 1986;247(4):417-29.
37. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain research*. 1986;371(2):205-30.
38. Kaleczyc J, Scheuermann DW, Pidsudko Z, Majewski M, Lakomy M, Timmermans J-P. Distribution, immunohistochemical characteristics and nerve pathways of primary sensory neurons supplying the porcine vas deferens. *Cell and tissue research*. 2002;310(1):9-17.
39. Pennefather JN, Lau W, Mitchelson F, Ventura S. The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of pharmacological and histological studies. *Journal of autonomic pharmacology*. 2000;20(4):193-206.
40. Baron R, Janig W. Afferent and sympathetic neurons projecting into lumbar visceral nerves of the male rat. *J Comp Neurol*. 1991;314(3):429-36.
41. Morgan C, De Groat W, Nadelhaft I. The spinal distribution of sympathetic preganglionic and visceral primary afferent neurons that send axons into the hypogastric nerves of the cat. *Journal of Comparative Neurology*. 1986;243(1):23-40.
42. Nadelhaft I, McKenna KE. Sexual dimorphism in sympathetic preganglionic neurons of the rat hypogastric nerve. *Journal of Comparative Neurology*. 1987;256(2):308-15.
43. OWMAN C. Origin, distribution, and functional aspects of aminergic and peptidergic nerves in the male and female reproductive tracts. *Handbook of chemical neuroanatomy, vol 6 The peripheral nervous system*. 1988:445-544.
44. Nadelhaft I, Booth AM. The location and morphology of preganglionic neurons and the distribution of visceral afferents from the rat pelvic nerve: a horseradish peroxidase study. *Journal of Comparative Neurology*. 1984;226(2):238-45.
45. Schroder HD. Anatomical and pathoanatomical studies on the spinal efferent systems innervating pelvic structures: Organization of spinal nuclei in animals. The nucleus X-pelvic motor system in man. *Journal of the autonomic nervous system*. 1985;14(1):23-48.
46. McKENNA KE, Chung SK, McVARY KT. A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1991;261(5):R1276-R85.
47. Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation differentially inhibits pudendal motoneuron reflex inputs. *Neuroreport*. 1998;9(2):341-5.
48. Wanigasekara Y, Kepper ME, Keast JR. Immunohistochemical characterisation of pelvic autonomic ganglia in male mice. *Cell and tissue research*. 2003;311(2):175-85.

49. Kolbeck S, Steers W. Neural regulation of the vas deferens in the rat: an electrophysiological analysis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1992;263(2):R331-R8.
50. TERASAKI T. Effects of autonomic drugs on intraluminal pressure and excretion of rat seminal vesicles in vivo. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1989;157(4):373-9.
51. Watanabe H, Shima M, Kojima M, Ohe H. Dynamic study of nervous control on prostatic contraction and fluid excretion in the dog. *The Journal of urology*. 1988;140(6):1567-70.
52. Kontani H, Shiraoya C. Method for simultaneous recording of the prostatic contractile and urethral pressure responses in anesthetized rats and the effects of tamsulosin. *Japanese journal of pharmacology*. 2002;90(3):281-90.
53. Creed K, Tulloch A. The effect of pelvic nerve stimulation and some drugs on the urethra and bladder of the dog. *British journal of urology*. 1978;50(6):398-405.
54. Moss H, Crowe R, Burnstock G. The seminal vesicle in eight and 16 week streptozotocin-induced diabetic rats: adrenergic, cholinergic and peptidergic innervation. *The Journal of urology*. 1987;138(5):1273-8.
55. May AG, DeWeese JA, Rob CG. Changes in sexual function following operation on the abdominal aorta. *Surgery*. 1969;65(1):41-7.
56. Weinstein MH, Machleder HI. Sexual function after aorto-iliac surgery. *Annals of Surgery*. 1975;181(6):787.
57. Pocard M, Zinzindohoue F, Haab F, Caplin S, Parc R, Turet E. A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer. *Surgery*. 2002;131(4):368-72.
58. Sugihara K, Moriya Y, Akasu T, Fujita S. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma: oncologic and functional outcome. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;78(9):1871-80.
59. Brindley G, Sauerwein D, Hendry W. Hypogastric plexus stimulators for obtaining semen from paraplegic men. *British journal of urology*. 1989;64(1):72-7.
60. Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO. The male orgasm: pelvic contractions measured by anal probe. *Archives of Sexual Behavior*. 1980;9(6):503-21.
61. Marberger H. The mechanisms of ejaculation. *Physiology and genetics of reproduction*: Springer; 1974. p. 99-110.
62. Levin RJ. The mechanisms of human ejaculation—a critical analysis. *Sexual and Relationship Therapy*. 2005;20(1):123-31.
63. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science*. 2002;297(5586):1566-9.
64. Coolen LM, Veening JG, Wells AB, Shipley MT. Afferent connections of the parvocellular subparafascicular thalamic nucleus in the rat: evidence for functional subdivisions. *Journal of Comparative Neurology*. 2003;463(2):132-56.
65. Xu C, Giuliano F, Yaici E, Conrath M, Trassard O, Benoit G, et al. Identification of lumbar spinal neurons controlling simultaneously the prostate and the bulbospongiosus muscles in the rat. *Neuroscience*. 2006;138(2):561-73.
66. Xu C, Yaici E, Conrath M, Blanchard P, Leclerc P, Benoit G, et al. Galanin and neurokinin-1 receptor immunoreactivity spinal neurons controlling the prostate and the bulbospongiosus muscle identified by transsynaptic labeling in the rat. *Neuroscience*. 2005;134(4):1325-41.
67. Clement P, Bernabe J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation induced by icv injection of the preferential dopamine D3 receptor agonist 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin in anesthetized rats. *Neuroscience*. 2007;145(2):605-10.
68. Clement P, Bernabe J, Kia HK, Alexandre L, Giuliano F. D2-like receptors mediate the expulsion phase of ejaculation elicited by 8-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;316(2):830-4.
69. Kitrey N, Clément P, Bernabé J, Alexandre L, Giuliano F. Microinjection of the preferential dopamine receptor D3 agonist 7-hydroxy-N, N-di-n-propylaminotetralin hydrobromide into the hypothalamic medial preoptic area induced ejaculation in anesthetized rats. *Neuroscience*. 2007;149(3):636-41.
70. Borgdorff AJ, Bernabé J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *European urology*. 2008;54(2):449-56.
71. Heeb MM, Yahr P. Anatomical and functional connections among cell groups in the gerbil brain that are activated with ejaculation. *Journal of Comparative Neurology*. 2001;439(2):248-58.
72. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, Meiners LC, van der Graaf FH, Reinders AS. Brain activation during human male ejaculation. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(27):9185-93.

73. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*. 1997;19(3):591-611.
74. Sell L, Morris J, Bearn J, Frackowiak R, Friston K, Dolan RJ. Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *European Journal of Neuroscience*. 1999;11(3):1042-8.
75. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain research reviews*. 2000;31(2-3):236-50.
76. Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah N, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anatomy and embryology*. 2005;210(5):343-52.
77. Redouté J, Stoléru S, Grégoire MC, Costes N, Cinotti L, Lavenne F, et al. Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Human brain mapping*. 2000;11(3):162-77.
78. Arnov BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML, et al. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain*. 2002;125(5):1014-23.
79. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med*. 2005;2(3):358-67.
80. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*. 2002;168(6):2359-67.
81. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *Sex Med*. 2014;2(2):41-59.
82. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc*. 2013;21(21):591-643.
83. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1377-9.
84. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 1998;2(4):287-93.
85. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 1998;2(4):287-93.
86. 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. *J Sex Med*. 2008;5(5):1079-87.
87. McMahon CG, Jannini EA, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. The pathophysiology of acquired premature ejaculation. *Translational Andrology and Urology*. 2016;5(4):434.
88. Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. *Adv Psychosom Med*. 2008;29:50-69.
89. 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.
90. Hartmann U, Schedlowski M, Kruger TH. Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: differences between dysfunctional and functional men. *World J Urol*. 2005;23(2):93-101.
91. Jannini EA, Lombardo F, Lenzi A. Correlation between ejaculatory and erectile dysfunction. *Int J Androl*. 2005;28 Suppl 2:40-5.
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(2):198-202.
93. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6472-9.
94. Chekuri V, Gerber D, Brodie A, Krishnadas R. Premature ejaculation and other sexual dysfunctions in opiate dependent men receiving methadone substitution treatment. *Addict Behav*. 2012;37(1):124-6.
95. Adson DE, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2003;37(12):1804-6.
96. Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function: a review. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33(3):223-32.

97. Atan A, Aslan Y. Prematür ejakülasyon: Yeni tanım ve güncel tedavide dapoksetinin yeri. *Turkish Journal of Urology*. 2010;36(2).
98. 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):1079-87.
99. Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. *Sexual Dysfunction*. 2008;29:50-69.
100. 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(2):111-8.
101. Janssen PK, Bakker SC, Rethelyi J, Zwinderman AH, Touw DJ, Olivier B, et al. 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;6(1):276-84.
102. McMahon CG, Jannini EA, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. The pathophysiology of acquired premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016;5(4):434-49.
103. Strassberg DS, Mahoney JM, Schaagaard M, Hale VE. The role of anxiety in premature ejaculation: a psychophysiological model. *Arch Sex Behav*. 1990;19(3):251-7.
104. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Luconi M, Jannini E, Forti G, et al. Regulation of epididymal contractility during semen emission, the first part of the ejaculatory process: a role for estrogen. *J Sex Med*. 2008;5(9):2010-6; quiz 7.
105. Balercia G, Boscaro M, Lombardo F, Carosa E, Lenzi A, Jannini EA. Sexual symptoms in endocrine diseases: psychosomatic perspectives. *Psychother Psychosom*. 2007;76(3):134-40.
106. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol*. 2004;46(5):615-22.
107. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo-and hyperthyroid patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(12):6472-9.
108. Cihan A. Hipertiroidizm ile prematür ejakülasyon ilişkisinin sıçanlarda oluşturulan farmakolojik ejakülasyon modelinde in vivo olarak değerlendirilmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
109. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med*. 2006;3(1):150-4.
110. Ongun S, Esen EC, Ozer MS, Yildirim O, Hasirci E, Sah C, et al. The relationship between premature ejaculation and the timing of pre-adult circumcision. *Andrologia*. 2021;53(6):e14048.
111. Jannini EA, McCabe MP, Salonia A, Montorsi F, Sachs BD. Organic vs. psychogenic? The Manichean diagnosis in sexual medicine. *J Sex Med*. 2010;7(5):1726-33.
112. Jannini EA, Lenzi A. Epidemiology of premature ejaculation. *Curr Opin Urol*. 2005;15(6):399-403.
113. McMahon C. Premature ejaculation: past, present, and future perspectives. *J Sex Med*. 2005;2 Suppl 2:94-5.
114. Rowland DL. Psychological impact of premature ejaculation and barriers to its recognition and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(8):1509-18.
115. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281(6):537-44.
116. Waldinger M, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Boolell M, Schweitzer D, editors. A multi-national population survey of intravaginal ejaculation latency time. *Journal of Sex Research*; 2006: SOC SCIENTIFIC STUDY SEX INC PO BOX 208, MT VERNON, IA 52314 USA.
117. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *International journal of impotence research*. 2005;17(1):39-57.
118. El-Hamd MA, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation: an update on definition and pathophysiology. *Asian journal of andrology*. 2019;21(5):425.
119. Williams W. Secondary premature ejaculation. *Aust N Z J Psychiatry*. 1984;18(4):333-40.
120. Donatucci CF. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med*. 2006;3 Suppl 4:303-8.

121. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Giommi R, et al. Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions. *Journal of andrology*. 2006;27(1):86-93.
122. Kaplan H. Retarded ejaculation. Kaplan HS The new sex therapy. Brunner/Mazel, New York. 1974;316.
123. Son H, Song SH, Kim SW, Paick JS. Self-reported premature ejaculation prevalence and characteristics in Korean young males: community-based data from an internet survey. *J Androl*. 2010;31(6):540-6.
124. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *Journal of sex & marital therapy*. 1989;15(2):130-4.
125. Williams W. Secondary premature ejaculation. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1984;18(4):333-40.
126. Akkoyunlu S, Türkçapar MH, Akkoyunlu C. Prematüre Ejakülasyon ve Bilişsel Yöntemlerin Kullanılması. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*. 2013;2(1):47-52.
127. Spiess WF, Geer JH, O'Donohue WT. Premature ejaculation: investigation of factors in ejaculatory latency. *Journal of Abnormal Psychology*. 1984;93(2):242.
128. Rowland DL, Greenleaf W, Mas M, Myers L, Davidson JM. Penile and finger sensory thresholds in young, aging, and diabetic males. *Archives of sexual behavior*. 1989;18(1):1-12.
129. Marson L, McKenna KE. The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain research*. 1990;515(1-2):303-8.
130. Yells DP, Prendergast MA, Hendricks SE, Nakamura M. Fluoxetine-induced inhibition of male rat copulatory behavior: modification by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1994;49(1):121-7.
131. MacLean P. Brain mechanisms of primal sexual functions and related behavior. *Sexual behavior: pharmacology and biochemistry*. 1975:1-11.
132. Yells DP, Hendricks SE, Prendergast MA. Lesions of the nucleus paragigantocellularis: effects on mating behavior in male rats. *Brain Research*. 1992;596(1-2):73-9.
133. Marson L, McKenna K. A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Experimental Brain Research*. 1992;88(2):313-20.
134. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends in neurosciences*. 2007;30(2):79-84.
135. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behavioural brain research*. 1998;92(2):111-8.
136. Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Nerva F. Premature ejaculation. 1. Definition and etiology. *Arch Ital Urol Androl*. 2004;76:181-7.
137. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini E, Mansani R, Magini A, et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *European urology*. 2004;46(5):615-22.
138. Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(9):2947-69.
139. Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, et al. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(8):1991-8.
140. Mohseni MG, Hosseini SR, Alizadeh F, Rangzan N. Serum testosterone and gonadotropins levels in patients with premature ejaculation: A comparison with normal men. *Advanced Biomedical Research*. 2014;3.
141. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, et al. ORIGINAL RESEARCH-ENDOCRINOLOGY: Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(5):1457-66.
142. Canat L, Erbin A, Canat M, Dinek M, Çaşkurlu T. Assessment of hormonal activity in patients with premature ejaculation. *International braz j urol*. 2017;43:311-6.
143. Abu El-Hamd M, Farah A. Possible role of serum testosterone, gonadotropins and prolactin in patients with premature ejaculation. *Andrologia*. 2018;50(1):e12808.
144. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *The Journal of urology*. 2009;181(3):1273-80.
145. Abraham K. Ueber ejaculatio praecox. *Internationale Zeitschrift für Psychoanalyse*. 1917;4(4):171-86.

146. Schapiro B. Premature ejaculation: a review of 1130 cases. *The Journal of Urology*. 1943;50(3):374-9.
147. Masters W, Johnson V. Premature ejaculation. *Human sexual inadequacy* Boston: Little, Brown. 1970:92-115.
148. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *Southern Med J*. 1956;49:353-7.
149. St Lawrence JS, Madakasira S. Evaluation and treatment of premature ejaculation: a critical review. *Int J Psychiatry Med*. 1992;22(1):77-97.
150. Schapiro BP. Kombiniertes epiphysen-präparat gegen reizzustände am genitale und hypererotismus. Hamburg: Chemische Farabrik Promonta GmbH. 1932.
151. Patterson WM. Fluoxetine-induced sexual dysfunction. *The Journal of clinical psychiatry*. 1993.
152. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2359-67.
153. Olivier B, Van Oorschoot R, Waldinger M. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *International clinical psychopharmacology*. 1998;13:S9-14.
154. Moreland AJ, Makela EH. Selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1296-301.
155. Castiglione F, Albersen M, Hedlund P, Gratzke C, Salonia A, Giuliano F. Current pharmacological management of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2016;69(5):904-16.
156. Wang W-F, Dong D-X, Cen S. Medication for premature ejaculation. *Zhonghua nan ke xue= National Journal of Andrology*. 2003;9(3):221-5.
157. McMAHON CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: a single-blind placebo controlled crossover study. *The Journal of urology*. 1998;159(6):1935-8.
158. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Semercioz A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation before and after citalopram treatment. *BJU international*. 2003;91(3):252-4.
159. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*. 2004;16(4):369-81.
160. McMahon C. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Impot Res*. 2002;14(Suppl 3):S19.
161. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62:10-21.
162. Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *The Journal of urology*. 2008;180(5):2124-8.
163. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertility and sterility*. 2010;94(3):1021-6.
164. Waldinger MD. Drug treatment options for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1077-85.
165. Wu PC, Hung CS, Kang YN, Wu CC. Tolerability and Optimal Therapeutic Dosage of Clomipramine for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med*. 2021;9(1):100283.
166. Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *The Journal of urology*. 1998;159(2):425-7.
167. Dresser MJ, Kang D, Staehr P, Gidwani S, Guo C, Mulhall JP, et al. Pharmacokinetics of dapoxetine, a new treatment for premature ejaculation: Impact of age and effects of a high-fat meal. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;46(9):1023-9.
168. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(2):524-39.
169. Li G, Chang D, Zhang P, You Y, Huang X, Cai J. Selective dorsal neurotomy in the treatment of premature ejaculation: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(34).
170. Ahmed TA, Alay AM, Okbazghi SZ, Alhakamy NA. Two-step optimization to develop a transdermal film loaded with dapoxetine nanoparticles: a promising technique to improve drug skin permeation. *Dose-Response*. 2020;18(2):1559325820923859.

171. Ozcan L, Polat EC, Onen E, Kocaaslan R, Otunctemur A, Cekmen M, et al. Effects of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with premature ejaculation. *Urologia internationalis*. 2017;98(2):210-4.
172. Mohamed Gharib T, Abdel-Al I, Elatreisy A, Kandeel W, El-Shaer W, Abdrabuh AM, et al. Short-and long-term follow-up results of daily 5-mg tadalafil as a treatment for erectile dysfunction and premature ejaculation. *Arab Journal of Urology*. 2022;20(1):49-53.
173. Rad HM, Moghadam TZ, Hosseinkhani A, Soluki NN, Amani F. Comparison of Dapoxetine/Tadalafil and Paroxetine/Tadalafil Combination Therapies for the Treatment of the Premature Ejaculation: A Randomized Clinical Trial. *Urology Journal*. 2021:6644-.
174. Metin A, ME O. Prematür ejakülasyon tedavisinde güncel yaklaşım. *Androloji Bülteni*. 2016;18:4-7.
175. Wu T, Yue X, Duan X, Luo D, Cheng Y, Tian Y, et al. Efficacy and safety of tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2012;80(3):618-24.
176. Kirby E, Carson C, Coward R. Tramadol for the management of premature ejaculation: a timely systematic review. *International journal of impotence research*. 2015;27(4):121-7.
177. Atikeler M, Gecit I, Senol F. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia*. 2002;34(6):356-9.
178. Busato W, Galindo C. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU international*. 2004;93(7):1018-21.
179. Dinsmore WW, Wyllie MG. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *BJU international*. 2009;103(7):940-9.
180. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU international*. 2007;100(3):493-501.
181. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology*. 2000;55(2):257-61.
182. Lyons TJ, French J. Modafinil: the unique properties of a new stimulant. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1991;62(5):432-5.
183. Korotkova T, Klyuch B, Ponomarenko A, Lin J-S, Haas H, Sergeeva O. Modafinil inhibits rat midbrain dopaminergic neurons through D2-like receptors. *Neuropharmacology*. 2007;52(2):626-33.
184. Simpson LL. The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev*. 1981;33:155-88.
185. Ongün Ş, Acar S, Koca P, Uzut M, Esen AA, Durmus N, et al. Can botulinum-A toxin Be used to delay ejaculation: results of an ejaculation model in male rats. *The Journal of Sexual Medicine*. 2019;16(9):1338-43.
186. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacological reviews*. 1999;51(2):159-212.
187. Shi B, Li X, Chen J, Su B, Li X, Yang S, et al. Resiniferatoxin for treatment of lifelong premature ejaculation: a preliminary study. *International Journal of Urology*. 2014;21(9):923-6.
188. Kim J, Kwak T, Jeon B, Cheon J, Moon D. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *International journal of impotence research*. 2004;16(6):547-51.
189. Shebl SE, Ali S, Shokr M. Hyaluronic acid injection in the glans penis for the treatment of refractory premature ejaculation: A prospective, controlled study. *Andrologia*. 2021;53(7):e14084.
190. Zamar A, editor Premature ejaculation: A new treatment using a stimulating device in conjunction with the start-stop technique. *Journal of Sexual Medicine*; 2012: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
191. Gruenwald I, Serefoglu EC, Gollan T, Springer S, Meiry G, Appel B, et al. Transcutaneous neuromuscular electrical stimulation may be beneficial in the treatment of premature ejaculation. *Medical Hypotheses*. 2017;109:181-3.
192. Akyüz G. Transkutan elektrik sinir stimülasyonu. *Elektroterapi Tuna N Nobel Tıp Kitabevi İstanbul*. 2001:163-76.
193. Erden S, Çelik SŞ. Bir elektro analjezi yöntemi: transkutan elektriksel sınır stimülasyonu ve hemşirenin rolleri. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2015;2(1):50-60.
194. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science*. 1965;150(3699):971-9.

195. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science*. 1967;155(3758):108-9.
196. Yakut E, Dalkılıç M, Kaya D. Kanıta dayalı elektroterapi. Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2008;43-203.
197. Aldemir T. Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu [Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)]. *Agri*. 2000;533-8.
198. Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016.
199. Karacan İ. Fiziksel tıp ve rehabilitasyonda elektroterapi: Güneş Kitabevi; 2003.
200. Alper S. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon In: Mehmet Beyazova, Yeşim Gökçe Kutsal. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2011;201:823-6.
201. Rénvi L. Ejaculations induced by p-chloroamphetamine in the rat. *Neuropharmacology*. 1985;24(8):697-704.
202. Yonezawa A, Watanabe C, Ando R, Furuta S, Sakurada S, Yoshimura H, et al. Characterization of p-chloroamphetamine-induced penile erection and ejaculation in anesthetized rats. *Life sciences*. 2000;67(25):3031-9.
203. Clément P, Kia HK, Droupy S, Bernabe J, Alexandre L, Denys P, et al. Role of Peripheral Innervation in P-Chloroamphetamine—Induced Ejaculation in Anesthetized Rats. *Journal of andrology*. 2006;27(3):381-9.
204. Pischedda A, Fusco F, Curreli A, Grimaldi G, Farina FP. Pelvic floor and sexual male dysfunction. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2013;85(1):1-7.
205. Cahangirov A, Cihan A, Murat N, Demir O, Aslan G, Gidener S, et al. Investigation of the neural target level of hyperthyroidism in premature ejaculation in a rat model of pharmacologically induced ejaculation. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(1):90-6.
206. Guyton AC, Hall JE, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ. Tıbbi fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
207. Herzig D, Maffiuletti NA, Eser P. The application of neuromuscular electrical stimulation training in various non-neurologic patient populations: a narrative review. *PM&R*. 2015;7(11):1167-78.
208. Shechter A, Serefoglu E, Gollan T, Springer S, Meiry G, Appel B, et al. Transcutaneous functional electrical stimulation—a novel therapy for premature ejaculation: results of a proof of concept study. *International Journal of Impotence Research*. 2020;32(4):440-5.
209. Súcar-Romero S, Escobar-del Barco L, Rodríguez-Colorado S, Gorbea-Chávez V. Estimulación del nervio tibial posterior como tratamiento de la disfunción del piso pélvico. Revisión de la bibliografía. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2014;82(08):535-46.
210. Uribe OL, Sandoval-Salinas C, Corredor HA, Martínez JM, Saffon JP. Transcutaneous electric nerve stimulation to treat patients with premature ejaculation: phase II clinical trial. *International Journal of Impotence Research*. 2020;32(4):434-9.
211. Xin ZC, Choi YD, Rha KH, Choi HK. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *The Journal of urology*. 1997;158(2):451-5.
212. Martellucci J, Weil EH, Matzel K. Electrical stimulation for pelvic floor disorders: Springer; 2015.
213. Zimmerman LL, Gupta P, O’Gara F, Langhals NB, Berger MB, Bruns TM. Transcutaneous electrical nerve stimulation to improve female sexual dysfunction symptoms: a pilot study. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2018;21(7):707-13.
214. Escortell-Mayor E, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, As? solo-del Barco A, D?? az-Pulido B, Blanco-D?? az M, et al. Primary care randomized clinical trial: Manual therapy effectiveness in comparison with TENS in patients with neck pain *Man Ther*. 2011;16(1):66-73.
215. Kalyon TA. Akupunktur Tedavisi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2007;53.
216. Huang AC, Yeh K-Y, Cheng Y-Y, Dubey NK, Chiu AW, Tsai T-H. Investigation of interactive activity of electro-acupuncture on pharmacokinetics of sildenafil and their synergistic effect on penile blood flow in rats. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(8):2153.
217. Huang AC, Liu M-C, Tsai T-H, Chang Y-H, Wu J-M, Yeh K-Y. Low-frequency electroacupuncture at acupoints guanyuan (CV4) and zhongji (CV3) lengthen ejaculatory latency and improves sexual behavior in male rats. *Chinese Journal of Physiology*. 2020;63(4):163.
218. Huang C, Wang Y, Chang J-K, Han J-S. Endomorphin and μ -opioid receptors in mouse brain mediate the analgesic effect induced by 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture stimulation. *Neuroscience letters*. 2000;294(3):159-62.
219. Wang B, Luo F, Xia Y-Q, Han J-S. Peripheral electric stimulation inhibits morphine-induced place preference in rats. *Neuroreport*. 2000;11(5):1017-20.

220. Jin Z, Zhang W, Luo F, Zhang K, Zhang L, Zeng Y, et al. Frequency-specific responses of human brain to peripheral transcutaneous electric nerve stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *Sheng li xue bao:[Acta Physiologica Sinica]*. 2001;53(4):275-80.
221. Gomez-Tames JD, Gonzalez J, Yu W, editors. A simulation study: effect of the inter-electrode distance, electrode size and shape in transcutaneous electrical stimulation. 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2012: IEEE.
222. Pastore AL, Palleschi G, Fuschi A, Maggioni C, Rago R, Zucchi A, et al. Pelvic floor muscle rehabilitation for patients with lifelong premature ejaculation: a novel therapeutic approach. *Therapeutic advances in urology*. 2014;6(3):83-8.



EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı

[illegible]