



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PREMATÜR EJAKÜLASYON ŞİKAYETİ İLE
BAŞVURAN HASTALARDA EREKTİL
DİSFONKSİYON GÖRÜLME SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet YAZANEL

Antalya, 2014



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PREMATÜR EJAKÜLASYON ŞİKAYETİ İLE
BAŞVURAN HASTALARDA EREKTİL
DİSFONKSİYON GÖRÜLME SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet YAZANEL

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mustafa Faruk USTA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŐEKKÜR

Tezi hazırlamam sırasında manevi desteğini esirgemeyen sevgili eőime ve doğacak olan bebeğimize;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tezimin planlanmasında ve geręekleőmesinde yardımlarını esirgemeyen danıőman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa F. USTA'ya,

Eğitim süresi boyunca dostluklarını paylaőtıęım, yardımlarını ve desteklerini eksik etmeyen, başta Dr. Ahmet E. CAYLAN, Dr. Emrah SARI ve Dr. Onur Y. KOCABAŐ olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaőlarıma;

Üroloji Anabilim Dalının tüm sekreter ve personeline, beraber çalışma fırsatı bulduğum herkese,

Ve ayrıca bugünlere gelmemi sağlayan, maddi, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

En içten teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anatomi	3
2.1.1. Tunika albuginea	4
2.1.2. Korpus kavernozumlar, korpus spongiozum ve glans penis	4
2.1.3. Penisin arteriyel dolaşımı	5
2.1.4. Penisin venöz drenajı	6
2.1.5. Penisin lenfatik drenajı	7
2.1.6. Penisin sinirleri	7
2.2. Ejakülasyon Nörofizyolojisi	9
2.2.1. Periferik innervasyon	10
2.2.2. Spinal merkezler	12
2.2.3. Serebral merkezler	12
2.2.4. Ejakülasyonun nörokimyasal kontrolü	13
2.2.5. Serotoninerjik sistem	13
2.2.6. Santral etkiler	14
2.2.7. Periferik etkiler	15
2.2.8. Dopaminerjik sistem	15
2.2.9. Noradrenerjik sistem	16
2.2.10. Oksitosin	17
2.2.11. GABA	17
2.2.12. Nitrik oksit	17
2.3. Prematür Ejakülasyon Tanımı, Tarihçesi ve Tedavisi	18
2.4. Prematür Ejakülasyon Klasifikasyonu	20
2.5. Prematür Ejakülasyonun Fizyopatolojisi	21

2.5.1. Ejakülasyon eşik değeri hipotezi	21
2.5.2. Fonksiyonel hipotez	22
2.5.3. Genetik faktörler	23
2.5.4. Nörolojik faktörler	23
2.5.5. Endokrinolojik ve metabolik faktörler	23
2.5.6. Ürolojik faktörler	24
2.5.7. Psikososyal faktörler	26
2.5.8. Prematür ejakülasyon ve erektil disfonksiyon birlikteliği	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. ÖZET	40
8. ABSTRACT	41
9. KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	Adenosin trifosfat
AÜSS	Alt üriner sistem semptomları
BNST	Stria terminalis bed nükleus
DGC	Arka gri cevher
EPS	Expressed prostatic secretion
GABA	Gamma-amino-butirikasit
ICD-10	International Classification of Diseases
IELT	İntravajinal ejakülatuar latens süresi
İIEF-ED	Erektile disfonksiyon alan skoru
IML	İntermediolateral
ISSM	Uluslararası Seksüel Tıp Derneği
KBP	Kronik bakteriyel prostatit
KP	Kronik prostatit
L-NMMA	N- monometil-L-arginin
LSt	Lomber spinotalamik hücreleri
MeA	Medial amigdalioid nükleus
MPOA	Medial preoptik alan
MSS	Merkezi sinir sistemi
NANC	Non-kolinerjik Non-adrenerjik
NO	Nitrik oksid
NPGi	Nucleus paragigantocellularis

PAG	Periaquaduktal gri cevher
PDE-5i	Fosfodiesteraz-5 enzim inhibitörü
PE	Prematür ejakülasyon
PEDT	Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi
PET	Pozitron emisyon tomografi
PNpd	Posterodorsal preoptik nükleus
PVN	Paraventriküler nükleus
SD	Standart sapma
SEJ	Spinal ejakülasyon jeneratörü
TSH	Tiroid stimulan hormon
VİP	Vazoaktif intestinal polipeptid

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Penisin enine kesiti	2
2.2.	Penisin arteriyel ve venöz dolaşımı	6
2.3.	Penisin innervasyonu	8
2.4.	Merkezi sinir sistemi (MSS) spinal ejakülasyon merkezleri	11
4.1.	Prematür ejakülasyon ile başvuran hastalarda ED görülme oranları	31
4.2.	PEDT ve IIEF değerleri ve aralarındaki korelasyon	32
4.3.	PE ve prostatit olma durumları	33

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Prematür ejakülasyon çeşitleri	21
4.1.	Tüm hastaların PE ve ED durumlarına göre çapraz tablosu	30

1. GİRİŞ

Prematür ejakülasyon (PE) erkeklerde en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur. Uluslararası Seksüel Tıp Derneği (ISSM) prematür ejakülasyonu, intravajinal ejakülatuar latens süresinin (IELT) 1 dakika veya daha az olması ve ejakülasyonda kontrol kaybı sonucu sıkıntı, endişe, hüsrana ve seksüel istekte azalma olması olarak tanımlamıştır (1). PE seksüel özgüven kaybına, partner ve erkekte seksüel tatminde azalmaya ve hayat kalitesinde anlamlı bozulmaya yol açması nedeniyle önemli bir klinik antitedir (2).

PE'nin görülme sıklığı %20–30 olup, ülkeler arasında değişim göstermektedir (3-6). Türk Androloji Derneği tarafından ülkemizde yakın tarihte yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre; yaş ortalaması $41,9 \pm 12,7$ olan cinsel açıdan aktif erkeklerin %20'sinde PE şikâyetinin bulunduğu tespit edilmiştir (7). Buna rağmen PE'li hastaların sadece %9'u bu rahatsızlıkları nedeniyle doktora başvurumaktadırlar (5).

ED, ereksiyonun hiç olmaması veya sürdürülmesindeki yetersizlik sonucu seksüel performanstaki tatminsizlik olarak tanımlanmıştır (8). Epidemiyolojik çalışmalarda tüm erkeklerin %5-20'sinde orta ve ciddi derecede ED olduğu bildirilmiştir (9). ED, 45 yaş üzerindeki çoğu erkeğin en azından bir kez yaşadığı ve yaşla birlikte prevalans ve ciddiyetinin arttığı bir hastalıktır. ED'nin aksine PE prevalansı yaşla etkilenmemektedir.

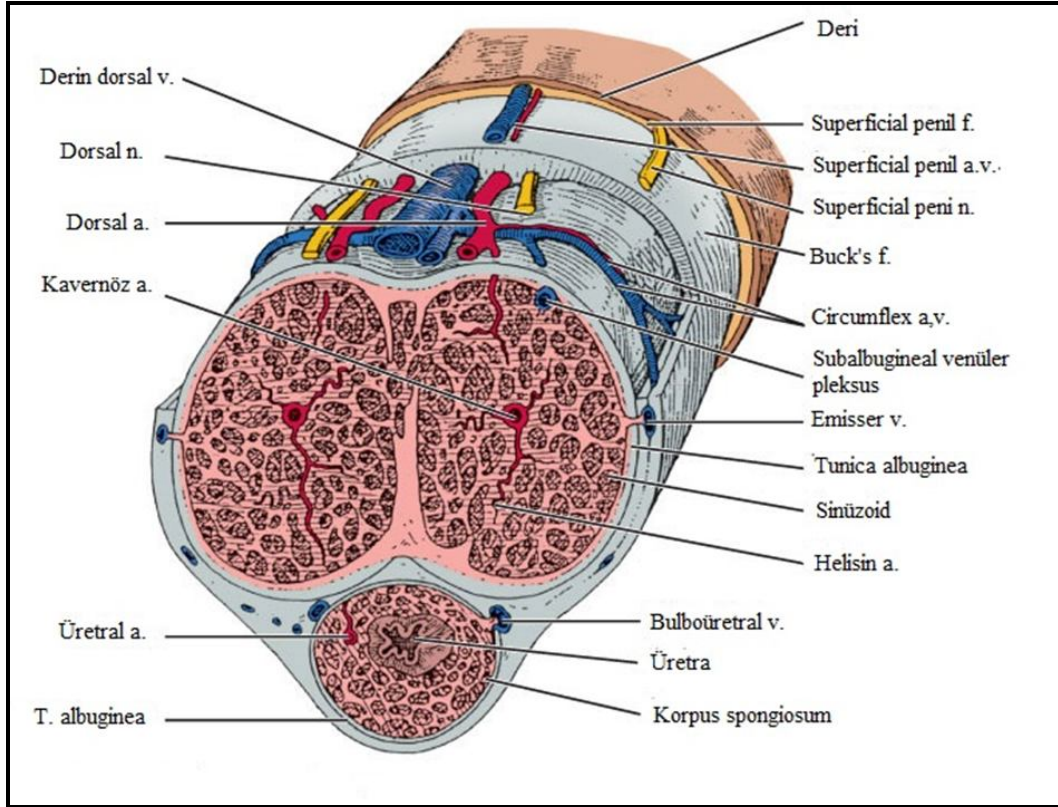
Genetik, nörobiyolojik, farmakolojik, psikolojik, ürolojik ve endokrin faktörlerin PE ye neden olabileceği öne sürülmüştür, buna rağmen PE ile ED arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Bazı hastalar PE'yi primer sorun olarak algıladığından dolayı ED varlığı konusunda net bir açıklamada bulunmamaktadır. Buna karşılık PE ile birlikte ED varlığı hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğunun temel nedeni olabilir. Bu nedenle PE ile birlikte olabilecek diğer seksüel patolojilerin mutlaka sorgulanması gerekmektedir.

Bu çalışmada PE yakınması ile başvuran hastalarda ED görülme sıklığı ve aralarındaki ilişkinin belirlenmesi; ED ve PE'ye neden olabilecek olası edinsel faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

İnsanlarda penis uzunluğu flask haldeyken ortalama 8.8 cm, gerildiğinde 12.4 cm ve ereksiyon halinde 12.9 cm'dir (10). Penis gevşek bir cilt altı dokusu ve cilt tarafından çevrelenmiş; ereksiyonda anahtar rol oynayan bir çift korpus kavernozum ve üretrayı barındıran korpus spongiosum olmak üzere üç silindirik yapıdan meydana gelmektedir. Penisin tabakaları dıştan içe doğru; deri, süperfisiyal tabaka (Dartos tabakası), tela subfasiyalis (Eberth tabakası), Buck fasiyası ve tunika albuginea olarak sıralanmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Penisin enine kesiti.

Karın duvarı derisi penis gövdesi üzerinde prepisyumu oluşturacak şekilde uzanarak koroner sulkusa yapışır. Penis shaftının derisi, bez ve kıl yapısı içermez ve çok elastik yapıdadır. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturan bez yapıları bulunur. Bu deri yapısı yağdan yoksundur ve deri altı Dartos tabakasının,

Buck tabakası ile zayıf bağlantısı nedeniyle oldukça oynak yapıdadır. Glansın üzerindeki deri ise, altındaki tunikaya sıkıca bağlı olması nedeniyle immobildir. Deri, distalde glans penisin üzerine katlanarak sünnet derisini (prepisyum) oluşturur ve koronaya yapışır. Penis derisinin damarları erektil yapılardan ayrı olarak, femoral arterin eksternal pudental dalından köken alırlar. Bu damarlar penis kökünde penise girer, Dartos tabakasında longitudinal olarak uzanır ve kendi aralarında sık anastamozlar yaparlar.

Colles fasiyası alt abdominal duvarda Scarpa fasiyası ile devam eder; penil fasiyanın derin tabakası olan Buck fasiyası, hem kavernöz, hem de süngersi cismi sararak penisi farklı kompartmanlara ayırır. Bu faysa tabakası yoğun bağ dokusuna sahip olup proksimalde perineal membrana, distalde de kavernöz cisimle birleştiği koronal sulkusa tutunur. Buck fasiyası dorsalde her iki korpus kavernoza çevrelerken, ventralde lifleri bölünerek korpus spongiozumu da çevreler. Proksimalde Buck fasiyasının lifleri yukarıda rektus kası kılıfının elastik ve kollajen liflerinden oluşan uzantılar ile birleşerek penisin fundiform ligamanını; distalde pubisten gelen lifler ile birleşerek penisin suspansuar ligamanını oluşturur. Daha derinde ise, Buck fasiyası perinede tunika albuginea ile birleşir ve erektil dokunun kas yapısına kadar uzanır. Distalde ise koronada glans penisin tabanı ile birleşir. Bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslar Colles ile Buck fasiyası arasındadır.

Korpus spongiozum bulber bölgede bulbospongioz kaslar ile sarılmıştır. Bu kaslar iki önemli işleve sahiptir: Ritmik kontraksiyonlar ile ejakülasyonu geliştirmek ve işeme sonrası bulber üretrayı boşaltarak postmiksyonel damlamaları engellemektir.

Penisin asıl hacmini oluşturan kavernoza yapılar, ereksiyon sırasında basınçlı arteriyel kan ile dolmaktadır. Distalde uzunluklarının dörtte üçü boyunca yapışık olan bu yapılar; proksimalde, pelvisin iskiyal tuberositası ile her bir tarafta birleşmek üzere ayrılırlar. Her bir korpus kavernoza tunika albuginea adı verilen kalın bir fibröz kılıfa sahiptir.

2.1.1. Tunika albuginea

Tunika albuginea, penise fleksibilite, sertlik ve güç sağlamaktadır (11). Korpus kavernozumların tunikal örtüsü çok sayıda alt tabakadan oluşan iki tabakalı bir yapıdır. İç tabakanın demetleri kavernöz dokuyu sararak desteklemekte olup, sirküler olarak düzenlenmiştir. İç tabakadan septuma uzanan intrakavernozal bantlar erektil dokuya asıl desteği sağlayan septumu güçlendirir. Dış tabakanın demetleri longitudinal olarak seyrederek, glans penisten proksimal kruraya doğru uzanıp, inferior ramus pubise yapışırlar. Korpus spongiosum ise dış tabaka ya da septalardan yoksundur, böylece ereksiyon sırasında düşük basınçlı bir yapı oluşturur.

Tunika albuginea kollajen liflerinin tutunduğu, düzensiz kafese benzer bir yapı oluşturan elastik liflerden oluşur. Emitter venler tunika albugineanın iç ve dış tabakaları arasında kısa bir mesafe seyrederek, sıklıkla dış tabaka liflerini oblik olarak delerler. Bununla birlikte, korpus kavernozumuna ilave kan akımını sağlayan kavernöz arter ve dorsal arterin dalları daha direkt bir yol izler ve periarteriyel yumuşak doku kılıfı ile çevrilidirler. Bu kılıf ereksiyon sırasında arterlerin tunika albuginea tarafından sıkıştırılmasını önler. Dış tunikal tabaka ereksiyon sırasında emitter venlerin sıkıştırılmasında ilave bir rol oynamakta olup, tunika albugineanın kalınlığının değişkenliğini ve gücünü belirleyen de bu tabakadır (11). Tunika albugineanın gücü ve kalınlığı bulunduğu yere göre farklılıklar göstermektedir. Longitudinal dış tabaka demetlerinden yoksun olan en dayanıksız bölge ventral olukta yerleşmiştir (12).

2.1.2. Korpus kavernozumlar, korpus spongiosum ve glans penis

Korpus kavernozumlar; tunika albuginea, septum, intrakavernöz septalar, intra-kavernöz fibröz çatı, periarteriyel ve perinöral fibröz kılıflar tarafından desteklenir. Tunikanın içinde elastik fibriller, kollajen ve gevşek bağ dokusu ile çevrili düz kas trabekülaları ile ayrılmış birbiri ile iştirakli sinüsoidler vardır. Terminal kavernöz sinirler ve helisin arterler düz kasla yakın ilişkilidir. Her korpus kavernozum merkezde geniş, periferde daha küçük olan sinüsoidlerden oluşmuştur. Flask durumunda, kan yavaşça merkezden periferel sinüsoidlere geçer ve kan gazları seviyeleri venöz kanla aynıdır. Ereksiyon sırasında, arteriyel kanın

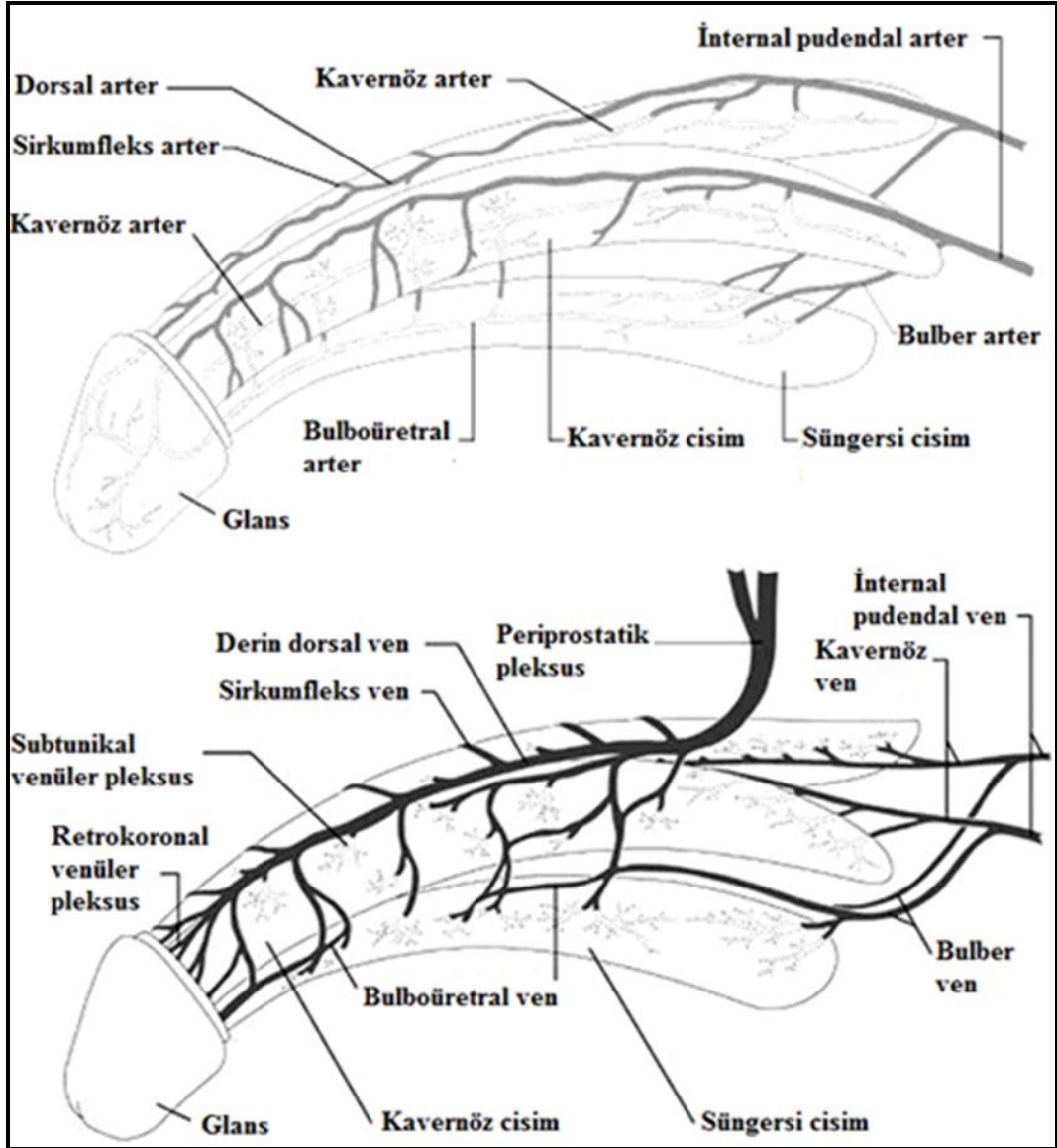
hem merkezi, hem de periferel sinüsoidlere hızla girişı, inrtakavernöz kan gazları seviyelerini arteriyel kan gazları düzeyine değiştirir (13,14). Oksijen basıncındaki bu değişimler fizyolojik fonksiyonu ve korpus kavernozumların trabeküler yapısını etkiler.

Korpus spongiosum ve glansın yapısı korpus kavernozumlara benzer, ancak sinüsoidler daha geniştir, spongiosumda tunika daha incedir. Sadece bir sirküler tabaka vardır ve glansta tunika bulunmamaktadır.

2.1.3. Penisin arteriyel dolaşımı

Her bir korpus kavernozumun kan akımı, genellikle internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arter yoluyla sağlanmaktadır (15,16). Bununla birlikte, birçok olguda eksternal iliak, obturator, vezikal ve femoral arterlerden aksesuar arterler gelebilir, nadiren de korpus kavernozumun dominant yada yegâne arteriyel dolaşımını sağlayabilirler (16,17). Pelvis içinde; internal pudental arter, sakrospinöz ligamanın altından ve sakrotuberöz ligamanın üzerinden geçerek, Alcock kanalında perineal arter dalını verir ve bu dal yüzeyel transvers perineal kasın ve simfisis pubisin altında ilerler.

İnternal pudental arter, perineal arter dalını verdikten sonra, common penil arter halini almaktadır. Bu arter iskiyumun inferior ramusunun yakınında ve üretra bulbusunun yanında, pelvik tabanı delerek dorsal arter çiftinin bir parçasını oluşturmak üzere korpus kavernozumuna ulaşmadan önce bulber, üretral, dorsal ve kavernozaal dalları vermektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Penisin arteriyel ve venöz dolaşımı.

2.1.4. Penisin venöz drenajı

Kan; penisi yüzeysel, intermediyat ve derin olmak üzere üç venöz sistem ile terk etmektedir (15,16). Buck fasyasının hemen üzerinde uzanan yüzeysel venöz sistem genel olarak penis derisinin venöz drenajını sağlar. Ayrıca derin dorsal ven ile anastomatik bağlantıları gözlenebilmektedir. Yüzeysel sistem safen ve eksternal pudental venler aracılığı ile femoral vene dökülmektedir. Kavernozaal trabeküller, kavernöz cismin dış yüzeyinden ve tunika albugineanın hemen altından bağlantılar olarak subtunikal venüllere drene olurlar. Bu venüller, tunika

albugineayı enine çaprazlayan ve tunika albugineanın dış yüzeyindeki sirkümfleks venlere drene olan emisser venleri oluşturur. Sirkümfleks venler, penis gövdesinde Buck fasiyası altında penil dorsal arterin dış yan komşuluğunda ilerleyerek derin dorsal vende sonlanır.

İntermediyan venöz sistem Buck fasiyasının altında uzanmaktadır ve derin dorsal ven ile pek çok sirkümfleks venleri kapsamaktadır. Bu sistem; glans, korpus spongiosum ve korpusların distal üçte ikisinden venöz kanı toplamaktadır. Derin dorsal ven, distalde korpus kavernozumların arasındaki yarık boyunca ilerlemektedir. Bununla birlikte derin dorsal ven pelvise, pubik arkın alt yüzünde korpusları aşan suspansuar ligamanın altından girmekte ve üretroprostatik bileşkedeki dorsal venöz komplekse boşalmaktadır.

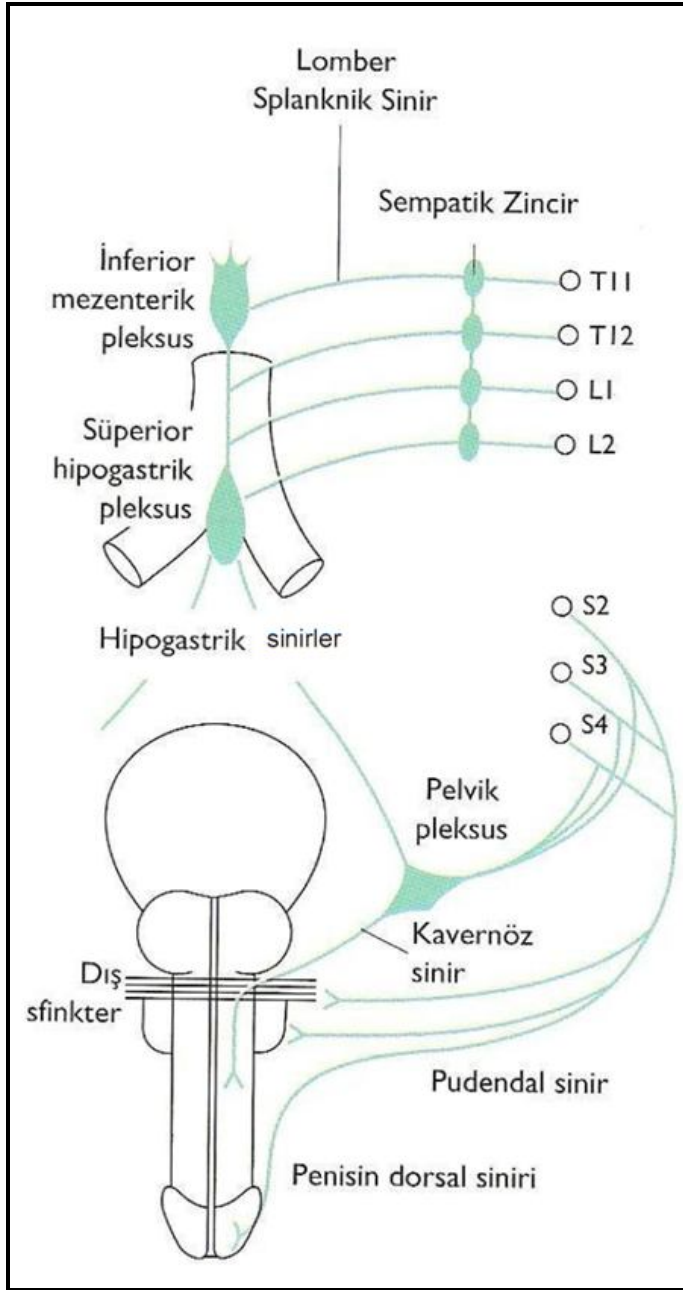
Derin venöz drenaj sistemi kavernoza ve krural venlerden oluşmaktadır. Kavernoza venler aslında derin infrapubik bölgede direkt olarak pelvik pleksusa veya derin dorsal vene drene olan infrapubik kavernoza dokudan köken alan emisser venlerin uzantısıdır. Krural venler, genellikle internal pudental veya pelvik pleksusa drene olan kavernoza doku krurasının ön-arka lateral yüzlerinden köken alan emisser venlerdir (Şekil 2.2).

2.1.5. Penisin lenfatik drenajı

Penis derisinin ve prepsiyumun lenfatik drenajı presimfiz pleksusa doğru ilerler ve burada sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılırken skrotum ve perine lenfatikleriyle birleşir (18). Daha sonra yüzeysel inguinal lenf düğümleriyle birleştikleri yere kadar eksternal pudental kan damarlarıyla birlikte seyrederek. Üretra ve glans penis lenfatikleri, derin inguinal ve presimfiz lenf düğümlerine bazı durumlarda da eksternal iliak lenf düğümlerine drene olur (18).

2.1.6. Penisin sinirleri

Penil ereksiyon ve takip eden detümesansta; ikinci ve dördüncü sakral segment aralığındaki (S₂-S₄) parasempatik sinirler, onuncu torasikten ikinci lumbara kadar olan (T₁₀-L₂) torakolomber bölgeden gelen sempatik sinirler ve pudental sinir yoluyla somatik lifler olmak üzere üç dizi periferik sinir rol almaktadır (15,19) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Penisin innervasyonu.

Sempatik sinirler korpulara, prostat ve mesane boynunda olduğu gibi hipogastrik sinirlerle ulaşmaktadır. Postganglionik noradrenarjik lifler, prostatın posterolateralinden Walsh sinirleri adı altında geçmekte ve medialden korpus kavernozumlarına girmektedir (20).

Parasempatik sinirler, sakral ereksiyon merkezinden dallanmakta ve bunların hücre gövdeleri S2 ile S4 arasındaki intermediolateral nukleuslarda bulunmaktadır. Sakral foramenlerden çıktıktan sonra bu sinirler lateralde rektuma doğru nervi erigentes olarak geçerek pelvik pleksusa ulaşmaktadır. Bu lokalizasyonda, preganglionik lifler ganglialara yerleşmekte ve postganglionik adrenarjik ve kolinerjik olmayan (NANC, Non-kolinerjik Non-adrenerjik) lifler kavernoöz sinirler içinde korpus kavernozumlarına ulaşmaktadır.

Pudental sinirler iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslarla birlikte penisin ve perineal bölgenin derisini innerve eden motor efferent ve duyusal afferent lifler içermektedir. Pudental motor nöron hücre gövdeleri S2-S4 segmentlerinin Onuf nukleusunda yerleşmiştir. Pudental sinir perineuma iskiokavernozal fossanın arka sınırındaki küçük siyatik çentikten girmekte ve perineal membranın arka bölgesine doğru Alcock kanalında ilerlemektedir. Bu noktada, skrotuma olan dalları ile birlikte perineal siniri ve inferior rektal bölgeyi besleyen rektal siniri vermektedir.

Penisin dorsal siniri pudental sinirin en son dalından çıkmaktadır. Daha sonra distal olarak dorsal arterin lateralinde dorsal penis shaftı boyunca ilerlemektedir. Distale doğru pek çok ince dallar vermekte ve tunika albugineanın dorsumundaki, penis shaftının derisindeki ve glans penisteki proprioseptif ve duyusal sinir terminallerini beslemektedir.

2.2. Ejakülasyon Nörofizyolojisi

Genellikle orgazma eşlik eden ejakülasyon erkekteki cinsel yanıt döngüsünün son evresini oluşturur. Ejakülasyon; sensör uyarıları, serebral ve spinal kontrol merkezlerini ve eferent yolları içeren bir refleksi ifade eder. Bu refleks; ağırlıklı olarak santral dopaminerjik ve serotoninerjik nöronları içeren somatik, sempatik ve parasempatik yollar arasında karmaşık bir etkileşime gereksinim duyar (21). Ejakülasyon iki aşamadan oluşmaktadır; bunlar emisyon ve ekspulsiyon fazlarıdır. Her iki aşama sempatik, parasempatik ve somatik sisteminin uyum içerisinde çalışmasını gerektirmektedir.

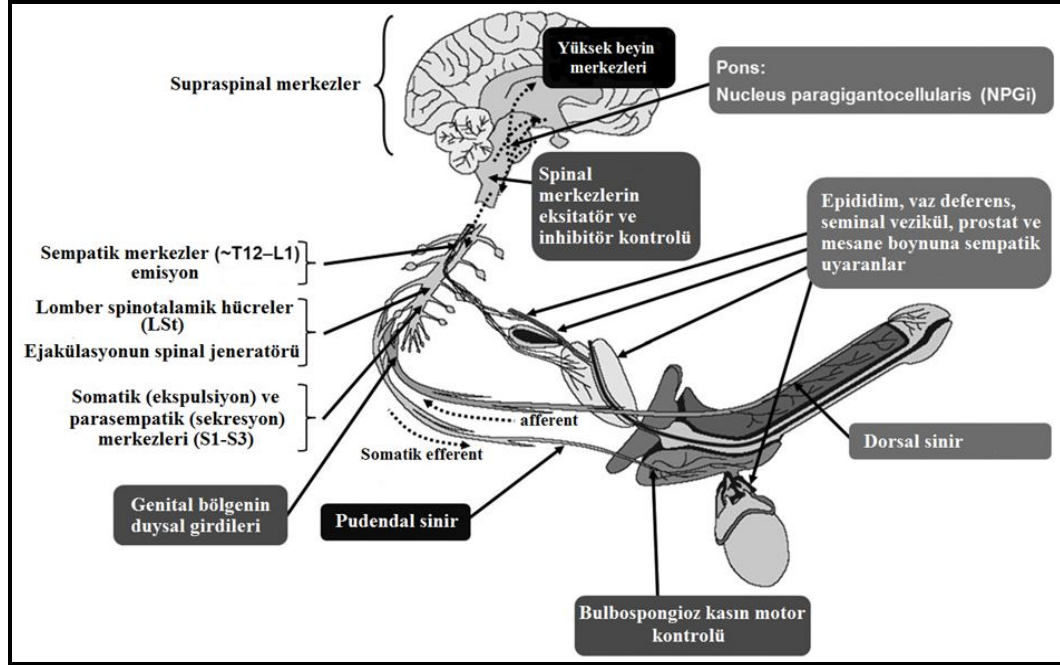
Emisyon, ejakülasyonun ilk evresi olarak, bir sempatik spinal kord refleksidir ve seminal sıvının posterior üretraya toplanması olarak tanımlanır. Emisyon fazının başlatılması ve sürdürülmesi ağırlıklı olarak sempatik sinir sistemi kontrolü altındadır. Sempatik sinir uçlarından salınan başta noradrenalin olmak üzere asetil kolin ve oksitosin, non-adrenerjik non-kolinergik sinir uçlarından salınan adenosin trifosfat (ATP), vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), nitrik oksid (NO) ve nöropeptid-Y emisyon fazına aracılık eden nöromediyatörlerdir (22).

Ekspulsiyon posterior üretradaki semenin glans penisten dışarı atılmasıdır. Ekspulsiyon fazı, ejakülasyonda, spinal kord kontrolünde oluşan geri dönüşümsüz bir refleks olarak tanımlanmıştır. Ekspulsiyon fazında mesane boynundaki internal sfinkter kasılıp mesane boynunu kapatarak semenin geriye kaçışını engellerken, eksternal sfinkterin gevşemesini takiben başta bulbospongioz ve iskiokavernoz kaslar olmak üzere pelvik taban kasları ritmik ve stereotipik olarak kasılmaktadır. Böylelikle semenin bulber üretra sonrasında da penil üretra boyunca ilerlemesi sağlanmaktadır (22). Ekspulsiyon fazında mesane boynu ve proksimal üretra ağırlıklı olarak sempatik ve parasempatik sistemden innerve olurken, pelvik taban kaslarının ritmik kasılmaları somatik sinir sistemi kontrolü altındadır. Ekspulsiyon fazında sinir iletimine aracılık eden nöromediyatörler başta noradrenalin ile asetil kolin olmak üzere ATP, VIP ve NO'dir (22).

2.2.1. Periferal innervasyon

Cinsel organları innerve eden preganglionik parasempatik nöronlar pelvik sinir vasıtasıyla pelvik pleksusu oluşturmak üzere spinal kordun sakral segmentine katılırlar. Preganglionik sempatik lifler ise alt torasik ve üst lomber spinal segmentlerden köken alırlar (22). Bu lifler daha sonra hipogastrik sinirler vasıtasıyla pelvik pleksusa ulaşırlar. Pelvik pleksus ereksiyon ve ejakülasyonda rol alan yapılara ait değişik sinir liflerinin kavşak noktası görevini üstlenir. Pelvik pleksusun en kaudal dalı olan kavernöz sinir kavernöz düz kas hücrelerini innerve eder. Diğer pelvik pleksus dalları seminal yapılar dahil, diğer pelvik organların anatomik innervasyonunu sağlar. Sakral motor nöronlar pudental sinir vasıtasıyla

iskiokavernöz ve bulbospongioz kaslar dahil pelvik ve perineal kasları innerve ederler (Şekil 2.4) (23).



Şekil 2.4. Merkezi sinir sistemi (MSS) spinal ejakülasyon merkezleri aracılığı ile ejakülasyonu kontrol eder. Spinal ejakülasyon merkezleri spinal ejakülasyon jeneratörünü oluşturan lomber spinotalamik hücrelerini (LSt) muhteva eder. Bu hücreler Nucleus paragigantocellularis (NPGi) gibi supraspinal merkezlerin eksitator ve inhibitör kontrolü ile genital bölgeden gelen periferik sinyalleri entegre eder. Spinal ejakülasyon jeneratörü; ejakülasyonun tetiklenmesi için gerekli olan sinyallerin anatomik yapılara koordineli olarak gönderilmesi ve duysal verilerin iletilmesi gibi veri giriş çıkışlarını entegre ederek ejakülasyonun oluşmasını sağlar (Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and Physiology of Ejaculation. Ann Rev Sex Res 2005;16:190–216’den adapte edilmiştir).

Pelvik ve perineal alanın somatosensöriyel bilgilerinin spinal kord vasıtasıyla beyine ulaşmasını sağlayan iki ana yol mevcuttur. Penisin dorsal siniri; pudental sinirin duysal dalı, penisteki duysal reseptörlerden alınan bilgileri spinal kordun sakral segmentlerine taşınmasını sağlar. Az da olsa Vas deferens, prostat ve üretraya ait duysal bilgiler pudental sinir vasıtasıyla taşınır. İkinci yol spinal kordun torakolomber dorsal köklerinden kaynaklanan hipogastrik sinir vasıtasıyla taşınan lifler tarafından oluşturulmaktadır. Bütün duysal uyarılar spinal kordun arka boynuzu ve arka gri cevherinde (DGC) son bulur (22).

2.2.2. Spinal merkezler

Spinal kord; ejakülasyon ve ereksiyonda görev alan, seksüel organlarla anatomik olarak ilişkisi bulunan sinir demetlerini (torakolomber sempatik, sakral parasempatik ve somatik) barındırır. Sempatik preganglionik nöronların hücre gövdeleri torakolomber segmentlerin intermediolateral (IML) ve DGC kısımlarında bulunur. Parasempatik nöronların hücre gövdeleri sakral segmentlerdeki sakral parasempatik nükleus olarak adlandırılan IML kısmında yer alır. Somatik motor nöronların hücre gövdeleri ise sakral segmentin ön boynuzunda yer alan Onuf çekirdeğindedir (23). Ereksiyon ve ejakülasyonla ilgili komutları perifere ileten nöronlar spinal kordun aynı bölgelerinde yer almasına rağmen bu nöronları ayıran bir belirteç henüz bulunamamıştır.

Yakın bir zamanda lomber spinotalamik hücreler (LSt) olarak adlandırılan spinal bir grup nöronun erkek sıçanlarda ejakülasyon jeneratörü rolünü oynadığı gösterilmiştir (24). Bu nöronlar spinal kordun santral kanalı etrafında yer alır; otonomik ve somatik spinal merkezleri koordineli şekilde aktive ederek normal antegrat ejakülasyonun oluşumunu sağlar. Dahası, LSt somatosensörel bilgileri entegre ederek orgazmın oluşumunda anahtar olarak rol oynamaktadır (25). Spinal ereksiyon ve ejakülasyon merkezleri ile bağlantılı birçok serebral inen yolak bulunmuştur ve bu yolakların varlığı beynin ereksiyon ve ejakülasyonla ilgili spinal merkezleri pozitif ya da negatif yönde etkileyebileceğini göstermektedir (26).

2.2.3. Serebral merkezler

Beyin yapıları seksüel yanıtın kontrolünü sağlamaya yönelik büyük bir ağ vasıtasıyla ereksiyon ve ejakülasyonu regüle eder. Hayvan çalışmaları ve insanlarda yapılan radyolojik görüntülemeler bu ağların tanımlanmasını sağlamıştır. Hipotalamusun medial preoptik alanı (MPOA) seksüel stimülasyonların beyindeki toplanma bölgesi olup aynı zamanda seksüel yanıtın oluşması için uyarı gönderilmesini sağlayarak birpivot rolü oynar (27). Sıçanlarda MPOA'nın hipotalamus, orta beyin, raphe ve gigantocellular nükleuslarından ereksiyon ve ejakülasyonu kontrol eden otonomik ve somatik spinal merkezlere projeksiyon yaptığı gösterilmiştir (27,28).

Beynin inen yolları eksitator ve inhibitör özellik taşırlar. Eksitator komponent aktif olmadığı durumlarda erektil ve ejakulator fonksiyonlar uzerine guclü bir inhibitör sinyal çıkışı mevcuttur. Seksüel stimulasyon varlığında ise proerektil ve proejakulator çıkışlar ihtiva eden artmış eksitator ve azalmış inhibitör sinyaller vasıtasıyla karakteristik periferel yanıtların oluşmasına neden olan spinal merkezler aktive olur (22). Gönüllü erkeklerde pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılarak ejakulasyon sırasında beyin kan akımının incelendiği çalışmalarda ejakulasyon esnasında en yüksek aktivasyonun ventral tegmental alanı da içeren mezodiencefalik transizyon bölgesinde, mediyel ve ventral talamusda ve talamusun suprafasiküler parvisellüler kısmında olduğu gösterilmiştir (29). Bununla birlikte MPOA da aktivasyon görülmemesi gibi bazı tutarsız sonuçlar da gözlenmiştir.

2.2.4. Ejakulasyonun nörokimyasal kontrolü

Ejakulasyon fizyolojisinde, noradrenalin, GABA, nitrik oksid, asetil kolin, dopamin, oksitosin gibi farklı nörotransmitterlerin etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, serotonin ve dopamin ejakulasyonun farklı fazlarında ve sinir sisteminin değişik seviyelerinde aktif olan temel nöromediyatörlerdir.

2.2.5. Serotoninerjik sistem

Yapılan çalışmalarda elde edilen yüksek kanıt düzeyindeki bilgiler, serebral serotoninin sıçanların ejakulasyonunda inhibitör role sahip olduğunu desteklemektedir. Farklı 5-HT reseptör subtiplerinin ejakulasyon yönetiminde zit etkileri mevcuttur. Günümüze dek 14 farklı serotonin reseptör subtipi tanımlanmış ve 5-HT1a, 1b, 2c, belki ek olarak 5-HT7 subtiplerinin ejakulator yanıtta rol aldıkları gösterilmiştir. Serotoninerjik reseptörlerden 5HT1a, 5HT1b ve 5HT1d reseptörleri presinaptik yerleşimlidir ve bu reseptörler 5HT'nin sinaptik aralığa salınışında negatif feedback kontrol sağlamaktadır (30).

2.2.6. Santral etkiler

Serotoninerjik sistem beyinde en yaygın organize olan sinirsel ağ sistemlerinden biridir. Serotonin nöronların hücre gövdeleri yoğun olarak beyin kökünde dorsal rafe ve medyan rafe nükleuslarında bulunur. Genel olarak santral sinir sisteminde serotoninerjik nöronların yoğunlaşmış olduğu bölgeler; MPOA, medial amigdalioid nükleus (MeA), stria terminalis bed nükleusu (BNST), posterodorsal preoptik nükleus (PNpd), nPGİ, IML ve ventral kök şeklinde sıralanabilir (22). Serotoninin ejakülasyon üzerindeki serebral etkilerini inceleyen davranışsal çalışmalarda birbirine benzer sonuçlar saptanmıştır (31,32). 5-HT'nin ön beyin ve MPOA'daki serotoninerjik alanlara mikroenjeksiyonu sıçanlarda ejakülasyona kadar geçen süreyi uzatmaktadır. Aksine, 5-HT'nin serotoninerjik hücre gövdeleri içeren raphe nükleusuna enjeksiyonu erkek sıçanlarda ejakülasyonu kolaylaştırmaktadır (33). Somatodendritik otoresptörlerin (5-HT1a) serotonin ile uyarılması presinaptik aralığa azalan miktarlarda serotonin salınımı ile sonuçlanır. 5-HT beyinde postsinaptik reseptörler üzerinden ejakülatuar proses üzerinde inhibitör etki sağlamaktadır.

5-HT1a somatodendritik otoresptörleri mezensefalik ve medüller rafe nükleusunda yer almaktadır. 5-HT1a reseptörlerinin selektif agonisti olan 8-OH-DPAT'ın sistemik uygulanması sıçanlarda ejakülasyona kadar geçen süreyi kısaltmaktadır (34,35). Bu proejakülatuar etki 8-OH-DPAT'ın medyan rafe nükleusa ya da nükleus akümbense mikroenjeksiyonu sonrasında gözlenmektedir (31,35). 5-HT'nin genel olarak ejakülasyonu inhibe edici etkisi ile tutarlı olarak, 8-OH-DPAT sinaptik aralığa 5-HT salınımını azaltarak bu inhibisyonu azaltmaktadır. Rafe nükleusunda lokalize olan 5-HT hücre gövdelerindeki 5-HT1a otoresptörlerinin 8-OH-DPAT ile stimülasyonu 5-HT hücre aktivasyonunu ve 5-HT salınımını azaltmaktadır (36,37).

Sıçanlarda yapılan birçok farklı çalışmada 5-HT1b reseptör agonistlerinin subkutan enjeksiyonunun ejakülasyonu engellediği gösterilmiştir (31,35). Santral sinir sisteminde nPGİ'in rostral bölgesinden köken alan aksonların L3-L5 seviyesinde sonlanan terminallerinden salınan serotonin ejakülasyonu inhibe etmektedir (38). 5-HT 2a/2c agonistinin sistemik akut uygulanması sıçanlarda ejakülasyonu baskılamaktadır (39). Hipotalamusta, sakral parasempatik nükleusda

ve lumbosakral spinal kord dorsal gri cevherinde yüksek yoğunlukta 5-HT_{2c} reseptörleri saptanmıştır. Yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen verilerle serotoninin genel etkinliğinin ejakülasyonun inhibisyonu olduğu söylenebilir.

2.2.7. Periferik etkiler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda immünohistokimyasal olarak, ejakülasyonda fonksiyon gösteren anatomik yapılardan prostat, seminal vezikül, vas deferens ve uretrada serotoninergik sinir liflerinin varlığı gösterilmiştir (40). Sıçanlarda intravenöz yolla verilen 5-HT seminal vezikül ve vas deferens kontraksiyonlarını inhibe eder (40). Bu bulgular serotoninin santral mekanizmaların yanı sıra periferik organlar üzerindeki etkinlikleri yoluyla da ejakülasyon fizyolojisinde önemli rolü olduğunu destekler niteliktedir.

2.2.8. Dopaminerjik sistem

Santral etkiler

Dopaminerjik yolağın da ejakülasyonda aktif rolü vardır. İki tür dopamin reseptör ailesi vardır ve bunlar beş alt gruba ayrılırlar: D1-like reseptörler (D1 ve D5) ve D2-like reseptörler (D2, D3 ve D4). D1 reseptörleri kaudat-putamende, nükleus akübensde ve olfaktor tüberküle yoğun olarak bulunurken, serebral korteks, limbik sistem, periaquaduktal gri cevherde (PAG), paraventriküler nükleus (PVN), hipotalamus ve substansia nigranın pars retikülarisinde de tanımlanmıştır (41,42). D2 reseptörleri kaudat-putamende, nükleus akübensde, hipotalamusta, pitüiter bezde ve olfaktor tüberküle postsinaptik olarak yoğun biçimde bulunmaktadır (41). Dopamin reseptörlerinden sadece D2 ve D3 reseptörleri presinaptik bölgede yer almaktadır. Dopamin biyosentezi, salgılanması ve metabolizmasının düzenlenmesi ağırlıklı olarak D2 otoreseptörleri üzerinden; daha az oranda da D3 otoreseptörleri üzerinden olmaktadır (43).

Tüm santral dopaminerjik sistem içinde üç büyük merkezin (inserto-hipotalamik, nigrostriatal, mezolimbik) erkek cinsel davranışlarında kolaylaştırıcı etkisi vardır (44). Özellikle de inserto-hipotalamik sistemde yer alan MPOA ve PVN ejakülasyonda anahtar rol oynar (45). D2-like reseptörlerin aktivasyonu ekspulsiyon fazını etkilemektedir (46). D3 dopaminerjik reseptör agonistinin i.v.

injeksiyonu sonrası sıçanlarda ejakülasyon induksiyonu gözlenmiştir (47). PCA'da ekstrasellüler dopamin artışı da anestezi altındaki sıçanlarda ejakülasyon oluşturmuştur (48,49). D1- ve D2-like reseptörlerin apomorfinle aktivasyonu ve selektif D2/D3 reseptör agonist enjeksiyonu spinal transeksiyonlu sıçanlarda ejakülasyona benzer yanıtları indüklemiştir (50,51). Tüm bu çalışmalar dopaminerjik yolağın spinal ejakülasyon jeneratör kontrolünde kolaylaştırıcı rol oynadığını göstermektedir (52).

Periferik etkiler

Dopamin ejakülasyonun emisyon fazına santral sinir sistemi dışında da katılmaktadır. D1- ve D2-like reseptörler insan ve sıçan seminal veziküllerinde gösterilmiştir (53). Sıçanlardan izole edilen seminal veziküllere invitro şartlarda lokal dopamin uygulanması kasılmalarla sonuçlanmıştır (54). Kan-beyin bariyerini çok az oranda geçen dopamin antagonisti olan domperidonun periferik uygulanması penil refleksleri ve ejakülasyon latansını etkilememektedir. Seminal veziküldeki dopamin reseptörlerinin rollerinin ve etki mekanizmalarının açığa çıkması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (55,56).

2.2.9. Noradrenerjik sistem

Alfa-adrenoreseptör agonisti ve antagonistinin spinal ejakülasyon jeneratörü üzerinde etkisine bakıldığında; sıçanlarda intravenöz methoksamine ve yohimbin enjeksiyonu sonrası ritmik ejakulatör paternle birlikte üretral içeriğin ekspulsiyonu ve fazik penil hareketlenmeler gözlendiği bildirilmiştir (57,58). Sonuç olarak artmış noradrenerjik tonus, ya presinaptik alfa2-adrenoreseptör blokajı veya postsinaptik alfa1-adrenoreseptör stimülasyonu yoluyla ejakülasyon jeneratörünün aktivasyonunu sağlamaktadır (57,58). Başka bir çalışmada da metoksamine ve yohimbin inhibe edilmiş ejakülasyonu yeniden aktive etmektedir (59). Tüm bunlar göz önüne alındığında diyebiliriz ki, spinal ejakülasyon jeneratörü noradrenerjik sistem tarafından ciddi bir şekilde etkilenmekte ve ejakülasyonun genital motor paterninin ekspresyonunda kolaylaştırıcı etki göstermektedir (52).

2.2.10. Oksitosin

Erişkin ve neonatal erkek sıçanlarda oksitosinin sistemik verilmesiyle ritmik genital pattern ve bunu takiben ejakülasyon gözlenmektedir (60,61). Oksitosinle oluşan ejakülasyon selektif oksitosinerjik antagonist olan heksamethonyum ile bloke edilmektedir (62). Başka bir deneysel çalışmada dopamin agonisti ve oksitosin antagonisti verilerek beyindeki oksitosin reseptörlerinin ejakülasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (63).

2.2.11. GABA

Erkek sıçanlarda gamma-amino-bütirikasitin (GABA) seksüel fonksiyon üzerine inhibitör ve regülatör rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. GABA bileşiklerinin verilmesi serebro spinal sıvıda GABA düzeyini arttırmakta ve cinsel davranış üzerinde inhibitör etki etmektedir. Anksiyete tedavisinde kullanılan benzodiazepinlerin GABAerjik nörotransmisyonu artırmak suretiyle etki ettikleri bilinmektedir. Diazepam erkek sıçanlarda cinsel davranışları inhibe etmektedir. GABA-A agonistleri cinsel davranış üzerine inhibitör etki etmektedir. Sistemik veya lokal olarak medial preoptik alana verildiğinde cinsel ilişki sayısını azaltmaktadır (64). GABA-A antagonistleri bunun tersine sistemik verildiğinde cinsel davranış üzerine etki etmemekte; fakat direkt olarak medial preoptik alana mikroenjeksiyon şeklinde verildiğinde cinsel davranış üzerine arttırıcı etki etmekte ve ejakülasyon zamanını azaltmaktadır.

2.2.12. Nitrik oksit

Penis ereksiyonu ve erkek cinsel davranışlarıyla ilgili olarak NO'nun beyinde spesifik bir alanda etkili olduğu bildirilmiştir (65). NO prekürsoru olan L-argininin, MPOA'ya mikro enjeksiyonu ekstrasellüler NO düzeylerinde önemli artışa sebep olmuş, erkek sıçanlarda cinsel ilişki sıklığında artışa yol açmıştır. NO sentetaz inhibitörü N- monometil-L-argininin (L-NMMA) mikroenjeksiyonu; NO düzeylerini önemli oranda azaltmış, cinsel ilişki üzerine inhibitör etki etmiştir. Spesifik tip V fosfodiesteraz izoenzim inhibitörü olan sildenafilin, sıçanlarda santral dopamin agonisti bağımlı davranışları modifiye ettiği göstermişlerdir (66).

Aynı zamanda normal sıçanlarda sildenafilin hem ejakülasyon süresini ve hem de iki ilişki arasındaki süreyi azalttığını bildirilmiştir (67).

2.3. Prematür Ejakülasyon Tanımı, Tarihçesi ve Tedavisi

PE sık görülen bir cinsel işlev bozukluğu olmasına rağmen tanımı günümüze kadarki süreçte oldukça fazla değişim göstermiştir.

1887’de Gross medikal literatürde muhtemelen ilk PE vakasını tanımlamıştır (68). 1917’de Alman psikanalist Karl Abraham PE’nu ani ejakülasyon olarak tanımlamış ve “ejaculatio praecox” olarak adlandırmıştır (68).

1943’te Bernhard Schapiro PE’nu psikojenik overanksiyeteye ve inferior ejakülatuar aparatın emosyonel strese dayanıklılığının az olmasına bağlı psikosomatik rahatsızlık olarak tanımlamıştır (68). Schapiro PE’nu tip B (seksüel hipertonic tip: ilk ilişkiden itibaren hızlı boşalma eğilimi olan) ve Tip A (seksüel hipotonik tip: ED ye yol açan) olmak üzere iki tip olarak tanımlamıştır (68). Yıllar sonra bu iki tip primer (yaşamboyu) ve sekonder (kazanılmış) PE formları haline gelmiştir (68).

Masters ve Johnson 1970’de PE’yi ilişki sırasında partnerin en az %50 tatmin olmasından önce ejakülasyon olması olarak tanımlamış ve PE’nun öğrenilmiş davranışın bir sonucu olduğunu ileri sürmüştür (69).

İlk resmi PE tanımı 1980 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yapılmış ve bu tanım Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistik El Kitabı’nda (DSM-III) yayınlanmıştır. Bu tanım değişik revizyonlara uğramış ve 2000 yılındaki DSM-4’ün revize edilmiş formunda penetrasyondan önce, penetrasyon esnasında veya hemen sonra minimal cinsel uyarı ile ve kişi istemeden önce, ısrarlı ve tekrarlayan şekilde meydana gelen, belirgin rahatsızlık veya kişiler arası ilişki zorluğuna yol açan ejakülasyon olarak tanımlanmıştır (70).

Dünya Sağlık Örgütü’nün önerdiği ICD-10 (International Classification of Diseases) kriterlerinde ise prematür ejakülasyon; ejakülasyonu geciktirme yetersizliği ile karakterize olan, cinsel ilişkinin başlangıcından önce veya hemen sonra (eğer süre gerekirse, 15 saniye önce veya sonra) veya ilişkinin başlaması için yeterli ereksiyon gelişmeden oluşan ejakülasyon olarak tanımlanmıştır (71).

Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM) tarafından 2014 yılında yapılan son güncelleme ile yaşam boyu ve kazanılmış PE için birleşik bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre PE; bir erkek seksüel disfonksiyonu olup şunlarla karakterizedir:

- 1) İlk cinsel ilişki tecrübesinden başlayarak ejakülasyonun vajinal penetrasyondan itibaren her zaman veya neredeyse her zaman 1 dakika içinde veya daha erken olması (yaşam boyu PE) veya latens süresinde klinik olarak anlamlı azalma olması ve bunun 3 dakika veya daha az süreli olması (kazanılmış PE),
- 2) Tüm veya neredeyse tüm vajinal penetrasyonlarda ejakülasyonun geciktirilmesinde yetersizlik,
- 3) Sıkıntı, dert, düş kırıklığı ve/ veya cinsel ilişkiden kaçınma gibi negatif kişisel sorunların ortaya çıkması (1).

PE'nin tedavisi hastalığın nedenine yönelik yapılan çalışmalar ve bilgi birikimi doğrultusunda yıllar içerisinde değişim göstermiştir. Tedavi spektrumunun bir kutbunu davranışsal psikoterapi yöntemleri oluştururken diğer kutbunu medikal tedavi seçenekleri oluşturmaktadır. PE tedavisinde davranışsal ve psikoseksüel tedaviler daha çok yaşam boyu PE'ye aittir. Özellikle 1990'lı yıllardan itibaren ejakülasyonda serotoninerjik sistemin rolünün belirginleşmesi ve PE'ye nörobiyolojik yaklaşımın yaygın olarak kabul görmesi sonrası tedavi tercihleri ilaçla tedavi kutbunda yoğunlaşmıştır. Genel olarak PE tedavisinde kullanılan ilaçlar serotonin geri emilimini bloke eden ilaçlar (sertraline, paroksetin, fluoksetin), klomipramin, topikal anestetik ajanlar (benzocaine, prilocaine, lidocaine), fosfodiesteraz-5 enzimini bloke (PDE-5i) eden ilaçlar, tramodol (narkotik analjezik) ve alfa blokerlerdir (72,73,74). PDE-5 inhibitör tedavisi tek başına PE şikayeti olan hastalarda önerilmemektedir. Bu tarz bir tedavi seçeneği PE ile birlikte eş zamanlı ED hastalığı bulunan olgularda kullanılmalıdır.

Yapılan kanıta dayalı tıp çalışmalarında etkin olduğu gösterilen; antidepressan ilaçlardan klomipramin, SSRİ grubu ilaçlardan da sertralin, fluoksetin, paroksetin ve dapoksetin günümüzde PE tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Dapoksetin prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılabilen tek lisanslı

ilaçtır. İhtiyaç duyulduğunda cinsel ilişkiden yaklaşık olarak 1-3 saat öncesinde alınabilen kısa etkili SSRI'dır (75). Tedavi alan hastaların özellikle ilaç kesilmesine bağlı yoksunluk sendromu başta olmak üzere ilaç yan etkileri konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi ve düzenli olarak takiplerinin yapılması gerekmektedir.

Prostatit gibi komorbiditelere bağlı kazanılmış PE'de nedene yönelik tedavi uygulanması gerektiği bilinmektedir. 2011 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada PE bulunan 22 hastanın %78'inde bir aylık antibiyoterapi sonrası intravajinal ejakülatuar latens süresinin (IELT) 2 dakikanın üzerine çıktığı bildirilmiştir (76). Bunun yanında hipertiroidizm ve PE arasındaki ilişki kanıtlanmış olmasına rağmen, tiroid hormonları ve PE arasındaki bağlantıya ait veriler tutarlılık göstermemektedir (77).

Tüm bu tedavi seçeneklerinin yanı sıra psikolojik danışmanlık ve eşler arası ilişkinin ele alındığı tedavi yaklaşımları ile hastalar desteklenebilir. PE şikayetiyle başvuran tüm hastalara psikolojik destek/eğitim verilmesi önerilen bir yaklaşımdır. Tedavi başarısının elde edilmesinde eşlerin tedavinin bir parçası olarak değerlendirilmesi ve mümkünse tedavi sürecine katılımlarının sağlanması esastır.

2.4. Prematür Ejakülasyon Klasifikasyonu

Genellikle PE 'Hayat Boyu' ve 'Kazanılmış' PE olmak üzere iki ana gruba ayrılıyor olsa da; son yıllarda çoğu yazar tarafından kabul gören ve geliştirilen sınıflamaya göre hastalar; 'Hayat Boyu' ve 'Kazanılmış' gruplarına ek olarak; 'Doğal Değişken' ve 'Prematüre Benzeri Ejakülasyon Bozukluğu' olarak isimlendirilen iki hasta grubu daha bulunmaktadır (78). Bu gruplandırma ile beraber klinik pratikte görülen hastaların neredeyse tümü klasifiye edilebilmektedir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Prematür ejakülasyon çeşitleri(Waldinger MD: Premature ejaculation: state of the art. Urol Clin North Am 2007; 34:591-599'den adapte edilmiştir).

Yaşam Boyu	Kazanılmış	Doğal Değişken	Prematür Benzeri Ejakülasyon Bozukluğu
<ul style="list-style-type: none"> Hemen hemen tüm ilişki denemelerinde PE Hemen hemen tüm kadınlarda Çoğunlukla bir dakika içinde Yaşam boyu sabit Ejakülasyonu kontrol edememe olabilir (Zorunlu değil) 	<ul style="list-style-type: none"> Yaşamın bir evresinde oluşan PE PE başlamasından önce normal ejakülasyon Sıklıkla sorunun kaynağı aydınlatılabilir (Organik, psikojenik) Ejakülasyonu kontrol edememe olabilir (Zorunlu değil) 	<ul style="list-style-type: none"> PE değişken ve düzensiz Ejakülasyonu kontrol edememe olabilir (Zorunlu değil) 	<ul style="list-style-type: none"> Subjektif erken boşalma algılaması IELT normal sınırdadır Farz edilen erken boşalma ve zayıf kontrolden kaygılanma Başka bir mental rahatsızlığın neden olmadığı kaygılanma Ejakülasyonu kontrol edememe olabilir (Zorunlu değil)

2.5. Prematür Ejakülasyonun Fizyopatolojisi

Son yıllarda; kanıta dayalı tıp ilkeleri çerçevesinde yapılan klinik ve preklinik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında öne sürülen iki hipotez PE'nin fizyopatolojisinde yaygın olarak kabul edilmektedir. Bunlar, tarihsel sıra ile Waldinger ve arkadaşları tarafından tanımlanan "Ejakülasyon eşik değeri hipotezi" ve Truitt ve arkadaşlarının tanımladığı "Fonksiyonel hipotez"dir (79,80).

2.5.1. Ejakülasyon eşik değeri hipotezi

PE'nin klinik olarak değerlendirilmesine objektif bir ölçüt olarak intravajinal ejakülasyon latens süresinin (IELT) eklenmesi sonrasında yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda IELT'nin insanlar arasında biyolojik varyasyon gösterdiği öne sürülerek; PE'nin aslında nörobiyolojik bir fenomen olduğu ve eşlik eden psikolojik bozuklukların da aslında neden değil sonuç olduğu savunulmaktadır. İnsanlar arasında biyolojik dağılım görüşünün açıklanmasına yönelik olarak "Ejakülasyon eşik değeri hipotezi" öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre eşik değeri düşük olan olgular ejakülasyona kadar daha kısa bir cinsel

heyecanlanma dönemi yaşayabilmektedirler ve yeterince cinsel heyecanlanma doruğuna ulaşılardan ejakülasyon oluşmaktadır (79).

Düşük eşik değeri ise azalmış serotoninerjik nöronal aktivite ve olasılıkla 5HT2C reseptör hipoaktivitesi ile ilişkilendirilmektedir. Yüksek eşik değeri olan olgular ise ejakülasyonu daha fazla kontrol edebilmekte ve daha uzun bir cinsel heyecan dönemi yaşayabilmektedirler. Bu olgularda ise serotoninerjik aktivitenin ve 5HT2C reseptör aktivitesinin normal sınırlarda olduğu kabul edilmektedir. Sonuçta ejakülasyon eşik değeri ve İELT bireysel olarak 5HT2C aktivite derecesi ile belirlenmektedir (79).

2.5.2. Fonksiyonel hipotez

Bu hipoteze göre ejakülasyon; spinal ejakülasyon jeneratörü tarafından oluşturulan bir refleks olup, pelvisten gelen duysal girdiler ile beyin kökü ve hipotalamustan aşağıya inen eksitatör ya da inhibitör girdilerin kontrolü altındadır. Supraspinal merkezler de; kortikolimbik sistem adı verilen ve seksüel canlanma ve libido derecesini belirleyen daha üst merkezlerin kontrolü altındadır.

Cinsel ilişki esnasında bu kortikolimbik merkezler ejakülasyon üzerinde inhibitör veya eksitatör etkisi olan nükleusları aktive veya inhibe ederek ejakülasyon merkezi üzerindeki supraspinal tonusu değiştirirler. Spinal ejakülasyon jeneratörü (SEJ) ayrıca penisten direkt olarak eksitatör girdiler almaktadır. Bu durumda ejakülasyonun tetiklenmesi için gerekli olan periferik duysal uyarı miktarı; supraspinal merkezlerden aşağıya inen uyarı girdilerine ve spinal ejakülasyon jeneratörü intrinsek kapasitesine bağlıdır.

Bu saptamalar doğrultusunda “Fonksiyonel hipotez” savunucuları tarafınca PE fizyopatolojisi üç farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Bu fizyopatolojik mekanizmalardan birincisi; penil hipersensitivite olarak nitelenen penisten gelen duysal girdilere aşırı yanıt oluşmasıdır. Bu durum PE’lu olgulardaki penisin duysal girdilerinin serebral korteksteki yansıma alanının daha geniş olması ile açıklanmaktadır. Bu mekanizma ile penise topikal anestezi uygulamalarının ejakülasyon süresini uzatıcı etkinliği; SEJ’e olan periferik duysal girdi yoğunluğunun azaltılması ayrıca daha üst merkezlerin aktivasyonunun azaltılması, dolayısı ile SEJ üzerindeki desendan uyarıcı girdilerin azalması ile açıklanmaktadır. İkinci mekanizma; supraspinal merkezlerin inen yollarla

inhibitörve eksitator aktivitesi arasındaki dengesizlik sonucu olusan; SEJ'in yeterince inhibe edilememesidir. Bu azalmis inhibisyon az miktarda periferel duyusal uyarı girdisi ile SEJ'in aktive olmasına neden olmaktadır. Bu mekanizma, SSRI grubu ilacların ejakulasyon süresini uzatici etkisinin beyin kökünden SEJ üzerine inen yolaklarla saglanan serotoninerjik inhibisyonu arttirici rolü ile olduğu görüfü ile uyumludur. Üçüncü mekanizmada ise PE; spinal ejakulasyon merkezinin hipersensitivitesi ile açıklanmaktadır. Bu hipersensitivite genetik - ailesel olarak belirlenen ya da sonradan kazanılan SEJ'in yapısal bir özelliği olup, ejakulasyonun tetiklenmesi için minimal miktarda periferel uyarının yeterli olması durumudur (80).

2.5.3. Genetik faktörler

Yapılan çalışmalarda bir aile bireylerinde PE görölme oranlarının popülasyon prevalansına göre fazla olduğunun gösterilmesi genetik faktörlerin varlığını desteklemektedir (81). Serotonin taşıyıcı promotor bölge polimorfizmleri hakkında yapılan bir çalışmada LL genotipi taşıyan yaşamboyu PE'li bireylerin IELT si anlamlı derecede düşük bulunmuştur (82).

2.5.4. Nörolojik faktörler

Multipl skleroz, periferik nöropatiler, spinal kord tümörleri gibi hastalıklarda PE görülebileceği öne sürülmüştür (83). PE ile ilişkili diğer olası nörolojik faktör ise PE'ye neden olan glans penisin hipersensitivitesine bağlı hiperekstabil ejakulatuar refleksdir (84). Plasebo kontrollü randomize çalışmalarda lokal anesteziyelerle ejakulasyon kontrolünün sağlanması penil hipersensitivite teorisini desteklemektedir (85). Başka bir çalışmada ise seksüel fonksiyonları normal olan kişilerde IELT ile penil sensitivite arasında ilişki bulunamamıştır (86). Tüm bunlar göz önüne alındığında PE ile penil duyarlılık arasında kesin bir bağlantı saptanmamıştır.

2.5.5. Endokrinolojik ve metabolik faktörler

Hipertiroidizmi bulunan hastaların %50-70'inde PE görüldüğu bildirilmiştir (87,88). Bir çalışmada tiroid hormonları normal düzeye gelmesinden sonra PE prevalansı %50'den %15'e gerilerken, diğer bir çalışmada IELT 75,8±99,3

saniyeden 123,2±96,4 saniyeye yükseldiği bildirilmiştir (87,88). Başka bir çalışmada ise yaşam boyu PE olan 620 hastanın hiçbirinde hipertiroidizm saptanmamış olup, hipertiroidizmin kazanılmış PE ile ilişkili olduğunu göstermiştir (89).

Çeşitli seksüel disfonksiyonları bulunan erkeklerden oluşan 2400 kişilik bir çalışmada PE bulunan bireylerin bulunmayanlara göre yüksek testosteron, düşük prolaktin ve düşük tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerine sahip olduğu; gecikmiş ejakülasyonu bulunanların bulunmayanlara göre düşük testosteron, yüksek prolaktin ve TSH düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (90). Bu üç hormonun her birinin ortalaması, ejakülatuar disfonksiyon düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (91).

Leptin adiposit kaynaklı bir hormon olup; hipotalamusa besin alımı, vücut ağırlığı ve cinsel davranış ile ilgili sinyal aktarımı yapar (92). Yapılan çalışmalarda PE bulunan erkeklerde serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (93). Hem PE grubunda, hem kontrol grubunda Leptin düzeyleri ile PE var olma süresi doğru orantılı, IELT değeri ise ters orantılı olduğu saptanmıştır (93).

2.5.6. Ürolojik faktörler

Peniste frenulum kısalığı PE'nin muhtemel sebepleri arasında gösterilmiştir. Cinsel ilişki sırasında frenulumda oluşan gerilmenin penisin en çok innerve olan ve en hassas kısımlarından olan glans penisin korona kısmını etkilemesi temel mekanizmadır (94). Yaşamboyu PE bulunan 137 hastanın %43'ünde kısa frenulum izlenmiş, frenulotomi uygulanan 40 kişide IELT'nin 1,65 dakikadan 4,11 dakikaya yükseldiği bildirilmiştir (95).

Prostatik enflamasyonun nörofizyolojik yollarla ejakülatuar refleksi etkilediği kanıtlanmıştır. Kronik prostatitli ve/veya kronik pelvik ağrı sendromu bulunan hastalarda PE görülme oranı yapılan kesitsel çalışmalarda %26 ve %39 olarak bildirilmiştir (96,97). Yapılan iki vaka-kontrol çalışmasında kronik prostatitli (KP) kişilerde PE görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%77'ye %10 ve %21'e %12). Yapılan bir çalışmada KP'li kişilerde antibiyotik tedavisi sonrası IELT'nin uzadığı gösterilmiştir (98).

Başka bir çalışmada kazanılmış PE bulunan 145 kişinin 94'ünde kronik bakteriyel prostatit (KBP) bulunmuş, bunlardan 84'üne antibiyograma uygun olarak bir aylık antibiyotik verilmiş diğer 20 kişi ise kontrol grubuna dahil edilmiş (99). Çalışma grubundaki tüm hastalar antibiyoterapi sonrası kültürleri steril hale gelmiş ve %84'ü ejakülasyonu daha iyi kontrol edebildiklerini ifade etmiş kontrol grubunda ise değişiklik izlenmediği bildirilmiştir (99).

Tomasso ve arkadaşları tarafından yapılan 956 hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışmada *Clamidia Trochomatis* enfeksiyonuna bağlı prostatitler ve diğer patojenlerin neden olduğu prostatitler karşılaştırılmış, *Clamidia Trochomatis*'e bağlı prostatit bulunan bireylerde %37 oranında PE saptanırken, diğer patojenlere bağlı prostatitlerde %11 oranında PE saptanmıştır (100). Bu gruplar hayat kalitesi açısından değerlendirildiğinde *Clamidia Trochomatis*'e bağlı prostatit olan grubun hayat kalitesi diğer gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (100).

Yakın zamanda varikoselin kazanılmış PE'ye neden olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada varikosel bulunan bireylerde PE prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (101). Buna karşın testiküler ve prostatik venöz dolaşımdaki ilişkiye bağlı olarak venöz konjesyonun prostatit oluşumunu tetikleyebileceği buna bağlı olarak PE gelişebileceği düşünülmektedir.

Gökçe ve ark.'nın monosemptomatik enürezis ile PE arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmasında PE bulunan 51 bireyde monosemptomatik enürezis hikayesi %37,2 oranında saptanırken 106 kişilik kontrol grubunda bu oran %15,1 bulunmuştur. PE ile monosemptomatik enüzeris arasındaki bağlantı ortak nörolojik mekanizma hipotezi ile ilişkilendirilmiştir (102,103).

Bazı araştırmacılar prepiyum mukozasının gereğinden fazla eksize edilmesinin penisin duyuşal innervasyonunu azalttığını öne sürmüştür (104). Fink ve ark. sirkumsizyonun erektil disfonksiyon, azalmış penil hassasiyet ve seksüel tatminde azalmayla ilişkili olduğunu öne süren bir çalışma yayınlamıştır (105). Buna karşılık Şenkul ve ark. 42 erişkin hastada sirkumsizyondan 12 hafta sonrasında seksüel performansta önemli bir fark bulmamış ve buna ek olarak IELT de artma olduğunu ileri sürmüştür (106). Sirkumsizyonun PE açısından risk faktörü olup olmadığına dair daha geniş kapsamlı çalışmaların gerektiği aşikârdır.

PE ve ED’de anksiyetenin önemli bir oynadığı bilinmektedir (107). Bireyin ejakülasyonu kontrol etme isteği ereksiyon kaybına, ereksiyonu devam ettirme isteği ise uyarılmayı artırarak PE’ye neden olabilmekte ve bu durum bir kısır döngü haline gelebilmektedir. Bazı bireylerde ereksiyonu devam ettirememesi nedeniyle ejakülasyonu kontrol etmeye bile çalışmayıp “yalancı prematür ejakülasyon” durumu meydana gelebilmektedir. Ayrıca ejakülasyonun kontrolünü sağlayamama özgüven kaybı ve anksiyete yaratarak ED’ye neden olabilmekte ve bu durum cinsel performansın daha da azalmasına neden olabilmektedir (108). Yapılan bir çalışmada fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin kazanılmış PE ve eş zamanlı ED olan bireylerde etkili bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (109).

2.5.7. Psikososyal faktörler

Birçok vakada PE’ye neden olabilecek biyolojik bir faktörün bulunamaması nedeniyle PE’nin psikolojik nedenlere bağlı olduğu öne sürülmüştür. Masters ve Johnson ve ardından Kaplan psikoanalizi kullanmaya başladıktan sonra öğrenilmiş/davranışsal değerlendirmeyi önermişlerdir. Yakın zamanda erkeklerin mental durumunu (kognitif, affektif ve uyarılma) ve psikolojik yanıt sistemini değerlendirmek amacıyla psikofizyolojik değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir (110). En popüler psikososyal açıklamalardan bazıları: acele edilerek ve erken kazanılmış cinsel deneyimler, ejakülasyon kontrolü için uygun olmayan teknikler kullanılması ve anksiyetedir (özellikle cinsellikle ilgili performans anksiyetesi). Yapılan bir çalışmada PE ve PE dışında başka bir cinsel disfonksiyonu olan kişiler karşılaştırılmış ve PE bulunan bireylerde daha yüksek anksiyete olduğu saptanmıştır (111).

Sosyal fobisi bulunan kişilerde en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğu PE’dir. Yapılan bir çalışmada PE bulunan bireylerde sosyal fobi %47 iken, kontrol grubunda ise bu oran %9 bulunmuştur (112). Yapılan başka bir çalışmada yaşamboyu PE bulunan bireylerde aleksitimi görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuş (%32 - %10) ve aleksitimi düzeyi ile PE şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (113). Rowland ve ark. psikoseksüel stimülasyon uygulanan bireylerde utanma, suçluluk, gerginlik, endişe ve öfke gibi duyguların PE’li bireylerde PE bulunmayanlara oranla fazla

olduğunu göstermiştir (114). Ancak bu psikososyal faktörlerin PE'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu gösteren bir çalışma yapılmamıştır.

PE'nin birey, partner ve ilişki üzerine olan psikososyal etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Aslında sonuç olan bu faktörler utanma, suçluluk, endişe, gerginlik, korku ve başarısızlık gibi olumsuz düşüncelere neden olarak cinsel disfonksiyonun daha da artmasına sebep olmaktadır. PE bulunan bireylerde olmayanlara göre yüksek anksiyete, depresyon, özgüven kaybı ve ilişki problemlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (115). Birçok vakada bu psikososyal problemlerin PE'nin şiddetini arttırarak devam etmesine katkıda bulunduğu bilinmesine rağmen PE'nin nedeni değil de sonucu olduğu görüşü hâkimdir (116).

2.5.8. Prematür ejakülasyon ve erektil disfonksiyon birlikteliği

PE olan bireylerde eş zamanlı ED görülme sıklığı %30-50 olarak bildirilmiştir (107). Ejakülasyonun geciktirilmeye çalışılması uyarılmayı azaltıp ED'ye neden olabilmekte; uyarılmayı ve hazzı arttırarak ereksiyonu sağlayabilme çabası ise PE'ye neden olabilmektedir. Bu şekilde bazı olgularda PE ve ED kısır döngü haline gelmektedir. Her iki cinsel fonksiyon bozukluğunda da anksiyetenin anahtar rol oynadığı öne sürülmektedir (111).

Anksiyete ile aktive olabilen alfa-1 adrenerjik sistemin değişik reseptörler vasıtasıyla ereksiyonu inhibe edip, ejakülasyonu tetikleyebildiği bilinmektedir (117). Sıçanlarda MPOA'ya NO sentaz inhibitörü mikroenjeksiyonunun ereksiyonu azalttığı ve semen emisyonunu arttırdığı gösterilmiştir (118). Başka bir çalışmada ise östrojen bağımlı oksitosin reseptörlerinin uyarılmasının epididimal kontraksiyoneden olduğu; ek olarak sıçan penisinde invivo ve invitro kontraksiyondan sorumlu olduğu öne sürülmüş olup, penil detümesans ve postorgazmik flasidite ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (119,120). Bütün bunlara rağmen, PE ve eş zamanlı ED görülen bireylerde bu muhtemel mekanizmaları araştıran bir çalışma rapor edilmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız üroloji polikliniğine prematür ejakülasyon nedeni ile başvuran hastalarda erektil disfonksiyon görülme sıklığını araştırmak ve aynı zamanda prematür ejakülasyona sebebiyet verebilecek faktörlerden biri olan prostatit görülme oranını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

PE yakınması ile polikliniğimize başvuran yaşları 24-66 arasında değişen 111 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmanın amacıyla ilgili olarak hastalardan cinsel, psikososyal ve medikal hikâye alındı. Sorgulama sonucunda yaşamboyu PE olduğu belirlenen hastalar çalışmaya alınmadı. Evli ve/veya düzenli seksüel partneri olmayan, insülin bağımlı diabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi majör ek hastalığı bulunan hastalar, prostat/pelvik cerrahi geçirenler, son dört hafta içerisinde PDE-5 veya SSRI gibi erektil-ejakülatuar fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullanmış olanlar, psikiyatrik hastalığı bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmanın amacı anlatılarak hastalardan onay alındı.

PE'ye yönelik 5 sorudan oluşan "Erken boşalmayı değerlendirme anketi (PEDT)" (121) ve ED'ye yönelik 15 sorudan oluşan "Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu (IIEF)" ile hastalar değerlendirildi. Şerefoglu ve ark. yaptığı çalışmada PEDT formunun Türkçe versiyonunun IELT'yi öngörebildiği ve Türk toplumunda kullanılabileceğini göstermişlerdir (121). PEDT formu skoru hesaplanarak puan 9'un altında PE yok, 9 ve 10 muhtemel PE, 11 ve üzeri PE olarak kabul edildi. IIEF'in 1-5 ve 15. sorularını içeren 'erektil disfonksiyon alan skoru (IIEF-ED)' hesaplandı. Bu 6-10 ise ağır, 11-16 ise orta, 17-25 ise hafif ED'nin var olduğu, 26-30 ise ED'nin olmadığı kabul edildi. Hastalardan EPS (expressed prostatic secretion) örnekleme yapılarak mikroskopik bakıda lökosit varlığı ve miktarı açısından değerlendirildi. Mikroskopik bakıda ortalama 10 ve üzerinde lökosit varlığı prostatit lehine kabul edildi.

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Üç evre grubunun parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

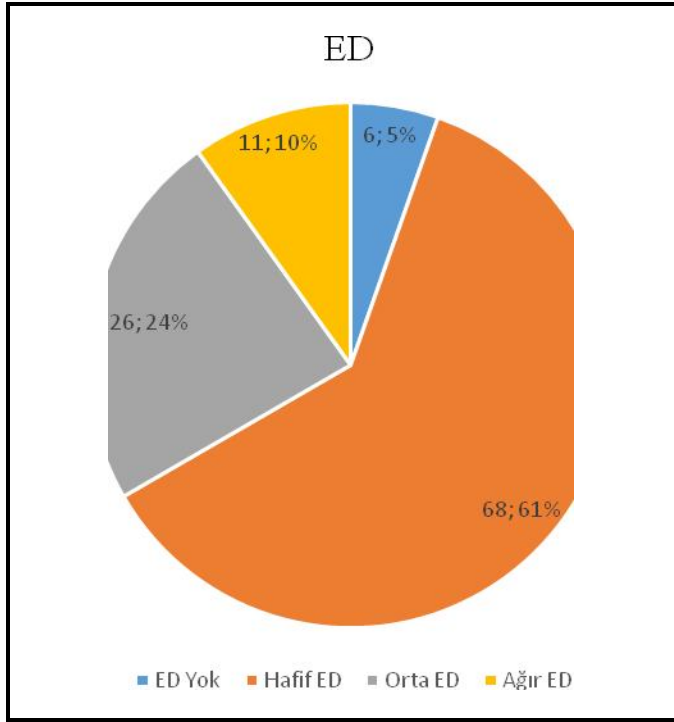
4. BULGULAR

Prematür ejakülasyon şikayeti ile polikliniğimize başvuran ve çalışmaya dahil edilen 111 hastanın yaş ortalaması $43,6 \pm 11,8$ idi. Bu hastaların 9'unda insülin bağımlı olmayan regüle DM, 8 hastada HT, 2 hastada HT ve DM mevcuttu.

Tüm hastalarda PEDT anketi skorlamasına bakıldığında 20 hastada PE olmadığı, 10'unda muhtemel PE olduğu ve 81'inde kesin PE olduğu sonucuna varıldı. Tüm hastalar IIEF skoru açısından ele alındığında sadece 6 (%5,4) hastada ED görülmezken, 68 (%61,3) hastada hafif, 26 (%23,4) hastada orta, 11(%9,9) hastada ağır derecelerde ED saptandı. 111 hastanın 105 tanesinde (%94,6) değişik derecelerde ED mevcuttu (Tablo 4.1., Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Tüm hastaların PE ve ED durumlarına göre çapraz tablosu.

PE ve ED Çapraz Tablosu							
			ED				Toplam
			Yok	Hafif	Orta	Ağır	
PE	Yok	Sayı	1	9	9	1	20
		%PE	5,0%	45,0%	45,0%	5,0%	100,0%
		%ED	16,7%	13,2%	34,6%	9,1%	18,0%
	Muhtemel	Sayı	0	9	1	0	10
		%PE	0,0%	90,0%	10,0%	0,0%	100,0%
		%ED	0,0%	13,2%	3,8%	0,0%	9,0%
	Kesin	Sayı	5	50	16	10	81
		%PE	6,2%	61,7%	19,8%	12,3%	100,0%
		%ED	83,3%	73,5%	61,5%	90,9%	73,0%
Toplam		Sayı	6	68	26	11	111
		%PE	5,4%	61,3%	23,4%	9,9%	100,0%
		%ED	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Şekil 4.1. Prematür ejakülasyon ile başvuran hastalarda ED görülme oranları.

PEDT anketi skorlarına göre yaş ortalamalarına bakıldığında kesin PE çıkanlar ortalama $43,3 \pm 12,5$, muhtemel PE $44,5 \pm 12,3$, PE olmayanlar ise $44,4 \pm 8,7$ yaşında idi ve gruplar arasında PE durumu ve yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,781$).

Hastaların ortalama PEDT skoru $12,7 \pm 4,3$; ortalama IIEF skoru $18,5 \pm 5,2$ olarak hesaplandı ve hastaların PEDT skorları ve IIEF skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,199$) (Tablo 4.2.).

Hastalar PE durumu ve prostatit açısından değerlendirildiğinde; kesin PE grubunda 81 hastadan 48'inde (%59,3), muhtemel PE grubunda 10 hastadan 7'sinde (%70), PE olmayan grupta 20 hastadan 14'ünde (%70) prostatit olduğu sonucuna varıldı. Toplam 111 hastanın 69'unda (%62,2) prostatit mevcuttu. Grupların prostatit olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,585$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.2. PEDT ve IIEF değerleri ve aralarındaki korelasyon (p=0,199).

Tanımlayıcılar				
		İstatistik	Std.Sapma	
PEDT	Mean	12,74	,414	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	11,92	
		Upper Bound	13,56	
	5% Trimmed Mean	12,85		
	Median	13,00		
	Variance	19,049		
	Std. Deviation	4,365		
	Minimum	3		
	Maximum	20		
	Range	17		
	Interquartile Range	6		
	Skewness	-,230	,229	
Kurtosis	-,453	,455		
IIEF	Mean	18,59	,501	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	17,59	
		Upper Bound	19,58	
	5% Trimmed Mean	18,83		
	Median	19,00		
	Variance	27,863		
	Std. Deviation	5,279		
	Minimum	6		
	Maximum	27		
	Range	21		
	Interquartile Range	8		
	Skewness	-,577	,229	
Kurtosis	-,282	,455		

Korelasyonlar			
		PEDT	IIEF
PEDT	Pearson Correlation	1	-,123
	Sig. (2-tailed)		,199
	N	111	111
IIEF	Pearson Correlation	-,123	1
	Sig. (2-tailed)	,199	
	N	111	111

Tablo 4.3. PE ve prostatit olma durumları (p=0,585).

PE * Prostatit Çapraz Tablosu					
			Prostatit		Total
			Yok	Var	
PE	Yok	Sayı	6	14	20
		%PE	30,0%	70,0%	100,0%
		%Prostatit	14,3%	20,3%	18,0%
	Muhtemel	Sayı	3	7	10
		%PE	30,0%	70,0%	100,0%
		%Prostatit	7,1%	10,1%	9,0%
	Kesin	Sayı	33	48	81
		%PE	40,7%	59,3%	100,0%
		%Prostatit	78,6%	69,6%	73,0%
Total		Sayı	42	69	111
		%PE	37,8%	62,2%	100,0%
		%Prostatit	100,0%	100,0%	100,0%

	Değer	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,074 ^a	2	,585
Likelihood Ratio	1,097	2	,578
Linear-by-Linear Association	,959	1	,327
N of Valid Cases	111		

Çalışmanın amacına yönelik bulgular ele alındığında PE şikâyeti ile polikliniğimize başvuran hastalarda ED görülme oranı %94,6 bulunmuştur. Ek olarak PE bulunan hastalarda %62,2 oranında prostatit tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Cinsel işlev bozuklukları, cinsel aktif çağdaki erkeklerde sıkça karşılaşılan bir sorundur. Prematür ejakülasyon (PE) en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğu olarak bilinse de; gerek tanımlaması ve gerekse de tedavisi geçmişten günümüze hala kesinlik kazanabilmiş değildir.

Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM) tarafından 2014 yılında yapılan tanımlamaya göre PE; bir erkek seksüel disfonksiyonu olup, şunlarla karakterizedir:

- 1) İlk cinsel ilişki tecrübesinden başlayarak ejakülasyonun vajinal penetrasyondan itibaren her zaman veya neredeyse her zaman 1 dakika içinde veya daha erken olması (yaşam boyu PE) veya latens süresinde klinik olarak anlamlı azalma olması ve bunun 3 dakika veya daha az süreli olması (kazanılmış PE),
- 2) Tüm veya neredeyse tüm vajinal penetrasyonlarda ejakülasyonun geciktirilmesinde yetersizlik
- 3) Sıkıntı, dert, düş kırıklığı ve/ veya cinsel ilişkiden kaçınma gibi negatif kişisel sorunların ortaya çıkması (1).

PE'nin objektif olarak değerlendirmesinde IELT'nin kullanımı ile ilgili sorunlar, PE hastalarına yönelik anketlerin geliştirilmesine neden olmuştur. Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi (PEDT) Symonds ve ark. tarafından DSM-IV-TR tanımının temel öğelerini (ejakülasyonu kontrol edememe algısı, rahatsızlık, cinsel ilişkiden tatmin olamama, cinsel partnerler arası sorunlar) sorgulamak için geliştirilen 5 sorudan oluşan bir ankettir (122). Şerefoglu ve ark. yaptığı çalışmada PEDT formunun Türkçe versiyonunun IELT'yi öngörebildiği ve Türk toplumunda kullanılabileceğini göstermişlerdir (121). Bizim çalışmamızda IELT'nin subjektif olabileceği göz önüne alınarak tüm hastalar PEDT anketi ile değerlendirildi. ED varlığı ve şiddetini belirlemek için aynı şekilde valide edilmiş IIEF anketi kullanıldı.

Tüm bunlara rağmen PE salt objektif kriterlerle belirlenmiş bir hastalık olmadığı için, PE tanımı içerisine giren bütün hastalar birbirinden çok farklı

özellikler göstermektedir. Bu durum yapılan prevalans çalışmalarında tutarsız sonuçların olmasına neden olmaktadır. PE'li hastalarda ED'nin ne sıklıkla var olduğu ayrı bir tartışma konusudur.

ED, ereksiyonun hiç olmaması veya sürdürülmesindeki yetersizlik sonucu seksüel performanstaki tatminsizlik olarak tanımlanmıştır (8). Epidemiyolojik çalışmalarda tüm erkeklerin %5-20'sinde orta ve ciddi derecede ED olduğu bildirilmiştir (9). ED, 45 yaş üzerindeki çoğu erkeğin en azından bir kez yaşadığı ve yaşla birlikte prevalans ve ciddiyetinin arttığı bir hastalıktır. ED'nin aksine PE prevalansı yaşla etkilenmemektedir. Türk Androloji Derneği tarafından ülkemizde yakın tarihte yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre; yaş ortalaması $41,9 \pm 12,7$ olan cinsel açıdan aktif erkeklerin %20'sinde PE şikâyetinin bulunduğu tespit edilmiştir (7). Buna rağmen PE'li hastaların sadece %9'u bu rahatsızlıkları nedeniyle doktora başvurumaktadırlar (5).

PE olan bireylerde eş zamanlı ED görülme sıklığı %30-50 olarak bildirilmiştir (107). Her iki cinsel fonksiyon bozukluğunda da anksiyetenin anahtar rol oynadığı öne sürülmektedir (111). Bazı hastalarda PE ve ED kısır döngü haline gelmekte, ejakülasyonun geciktirilmeye çalışılması uyarılmayı azaltarak ereksiyon kaybına neden olmakta veya uyarılmayı ve hazzı arttırarak ereksiyonu sağlayabilme çabası PE'ye neden olabilmektedir.

Hem PE, hem de ED'nin patogeneğinde NO önemli bir role sahiptir. NO/cGMP yolağının aktivasyonu vaz deferens, seminal veziküller, prostat ve üretrada düz kas hücre relaksasyonu ve periferik adrenerjik transmisyon inhibisyonuna neden olur. Bunun sonucunda ejakülatuar cevapta azalma ve ereksiyon süresinde uzama gözlenir (123,124). Bu ortak mekanizmadan dolayı ED'nin tedavisinde kullanılan PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisinde de kullanımını gündeme gelmiştir. Amerika Üroloji Birliği PE ve aynı zamanda ED'si olan hastalarda öncelikle ED'nin tedavi edilmesini önermektedir, ancak PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisindeki etkinlikleri tartışmalıdır (125,126).

Öztürk ve arkadaşları, primer ve sekonder PE'li hasta grubunda ED varlığını ortaya koymak için intrakavernöz enjeksiyon, penil doppler ve kavernözometri-kavernözografinin kullanıldığı çalışmada primer PE'li hastalarda %22.7 venöz,

%9 arteriyel ya da mikst, sekonder PE'li hastalarda ise %39.1 venöz, %8.6 arteriyel patoloji varlığı belirlendiler (127).

Çiftçi ve arkadaşlarının 48 PE'li hasta ve 62 kişilik kontrol grubunda IIEF kullanarak ED varlığını araştırdığı bir çalışmada ED görülme sıklığını %75 olarak bulmuş olup kontrol grubu ile arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (128). Bizim çalışmamızda IIEF anketine ek olarak PEDT anketi kullanıldı ve bu değerler arasındaki korelasyon varlığı araştırıldı.

Mısır'da 676 diyabetli erkek hastada yapılan bir çalışmada PE olmayan hastaların 4 kat daha fazla normal erektil fonksiyona sahip oldukları gösterilmiştir (129). Jun Ho ve arkadaşları PE, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve ED arasındaki bağlantıyı araştırma amaçlı 40-59 yaşları arasında 2591 polis memuru ile bir çalışma yapmıştır (130). Tüm bireylerin %70,1'inde değişik derecelerde ED, %25,5'inde PE saptanmıştır. Çalışmada PE için PEDT, AÜSS için IPSS ve ED için IIEF anketleri kullanılmıştır. Bu çalışmada PEDT ve IIEF; PEDT ve IPSS skorları arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak yalnızca PE şikayeti ile başvuran hastalar değerlendirildi ve yaşamboyu PE olan hastalar çalışmaya alınmadı. %94,6 hastada değişik derecelerde ED saptanmasına rağmen IIEF ve PEDT skorları arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum muhtemelen hasta sayısının azlığından ve kontrol grubunun olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Gao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PE'nin dört tipinin ED, anksiyete ve demansla olan ilişkilerini incelemişler ve kazanılmış PE olan hastalarda daha fazla ED olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada kazanılmış PE olan hastaların diğer PE tiplerindeki hastalara göre daha yaşlı, daha şişman, daha fazla sigara içen ve daha az egzersiz yapan hastalar olduğu tespit edilmiş ve ED için de risk faktörü olan bu nedenlerden dolayı bu grupta daha fazla ED görüldüğünü vurgulamıştır (131). Benzer şekilde Serefoglu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada kazanılmış PE olan hastalarda ED'nin daha yaygın olduğunu vurgulamışlardır (7). Normal popülasyonda %5-20, PE olan bireylerde %30-50 oranında saptanan ED'nin bizim çalışmamızda %94,6 gibi yüksek bir oranda

bulunmasının sebebi çalışmamızı yalnızca kazanılmış PE olan bireylerle yapmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamıza katılan bireyler PE şikayeti ile başvurmasına rağmen PEDT anketine göre 111 hastanın 20'sinde (%18) PE olmadığı, 10'unda (%9) muhtemel PE olduğu sonucuna varıldı. PEDT anketine göre PE olmayan hastaların varoluşu testin duyarlılığından kaynaklanabileceği gibi bu hastalarda yüksek oranda tespit edilen ED'nin primer patoloji olduğundan kaynaklanıyor olabilir. Şerefoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada PEDT anketinin sensitivitesi %89,3; spesifitesi %50,5 bulunmuştur (7). Ek olarak yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada 2081 erkekte PE prevalansını araştırma amacı ile PEDT skoru, IELT ve hasta bildirimini karşılaştırıldı. PE prevalansı $PEDT \geq 11$ 'e göre %11,3, $IELT \leq 1$ dakikaya göre %3, hasta bildirimine göre %19,5 bulunmuştur (132).

2001'de Screponi ve arkadaşları PE ve prostatit arasındaki ilişkiyi göstermiş; prostat bezinin ejakülasyondaki önemini vurgulamış ve PE tedavisine başlanmadan önce prostata bağlı patolojilerin dikkatlice değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Bartoletti ve arkadaşları kronik prostatit sendromlarının PE ve ED'la ilgili olarak seksüel istekte azalmaya yol açtığını bulmuştur. PE bulunanlarda prostatik enflamasyon görülme oranı %36-%64 arasında bildirilmiş (133-136) ve bu oran kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (136). PE bulunan 153 kişi ile yapılmış başka bir çalışmada kazanılmış PE'de %73 oranında prostatik enflamasyon saptanırken yaşamboyu PE'de %41 oranında prostatik enflamasyon saptanmıştır (136). Bizim çalışmamızda prostatit görülme oranı tüm hastalarda %62,2 bulundu. Beklenenin aksine, muhtemel hasta sayısındaki azlığa bağlı olarak prostatit olan ve olmayan hastaların PEDT skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Çalışmanın amacı doğrultusunda sonuçlarımız ele alındığında PE bulunan hastalarda ED görülme oranı güncel literatürde %30-50 oranında olmasına rağmen bizim çalışmamızda %94,6 olarak bulunmuştur. Prostatit görülme oranı güncel literatüre benzer bulunmasına rağmen ED görülme oranının literatüre göre oldukça yüksek bulunması çalışmamıza yalnızca kazanılmış PE bulunan bireylerin dahil edilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Endokrinolojik nedenler, prostatit, psikojenik nedenler ve ED'nin kazanılmış PE'ye neden

olabileceği bilinmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada kazanılmış PE bulunan hastalarda ED oranı %94,6, prostatit oranı %62,2 bulunmuştur. Bu oranlar dikkate alındığında kazanılmış PE'ye neden olduğu gayet iyi bilinen prostatitten ziyade ED'nin daha gcl bir PE etkeni olabileceği söylenilebilir.

Çalışmamızda tiroid hastalıkları, hipogonadizm, diabetes mellitus gibi endokrinolojik faktörler sorgulanmış, ancak T3, T4, TSH ve total testosteron gibi hormonal değerlendirmeler yapılmamıştır. Buna ilaveten prostatit değerlendirmesi için gönüllü hasta bulunmasında zorluk yaşanması nedeni ile kontrol grubu oluşturulamamıştır. PE bulunan hastalarda ED varlığı ve aralarındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla T3, T4, TSH ve total testosteron düzeyinin de araştırıldığı daha geniş hasta serileri ve kontrol grubu içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak PE'li hastalarda ED varlığı oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bu sık birlikteliğin komorbidite mi yoksa sebep-sonuç ilişkisi gösteren bir birliktelik mi olduğu yeni çalışmalarla değerlendirmeyi beklemektedir. Çalışma verilerinden yola çıkarak, prematür ejakülasyonlu hastalarda ED varlığının mutlaka araştırılması gerektiği, PEDT ve IIEF-ED sorgulama formunun bu amaçla kolaylıkla kullanılabilceği söylenilebilir. Hastaların PE ve ED birlikteliği açısından ayrıntılı araştırılması ve bu yönde tedavi edilmesi, tedavi açısından genel başarıyı arttıracak önemli bir noktadır.

Elde etmiş olduğumuz sonuçlar PE ile başvuran hastalarda ED görülme sıklığının bir hayli yüksek olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızın sonuçları erken dönem sonuçları olarak değerlendirilebilir. Randomize prospektif çalışmalarda aynı zamanda PE etiyojisinde rol oynadığı düşünülen T3, T4, TSH ve total testosteron düzeyinin de araştırıldığı daha geniş hasta serileri içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Prematür Ejakülasyon Şikâyeti ile Başvuran Hastalarda Erektile Disfonksiyon Görülme Sıklığı

Prematür ejakülasyon erkeklerde en sık görülen seksüel fonksiyon bozukluğu olup diyabet, tiroid hastalıkları, prostatit ve erektil disfonksiyon gibi komorbid durumlarla yakından ilişkilidir. Buna rağmen PE ile ED arasındaki ilişki arasında tartışma söz konusudur ve bu iki patolojinin ne sıklıkla birlikte bulunduğuyla ilgili az sayıda data mevcuttur. Bu çalışma prematür ejakülasyonu olan hastalarda erektil disfonksiyon görülme sıklığı ve şiddetini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Üroloji polikliniğine prematür ejakülasyon yakınması ile başvuran yaşları 24-66 arasında değişen toplam 111 hasta çalışmaya alındı. PE ve ED Türkçeye validite edilmiş prematür ejakülasyon değerlendirme anketi (PEDT) ve ereksiyon işlevi uluslararası değerlendirme formu (IIEF) ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için pearson ki kare testi ve korelasyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı ve 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubunun ortalama yaşı $43,6 \pm 11,8$ idi; PEDT ve IIEF ortalamaları sırasıyla $12,7 \pm 4,3$ ve $18,5 \pm 5,2$ olarak bulundu. PE bulunan 105 hastada (%94,6) ED saptandı. PEDT ve IPSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,199$).

Tüm hastaların %62,2'sinde prostatik inflamasyon bulundu. PEDT grupları arasında prostatik inflamasyon açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,585$). PEDT skorları ve yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,781$).

Sonuç olarak üroloji polikliniklerine başvuran hastalarda PE ve ED birlikteliği dikkatlice sorgulanmalıdır. Bu birlikteliği doğrulamak amacıyla ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Prematür ejakülasyon, erektil disfonksiyon, prostatit, prevalans.

8. ABSTRACT

Prevalence of Erectile Dysfunction in Men Who Admitted to Urology Outpatient Clinics with the Complaint of Premature Ejaculation

Premature ejaculation is the most common sexual dysfunction in men and associated with comorbid conditions, such as diabetes, thyroid disease, prostatitis and erectile dysfunction. However, there is controversy concerning the relationship of PE with ED. There is little data about the existence of these two pathologies with each other. The aim of this study is to determine frequency and severity of erectile dysfunction in patients with premature ejaculation.

A total of 111 men aged 24–66 years who admitted to urology outpatient clinics with the complaint of premature ejaculation were included in this study. PE and ED were evaluated using the Turkish version of premature ejaculatory diagnostic tool (PEDT), and the Turkish version of International Index of Erectile Function questionnaire (IIEF). In statistically analysis, pearson chi-square and correlation analysis were used. Statistical tests were performed by using the SPSS21.0 statistical package and significance was defined as $p < 0.05$.

The mean age of the study group was $43,6 \pm 11,8$ years, and the mean PEDT and IIEF was $12,7 \pm 4,3$ and $18,5 \pm 5,2$ respectively. ED was found in 105 (94,6%) of patients with PE. There was no significant difference between PEDT and IIEF scores ($p = 0,199$).

Prostatic inflammation was found in 62,2% of all patients. No significant difference was found between prostatic inflammation and PEDT groups ($p = 0,585$). And no significant association was found between PEDT scores and age ($p = 0,781$).

In conclusion, the co-occurrence of PE and ED should be carefully questioned in patients admitted to anurology outpatient clinic. Further investigation is required to confirm this co-occurrence.

Key words: Premature ejaculation, erectile dysfunction, prostatitis, prevalence.

9. KAYNAKLAR

- 1- Lee SW, Lee JH, Sung HH, Park HJ, Park JK, Choi SK, Kam SC. The prevalence of premature ejaculation and its clinical characteristics in Korean men according to different definitions. *Int J Impot Res* 2013; 25: 12–7.
- 2- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40–80 year: Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005; 17: 39–57.
- 3- Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: Prevalence, comorbidities, and Professional help-seeking. *Eur Urol* 2007; 51: 816–23. discussion 24.
- 4- Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, Shi K, Tang D, Hao Z, Zhou J, Liang C. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: A large observational study in China. *J Sex Med* 2013; 10: 1874–81.
- 5- Serefoglu E, Yaman O, Cayan S. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *J Sex Med* 2011; 8: 540-8.
- 6- Tommaso C. Chlamydia trachomatis Infection Is Related to Premature Ejaculation in Chronic Prostatitis Patients: Results from a Cross-Sectional Study. *The Journal of Sexual Medicine* 2014; 11.12: 3085-92.
- 7- Hwang I, Yang DO, Park K. Self-reported prevalence of and attitudes toward premature ejaculation in a community-based study of married couples. *World J Mens Health* 2013; 31: 70–5.
- 8- Waldinger, Marcel D. History of premature ejaculation. *Premature Ejaculation*. Springer Milan 2013; 5-24.
- 9- Masters WH, Johnson VE. Premature ejaculation. In: Masters WH, Johnson VE (eds) *Human Sexual Inadequacy*. Little, Brown and Co, Boston 1970.
- 10- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV, ed. 4, text rev, ed. 4*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- 11- World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization 1993.

- 12- Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, et al. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med* 2014; 2(2): 60-90.
- 13- Waldinger MD. Premature ejaculation. Definition and treatment. *Drugs* 2007; 67: 547-68.
- 14- Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008; 102: 668-75.
- 15- Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur Urol* 2007; 52: 1331-9.
- 16- Mohee A, Eardley I. Medical therapy for premature ejaculation. *Ther Adv Urol* 2011; 3(5): 211-22.
- 17- Kadioglu TC. Efficiency of antibiotic treatment of premature ejaculation in patients with type III prostatic inflammation. *Journal of Contemporary Medicine* 2011; 1.1: 16-20.
- 18- 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. *J Sex Med* 2010; 7: 2947-69.
- 19- McMahon CG, Abdo C, Incrocci L. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004; 1: 58-65.
- 20- Giuliano F, Clément P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol* 2005; 48: 408-17.
- 21- Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Ann Rev Sex Res* 2005; 16: 190-216.
- 22- Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002; 297: 1566-9.
- 23- François G. Neurophysiology of erection and ejaculation. *The Journal of Sexual Medicine* 2011; 8.4: 310-5.
- 24- Holstege G. Central nervous system control of ejaculation. *World J Urol* 2005; 23: 109-14.
- 25- Heeb MM, Yahr P. Anatomical and functional connections among cell groups in the gerbil brain that are activated with ejaculation. *J Comp Neurol* 2001; 439: 248-58.

- 26- Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behavior: A combined fos and tract-tracing study. *J Comp Neurol* 1998; 397: 421–35.
- 27- Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, Meiners LC, van der Graaf FH, Reinders AA. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 2003; 23: 9185–93.
- 28- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168: 2359-67.
- 29- Allard J, Truitt WA, McKenna KE, Coolen LM. Spinal cord control of ejaculation. *World J Urol* 2005; 23: 119-26.
- 30- Waldinger MD, Rietschel M, Nothen MM, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet* 1998; 8: 37–40.
- 31- Janssen Paddy KC. Original Research–Ejaculatory Disorders: Serotonin Transporter Promoter Region (5-HTTLPR) Polymorphism is Associated with the Intravaginal Ejaculation Latency Time in Dutch Men with Lifelong Premature Ejaculation. *The Journal of Sexual Medicine* 2009; 6.1: 276-84.
- 32- Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Nerva F. Premature ejaculation. 1. Definition and etiology. *Arch Ital Urol Androl* 2004; 76: 181–7.
- 33- Salonia A, Sacca A, Briganti A, Del Carro U, Deho F, Zanni G, et al. Quantitative sensory testing of peripheral thresholds in patients with lifelong premature ejaculation: A case-controlled study. *J Sex Med* 2009; 6: 1755–62.
- 34- Wyllie MG, Hellstrom WJ. The link between penile hypersensitivity and premature ejaculation. *BJU Int* 2011; 107: 452–7.
- 35- Vanden Broucke H, Everaert K, Peersman W, Claes H, Vanderschueren D, Van Kampen M. Ejaculation latency times and their relationship to penile sensitivity in men with normal sexual function. *J Urol* 2007; 177: 237–40.
- 36- Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6472–9.
- 37- Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *J Urol* 2009; 181: 1273–80.
- 38- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Thyroid-stimulating hormone assessments in a Dutch cohort of 620 men with

- lifelong premature ejaculation without erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 865–70.
- 39- Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, et al. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med* 2008; 5: 1991–8.
 - 40- Corona G, Jannini EA, Lotti F, Boddi V, De Vita G, Forti G, et al. Premature and delayed ejaculation: Two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. *Int J Androl* 2011; 34: 41–8.
 - 41- Prolo P, Wong ML, Licinio J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1285–90.
 - 42- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A, Ustundag B, Ayar A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation. *Arch Androl* 2002; 48: 345–50.
 - 43- Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res* 1986; 371: 205–30.
 - 44- Gallo L, Perdoni S, Gallo A. The role of short frenulum and the effects of frenulectomy on premature ejaculation. *J Sex Med* 2010; 7: 1269–76.
 - 45- Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int* 2004; 93: 568–70.
 - 46- Qiu YC, Xie CY, Zeng XD, Zhang JH. Investigation of sexual function in 623 patients with chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007; 13: 524–6.
 - 47- El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med* 2007; 4: 491–6.
 - 48- Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Innocenti SD, et al. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *J Sex Med* 2009; 6: 2878–87.
 - 49- Gokce A, Ekmekcioglu O. The relationship between lifelong premature ejaculation and monosymptomatic enuresis. *J Sex Med* 2010; 7: 2868–72.
 - 50- Abdel-Hamid IA. The relationship between lifelong premature ejaculation and monosymptomatic enuresis. *J Sex Med* 2011; 8: 1258–9.
 - 51- Taylor JR, Lockwood AP, Taylor AJ. The prepuce: specialized mucosa of the penis and its loss to circumcision. *Br J Urol* 1996; 77: 291–5.

- 52- Fink KS, Carson CC, De Villis RF. Adult circumcision outcomes study: effect on erectile function, penile sensitivity, sexual activity and satisfaction. *J Urol* 2002; 167: 2113-6.
- 53- Senkul T, Iseri C, Sen B, Karademir K, Saracoglu F, Erden D. Circumcision in adults: effect on sexual function. *Urology* 2004; 63: 155-8.
- 54- 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: 615–22.
- 55- Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TY. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2010; 7: 1668–86.
- 56- Li X, Zhang SX, Cheng HM, Zhang WD. Clinical study of sildenafil in the treatment of premature ejaculation complicated by erectile dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003; 9: 266-9.
- 57- Rowland DL, Motofei IG. The aetiology of premature ejaculation and the mind-body problem: Implications for practice. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 77–82.
- 58- Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl* 2006; 27: 86–93.
- 59- Tignol J, Martin-Guehl C, Aouizerate B, Grabot D, Auriacombe M. Social phobia and premature ejaculation: A case control study. *Depress Anxiety* 2006; 23: 153–7.
- 60- Michetti PM, Rossi R, Bonanno D, De Dominicis C, Iori F, Simonelli C. Dysregulation of emotions and premature ejaculation (PE): Alexithymia in 100 outpatients. *J Sex Med* 2007; 4: 1462–7.
- 61- Rowland DL, Tai WL, Slob AK. An exploration of emotional response to erotic stimulation in men with premature ejaculation: Effects of treatment with clomipramine. *Arch Sex Behav* 2003; 32: 145–53.
- 62- Rosen RC, Althof S. Impact of premature ejaculation: The psychological, quality of life, and sexual relationship consequences. *J Sex Med* 2008; 5: 1296–307.
- 63- Jannini EA, Lenzi A. Couple therapy for premature ejaculation. In: Kandeel FR, Lue T, Pryor JL, Swerdloff RS, ed. *Male sexual dysfunction: Pathophysiology and treatment*. New York: Informa 2007; 351–62.

- 64- Clément P, Ejaculation induced by i.c.v. injection of the preferential dopamine d3 receptor agonist 7-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin in anesthetized rats. *Neuroscience* 2007; 145: 605–10.
- 65- Fernandez-Guasti A, Escalante AL, Ahlenius S, Hillegaart V, Larsson K. Stimulation of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in brain regions and its effects on male rat sexual behaviour. *Eur J Pharmacol* 1992; 210: 121–9.
- 66- Verma S, China GS, Mohan Kumar V, Singh B. Inhibition of male sexual behavior by serotonin application in the medial preoptic area. *Physiol Behav* 1989; 46: 327–30.
- 67- Hillegaart V, Ahlenius S, Larsson K. Effects of local application of 5-HT into the median and dorsal raphe nuclei on male rat sexual and motor behavior. *Behav Brain Res* 1989; 33: 279–86.
- 68- Rowland and Houtsmuller. 8-OH-DPAT interacts with sexual experience and testosterone to affect ejaculatory response in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60(1): 143-9.
- 69- Hillegaart V, Ahlenius S, Larsson K. Region-selective inhibition of male rat sexual behavior and motor performance by localized forebrain 5-HT injections: a comparison with effects produced by 8-OH-DPAT. *Behav Brain Res* 1991; 42: 169–80.
- 70- Sharp T, Bramwell SR, Grahame-Smith DG. 5-HT1 agonists reduce 5-hydroxytryptamine release in rat hippocampus in vivo as determined by brain microdialysis. *Br J Pharmacol* 1989; 96: 283–90.
- 71- Bonvento G, Scatton B, Claustre Y, Rouquier L. Effect of local injection of 8-OHDPAT into the dorsal or median raphe nuclei on extracellular levels of serotonin in serotonergic projection areas in the rat brain. *Neurosci Lett* 1992; 137: 101–4.
- 72- Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation differentially inhibits pudendal motoneuron reflex inputs. *Neuroreport* 1998; 9: 341-5.
- 73- Foreman. The role of the 5-HT2 receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life Sci* 1989; 45(14): 1263-70.
- 74- Kim SW, Paick JS. Peripheral effects of serotonin on the contractile responses of rat seminal vesicles and vasa deferentia. *J Androl* 2004; 25: 893-9.
- 75- Mengod G, Martinez-Mir MI, Vilaro MT, Palacios JM. Localization of the mRNA for the dopamine D2 receptor in the rat brain by in situ hybridization histochemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1989; 86: 8560–4.

- 76- Czyrak A, Chocyk A, Mackowiak M, Fijal K, Wedzony K. Distribution of dopamine D1 receptors in the nucleus paraventricularis of the hypothalamus in rats: an immunohistochemical study. *Molecular Brain Research* 2000; 85: 209–17.
- 77- Mercuri NB, Saiardi A, Bonci A, Picetti R, Calabresi P, Bernardi G, Borrelli E. Loss of autoreceptor function in dopaminergic neurons from dopamine D2 receptor deficient mice. *Neuroscience* 1997; 79: 323–7.
- 78- Hull EM, Muschamp JW, Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol Behav* 2004; 83: 291–307.
- 79- Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol* 2006; 50: 454-66.
- 80- Clément P, Kia HK, Droupy S, Bernabe J. Role of peripheral innervation in pchloroamphetamine- induced ejaculation in anesthetized rats. *J Androl* 2006; 27: 381-9.
- 81- Clément P. Ejaculation induced by i.c.v. injection of the preferential dopamine d3 receptor agonist 7-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin in anesthetized rats. *Neuroscience* 2007; 145: 605–10.
- 82- Stafford SA, Coote JH. Activation of D2-like receptors induces sympathetic climactic-like responses in male and female anaesthetized rats. *Brit J Pharmacol* 2006; 148: 510–6.
- 83- Stafford SA, Coote JH. Sympathetic genital responses induced by pchloroamphetamine in anaesthetized female rats. *Neuroscience* 2006; 138: 725–32.
- 84- Stafford SA, Bowery NG, Tang K, Coote JH. Activation by pchloroamphetamine of the spinal ejaculatory pattern generator in anaesthetized male rats. *Neuroscience* 2006; 140: 1031–40.
- 85- Stafford SA, Tang K, Coote JH. Activation of lumbosacral 5HT2c receptors induces bursts of rhythmic activity in sympathetic nerves to the vas deferens in male rats. *Brit J Pharmacol* 2006; 148: 1083–90.
- 86- Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. The spinal pattern generator for ejaculation. *Brain Res Rev* 2008, doi:10.1016/j.brainresrev. 2007.12.002.
- 87- Hyun JS, Baig MR, Yang DY, Leungwattanakij S, Kim KD, Abdel-Mageed AB, Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ. Localization of peripheral dopamine D1 and D2 receptors in rat and human seminal vesicles. *Journal of Andrology* 2002; 23: 114–20.

- 88- Castelli M, Rossi T, Baggio G, Bertolini A, Ferrari W. Characterization of the contractile activity of dopamine on the rat isolated seminal vesicle. *Pharmacological Research Communications* 1985; 17: 351–9.
- 89- Pehek EA, Thompson JT, Eaton RC, Bazzett TJ, Hull EM. Apomorphine and haloperidol, but not domperidone, affect penile reflexes in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1988; 31: 201–8.
- 90- Foreman MM, Hall JL. Effects of D2-dopaminergic receptor stimulation on male rat sexual behavior. *Journal of Neural Transmission* 1987; 68: 153–70.
- 91- Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. α -adrenergic agents modulate the activity of the spinal pattern generator for ejaculation. *Int J Impot Res* 2006; 18: 32–8.
- 92- Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. Evidence for the presence of the spinal pattern generator involved in the control of the genital ejaculatory pattern of in the female rat. *Brain Res* 2006; 1084: 54–60.
- 93- Carro-Juárez M, Cruz SL, Rodríguez-Manzo G. Evidence for the involvement of a spinal pattern generator in the control of the genital motor pattern of ejaculation. *Brain Res* 2003; 975: 222–8.
- 94- Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. Role of the genital sensory information in the control of the functioning of the spinal generator for ejaculation. *Int J Impot Res* 2005; 17: 114–20.
- 95- Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. Evidence for the presence and functioning of the spinal generator for ejaculation in neonatal male rats. *Int J Impot Res* 2005; 17: 270–6.
- 96- Carro-Juárez M, Lobaton I, Benitez O, Espiritu A. Pro-ejaculatory effect of the aqueous crude extract of cihuapatli (*Montanoa tomentosa*) in spinal male rats. *J Ethnopharmacol* 2006; 106: 111–6.
- 97- Clement P. Brain oxytocin receptors mediate ejaculation elicited by 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin (7-OH-DPAT) in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology* 2008; 154: 1150–9.
- 98- Segraves RT. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 275.
- 99- Melis M, Argiolas A. Nitric oxide synthase inhibitors prevent apomorphine and oxytocin induced penile erection and yawning in male rats. *Brain Res. Bull* 1993; 32: 71.
- 100- Giuliani D, Ottani A, Ferrari E. Influence of sildenafil on copulatory behaviour in sluggish or normal ejaculator male rats: a central dopamine mediated effect. *Neuropharmacology* 2002; 42: 562.

- 101- Ottani A, Giuliani D, Ferrari F. Modulatory activity of sildenafil on copulatory behaviour of both intact and castrated male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 717.
- 102- Serefoglu EC. Turkish validation of the premature ejaculation diagnostic tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. *International journal of impotence research* 2008; 21.2: 139-44.
- 103- Wessells H, Lue Tf, Mc Aninch JW. Penile length in the şaccid and erect States: guidelines for penile augmentation. *J Urol* 1996; 156: 995-7.
- 104- Nitahara KS, Lue TF. Microscopic anatomy of the penis. In *Textbook of Erectile Dysfunction*, Carson CC, Kirby R and Goidstein I, editors, ISIS Medical Media, Oxford 1999; 31-42.
- 105- Hsu GL, Brock G, Martinez-Pineiro L. The three-dimensional structure of the human tunica albuginea: Anatomical and ultrastructural levels. *Int J Impot Res* 1992; 4: 117-29.
- 106- Hsu GL, Brock G, Martinez-Pineiro L. Anatomy and strength of the tunica albuginea: Its relevance to penile prosthesis extrusion. *J Urol* 1994; 151: 1205-8.
- 107- Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Gold-Stein L, Saenz De Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway: Physiological role in penile erection. *J Clin Invest* 1993; 91: 437-42.
- 108- Tahran F, Kuyumcuoğlu U, Kolsuz A, Özgül A, Cangüven O. Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: Relation and function. *J Urol* 1995; 154: 1736-9.
- 109- van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006; 66: 287–301.
- 110- Hull EM, Lumley LA, Matuszewich L, Dominguez J, Moses J, Lorrain DS. The roles of nitric oxide in sexual function of male rats. *Neuropharmacology* 1994; 33: 1499–504.
- 111- Filippi S, Morelli A, Vignozzi L, Vannelli GB, Marini M, Ferruzzi P, et al. Oxytocin mediates the estrogendependent contractile activity of endothelin-1 in human and rabbit epididymis. *Endocrinology* 2005; 146: 3506–17.
- 112- Zhang XH, Filippi S, Vignozzi L, Morelli A, Mancina R, Luconi M, et al. Identification, localization and functional in vitro and in vivo activity of oxytocin receptor in the rat penis. *J Endocrinol* 2005; 184: 567–76.
- 113- Waldinger MD: Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 591-9.

- 114- Ozturk B, Cetinkaya M, Saglam H, Adsan O, Akin O, Memis A. Erectile dysfunction in premature ejaculation: Arch Ital Urol Androl 1997; 69: 133-6.
- 115- Çiftçi. Prematür ejakülasyonlu hastalarda erektil disfonksiyon: Türk Üroloji Dergisi 2006; 32 (3): 332-5.
- 116- 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. J Sex Med 2013; 10(7): 1874–81.
- 117- Lee, Jun Ho. Associations Between Premature Ejaculation, Lower Urinary Tract Symptoms, and Erectile Dysfunction in Middle-Aged Korean Policemen. The Journal of Sexual Medicine 2014; 11.6: 1512-8.
- 118- Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. Urology 2001; 58: 198–202.
- 119- Trinchieri A, Magri V, Cariani L, Bonamore R, Restelli A, Garlaschi MC, Perletti G. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Arch Ital Urol Androl 2007; 79: 67–70.
- 120- Xing J, Fan J, Wang M, Chen X, Yang Z. Survey of the prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. Zhonghua Nan Ke Xue 2003; 9: 451–3.
- 121- Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: A cohort study in 153 men. J Sex Med 2006; 3: 150–4.
- 122- El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. J Sex Med 2007; 4: 491–6.
- 123- Anderson KE, Wagner G. Physiology of erection. Physiol Rev 1995; 75: 191-236.
- 124- Shetty SD, Farah RN. Anatomy of erectile function, In textbook of erectile dysfunction. Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, ISIS Medical Media, Oxford 1999; 25-30.
- 125- Breza J, Aboseif SR, Orvis BR. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. J Urol 1989; 141: 437-43.
- 126- Chuang AT, Steers WD. Neurophysiology of penile erection, In Textbook of Erectile Dysfunction. Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, ISIS Medical Media, Oxford 1999; 59-72.

- 127- Walsh PC, Brendler CB, Chang T. Preservation of sexual function in men during radical pelvic surgery. *Md Med J* 1990; 39: 389-93.
- 128- Shetty Sd, Farah Rn. Anatomy of erectile function. In *Textbook of Erectile Dysfunction*. Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, ISIS Medical Media, Oxford 1999; 25-30.
- 129- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010; 57(5): 804–14.
- 130- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151(1): 54–61.
- 131- Symonds T, Perelman MA, Althof S, Giuliano F, Martin M, May K, et al. Development and validation of premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol* 2007; 52(2): 565-73.
- 132- El-Sakka AI. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Int J Androl* 2003; 26(6): 329–34.
- 133- Gao J, Zhang X, Su P, Peng Z, Liu J, Xia L, et al. The impact of intravaginal ejaculatory latency time and erectile function on anxiety and depression in the four types of premature ejaculation: a large cross-sectional study in a Chinese population. *J Sex Med* 2014; 11(2): 521-8.
- 134- Jen PY, Dixon JS, Gosling JA. Co-localization of nitric oxide synthase, neuropeptides and tyrosine hydroxylase in nerves supplying the human post-natal vas deferens and seminal vesicle. *Br J Urol* 1997; 80(2): 291–9.
- 135- Sato Y, Zhao W, Christ GJ. Central modulation of the NO/cGMP pathway affects the MPOA-induced intracavernous pressure response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(1): 269–78.
- 136- McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type- 5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006; 98(2): 259–72.
- 137- Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agro E, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012; 9(9): 2404–16.