

BÖLÜM 13

PREMATÜR EJEKÜLASYON ETYOPATOGENEZ TANI VE TEDAVİSİ

Ömür MEMİK¹

GİRİŞ

Erken boşalma (Prematür ejakülasyon-PE) oldukça sık görülen erkek cinsel işlev bozukluklarından biridir. Disfonksiyonun gerçek prevalansı net olmamakla birlikte, erkeklerin %20-30'unda etkili olduğu bilinmektedir (1,2). Bu durum, eşler arası ilişkinin bozulması, cinsel ilişkiden kaçınma ve benzeri sorunlara yol açabilir (3). Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (International Society for Sexual Medicine-ISSM) Prematür Ejekülasyon Teşhisi ve Tedavisi Kılavuzu'nun 2014 güncelleme-si, PE'yi (i) genellikle vajinal penetrasyonun yaklaşık ilk 1 dakikasında meydana gelen boşalma (yaşam boyu PE için) ya da sıklıkla yaklaşık 3 dakika veya altında, gecikme süresinde klinik olarak anlamlı azalma olan (edinsel PE için); (ii) boşal-mayı geciktirmede başarısızlık; ve (iii) sıkıntı, disfori, hayal kırıklığı ve/veya cinsel birliktelikten kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçların bir kombinasyonu olarak tanımlamıştır (4). Yaşam boyu süren PE ve edinsel PE'nin yanı sıra 2 tip PE daha tanımlanmıştır. Bunlar; 'doğal değişken PE' ve 'erken boşalma benzeri ejakülatuar disfonksiyon'dur (5).

PE ETYOPATOGENEZİ

PE'nin etiyolojisi geleneksel olarak psikojenik ve biyojenik faktörler olmak üzere ikiye ayrılır (6). Psikojenik faktörler arasında psikodinamik teoriler, anksiyete, erken cinsel deneyim, cinsel koşullanma, kaygı ve cinsel aktivitenin tekniği ve sıklığı yer alır. Biyojenik faktörler arasında genetik yatkınlık ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptör işlev bozukluğu (nörobiyolojik teori), penil aşırı duyarlılık, aşırı uyarılabilir boşalma refleksi, endokrinopatiler, kronik prostatit ve benzeri ürolojik nedenler de bulunmaktadır (7,8). PE'li hastaların etyolojisindeki faktörler tablo 1'de gösterilmiştir. (9).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, memikomur@yahoo.com.tr

Tablo 1: Prematür ejakülasyon etyolojisi ile ilgili faktörler

Psikojenik faktörler	Biyojenik faktörler
Anksiyete Boşalma Tekniği: Boşalma kontrolünde etkili tekniklerin farkında olmama Erken cinsel deneyim: Acele etme, geçirilmiş gergin deneyim Cinsel aktivite sıklığı: Daha az sıklıkta cinsel davranış Uyarılabilirlik: Yüksek Psikanalitik teoriler: Derinlere yerleşmiş nefret, kişilik bozuklukları	Genetik faktörler: 5-HTTLPR geninin polimorfizmleri 5-hidroksitriptamin reseptör disfonksiyonu: 5-HT2C reseptör aşırı duyarlılığı ve/veya 5-HT1A reseptör aşırı duyarlılığı Penis hassasiyeti: Artmış Endokrinolojik nedenler: Diyabet, hipertiroidizm, düşük B12 vitamini seviyeleri Ürolojik hastalıklar: Prostatit Nörolojik hastalıklar: MS, periferik nöropatiler İlaca bağlı: Amfetamin, kokain ve dopaminerjik ilaçlar Kronik böbrek yetmezliği Düşük seminal magnezyum seviyeleri Artan serum leptin seviyeleri Cinsel işlev bozukluğu: ED ve azalmış libido

5-HTTLPR: serotonin taşıması ile bağlantılı promotör bölge; 5-HT2C: 5- hidroksitriptamin 2C; 5-HT1A: 5-hidroksitriptamin 1A; MS: multiple skleroz; ED: erektil disfonksiyon; MS: Multiple Skleroz; ED: Erektel Disfonksiyon

TANI

PE'li hastaların tanısında ayrıntılı öykü almak gereklidir. Anamnez hastanın tıbbi şikayetlerine ve cinsel aktivitelere odaklanmalıdır. Ayrıntılı anamnez ile prematür ejakülasyon tiplerini ayırt etmek ve doğru tanı tipini koymak tedavinin en önemli basamağıdır. Hastalarda ejakülasyon zamanı, ejakülasyonu geciktirmede ne kadar başarılı olduğu, sıkıntı veya üzüntü yaşayıp yaşamadığı ve bu durumun eşler arasında soruna yol açıp açmadığı sorgulanmalıdır. Eğer hastada altta yatan erektil disfonksiyon (ED) mevcutsa, erektil disfonksiyonun başlama zamanını ve etkide bulunan bir faktör olarak olası performans kaygısını belirlemek ve varsa erektil disfonksiyonun olası ek risk faktörlerini veya geri dönüşümlü nedenlerini açığa çıkarmak önemlidir. Erektel disfonksiyon PE ile birlikte olabilir. Bu nedenle ED'li bir erkek ereksiyon kaybından önce erken boşaldığı için, bu durumun belirlenmesi PE'nin tedavisinin yönetiminde oldukça önemlidir (10). Boşalma öncesi ereksiyon kaybının olup olmadığının sorgulanması ED'yi PE'den ayırmada yardımcı olabilir. Erken boşalmayı değerlendirmek için spesifik laboratuvar testle-

ri veya görüntüleme yöntemleri gerekli değildir. Serum testosteron ve prolaktin düzeyleri gibi bazı testlerin istenmesi, erektil disfonksiyon ya da libido kaybı gibi hormonal dengesizlikleri gösteren klinik durumlarda faydalı olabilir. Tüm bu değerlendirmelere ek olarak geçirilmiş travma veya cerrahi operasyonlar, ürogenital enfeksiyonlar, diyabet ve varsa hastanın kullandığı ilaçların mutlaka sorgulanması gerekir.

IELT (INTRAVAGİNAL EJECULATUAR LATENCY TIME)

İntravajinal ejakülasyon gecikme zamanı (IELT), cinsel ilişki sırasında vajinal penetrasyon ile intravajinal ejakülasyon arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanmıştır ve genellikle kronometre kullanılarak ölçülmektedir (11). IELT; PE'yi boşalmak için geçen süre açısından tanımlamada kullanılmakla birlikte PE'li hastalarda yaşam kalitesini belirleyen ve hastayı tıbbi yardım almaya zorlayan ana faktörler olan psikolojik zorluk ve sıkıntıyla ilgili bilgi vermez (11). Bu nedenle tanıda tek başına yetersizdir.

PE DEĞERLENDİRME ANKETLERİ

Cinsel işlev bozukluğu olan hastalarda PE teşhisini koymada klinik yardımcı tanı anketleri kullanılmaktadır (12). Bu anketlerden günümüzde en çok kullanılanları; ejakülasyon kontrolü, sıklığı, minimal uyarı, sıkıntı ve kişiler arası sorunları sorgulayan ve beş adet soruyu kapsayan 'Prematür Ejekülasyon Tanı Aracı' (PEDT) ve yedi adet sorudan oluşan Suudi Arabistan'da geliştirilen 'Prematür Ejekülasyon Arap İndex'idir. Ek olarak, 'Erken Boşalma İndeksi' (IPE) ve 'Erkek Cinsel Sağlık Anketi-Ejekülasyon Bozukluğu' (MSHQ-EjD) anketleri PE'yi karakterize etmede ve tedavi yanıtlarını değerlendirmede yardımcı olarak kullanılabilir.

FİZİK MUAYENE

PE'li erkeklerin değerlendirilmesinde eksternal genital organların değerlendirilmesi yapılmalı, peyronie hastalığı, üretrit ve prostatit gibi genitoüriner sistemi ilgilendirebilecek hastalıklar ekarte edilmelidir. Bununla birlikte hastaların sinir sistemi, vasküler ve endokrinolojik muayeneleri yapılmalı endokrinopati, otonomik nöropati ve benzeri PE veya cinsel işlev bozukluğuna yol açabilecek durumlar saptanmalıdır. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri rutin olarak kullanılmamakla birlikte öykü ve fizik muayene bulgularına bağlı olarak istenmelidir.

TEDAVİ

PE'li hastaların tedavisini 3 ana başlık altında toplayabiliriz (Tablo 2). Bunlar;

1. Psikolojik/davranış tedavileri
2. Farmakolojik tedaviler; A: Topikal B: Sistemik etkili
3. Cerrahi tedavilerdir.

Bu tedavilerden yaygın olarak kullanılanlar Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 1: PE hastalarının tedavisinde uygulanan psikolojik, farmakolojik ve cerrahi yöntemler

Psikolojik/davranış Tedavileri	Farmakolojik ve cerrahi tedaviler
Psikoseksüel danışmanlık	Dapoxetin
Psikoterapi	Topikal anestezi krem
Meditasyon/gevşeme, hipnoterapi	Tramadol
Prekoital mastürbasyon	TCA*: Clomipramine
“Stop-start” ve “Squeeze” teknikleri,	SSRIs**: Paroxetine, Fluoxetine, Sertraline
Penil root mastürbasyonu	Dapoksetin
Çoklu kondom kullanımı	SNRI***
Pelvik taban egzersizleri	Alfa 1 adrenerjik reseptör blokerleri
Uzatılmış ön sevişme	PDE-5 inhibitörleri****
Bilişsel olarak dikkati başka yöne çekme	Folik asit takviyesi, Kafein
Alternatif seks pozisyonları	Güncel tedaviler
Aralıklı seks	Hyaluronik asit jel glans augmentasyonu
Seks sıklığını artırma	Frenektomi
Akupunktur	Sünnet
	Varikoselektomi
	Dorsal penil sinir kriyoablasyonu
	Pulse radyofrekans nöromodülasyon
	Bulbospongios kas içine botulinum toksin enjeksiyonu
	Adrenerjik sinir blokajı

*TCA: Trisiklik antidepresan, **SSRIs: Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri ***SNRI: Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörü, ****PDE-5 inhibitörleri: Fosfodiesteraz-5 enzim inhibitörleri

PSİKOLOJİK/DAVRANIŞÇI TEDAVİLER:

Squeeze Tekniği (Sıkma Tekniği):

Davranışçı tedavide en sık kullanılan tekniklerden birisi 1970'de Masters ve Johnson tarafından geliştirilen 'sıkma' yöntemidir (13). Bu teknikte; erkek sırt üstü pozisyonda gevşer ve ardından kadın erkeğin penisini uyardırmaya başlar. Erkek

yüksek uyarılmayı ve orgazm olmak üzere olduğunu belirttiğinde, kadın uyarıyı durdurur ve başparmak frenulum üzerinde ve işaret ve orta parmaklar hemen yukarısında karşı taraftaki penis koronal sırtta olacak şekilde erkeğin ejakülasyon refleksi kaybolana kadar penis başına 5-10 saniye süreyle sert bir şekilde bastırır. Kadın, tekniği iki veya üç kez tekrarlar ve ardından erkek ejakülasyona devam eder. Bu teknik birkaç kez uygulandıktan sonra erkek boşalmasını daha iyi kontrol edebilecek ve kendine güven kazanacaktır.

Çifte, cinsel ilişkiye «kadın üstte» pozisyonunda olacak şekilde başlama talimatı verilir. Adam sırtüstü yatar ve eşi onun üstüne oturur. Sert bir ereksiyon olduğunda, penisini kadının vajinasına yerleştirir ve elleri kadının uyluklarında olacak şekilde kadının hareketlerini yönlendirir ve ejakülasyon hissi olduğu an kadından hareket etmeyi bırakmasını ister. Erkeğin uyarılması biraz azaldığında kadın tekrar hareket etmeye başlar ve bu şekilde devam eder.

Amaç yaklaşık 15 dakika boyunca ejakülasyon olmaksızın penetrasyonu tolere etmektir. Erkek başlangıçta bunu yapamıyorsa endişelenmemelidir; sadece egzersizi ihtiyaç duyduğu sıklıkta tekrarlaması gerekir. Bir kez ejakülasyonu kontrol edebildiğinde, çift istedikleri pozisyonda seks yapabilir (13).

Stop-Start Tekniği (Dur Başla Tekniği):

Davranışçı terapide en sık kullanılan tekniklerden bir diğeri ise Semans'ın 1956'da tanımladığı 'dur-başla' tekniğidir (14). Bu teknik sıkma tekniğinden daha fazla tercih edilir ve iki teknik de ufak farklılıklarla birbirlerine benzer. Aralarındaki farka bakılacak olursa 'stop-start' tekniğinde kadın sadece uyarıyı durdurur ve orgazm gerçekleşmek üzereyken glans penise sıkma işlemini uygulamaz. Erkek, eşinin eliyle kontrolü ele aldıktan sonra kadın önce üst, sonra yan ve son olarak erkek üst pozisyonda olacak şekilde ilişki yapılabilir. Orgazmın yaklaştığının hissedildiği her seferde ejakülasyon kontrolü mümkün oluncaya dek cinsel birleşme durdurulur (14).

Pelvik taban kas egzersizleri:

Pelvik taban kas egzersizlerinin de PE hastalarında etkin olabileceği birkaç küçük, randomize, prospektif çalışma ile gösterilmiştir (15).

Penil root Masturbasyon (PRM):

Prematür ejakülasyon davranış tedavilerinin bir yenisi 2019 yılında Ma ve arkadaşları (16) tarafından 'penis kökü masturbasyonu (masajı)' tekniği olarak tanımlanmıştır. Bu teknikte; glans, frenulum ve distal penil shaft bölgelerine dokunulmadan çeşitli seksüel stimülasyonlarla penis ereksiyonu sonrası penisin 1/3'lük

proksimal kesimine yani penis köküne, tek veya iki elin başparmak pulparları penis dorsal kısımda olacak şekilde öne ve arkaya doğru veya dairesel şekilde masaj uygulanmaktadır. Hastaların 3 aylık PRM tekniği çalışması sonrası IELT değerlerinde artma PEDT skorlarında azalma ve dorsal sinir somatosensör uyarılmış potansiyel (DNSEP) ölçümlerinde uzama olduğu gösterilmiştir (16).

Sıkma ve başlatma/durdurma teknikleri başta olmak üzere bu tür teknikler uzun yıllardır PE yönetiminin temel dayanağı olmasına rağmen, bunların kısa vadeli etkinliklerinin ve uzun vadeli faydalarının kesin kanıtı tartışmalıdır (17).

Farmakolojik tedaviler:

Topikal anestezi kremler:

PE'nin bilinen ilk farmakolojik tedavileri olarak glans penisten gelen duyuşal uyarıyı azaltmak için benzokain, prilokain veya lidokain gibi topikal anestezi kremleri kullanılmıştır (18). Glans penisteki duyarlılığı azaltarak, afferent uyarıyı potansiyel olarak en aza indirger ve bunun sonucunda refleks arkı inhibe olur (19). Sistemik yan etkileri olmamakla birlikte genital hipoestezi erektil disfonksiyon ve kadınlarda vulvovajinal yanma gibi yan etkiler bildirilmekle birlikte klinik kullanımda hastaların bu ilaçları bırakma oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir (20).

Tramadol:

Tramadol, akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan merkezi sinir sistemi etkili güçlü bir opioid bazlı analjeziktir (21). Tramadol hem serotonin hem de norepinefrin geri alımını inhibe ederek etki gösterir. Bununla birlikte tramadolün ayrıca bir 5-HT_{2C} reseptör antagonisti olarak da etki ettiği çalışmalarda gösterilmiştir (22). Tramadolün PE tedavisindeki etkinliğinin, serotonin ve norepinefrin nöromodülasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (22,23).

PE için diğer tedavilerin aksine, tramadol hem kötüye kullanım hem de bağımlılık potansiyeline sahip olmakla birlikte özellikle aralıklı kullanıldığında bu ataklar nadir görülür (24).

Trisiklik antidepresanlar (TCA):

Trisiklik antidepresan ilaçlar serotonin geri alımının inhibisyonunda SSRI'lara oranla daha az seçicidirler ve ağız kuruluğu, baş dönmesi, bulanık görme, taşikardi ve ortostatik hipotansiyon gibi ek antikolinergik, histaminergik ve adrenergik yan etkilere sahiptirler (25). Düşük dozlarda klomipraminin PE tedavisinde etkili olduğu öne sürülmüştür (26).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI):

SSRI'ların presinaptik ve somatodendritik serotonin taşıyıcılarını inhibe ederek gecikmeli boşalmayı indüklediğine ve böylece merkezi 5-HT nörotransmisyonunu ve postsinaptik 5-HT reseptörlerinin aktivasyonunu artırdığına inanılmaktadır (27). PE'nin tedavisinde kullanılan SSRI'lar fluoksetin, paroksetin, sitolapram, fluvoksamin ve sertralini içerir (28).

SSRI'ların PE üzerindeki etkisi, ilaca başladıktan birkaç gün sonra başlar. Bununla birlikte, çoğu hastanın ilaca başladıktan 1-2 hafta sonra ejakülasyon süresinde önemli bir artış fark ettiği bunun sebebinin de SSRI'ların PE'yi reseptör duyarsızlaştırma yoluyla tedavi ettiği fikrini güçlendiren çalışmalar bildirilmiştir (29).

Bununla birlikte medikal tedaviler değişken etkinlik oranları ve yan etkileri nedeniyle hastalar tarafından düzenli kullanılamayabilir ve etkinliğini net olarak gösteremeyebilirler (30). Yapılan bir çalışmada ortalama 13,3 aylık takipte medikal tedavi alan hastaların %47 sinin ilaca devam etmediği, 30 aylık süre sonunda ise hastaların neredeyse tamamının ilacı bıraktığı bildirilmiştir (31).

Son yıllarda klinik kullanıma giren dapoksetin, hızla etki eden ve 50'den fazla ülkede PE tedavisi için klinik onay almış kısa yarı ömürlü bir SSRI'dır. 25'ten fazla ülkede yaşam boyu veya edinilmiş PE'si olan 6000'den fazla erkekte yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda, penetran ilişkiden 1 ila 3 saat önce 30 veya 60 mg'lık dozlarda alınan dapoksetinin IELT değerlerinde 2,5 ila 3 kat artış sağladığı bildirilmiştir (32).

Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI):

Serotonin-norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SNRI) psikiyatrik bozuklukların ve kronik ağrı sendromlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç sınıfıdır (33). SNRI'ler, sinaptik aralıktaki serotonin ve norepinefrini artırarak PE tedavisinde rol oynamaktadır (34).

Yapılan bir çalışmada duloksetinin PE'li erkeklerde IELT'yi ve boşalma kontrolü ile ilgili kişisel sıkıntıyı iyileştirdiğine yönelik sonuçlar elde edilmiştir (35).

Fosfodiesteraz-5 enzim inhibitörleri (PDE-5 İnhibitörle):

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi PDE-5 inhibitörleri, ED'nin medikal tedavisinde kullanılan ekili ilaçlardır. Birçok çalışmada bu ilaçların tek başına veya diğer ilaçlarla kombine edilerek PE tedavilerinde etkinliği araştırılmıştır. 2017 yılında yapılan bir metaanalizde 15 randomize kontrollü çalışmanın sistematik incelemesi yapılmış, PE'li hastalarda PDE-5 inhibitörlerinin plasebodan daha etkili olduğu

ve PDE5 inhibitörlerinin SSRI'larla kombine edilerek kullanılmasının tek başına SSRI kullanımından daha etkili olduğu bildirilmiştir (36).

Alfa-Blokerler:

Alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri, birinci basamak tedavilerden fayda görmemiş PE'li hastalarda endikasyon dışı olarak denenmektedir. Bu ilaçlar sıklıkla benign prostat hiperplazisi veya farklı nedenlerle alt üriner sistem yakınmaları ve semptomları olan hastalarda kullanılmaktadır.

Alfa-bloker tedavisinin en çok bilinen yan etkilerinden birisi, ilacın seminal veziküllerdeki alfa-1 alt tip-A adrenerjik reseptörler üzerindeki doğrudan inhibi-tör etkisi ile azalmış seminal emisyonu bağlı olarak ejakülasyon miktarında azal-madır (37).

Farklı alfa blokerleri araştıran birkaç çalışma, PE tedavisinde fayda göstermiş olmakla birlikte örneklem büyüklüklerinin küçük, dahil etme kriterlerinin ise geniş olması, değişken PE tanımlarının ve değişken sonuçların bildirilmesi nede-niyle alfa blokerlerin PE tedavisindeki yeri ile ilgili sınırlı bilgiler mevcuttur (38).

SONUÇ

Erken boşalma için ideal tedaviyi bulmayı amaçlayan artan sayıda çalışma devam etmektedir. Günümüzde erken boşalma için ilaç geliştirme araştırmalarının çoğu serotonerjik sistemi hedef almaktadır. Adrenalin ve oksitosin gibi diğer nörot-ransmitterleri hedef alan farmakoterapilerle yapılan denemelerin ön sonuçları umut vericidir. Cerrahi müdahaleler ve nöromodülasyon gibi farmakolojik olma-yan tedaviler giderek artan sıklıkla konuşulmaya başlanmakla birlikte geçerlilik kazanabilmeleri için ek klinik veriler elde etmek gerekmektedir (39).

KAYNAKLAR

1. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey: Prevalence, Comorbidities, and Professional Help-Seeking. *European Urology*, 2007;51: 816-824.
2. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser D et al. Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *International Journal of Impotence Research*. 2005; 17: 39-57.
3. Rosen RC, Althof S. Impact of premature ejaculation: the psychological, quality of life, and sexual relationship consequences. *Journal of Sexual Medicine*. 2008;5(6): 1296-1307. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00825
4. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(6): 1392-1422. doi: 10.1111/jsm.12504
5. Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urologic Clinics of North America*.

- 2007;34(4): 591-599. doi: 10.1016/j.ucl.2007.08.011
6. Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation. *Advances in Psychosomatic Medicine*. 2008;29: 50-69. doi: 10.1159/000126624. PMID: 18391557.
 7. Donatucci CF. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*. 2006;3(4): 303-308. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00305.
 8. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology*. 2001;58(2): 198-202. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01151-7.
 9. El-Hamd MA, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation: an update on definition and pathophysiology. *Asian Journal of Andrology*. 2019;21(5): 425-432. doi: 10.4103/aja.aja_122_18.
 10. Tsai WK, Chiang PK, Lu CC et al. The Comorbidity Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction-A Cross-Sectional Internet Survey. *Journal of Sexual Medicine*. 2019;7(4): 451-458. doi: 10.1016/j.esxm.2019.06.014.
 11. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M et al. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *Journal of Sexual Medicine*. 2005 ;2(4): 492-497. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.00070.
 12. Kam SC, Han DH, Lee SW. The diagnostic value of the premature ejaculation diagnostic tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. *Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(3): 865-71. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02151
 13. Masters WM, Johnson VE. *Human sexual inadequacy*. Boston, MA: Little, Brown; 1970. 14) Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Medical Journal*. 1956;49(4): 353-358. 15) Althof S. The psychology of premature ejaculation: therapies and consequences. *Journal of Sexual Medicine*. 2006;3(4): 324-331. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00308.
 16. Ma GC, Zou ZJ, Lai YF et al. Regular penis-root masturbation, a novel behavioral therapy in the treatment of primary premature ejaculation. *Asian Journal of Andrology*. 2019;21(6): 631-634. doi: 10.4103/aja.aja_34_19
 17. Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *Journal of Sexual Medicine*. 2005 ;2(2): 103-109. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.20370
 18. Schapiro B. Premature ejaculation: a review of 1130 Cases. *Journal of Urology* 1943;50(3): 374-379.
 19. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia*. 2002 Dec;34(6): 356-359. doi: 10.1046/j.1439-0272.2002.00511.
 20. Porst H, Burri A. Fortacin™ Spray for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urologia*. 2017;84(2): 1-10. doi: 10.5301/uj.5000275
 21. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmological Reports*. 2009;61: 978-982
 22. Ogata J, Minami K, Uezono Y et al. The inhibitory effects of tramadol on 5-hydroxytryptamine type 2C receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesia Analgesia*. 2004;98: 1401-1406.
 23. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A et al. Tramadol ODT Study Group. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *European Urology*. 2012;61: 736-743.
 24. Kirby EW, Carson CC, Coward RM. Tramadol for the management of premature ejaculation: a timely systematic review. *International Journal of Impotence Research*. 2015; 27: 121-127.
 25. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;3(1): 22-27. doi: 10.4088/pcc.v03n0105
 26. Segraves RT, Saran A, Segraves K et al. Clomipramine versus placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 1993;19(3): 198-200. doi: 10.1080/00926239308404904
 27. Olivier B, van Oorschot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *International Clinicale Psychopharmacology*.

- 1998;13(6): 9-14. doi: 10.1097/00004850-199807006-00003
28. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I et al. European Association of Urology Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *European Urology*. 2010;57(5): 804-814. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.020
 29. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs*. 2007;67(4): 547-568. doi: 10.2165/00003495-200767040-00005
 30. Castiglione F, Albersen M, Hedlund P et al. Current pharmacological management of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2016;69: 904–916.
 31. Park HJ, Park NC, Kim TN et al. Discontinuation of Dapoxetine Treatment in Patients With Premature Ejaculation: A 2-Year Prospective Observational Study. *Sexual Medicine*. 2017;5(2): e99-e105. doi: 10.1016/j.esxm.2017.02.003
 32. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, et al. Efficacy and Safety of Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: Integrated analysis of results from five phase 3 Trials. *Journal of Sexual Medicine* 2011;8(2): 524–539.
 33. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2012;17: 10.
 34. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends in Neurosciences*. 2007;30(2): 79-84. doi: 10.1016/j.tins.2006.12.002
 35. Ozcan L, Polat EC, Otunctemur A et al. Duloxetine, dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, versus paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment for premature ejaculation. *International Urology and Nephrology*. 2015;47(2): 283-2877. doi: 10.1007/s11255-014-0905-9
 36. Martyn-St James M, Cooper K, Ren S et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Focus*. 2017;3(1): 119-129. doi: 10.1016/j.euf.2016.02.001
 37. Hisasue S, Furuya R, Itoh N et al. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *International Journal of Urology*. 2006;13(10): 1311-1316. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01535
 38. Chen T, Mulloy EA, Eisenberg ML. Medical Treatment of Disorders of Ejaculation. *The Urologic Clinics of North America*. 2022;49(2): 219-230. doi: 10.1016/j.ucl.2021.12.001
 39. Gul M, Bocu K, Serefoglu EC. Current and emerging treatment options for premature ejaculation. *Nature Reviews. Urology*. 2022 Aug 25. doi: 10.1038/s41585-022-00639-5