

BÖLÜM 1

PREMATÜR EJAKÜLASYON

Türker SOYDAŞ¹

Prematür ejakülasyon (PE), tanımı tartışmalı bir klinikdir. Uluslararası Cinsel Sağlık Derneği (İSSM) ve Amerikan Psikiyatri Derneği'nin yayınladığı DSM-V (*diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) rehberinin tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

İSSM-2014 tanımlarına göre PE tanı kriterleri;

- İlk cinsel ilişki tecrübesinden itibaren olan ve devam eden, vajinal penetrasyondan önce veya penetrasyon sonrası bir dakikadan kısa sürede ejakülasyon durumuna primer/yaşam boyu (lifelong) PE (LPE); ve ejakülasyon latens süresinde belirgin azalma durumu (3 dakika veya daha kısa) edinilmiş/kazanılmış (acquired) PE (APE) olarak tanımlanmıştır.
- Vajinal penetrasyon esnasında çoğunlukla ejakülasyonu geciktirememe ve kontrol edememe durumu mevcuttur.
- PE; stres, anksiyete gibi olumsuz durumlara ve/veya cinsel ilişkiden kaçınmaya neden olur.
- DSM-V PE kriterleri ise aşağıdaki gibidir;
- Hemen her cinsel ilişkide vajinal penetrasyonu takiben kişinin isteği dışında, 1 dakikadan kısa sürede gelişen ejakülasyon durumu mevcuttur.
- En az 6 aydır devam etmelidir
- Cinsel ilişki deneyimlerinin %75-%100' ünde gerçekleşmiş olmalıdır.
- Durum klinik olarak belirgin sıkıntı, cinsel hüsrana, tatminsizlik veya eşler arasında gerginliğe sebep olmalı; ayrıca herhangi başka bir cinsellik dışı ruhsal bozukluk veya ilişkide yaşanan ciddi strese ve baskıya, bir madde veya ilaç kullanımına ya da medikal hastalığa bağlı olmamalıdır.

DSM-V kılavuzunda ayrıca penetrasyonu takiben 15 saniyeden kısa süren ejakülasyon durumunda ağır PE, 15-30 saniye içinde ejakülasyon durumunda orta PE, 30-60 saniye içinde ejakülasyon gelişmesi durumunda ağır olmayan PE tanımı yer almaktadır.

¹ Op. Dr., Haymana Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, turkersoydas@gmail.com

Anteportal ejakülasyon terimi ise vajinal penetrasyon öncesinde ejakülasyon olması durumunu tanımlamaktadır ve PE'nin en şiddetli formu olarak düşünülmektedir.

İki PE sendromu daha önerilmiştir (1):

Değişken PE, normalin varyantı olarak düşünülebilecek, tutarsız ve düzensiz erken boşalmalarla karakterizedir.

Subjektif PE, ejakülasyon latens zamanı normal sınırlarda veya daha uzun olmasına rağmen kişinin erken ejakülasyon algılamasıyla karakterizedir. Gerçek bir patoloji olarak düşünülmemesi önerilmektedir.

Yeni tanımların eklenmesinin sınıflandırmaya yardımcı olabileceği ve hasta sınıflandırmasının, tanı ve tedavi için daha esnek bir PE görüşünü destekleyebileceği düşünülmektedir (2).

EPİDEMİYOLOJİ

PE tanımlaması ile ilgili yıllardır bir konsensus sağlanamamış olması ve toplumsal değişiklikler nedeniyle örneklemin zorluğu göz önüne alındığında prevelans çalışmalarının kısıtlı olabileceği düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde National Health and Social Life Survey (NHSLs) tarafından yapılan ve yetişkin (18-59 yaş arası erkekler) cinsel davranışlarını belirleyen çalışmada literatürdeki en yüksek yaygınlık oranı %31 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de PE epidemiyolojisi değerlendirildiğinde LPE prevelansı %2.3, APE prevelansı %3.9, değişken PE prevelansı %8.5 ve subjektif PE prevelansı %5.1 olarak bildirilmiştir (3).

PATOFİZYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

PE etyolojisi bilinmemekle birlikte bazı psikojenik ve biyolojik faktörlerin PE patofizyolojisinde rol oynadığına dair az da olsa bilgi mevcuttur. Anksiyete (4), penil hipersensitivite (5) ve 5-hidroksitriptamin (HT) reseptör disfonksiyonu (6) bu faktörler arasında sayılabilir. LPE'nin patofizyolojisinde, merkezi ve periferik serotonerjik, dopaminerjik, oksitosinerjik, endokrinolojik, genetik ve epigenetik faktörlerin karmaşık etkileşiminin aracılık ettiği düşünülmektedir (7). Öte yandan, APE'nin patofizyolojisinde, cinsel performans kaygısı, psikolojik veya ilişki sorunları gibi psikolojik problemler ve/veya ED, prostatit ve hipertiroidizm gibi komorbid tıbbi durumların daha etkili olduğu düşünülmektedir. (8-10). PE prevelansı yaşlanma ile birlikte artmakta, medeni durumdan veya gelir durumundan etkilenmemektedir (11). Siyahi ırkta, Hispaniklerde ve İslami toplumlarda daha yüksektir ve eğitim düzeyi arttıkça sıklığı azalmaktadır (12). Diğer risk faktörleri

arasında genetik yatkınlık (5-HTLPR gen polimorfizmi) (13), kötü genel sağlık durumu ve obezite (14), prostatit öyküsü (15), düşük prolaktin seviyesi (16), yüksek testosteron seviyesi (17), D vitamini ve B12 eksikliği (18, 19), diyabet (20), metabolik sendrom (20), fiziksel aktivite eksikliği (21), duygusal sorunlar ve stres (6), depresif semptomlar (22) ve travmatik cinsel deneyimler (14) yer almaktadır.

TANISAL DEĞERLENDİRME

PE tanısı hastanın tıbbi ve cinsel öyküsüne dayanmaktadır. PE, yaşam boyu veya kazanılmış olarak sınıflandırılmalı ve devamlı ya da durumsal (belirli koşullar altında veya belirli bir partner ile) açıdan değerlendirilmelidir. Boşalma süresine, cinsel uyarının derecesine, cinsel aktivitenin etkisine ve hayat kalitesi üzerindeki etkisine ve uyuşturucu veya ilaç kötüye kullanımına özellikle dikkat edilmelidir. Erektile disfonksiyon (ED) yaşayan birçok hasta, ereksiyon olma ve ereksiyonu sürdürme gücünü ile ilişkili anksiyetenin neden olduğu sekonder PE geliştirir, bu nedenle PE'yi ED'den ayırmak önemlidir (23).

İntravajinal Ejakülatuar Latens Zamanı (IELT)

Ölçümü tanı ve tedavinin objektif göstergesi olsa da PE tanımlayan ve tanımlamayan erkeklerin zaman ölçümünde örtüşmeler olması nedeniyle PE'yi tanımlamak için tek başına yeterli bir ölçüt değildir. Ayrıca cinsel ilişki dışındaki cinsel aktivitelerde (örneğin, masturbasyon, oral seks, anal ilişki) yapılacak ölçümlerin tanıda kullanılması uygun değildir. Günlük klinik uygulamada kişinin kendi tahmini IELT süresi yeterlidir ancak klinik çalışmalarda kronometre ile ölçüm zorunludur ve ölçümlerde IELT ortalaması için aritmetik ortalama yerine geometrik ortalama kullanılması gerekmektedir (24, 25).

Prematür Ejakülasyon Sorgulama Formları

PE olan ve olmayan hastaların ayırımını yapabilmek için iki sorgulama formu bulunmaktadır

- Prematür Ejakülasyon Tanı Aracı (Premature Ejaculation Diagnostic Tool-PEDT): ABD, Almanya ve İspanya çalışma grupları tarafından oluşturulan 5 maddelik sorgulama formu kontrol, sıklık, minimum uyarım, sıkıntı ve kişiler arası zorluğu değerlendirmektedir. Toplam puan 11 üzerinde PE tanısını, 9 veya 10 puan olası PE tanısını, 8 puanın altı ise PE olasılığının düşük olduğunu gösterir.
- Arap Erken Boşalma İndeksi (Arabic Index of Premature Ejaculation-AI-PE): Suudi Arabistan'da geliştirilen ve cinsel isteği, ilişki için yeterli sertlikte ereksiyonları, ejakülasyona kadar geçen süreyi, kontrolü, hasta ve partnerin

memnuniyetini, kaygıyı veya depresyonu değerlendiren yedi maddelik bir sorgulama formudur (26). 30 puan PE tanısı için sınır değer olarak değerlendirilmiştir (7-35 puan aralığı). PE derecesi şiddetli (puan: 7-13), orta (puan: 14-19), hafif-orta (puan: 20-25) ve hafif (puan: 26-30) olarak belirtilmiştir.

Fizik muayene, PE'li erkeklerin ilk değerlendirmesinde önerilmektedir. PE veya endokrinopati, Peyronie Hastalığı, üretrit veya prostatit gibi diğer cinsel işlev bozuklukları ile ilişkili altta yatan tıbbi durumları belirlemek için ürolojik, endokrinolojik ve nörolojik sistemlerin incelemesi önerilmektedir. Laboratuvar testleri veya fizyolojik testler, öykü veya fizik muayeneden elde edilen spesifik bulgulara göre yönlendirilmelidir ve rutin olarak önerilmemektedir (27).

HASTALIK YÖNETİMİ

Herhangi bir tedaviye başlamadan önce PE alt tipinin tanımlanması ve hastanın tedaviden beklentisi ortaya konulmalıdır. LPE alt tipinde farmakoterapi birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir. APE'da ise altta yatan nedene yönelik tedaviye (örneğin; ED, prostatit, anksiyete, hipertiroidizm) öncelik verilmelidir (28). Değişken ve subjektif PE tedavisinde davranışsal tekniklerin faydalı olabileceği düşünülmektedir (29). Psikoterapi farmakolojik tedavi tercih etmeyen hastalar için düşünülebilir ancak etkinliği ve uzun dönem sonuçları ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (30, 31).

PSİKOLOJİK ETKİLER

PE, sosyal kaygı dahil olmak üzere artan kaygı düzeyleriyle de ilişkilendirilmiştir, ancak kaygının PE'nin öncüsü mü yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir (32). Psikoseksüel müdahaleler, ister davranışsal, ister bilişsel, ister çift odaklı olsun, boşalmayı kontrol etme/geciktirme, cinsel performansta güven kazanma, kaygıyı azaltma ve çiftler arası iletişimi ve problem çözme teşvik etme tekniklerini öğretmeyi amaçlar ve prospektif, randomize bir çalışmada, yaşam boyu PE'si olan hastalarda dapoksetin ve davranışsal tedavi kombinasyonunun, tek başına dapoksetin tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (33).

Davranışsal tedavi olarak 'sıkma-squeeze' ve 'dur-başla (start-stop) tekniği uygulanmaktadır. Sıkma tekniği, ejakülasyon hissi geçene kadar glans penis ile penil shaft birleşiminin birkaç saniye süreyle partner tarafından elle baskı uygulanmasını içerir.

Dur-başla tekniği, partnerin kişinin penisini uyarması, ejakülasyon hissi gelince durması, ejakülasyon hissi geçince tekrar uyarmaya başlamasını içerir.

Diğer davranışsal tedavi yöntemleri arasında pelvik taban kaslarını güçlendirmek, cinsel ilişkinin 1-2 saat öncesinde masturbasyon ile desensitizasyon sağlanması sayılabilir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Dapoksetin ve lokal anestezi kombinasyonu (150 mg/ml lidokain ve 50 mg/ml prilokain) içeren spreyler birçok ülkede ilişki öncesinde kullanılan farmakolojik ajanlardır. PE tedavisi için tartışılan diğer tüm ajanlar endikasyon dışı (off-label) kullanılmaktadır ve medikolegal sorunlar oluşabileceği unutulmamalıdır.

DAPOKSETİN

Maksimum plazma konsantrasyonuna 1.3 saatte ulaşması nedeniyle ihtiyaç halinde PE tedavisinde kullanılmak için uygun, kısa etkili bir SSRI grubu ilaçtır. Randomize kontrollü çalışmalarda cinsel ilişkiden 1-2 saat önce alınan 30 mg veya 60 mg dapoksetin, plasebodan etkin olarak değerlendirilmiş, LPE ve APE subgruplarının her ikisinde de IELT'yi 2.5-3 kat artırdığı gösterilmiştir (34, 35). En sık yan etkileri bulantı, baş dönmesi, ishal, uyku bozuklukları ve baş ağrısıdır ve bu yan etkiler doz bağımlıdır. Ayrıca dapoksetinin ilk dozu sonrasındaki ilk 3 saatte ortostatik hipotansiyon ve senkop riski artmaktadır, bu konuda hastaların uyarılması ilaç başlanmadan önce ortostatik vital bulguların (kan basıncı ve nabız) ölçülmesi uygun görülmektedir. Bu sebeplerden ötürü tedaviye 30 mg olarak başlanması ve dozun yeterli gelmediği, yan etki izlenmeyen hastalarda doz artımı yapılması uygun olacaktır. Diğer SSRI grubu ilaçlarda izlenebilen intihar düşüncesi ve girişiminde artma, dapoksetin tedavisinde bildirilmemiştir ve ilaç kesilmesi sonrasında ciddi çekilme semptomları izlenmemektedir (36, 37).

Endikasyon Dışı Antidepresan Kullanımı: SSRI'ler ve Klomipramin

Ejakülasyon beyin ve periferik sinirlerden gelen uyarıcı ve inhibe edici etkilerin altında spinal ejakülasyon merkezi tarafından kontrol edilmektedir ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) ejakülasyon kontrolünde rol oynamaktadır. Ejakülasyon geciktirici etkisi 5-HT_{1B} ve 5-HT_{2C} reseptör aktivasyonu ile olmakta, 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu ise ejakülasyonu indüklemektedir (38).

Serotoninerjik özelliği en fazla olan trisiklik antidepresan klomipramin, yakın zamanlı bir randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiş, cinsel ilişkiden 2-6 saat önce 15 mg kullanımının, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında tedavi grubunda IELT' de önemli iyileşmeler ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve en sık bildirilen yan etkisi mide bulantısı ve baş dönmesi olmuştur (39, 40).

SSRI grubu ilaçlardan paroksetin 20-40 mg, sertralın 25-200 mg, fluoksetin 20-60 mg ile klomipramin 25-50 mg tedavileri ile yapılan çalışmaların meta-analizlerinde paroksetinin etkinliği daha güçlü olarak değerlendirilmiştir. Sitalopram etkinliği diğer SSRI grubu ilaçlardan düşük olarak değerlendirilmiş ve fluvoksaminin hemen hiç etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (41, 42).

Ejakülasyon süresinde gecikme tedavi başlanmasını takiben 1-2 hafta içerisinde belirgin hale gelmektedir. Libido azalması, ED, anejakülasyon, anorgazmi gibi yan etkiler izlenebilmektedir. SSRI ve trisiklik antidepresan kullanımının intihar düşüncesinde ve girişiminde artış etkileri nedeniyle eşlik eden depresif bozukluğu olan hastalarda, 18 yaş altı erkeklerde kullanımı dikkatle olmalı, ani doz azaltımı veya ilacın ani bırakılması halinde SSRI geri çekilme sendromuna sebep olabileceği yönünde hastalar uyarılmalıdır (24). Ayrıca çocuk isteği olan hastalar SSRI grubu ilaçların sperm motilitesini etkileyebileceği konusunda uyarılmalı ve eğer kullanıyorsa ilaç doz azaltılarak kesilmelidir (43).

TOPİKAL ANESTEZİK AJANLAR

Lidokain-Prilokain Krem

Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda lidokain-prilokain kremlerin IELT süresini artırdığı gösterilmiştir (44, 45). Koitus esnasında vajen dokusuna teması nedeniyle vajinal hissizlik, vulvovajinal yanma hissi ve genital hipostezi oluşturabileceği sebebiyle kondom ile kullanılması önerilmektedir. Çocuk isteği olan kişilerde sperm hücrelerinde sitotoksik etki yaratabileceği sebebiyle kullanılması önerilmemektedir (46).

Lidokain-Prilokain Sprey

LPE'li hastaların tedavisinde EMA (*European Medicines Agency*) tarafından lidokain (150 mg/ml) ve prilokain (50 mg/ml) formlarını içeren spreyle onay almıştır. Topikal kremler ile karşılaştırıldığında penis shaftından emilmediği için his kaybı önemli ölçüde izlenmez, glans penisten emilerek nöral blokajın daha fazla, etki başlama süresinin daha az (cinsel ilişkiden 5 dakika önce uygulanır) olması avantajlarıdır, ayrıca emilimi hızlı olduğu için kondom ile kullanım gerektirmemektedir (47, 48).

Tramadol

Santral etkili, oral kullanım sonrası hızlı emilime sahip bir analjezik olan tramadol opioid reseptör aktivasyonu yanı sıra serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu ile etki etmektedir ve yarı ömrü 5-7 saattir (49). Geniş, randomize,

çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada tramadol 62 mg ve 89 mg tabletin 12 haftalık tedavide etkinliği değerlendirilmiş ve IELT artışı plasebo grubunda 0.6 dakika iken, tramadol 62 mg grubunda 1.2 dakika ve tramadol 89 mg grubunda 1.5 dakika olarak bulunmuş, bu süreçte doz bağımlı bir yan etki izlenmemiştir (50). Konstipasyon, sedasyon, ağız kuruluğu gibi bilinen tramadol yan etkileri analjezik amaçla yüksek doz kullanımında (400 miligrama kadar) gelişmektedir. SSRI ilaçlarla birlikte kullanımı sonrasında ölümcül olabilecek serotonerjik sendrom riski bulunmaktadır. PE tedavisinde kullanımında etkinlik ve güvenlik ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri (PDE5I)

PE'li erkeklerde sildenafil ile plaseboyu karşılaştıran iyi tasarlanmış, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada IELT'de önemli bir iyileşme olmamasına rağmen, sildenafilin güveni, boşalma kontrolü algısını ve genel cinsel tatmini artırdığı, kaygıyı azalttığı ve boşalmadan sonra ikinci bir ereksiyon elde etmek için refrakter zamanı kısalttığı belirtilmiştir (51).

Birçok açık etiketli çalışma sildenafil ve SSRI monoterapisine göre sildenafil ve SSRI kombinasyonunun daha yüksek etkinliğe sahip olduğunu belirtmektedir. Tadalafil ve vardenafil ile ilgili veriler sildenafilden çok farklı olmadığını göstermektedir (52).

Diğer Tedaviler

Alfa blokör ilaçlar, oksitosin reseptör antagonistleri (epelsiban, cligosiban), modafinil, akupunktur, glans penise hyaluronik asit enjeksiyonunun PE tedavisi ile ilgili çalışmalar bulunmakta ancak uzun dönem güvenilirliği ve yan etkileri açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Waldinger, M.D. and D.H. Schweitzer, *Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II—Proposals for DSM-V and ICD-11*. The journal of sexual medicine, 2006. **3** (4): p. 693-705.
2. Waldinger, M.D. and D.H. Schweitzer, *Differences between ICD-11 MMS and DSM-5 definition of premature ejaculation: a continuation of historical inadequacies and a source of serious misinterpretation by some European Regulatory Agencies (PART 2)*. International Journal of Impotence Research, 2019. **31** (5): p. 310-318.
3. Saitz, T.R. and E.C. Serefoglu, *The epidemiology of premature ejaculation*. Translational andrology and urology, 2016. **5** (4): p. 409.
4. Gao, J., 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*. The Journal of Sexual Medicine, 2014. **11** (2): p. 521-528.
5. Wiggins, A., et al., *The penile sensitivity ratio: a novel application of biothesiometry to assess changes in penile sensitivity*. The Journal of Sexual Medicine, 2019. **16** (3): p. 447-451.

6. Khan, H., et al., *Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotypes and trinucleotide repeats of androgen receptor exert a combinatorial effect on hormonal milieu in patients with lifelong premature ejaculation*. *Andrology*, 2018. **6** (6): p. 916-926.
7. Waldinger, M.D., *Pathophysiology of lifelong premature ejaculation*. *Premature Ejaculation*, 2013: p. 71-80.
8. Carani, C., et al., *Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. **90** (12): p. 6472-6479.
9. Corona, G., et al., *Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions*. *European urology*, 2004. **46** (5): p. 615-622.
10. McMahon, C.G., et al., *The pathophysiology of acquired premature ejaculation*. *Translational Andrology and Urology*, 2016. **5** (4): p. 434.
11. Verze, P., et al., *Premature ejaculation among Italian men: prevalence and clinical correlates from an observational, non-interventional, cross-sectional, epidemiological study (IPER)*. *Sexual medicine*, 2018. **6** (3): p. 193-202.
12. Laumann, E.O., et al., *Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors*. *International journal of impotence research*, 2005. **17** (1): p. 39-57.
13. Janssen, P.K., et al., *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): p. 276-284.
14. Laumann, E.O., A. Paik, and R.C. Rosen, *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors*. *Jama*, 1999. **281** (6): p. 537-544.
15. Kim, M., et al., *Erectile dysfunction in patients with liver disease related to chronic hepatitis B*. *Clinical and molecular hepatology*, 2015. **21** (4): p. 352.
16. Corona, G., et al., *ORIGINAL RESEARCH–ENDOCRINOLOGY: Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction*. *The journal of sexual medicine*, 2009. **6** (5): p. 1457-1466.
17. Corona, G., et al., *Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu*. *International journal of andrology*, 2011. **34** (1): p. 41-48.
18. Kadihasanoglu, M., et al., *Relation between blood vitamin B12 levels with premature ejaculation: case–control study*. *Andrologia*, 2017. **49** (5): p. e12657.
19. GamalEl Din, S.F., et al., *Serum vitamin D level may be a novel potential risk factor for premature ejaculation: a comparative study*. *International Urology and Nephrology*, 2018. **50** (11): p. 1975-1980.
20. Bolat, D., et al., *The relationship between acquired premature ejaculation and metabolic syndrome: a prospective, comparative study*. *International journal of impotence research*, 2017. **29** (3): p. 105-109.
21. Dunn, K.M., P.R. Croft, and G.I. Hackett, *Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey*. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 1999. **53** (3): p. 144-148.
22. Xia, Y., et al., *Relationship between premature ejaculation and depression: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. *Medicine*, 2016. **95** (35).
23. Corona, G., et al., *Interplay between premature ejaculation and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis*. *The Journal of Sexual Medicine*, 2015. **12** (12): p. 2291-2300.
24. Althof, S.E., et al., *International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation*. *The journal of sexual medicine*, 2010. **7** (9): p. 2947-2969.
25. Waldinger, M.D., et al., *Geometric mean IELT and premature ejaculation: appropriate statistics to avoid overestimation of treatment efficacy*. *The Journal of Sexual Medicine*, 2008. **5** (2): p. 492-499.
26. Arafa, M. and R. Shamloul, *Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE)*. *The journal of sexual medicine*, 2007. **4** (6): p. 1750-1756.

27. Shabsigh, R., *Diagnosing premature ejaculation: a review*. The journal of sexual medicine, 2006. **3**: p. 318-323.
28. Althof, S.E., et al., *An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE)*. The journal of sexual medicine, 2014. **11** (6): p. 1392-1422.
29. Althof, S.E., *Psychosexual therapy for premature ejaculation*. Translational Andrology and Urology, 2016. **5** (4): p. 475.
30. Pavone, C., et al., *Premature ejaculation: Pharmacotherapy vs group psychotherapy alone or in combination*. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, 2017. **89** (2): p. 114-119.
31. Melnik, T., et al., *Psychosocial interventions for premature ejaculation*. Sao Paulo Medical Journal, 2012. **130**: p. 132-132.
32. Kempeneers, P., et al., *Sexual cognitions, trait anxiety, sexual anxiety, and distress in men with different subtypes of premature ejaculation and in their partners*. Journal of Sex & Marital Therapy, 2018. **44** (4): p. 319-332.
33. Cormio, L., et al., *The combination of dapoxetine and behavioral treatment provides better results than dapoxetine alone in the management of patients with lifelong premature ejaculation*. The journal of sexual medicine, 2015. **12** (7): p. 1609-1615.
34. McMahon, C.G., et al., *Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials*. The journal of sexual medicine, 2011. **8** (2): p. 524-539.
35. McMahon, C., et al., *The Asia-Pacific flexible dose study of dapoxetine and patient satisfaction in premature ejaculation therapy: the PASSION study*. Sexual Medicine, 2016. **4** (1): p. e18-e27.
36. McMahon, C.G., *Efficacy of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation*. Clinical Medicine Insights: Reproductive Health, 2011. **5**: p. CMRH. S7337.
37. Buvat, J., et al., *Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries*. European urology, 2009. **55** (4): p. 957-968.
38. Giuliano, F., *5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention*. Trends in neurosciences, 2007. **30** (2): p. 79-84.
39. Choi, J.B., et al., *Efficacy and safety of on demand clomipramine for the treatment of premature ejaculation: a multicenter, randomized, double-blind, phase III clinical trial*. The Journal of Urology, 2019. **201** (1): p. 147-153.
40. Kim, S.W., et al., *Tolerability and adequate therapeutic dosage of oral clomipramine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallel-grouped clinical study*. International journal of impotence research, 2018. **30** (2): p. 65-70.
41. Waldinger, M.D., et al., *Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline*. Journal of clinical psychopharmacology, 1998. **18** (4): p. 274-281.
42. Waldinger, M.D., A.H. Zwinderman, and B. Olivier, *SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram*. Journal of clinical psychopharmacology, 2001. **21** (6): p. 556-560.
43. Tanrikut, C. and P.N. Schlegel, *Antidepressant-associated changes in semen parameters*. Urology, 2007. **69** (1): p. 185. e5-185. e7.
44. Atikeler, M., I. Gecit, and F. Senol, *Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation*. Andrologia, 2002. **34** (6): p. 356-359.
45. Busato, W. and C. Galindo, *Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. BJU international, 2004. **93** (7): p. 1018-1021.
46. Sutton, M., et al., *Promescent has a cytotoxic impact on fresh human sperm in vitro*. Urology, 2018. **114**: p. 95-98.
47. Henry, R., A. Morales, and M.G. Wyllie, *TEMPE: topical eutectic-like mixture for premature ejaculation*. Expert opinion on drug delivery, 2008. **5** (2): p. 251-261.

Güncel Üroloji Çalışmaları III

48. Dinsmore, W.W., et al., *Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation*. BJU international, 2007. **99** (2): p. 369-375.
49. Frink, M.C., et al., *Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain*. Arzneimittel-Forschung, 1996. **46** (11): p. 1029-1036.
50. Bar-Or, D., et al., *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** (4): p. 736-743.
51. McMahon, C.G., et al., *Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation*. The journal of sexual medicine, 2005. **2** (3): p. 368-375.
52. McMAHON, C.G., et al., *Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: A systematic review*. BJU international, 2006. **98** (2): p. 259-272.