

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Mehmet KILINÇ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

PREMATÜRE EJAKÜLASYON (ERKEN BOŞALMA) TEDAVİSİNDE
TRAMADOL KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet KAYNAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Talât YURDAKUL

KONYA – 2010

0. İÇİNDEKİLER.....	2
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
1.0.ANATOMİ:.....	6
1.1 EJAKÜLASYON FİZYOLOJİSİ VE PREMATÜRE EJAKÜLASYON PATOLOJİSİ.....	11
1.1.1.Ejakülasyon Ve Orgazmın Sinirsel Yolla Kontrolü.....	13
1.1.2.Sensoriyel Reseptörler Ve Sahalar	13
1.1.3..Afferent Yolaklar	15
1.1.4. Ejakülasyonun Nörokimyasal Yolla Kontrolü.....	17
3. PREMATÜRE EJAKÜLASYON	20
3.1. Tanımlama kriterleri.....	20
3.2. Prematüre Ejakülasyonun Etyolojisi:.....	21
3.3.Prematüre Ejakülasyonun Tedavisi:.....	24
4. TRAMADOL	27
5. MATERYAL VE METOD.....	28
6. BULGULAR.....	30
7. TARTIŞMA.....	32
8. ÖZET.....	38
9. SUMMARY.....	38
10. KAYNAKLAR.....	39
11. TEŞEKKÜR.....	46

KISALTMALAR:

ED: Erektıl Disfonksiyon

PE: Prematüre ejakülasyon

SSS: Santral Sinir Sistemi

BCR: Bulbokavernöz Refleksler

nPG: Nucleus Paragigantoceilularis

MPOA: Medial Preoptik Alan

PVN: Paraventrikuler Nükleus

PG E1: Prostaglandin E1

PDE: Fosfodiesteraz

VIP: Vazoaktif İntestinal Peptit

GABA: Gamma Amino Butirik Asit

5-HT: 5- Hidroksitriptamin

MC: Melanokortinler

TXA2: Tromboksan A2

NO: Nitrik Oksit

EDHF: Endotel Hiperpolarize Edici Faktör

SSRI: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri

IELT: İnterajakülasyon Latency Time

c-GMP: Siklik Guanosin Monofosfat

TRH: Tiroid Serbestleştirici Hormon

NA: Noradrenalin

BKEB: Boşalmayı Kontrol Edebilme Becerisi

CTS: Cinsel Tatmin Skoru

DA: Dopamin Aganisti

1.GİRİŞ

Prematür ejakülasyon; erkeklerde %30-40 ' oranında her yaş gurubunu etkileyebilen en yaygın seksüel disfonksiyondur (61). Bazı erkekler daha az etkilenmelerine karşın, birçok erkekte belirgin bir stres kaynağı oluşturabilmekte ve hem erkeği hem partnerinin yaşam kalitesini düşürebilmektedir.

PE; yaşam boyu (primer) ve kazanılmış (sekonder) olarak sınıflandırılmaktadır (62).

PE; DSM-IV-R kriterine göre kişinin isteği olmaksızın vaginal birleşmeden önce/sırasında/hemen sonrası minimal stimülasyon ile oluşan sürekli veya tekrarlayan ejakülasyon olması ve bunun sıkıntı ile birlikte kişiler arası ilişkilerde problem ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (62).

IELT (İntraejakulasyon Latency Time) Vaginal giriş ve intravaginal ejakülasyon arasındaki geçen süre olarak tanımlanmaktadır (63,64). IELT Ortalama 2-7 dk arasındadır. IELT < 1 dk olması prematür ejakülasyon olarak değerlendirilmektedir.

Trisiklik antidepresanlar, klomipramin, SSRI(Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri) lar ve bazı topikal anestezi ajanlar prematür ejakülasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Ejakülasyonun geciktirilmesinde paroxetin hariç diğer SSRI ların günlük kullanımının meta-analitik sonuçlarının benzer olduğunu göstermiştir (65).

SSRI ile tedavi uzun süreli kullanım gerektirir. Bu kullanım şeklinde SSRI ların yan etkileri ortaya çıkmaktadır ve tedavi bırakıldıktan sonra etkiler ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle SSRI ların on-demand(isteğe bağlı) kullanım gündeme gelmiştir fakat akut SSRI kullanımında 5HT1A ve 5HT1B otoresptörlerinin aktivasyonuna bağlı olarak postsinaptik 5-HT reseptör stimülasyonunda ve 5-HT iletiminde hafif derecede veya hiç artma gözlenmemektedir bu nedenle on-demand kullanımda ejakülasyondaki gecikme yetersizdir.

SSRI ile 5-HT1A reseptör antagonist birlikte kullanıldığı zaman Ejakülasyonda ki gecikme akut kullanımla karşılaştırıldığında daha yüksek değerlerdedir. Özellikle akut SSRI kullanımı ile IELT <1 dk altındaki olgularda alınan sonuçlar tatminkar değildir. Uzun süreli kullanımda ise 5HT1A ve 5HT1B otoresptörlerinin desensitizasyonuna bağlı olarak postsinaptik 5-HT reseptör stimülasyonunda ve 5-HT iletiminde artış gözlenmektedir ve bunun sonucu olarak ejakülasyondaki gecikme daha fazladır (66).

PE' nin yüksek oranlarda görülmesi ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi nedeni ile yeni tedavi arayışları sürmektedir.

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir.

Monaminlerin geri alınım mekanizmasını bloke edici etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT'nin seviyelerinin yükselmesine yol açar (56).

Tramadol moleküler yapısı aynı formül olduğu halde kısımların uzaydaki yerleşimleri farklı olduğundan farklı etkilere sahip negatif (-) ve pozitif(+) enantiomer (optikçe aktif moleküllerin ayna görüntüsü) birlikte tramadolün kimyasal yapısını oluşturur (Şekil-5). Tramadolün monoaminerjik etkisi antidepresan ilaçlar ile benzerdir. Farelerde zorlu yüzme testi kullanılarak yapılan bir çalışmada negatif (-) enantiomer molekül yapısının doza bağlı olarak immobilitiyi anlamlı azalttığı (antidepresan tip etki), buna karşın pozitif (+) enantiomer molekül yapısının azaltmadığı saptanmıştır (57). Yapılan çalışmalarda tramadolün IELT süresini belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir (67,68).

Biz çalışmada tek kör plasebo kontrollü PE'si olan 30' ar kişilik iki grup 60 hastaya 2 ay süresince On-Demand 25 mg oral tramadol ile kontrol grubuna plasebo verilerek elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını sunuyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

1.0.ANATOMİ:

İnsanlarda ortalama penis uzunluğu; ortalama flakal haldeyken 8.8 cm, gerildiğinde 12.4 cm ve ereksiyon halinde 12.9 cm'dir (1). Penis; üretrayı çevreleyen ve glans penis ile sonlanan süngersi cisim (corpus spongiosum) ve kavernoöz cisimler (corpora cavernosa) adı verilen kan depolama kapasitesine sahip ereksiyonu sağlayan üç erektil yapıdan oluşur (2).

Penisin anatomik olarak üç erektil doku, sinirleri, vasküler yapıları, bağ dokusu ve fasyalarından oluşmaktadır.

Erektıl Doku

Kavernöz cisimler sinüslerin (trabekül) oluşturduğu vasküler bir yataktır. Derin penil kavernozaı arter ve devamı olan rezistan helisin arterlerden kan temin ederler (2). Trabeküller, emisser venülleri kavernozaı vene bağlayan subtunikaı venler ile drene olurlar. Histolojik olarak, korpora öncelikle trabeküler düz kaslar (%40-50), endotel, sinirler ve fibroblast gibi bağ dokulardan (~%45-50) oluşur.

Korpora pendülöz penis içinde bir çift halinde aralarında tam olmayan bir septumla ayrılmıştır ve proksimalde iki ayrı kol halinde iskiyopubik ramusta sonlanır.

Tunika albugine, içte sirküler ve dışta longitüdünaı olmak üzere kavernoöz cisimleri saran çok tabakaı bir dokudur (3). Septum, iki kavernoöz cismi ayıran geçirgen bir yapı olup tunika albuginenin sirküler iç tabakaı ile devam eder. Distal penis içindeki intrakavernozaı destekleyen yapılar saat 5 ve 7 pozisyonunda ve bu desteklerden farklı yönlere uzanan minör destek yapılar ise saat 2 ve 6 pozisyonunda uzanarak korpus kavernozaı çaprazladıktan sonra tunika ile birleşirler (3). Tunika kalınlığının tunika çevresindeki sirküler yapıya bağlı olarak 1.5 ile 3 mm arasında olduğu bildirilmiştir (3). Kavernoöz cisimler arasında uzanan ve süngersi cismin yerleştiği saat 6 hizasında tunika albugineyi saran longitüdünaı tabaka bulunmaz (3). Bu yapı, ereksiyon esnasında ejakülasyon için gerekli olan süngersi cismin serbest hareketine olanak sağlamaktadır (3). Longitüdünaı tabakanın ince olduğu saat 3 ve 9 hizası travmatik penil fraktürlerde en sık travmatize olan alanlardır (14). Tunika albugine, elastin lifler ile iç içe girmiş biçimdeki fibriller kollajenden (genel olarak tip I ve tip III kollajen) oluşmuştur. Kollajen, çelikten daha güçlü gerilim kuvvetine sahip olup sert yapıdadır. Kollajen, elastinin aksine uzunluğunun %150'sine kadar gerilebilir (3). Elastin içeriği tunika albuginenin kompliyansını ve gergin haldeki penis uzunluğunun belirlenmesini sağlar (4). Tunikanın yapısında bulunan sirküler ya da longitüdünaı tabakaların yapısal düzensizlikleri ve elastin içeriğinin azalması ya da bozulması, ereksiyon esnasındaki penil deformitelere ve ED'ye yol açabilir.

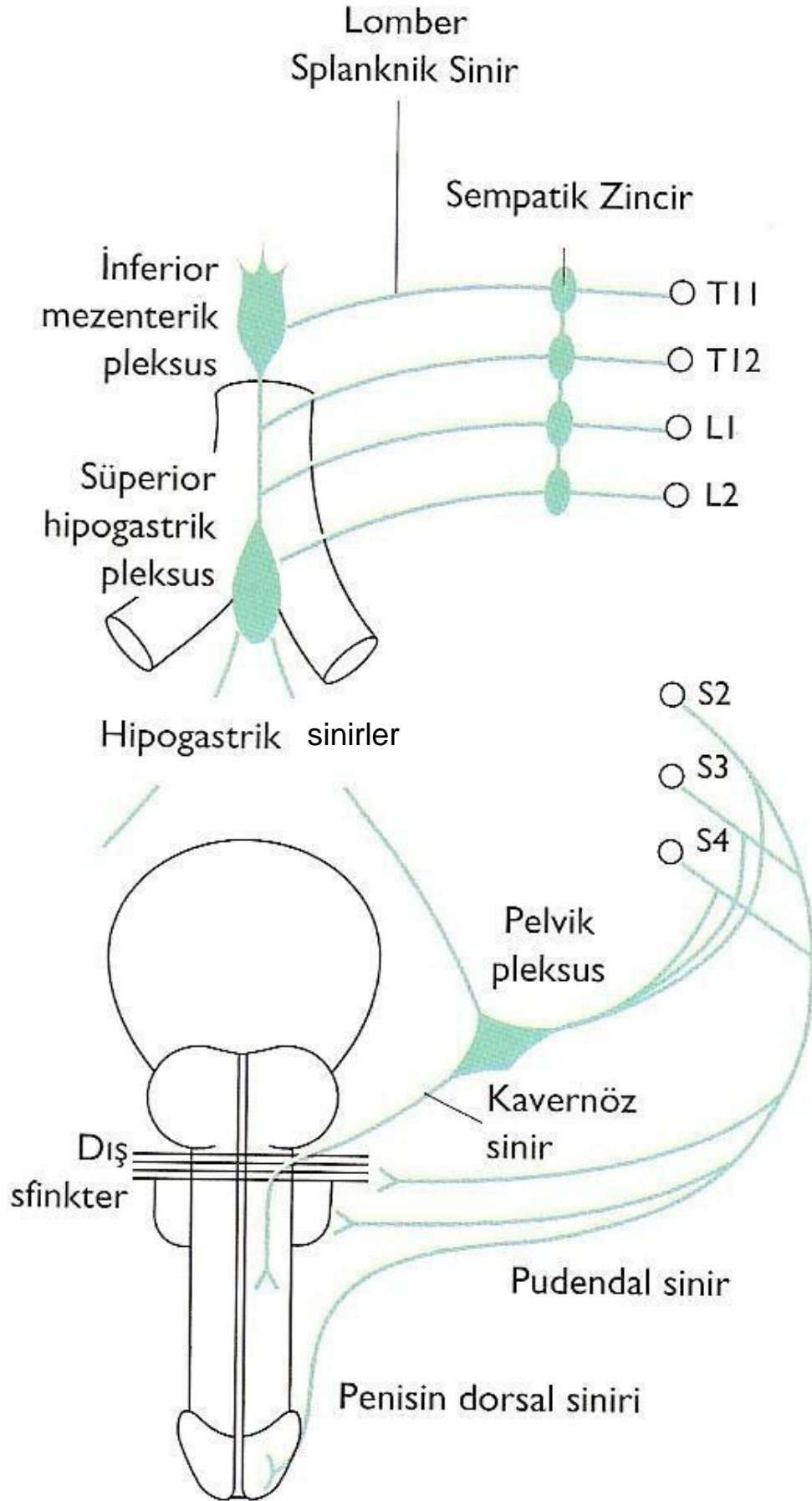
Corpus spongiosum içinde sponjiyöz (süngersi) erektil dokuların bulunduğu kavernoöz cisme benzer bir histolojik yapıda olmasına rağmen, bu erektil doku ereksiyona destek sağlamaz. Süngersi cisimdeki basınçlar kavernoöz cisimdekilerin 1/2 veya 1/3'ü kadar düşüktür. Buradaki basıncın düşük olması ejakülasyon sırasında üretral blokajı engeller

(2). Tunika albugineanın saat 6 hizasında tunikal liflerinin olmayışı ejakülasyon sırasında üretranın gerilimini engelleyerek ejakülasyonu kolaylaştırır (3).

Penisin İnnervasyonu

Torakolomber sempatik, sakral parasempatik ve sakral somatik periferik sinir gruplarının erektil fonksiyonda rolü vardır. Pelvik fasya içindeki pelvik pleksus (genellikle insanlarda bulunan alt hipogastrik pleksus olarak bilinir) alt genitoüriner yolun ve rektumun iki yanında bulunur ve penisten kavernoöz sinirler ile gelen otonom uyarıların birleşimi için önem taşır. Kavernoöz dokuları innerve eden efferent dal, sakral korddaki parasempatik merkezden köken alır ve pelvik siniri oluşturur.

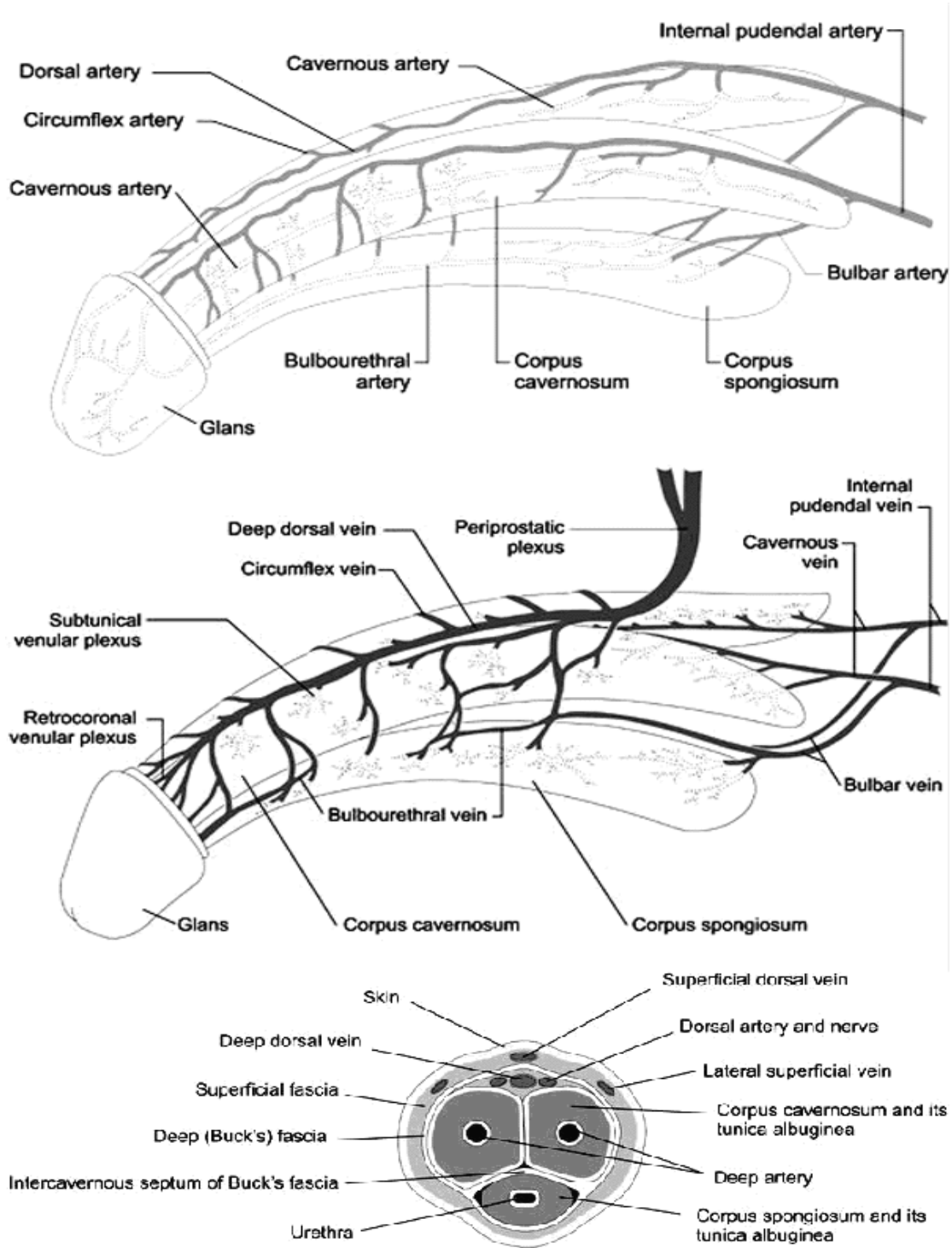
Penisin nöral innervasyonu otonomik(sempatik ve parasempatik) ve somatik (duysal ve motor) sinirlerle sağlanmaktadır. Parasempatik pregangliyonik sinirler 2. ve 4. sakral vertebradan çıkarak pelvik veya hipogastrik pleksusa gelir. Bu pleksus pregangliyonik ve postgangliyonik sinirlerin penise doğru iletilmesi işlevi görür. Kavernoöz sinirin çıkış noktası pelvik pleksustur. Prostat kapsülüne kadar pelvik fasya boyunca ilerler ve prostatın posterolateraline uzanır. Kavernoöz sinirin dalları membranöz uretranın distalinde süngersi cismin tunika albuginesini penetre eder. Diğer dallar, pudental arter ve kavernoöz venler boyunca kavernoöz cisimlerin krurisine girer. Geri kalan iki dal penisin distal kısımlarını uyarmak üzere dorsal sinire doğru yayılır. Sempatik pregangliyonik lifler 9. torasik ve 4. lomber vertebraların pregangliyonik nöronlarından köken alırlar. Bu nöronlar, spinal kord seviyesinde sempatik zincir nöronları ile devam ederek superior hipogastrik pleksusa gelir. Bu pleksus sağ ve sol hipogastrik sinirlere ayrılır. Bu uzantılardan biri daha sonra, pelvik pleksus ile birleşir. Penis, glans ve diğer perineal ve inguinal alanlardaki duysal reseptörlerden köken alan uyarılar dorsal penil sinirle taşınır. Bu sinir, diğer pelvis sinirlerini de bünyesinde toplayarak internal pudental siniri oluşturur ve 2. 3. ve 4. sakral vertebranın dorsal köküne çıkar. Sonuç olarak dorsal penil ve diğer duysal sinirler sakralspinal korda pudental sinirle iletilmiş olur. 2. 3. ve 4. sakral vertebradan çıkan penisin motor innervasyonu, bulbokavernöz ve iskiyokavernöz kaslara sakral sinir ve pudental sinirlerle iletilir. İskiyokavernöz kas kontraksiyonuyla rijid ereksiyon safhasında kavernoöz cismi baskılayarak sıkıştırır. Bulbokavernöz kas ise ritmik kontraksiyonla ejakülasyon esnasında semen atımını sağlar (2,5). (Şekil 1)



Şekil 1: Penisin innervasyonu

Penisin Damarları

Penisin arteriyel kan akımı öncelikle hipogastrik arter ile sağlanır (3-5). İnternal pudental arter hipogastrik arterden ayrılır ve Alcock kanalına doğru ana penil arteri oluşturarak ilerler. Nadir olarak obturator ya da diğer pelvik arterlerden doğan aksesuar internal pudental arterler görülebilir. İnternal pudental arter bulboüretal, dorsal ve kavernoza arterlere ayrılır. Bulboüretal arterler üretra ve glansı besler. Kavernoza arterler iki kruranın birleştiği noktadan kavernoza cisme girerler. Proximale ilerledikçe korporal yapıların yanına doğru uzanırlar. Kavernoza arterler distalde trabekülleri besleyen helisin arterlere dönüşür. Dorsal penil arter ikiye ayrılarak peniste saat 11 ve 1 pozisyonunda dorsal sinirler boyunca yayılır ve peniste yüzeysel yapıları ve kavernoza cismi besleyen sirkumfleks arterleri oluşturur (Şekil 2).



Şekil 2: Penisin damarları

Penis venöz drenajı yüzeysel, orta ve derin olmak üzere üç seviyede gerçekleşir (2,5). Buck fasyasının hemen üzerinde uzanan yüzeysel venöz sistem genel olarak penis derisinin venöz drenajını sağlar. Ayrıca derin dorsal venle de anastomotik bağlantıları gözlemlenmektedir. Yüzeysel sistem safen ve eksternal pudendal venler aracılığıyla femoral vene dökülür. Derin dorsal ve sirkumfleks venler ara geçiş sistemini oluşturur.

Kavernozal trabeküller, kavernöz cismin dış yüzeyinden ve tunika albuginenin hemen altında bağlantılar olarak subtunikal venüllere drene olurlar, Bu venüller, tunika albugineayı enine çaprazlayan ve tunika albugineanın dış yüzeyindeki sirkumfleks venlere drene olan emisser venleri oluşturur. Sirkumfleks venler, penis gövdesinde Buck fasyası altında penil dorsal arterin dışyan komşuluğunda ilerleyerek derin dorsal vende sonlanır.

Bazen derin dorsal ven penis gövdesinin en distalinde birden fazla trunkus oluşturarak kavernöz dokulardan direkt olarak emisser venleri drene edebilir. Glans penis kenarındaki derin dorsal ven de başlangıçta gılanstan köken alır. Infrapubik bölgede derin dorsal ven genellikle pelvik preprostatik venöz pleksusa veya internal pudental vene drene olan tek bir daldan oluşmaktadır (prepubik yağ dokusundan da dallar alabilmektedir).

Derin penil drenaj sistemi kavernöz dokunun daha derindeki tabakalarını drene eden kavernoza ve/veya krural venlerden oluşmaktadır. Kavernoza venler aslında derin infrapubik bölgede direkt olarak pelvik pleksusa veya derin dorsal vene drene olan infrapubik kavernöz dokudan köken alan emisser venlerin uzantısıdır.

Krural venler, genellikle internal pudental ven veya pelvik pleksusa drene olan kavernöz doku krurasının ön-arka lateral yüzlerinden köken alan emisser venlerdir.

Penisin Bağ Dokusu Ve Fasyası

Karın duvarı derisi penis gövdesi üzerine prepisyumu da oluşturacak şekilde uzanarak koroner sulkusa yapışır (6). Altta yatan Colles fasyası alt abdominal duvarda Scarpa fasyası ile devam eder. Penil fasyasının derin tabakası olan Buck fasyası, hem kavernöz hem de süngersi cismi sararak farklı kompartmanlara ayırır. Bu fasya tabakası yoğun bağ dokusuna sahip olup proksimalde perineal membrana distalde de kavernöz cisimle birleştiği koronal sulkusa tutunur.

Buck fasyası pubis simfizine tutunan penisin asıcı bağı oluşturur. Colles fasyası da asıcı bağı hemen üzerinde pubis simfizine tutunan fundiform bağı oluşturur. Bu bağların her ikisi de, ereksiyon anında, penisin konumunu sürdürmesinde önem taşır. Bulbokavernozal ve iskiyokavernozal kaslar Colles fasyası ile Buck fasyası arasındadır.

Penisin Lenfatik Drenajı

Penis derisinin ve prepisyumun lenfatik drenajı presimfiz pleksusa doğru ilerler ve burada sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılırken skrotum ve perine lenfatikleriyle birleşir (6). Daha sonra yüzeysel inguinal lenf düğümleriyle birleştikleri yere kadar eksternal pudental kan

damarlarıyla birlikte seyreder. Üretra ve glans penis lenfatikleri, derin inguinal ve presimfiz lenf düğümlerine bazı durumlarda da eksternal iliyak lenf düğümlerine drene olur (6).

1.1. EJAKÜLASYON FİZYOLOJİSİ ve PREMATÜRE EJAKÜLASYON PATOLOJİSİ:

Normal seksüel cevap siklusu linear olmayan, interaktif dört safha içermektedir. Bunlar; istek, uyarılma, orgazm ve rezolüsyon safhalarıdır. Bu saflardan herhangi birinde bozulma olması seksüel disfonksiyon olarak adlandırılmaktadır (7).

Orgazm ve ejakülasyon seksüel cevap siklusunun son safhalarıdır. Ejakülasyon; efferent ve afferent yolları, serebral ve spinal motor merkezleri, serebral sensoriyel alanları, sensoriyel reseptör ve alanları içeren refleks bir olaydır. Ejakülasyon refleksisi esas olarak santral serotonerjik ve dopaminerjik nöronların kompleks iletişimiyle, sekonder olarak da kolinerjik, adrenerjik, oksitosinerjik ve GABAerjik nöronlarla kontrol altına alınabilmektedir.

Normal antegrad ejakülasyonda üç temel mekanizma söz konusudur; emisyon, ejeksiyon ve orgazm (8). Ejakülasyon bozuklukları bu üç mekanizmanın herhangi birinde bozulma sonucu olmaktadır. Emisyon, genital ve / veya serebral erotik stimulus tarafından başlatılan sempatik spinal kord refleks olaydır.

Emisyon aksesuar seks bezlerinin bir dizi kontraksiyonunu içermekte olup, hissedilmesi posterior üretra distansiyonu sonucudur. Emisyonun önemli derecede istemli kontrolü mevcuttur. Ejakülasyon hissi arttıkça istemli kontrol azalmakta ve ejakülasyon kaçınılmaz bir noktaya gelmektedir. Ejeksiyon da üzerinde sınırlı volenter kontrol olan sempatik spinal kord refleks olaydır. Ejeksiyon; retrograd akımı önlemek üzere mesane boynunun kapanması, bulbokavernöz, bulbosponjiöz ve diğer pelvik taban kaslarının ritmik kontraksiyonu ve eksternal üriner sfinkterin relaksasyonu sonucu olmaktadır. Üretral sfinkterin aralıklı kontraksiyonu proksimal uretradan retrograd akımı engellemektedir (9). Orgazm, bulböz üretra ve aksesuar seks bezlerinin kontraksiyonu ve verumontanumdan kalkan sensoriyel stimulus ve posterior üretra basınç artımıyla oluşan pudental sinir sensoriyel stimulusunun beyine ilerlemesi sonucu olmaktadır.

Ejakülat biyokimyasal analizler sonucunda bazı fraksiyonlara ayrılmaktadır. Ejakülat; spermatozoa, bulboüretral bezler (Cowper bezleri), prostat ve veziküloseminalislerin sekresyonlarından ibarettir

Ejakülat prostat sekresyonuyla vaz deferensin ampulla içeriğinin birleşmesi, buna vezikülo seminalis sıvısının da eklenmesi ve bu karışımın uretradan atılmasıyla oluşmaktadır. Spermatozoalar epididimin kuyruk bölümünde ve vaz deferensin ampullasında depolanmaktadır. Ejakülat volümünün % 50-80'ini veziküla seminalis sıvısı, % 15-30'unu prostat sıvısı ve küçük bir kısmını ise enzim ve plazminojen aktivatörlerinden zengin olan bulboüretal bezlerin(Cowper bezleri) salgısı oluşturmaktadır (10). Spermatozoa ejakülat volümünün % 0,1' inden azını oluşturmaktadır. Ejakülatın ilk fraksiyonu maksimum sayıda, diğer fraksiyonları ise gittikçe azalan sayıda spermatozoa içermektedir. Prostattan gelen asit fosfataz, sitrik asit ve çinko da ejakülatın ilk fraksiyonlarında zengindir. Daha sonraki fraksiyonlar ise vezikülaseminalisten gelen fruktozdan zengin olup, fruktoz konsantrasyonu ejakülatın sonuna doğru gittikçe artmaktadır. Ejakülatın pH'sı, başlangıçta prostat kökenli asidik pH, daha sonra gelen veziküla seminalis kökenli alkale pH ile karıştıkça alkale tarafa doğru kaymaktadır.

Normal ejakülasyonun üç aşaması

Emisyon

Sempatik spinal kord refleksi (T10-L2)

İstemli kontrollü genital ve/veya serebral erotik stimulus

Epididim ve vas deferensin peristaltik kontraksiyonu

Veziküla seminalis ve prostatta kontraksiyon

Spermatozoa/seminal/prostatik sıvının posterior uretraya atılması

Posterior uretranın distansiyonu sonucu durdurulamaz ejakülasyon hissini oluşumu aşamalarını içerir.

Ejeksiyon

Parasempatik spinal kord refleksi (S2-S4)

Sınırlı istemli kontrol

Bulbokavernöz/pelvik taban kaslarının ritmik kontraksiyonu

Mesane boynunun kapanması

Eksternal üriner sfinkterin gevşemesinin aşamalarını içerir.

Orgazm

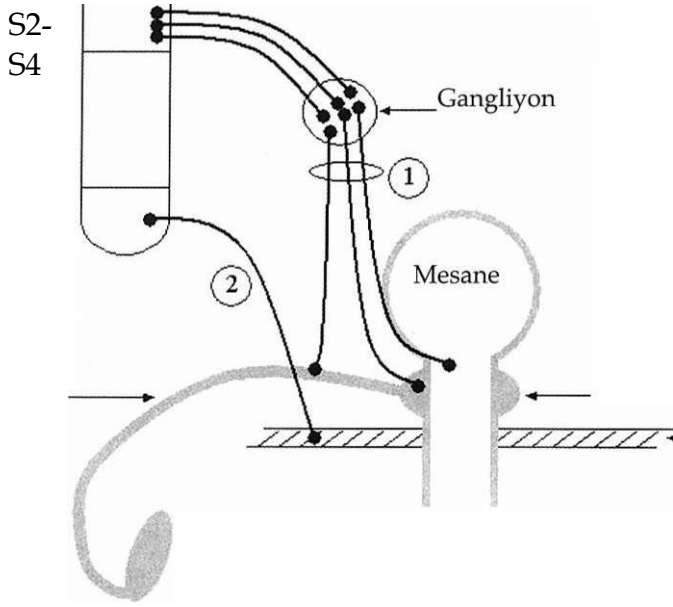
Posterior uretrada basınç oluşumu ve bu basıncın boşaltımı

Aksesuar seks bezleri ve bulböz uretra düz kaslarının kontraksiyonu

Pudental sinire ait sensoriyal sinir stimulusunun beyine ulaşması aşamalarını içerir.

1.1. Ejakülasyon Ve Orgazmın Sinirsel Yolla Kontrolü

Ejakülasyon refleksi; sensoriyel reseptörler ve sahalar, afferent yollar, serebral sensoriyel sahalar, serebral motor merkezler, spinal motor merkezler ve efferent yollardan ibarettir (11) (Şekil 3).



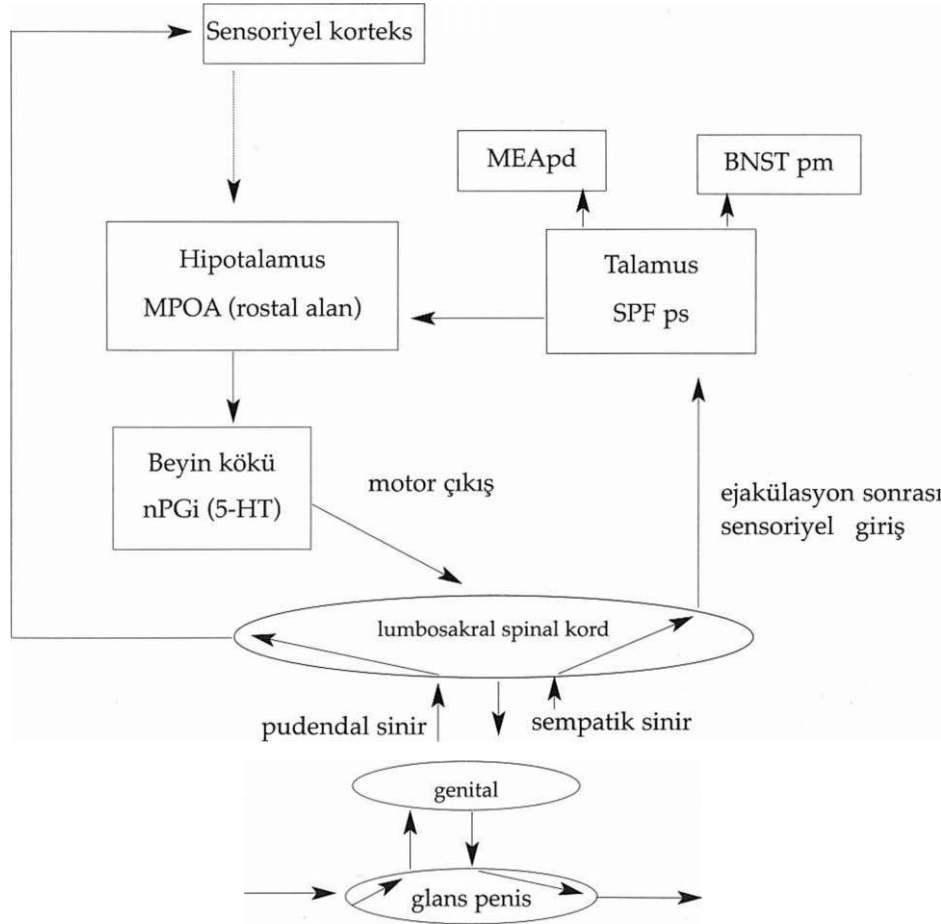
Şekil.3: Emisyon ve ejakülasyonla ilgili sinirlerin dağılımı; T10-L2 den çıkan sempatik lifler vaz deferens, prostat ve mesane boynunu innerve eder ve kontraksiyonu emisyon ve mesane boynunun kontraksiyonunu sağlar. Pudental sinir içindeki somatik sinir lifleri S2-S4'den çıkar ve pelvis taban kaslarını innerve eder ve kontraksiyonu güçlü ejakülasyon sağlar.

1.2. Sensoriyel Reseptörler Ve Sahalar

Glans penis mukozası Krause-Finger cisimcikleri adı verilen özel sensoriyel reseptörler içermektedir. Glans penise uygulanan tekrarlayıcı ve kümülatif uyarılar eksitasyon eşiğini geçtiği zaman, spinal korda doğru afferent sinirlerle iletilmektedir. Penis gövdesi, perine, testis, meme ucu, anal sfinkter gibi ekstragenital erojen organlardan ve glans penis mukozasındaki Krause-Finger cisimciklerinden gelen afferent sensoriyel uyarılar birikici özelliktedir.

1.3.Afferent Yolaklar

Glans penisten gelen sensoriyel uyarılar spinal korda doğru afferent yollar ile ilerlemektedir. Pudental sinire ait sensoriyel lifler nervus dorsalis penis içinde yer alır ve S4 seviyesine kadar uzanır. Hipogastrik pleksus içindeki otonomik fibriller; uyarıyı spinal korda bulunan sempatik ganglionlara ulaştırır.



Şekil 4: Ejakülasyon refleksi; sensoriyel reseptör ve alanları, afferent yolları, serebral sensoriyel alanları, serebral motor merkezleri, spinal motor merkezleri ve efferent yolları içermektedir.

2.1 .Ejakülasyon Ve Orgazmın Serebral Kontrolü

Seminal emisyon ve ejakülasyon medial pre-optik alan (MPOA) ve anterior hipotalamustaki paraventriküler nukleus tarafından kontrol edilmektedir (Şekil2)(11). Medial pre-optik alan (MPOA) anterior hipofizin rostrum bölgesinde olup, cinsel birleşmeye yönelik davranışları

artırıcı rol oynamaktadır. MPOA'nın elektriksel uyarımı rat ve maymunlarda seminal emisyon ve ejakülasyon sağlamaktadır (12).

Orta derecede dozlarda D1/D2 dopamin karışımı agonistinin (apomorfin) veya saf D1 agonistinin (tienopiriden) MPOA'ya mikroenjeksiyonu parasempatik tonusu arttırarak, erkek ratlarda ereksiyon sağlamak ve cinsel birleşmeyi uyarmaktadır (13). Yüksek dozlarda D1/D2 agonist karışımı veya selektif D2 agonisti seminal emisyon ve ejakülasyon oluşturmaktadır (14).

2.1.Spinal Motor Merkezler

Th12-L1-L2 seviyelerinde bulunan spinal merkez sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmekte olup, emisyonun sorumludur. S2-S4 seviyesinde bulunan ikinci bir merkez somatik sinir sistemi kontrolünde olup ejakülasyonun atılmasından sorumludur.

2.2.Efferent Yolaklar

Emisyon sempatik sistemin kontrolü altındadır. Sempatik nöronlara ait hücre gövdeleri, spinal kordun torakolomber segmentlerindeki gri materyalin yan kolonlarında bulunmaktadır. Efferent sempatik sinirler Th12-L2 hizasındaki spinal kordun ventral köklerinden başlar ve çift taraflı olarak sempatik zincire ulaşır . Hipogastrik sinir ve pelvik sinirin birleşmesiyle pelvik pleksus oluşur. Bu pleksusta sempatik ve parasempatik sistemler bir bütün halinde bulunmaktadır. Bu pleksustan çıkan lifler epididim, vaz deferens, veziküloseminalis, prostat, mesane boynu ve uretrayı innerve etmektedir.

Noradrenalin seminal traktustaki postganglionik nöronların akson terminalinden, sempatik uyarılara cevap olarak hipogastrik sinirden geçmek suretiyle salınmaktadır. Norepinefrin düz kastaki 1-adrenerjik reseptörlerini aktive ederek, hücre içi kalsiyum artışına, aktin-myozin etkileşimine, vaz deferens düz kas kontraksiyonuna, kauda epididimis/proksimal vazdaki lümen içi basınç artımına ve spermatozoanın ampulladan atılmasına sebep olmaktadır. Hem sinir uyarıları, hem de ampullanın gerginliği, ampulla kontraksiyonunu uyularak içeriğinin posterior uretraya boşalmasını sağlamaktadır.

Ejeksiyon parasempatik sinirlerin kontrolündedir. Efferent somatik fibriller S2-S4 spinal segmentlerin ön boynuzundan (Onuf nukleusu) çıkarak ve pudental sinirin motor dalında ilerleyerek bulbosponjiöz ve bulbokavernöz kaslar dahil pelvis tabanı çizgili kaslarını innerve ederler. Ejakülasyon esnasında olan kan basıncı yükselmesi, taşikardi, takipne ve terleme muhtemelen adrenal medulladan katekolamin sekresyonuna bağlı olarak olmaktadır. Adrenal medulla sempatik innervasyonu nunu torasik sempatik zincir ve majör/minör splanik sinirlerden almaktadır.

3.1. Ejakülasyonun ve Prematüre Ejakülasyonun Nörokimyasal Yolla Kontrolü

Dopamin ve serotonin beyinde bulunan önemli nörotransmitterlerdendir. Beyin ile cinsellik arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmış ve temel nörokimyasal faktörün dopamin ve serotonin olduğu ortaya konulmuştur.

1. DOPAMİNERJİK KONTROL

Beş tip dopaminerjik reseptör tanımlanmıştır. Farmakolojik anlamda 2 altgrup mevcuttur; D1 ve D2 grubu. D2 grubu esas tedavi edici rolü oynamasına karşın, D1 grubunun D2 reseptörler üzerine önemli modülatör etkisi vardır. Dopaminin seksüel cevabı düzenlemede muhtemel rolü; dişi sıçan mevcudiyetinde erkek ratlarda MPOA'dan dopamin salınımının olması ve cinsel ilişki esnasında artarak ejakülasyonu tetiklemesidir (15). Buna ek olarak genital uyarı olmasa bile MPOA'nın elektriksel uyarımı; sıçanlarda ürogenital refleksi uyararak, hipogastrik, pelvik ve motor pudental sinirleri etkilemekte ve orgazmda olduğu gibi perine kaslarının ritmik kontraksiyonuna neden olmaktadır.

2. SEROTONERJİK KONTROL

Dopamin D2 reseptörlerle seminal emisyon ve ejakülasyonu sağlarken, serotonin inhibitör etki etmektedir. 5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT2a, 5-HT2b gibi en az 16 adet 5HT varlığı bilinmektedir (16). Bu reseptörlerin birçoğunun görev ve lokalizasyonları bilinmesine karşın bir çoğu da bilinmemektedir. Serotonerjik nöronlar kendi aktivitelerini yönetmek üzere farklı mekanizmalar kullanmaktadır. Sinaptik yarık 5-HT ve 5-HT nörotransmisyonu; somatodendritik 5-HT1A otoresptörleri, presinaptik 5-HT1B 1D otoresptörleri ve 5-HT

taşıyıcıları gerilim sistemi ile düzenlenmektedir. Bu mekanizmaların her biri sinaptik yarıқта 5-HT'i azaltan negatif feed-back sistemleri olup postsinaptik reseptörlerin aşırı uyarılmasını engellemektedir. Somatodendretik 5-HT_{1A} otoreseptörleri rafe nukleusundaki serotonerjik neronların dendrit ve hücre gövdelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bunlar endojen 5-HT ile aktive olarak 5-HT nörotransmisyonunda azalmaya sebep olmaktadır. Bu endojen 5-HT muhtemelen sinaptik salınımına karşıt olarak olan somato dendirik salınımdan köken almaktadır. Selektif 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan 8-OH-DPAT verildiğinde ratlarda santral 5-HT düzeyleri düşmekte ve erkek ratlarda bir veya iki vajinal girişte ejakülasyon olmaktadır. 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu 5-HT_{2C} reseptörlerinin aktivasyonu ile zayıflatılabilir veya bloke edilebilir. Presinaptik 5-HT_{1B} 1D otoreseptörleri de sinaptik aralığa 5-HT salınımını önleyebilmektedir. Bu reseptör bir inhibitör (GI Protein) mekanizmayla ilişkili olup 5-HT salınımını bloke etmekte ve henüz kesin mekanizması ortaya konulmamış olan aksone ait veziküllerden 5-HT salınımını bloke etmektedir. Presinaptik akson veziküllerinden sinaptik aralığa 5-HT salındıkça 5-HT taşıyıcıları bunları tekrar geri almakta ve 5-HT'yi sinaptik aralıktan uzaklaştırmaktadır. Böylece post sinaptik reseptörlerin aşırı stimülasyonu önlenmektedir.

5-HT taşıyıcılarının selektif serotonin re-uptake inhibitörü ilaçlarla blokajı sonucu sinaptik aralıkta 5-HT artmakta, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aktivasyonu engellenmektedir. Böylece daha fazla 5-HT salınımı engellenmektedir. Serebral serotonerjik (5-HT) sistem, sıçan modelinde erkek seksüel aktivitesi ve ejakülasyon üzerine inhibitör rol oynamaktadır. Ejakülasyon esnasında erkek sıçanlarda anterior lateral hipotalamusdan (LHA) serotonin salınımı olmaktadır (17). Selektif serotonin gerilim, inhibitörlerinin LHA'ya mikro enjeksiyonu; hem cinsel ilişkiye başlamayı geciktirmiş hem de ejakülasyonu geciktirmiştir (17). Bu durum SSRI grubu antidepresan ilaçların libido azalması ve ejakülasyon/orgazm gecikmesi gibi yan etkileriyle paralellik göstermektedir. Ejakülasyon sonrası libido azalması, mezolimbik dopamin traktusunun ara terminali olan nukleus accumbens'den dopamin salınmasında azalma olması sonucudur (16). Nukleus accumbensteki dopamin ilaç alışkanlığı, cinsel birleşme, yeme ve içme gibi çeşitli motivasyonlarla ilgilidir. Bundan dolayı SSRI ilaçların hem libido hem de ejakülasyonu inhibe ettiği bir saha LHA'dır. Nukleus accumbens, SSRI etkisiyle olan libido azalmasını sağlarken; ejakülasyonu muhtemelen direkt etkilememektedir. Bu etkiyi sağlayan oluşum bilinmemektedir. Erkek ratlarda selektif agonistlerle 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonunun; ejakülasyon zamanını kısalttığını göstermiştir (18). 5-HT_{1B} reseptörlerinin aktivasyonunun, erkek ratlarda ejakülasyonu inhibe

ettiğini bildirmiştir (19). 5-HT1A reseptörlerinin aktivasyonunun 5-HT2C reseptör aktivasyonu ile bloke edildiği gösterilmiştir (20).

3. GABAERJİK KONTROL

Ratlarda gamma-amino-butirikasitin (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 (21). 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.

4. KOLİNERJİK KONTROL

Kolinerjik reseptörler muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki gruba ayrılır. Nikotinik reseptör agonistlerinden nikotin, karbakol veya fizostigminin gibi anti kolinesteras inhibitörünün verilmesi; kolinerjik nörotransmisyonunu arttırmakta, ratlarda cinsel ilgiyi azaltmaktadır. Düşük doz nikotinin beyinde serotonin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Daha önce de tanımlandığı gibi artmış serotonerjik nörotransmisyon sıklıkla cinsel davranış üzerine inhibitör etki etmektedir. Atropin veya skopolamin gibi kolinerjik antagonistleri, cinsel davranış üzerine inhibitör etki etmektedir. Beyin ventriküllerine skopolamin mikroenjeksiyonu cinsel ilişkiye başlamayı geciktirmekte ve ratlarda cinsel ilişki ve ejakülasyonu azaltmaktadır (21).

5. ADRENERJİK KONTROL

Noradrenalin hem ereksiyon hem de ejakülasyonu etkilemesine rağmen etki yönünün tayininde santral veya periferik nörotransmisyondan hangisinin etkili olduğu bilinmemektedir. Cinsel fonksiyonları dengede tutmak için kolinerjik- adrenerjik dengenin

sağlanması gerekmektedir. Priapizmde olduğu gibi kolinerjik aktivite azaltılmış veya ortadan kalktığında, alfa-1 antagonisti prazosin ile alfa adrenerjik blokajı olumsuz etkilenmektedir (22). Prazosinin hem sıçanlarda hem de insanlarda, ejakülasyon zamanını ve ejakülasyon sonrası süreyi uzattığı gösterilmiştir.

6. NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO) beyinde en önemli hücre içi habercisi olarak bilinmektedir (28,29). Penis ereksiyonu ve erkek cinsel davranışlarıyla ilgili olarak NO'nun beyinde spesifik bir alanda etkili olduğu bildirilmiştir (23). NO prekürsoru olan L-argininin, MPOA'ya mikro enjeksiyonu ekstra selüler 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 aagonisti(DA) bağımlı davranışları modifiye ettiği göstermişlerdir (24). Bunlar aynı zamanda normal sıçanlarda sildenafilin hem ejakülasyon süresini ve hem de iki ilişki arasındaki süreyi azalttığını bildirmişlerdir (30). Erkek sıçanlar üzerindeki çalışmalarla serotonin(5-hidroksitriptamine: 5-HT) ve 5-HT reseptörlerinin ejakülasyonla ilgili olduğunu gösterilmiştir. Bilindiği kadarıyla 5-HT_{2C} ve 5-HT_{1A} reseptörleri ejakülasyonun hızını ayarlamaktadır. Örneğin seçici olmayan 5-HT_{2C} agonisti olan d-liserjik asit dietila mit ve kipazin ile yapılan çalışmalarda 5-HT_{2C} reseptörlerinin uyarılması ejakülasyonu geciktirmektedir (25). 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerini eşit olarak uyaran 2,5-dimetoksi-4-iodofenil-2-aminopropon ejakülasyon süresini geciktirmektedir (26). Selektif 5-HT_{2A} reseptör agonisti 2,5-dimetoksil-4-metilamphetami- nin böyle bir etkisi bulunmamaktadır. Diğer taraftan post sinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin selektif 5-HT_{1A} reseptör agonisti 8-hidroksil-2-(di-n-propilaminotet- ralin) ile aktivasyonu erkek sıçanlarda kısa ejakülasyon süresine sebep olmaktadır (25). Selektif serotonin gerialım inhibitörlerinin (SSRI'ler) verilmesi presinaptik membranda 5-HT taşıyıcılarının aktif blokajına bağlı olarak, sinapsta yüksek 5- HT düzeylerine yol açmaktadır (27). Başlangıçta 5- HT düzeyleri çok az miktarda artmakta, fakat 5- HT_{1A} ve 5-HT_{1B/1D} otoreseptörlerinin desansitizasyonuna bağlı sinaptik 5-HT düzeyleri önemli oranda artmaktadır. Yüksek 5-HT düzeyleri daha sonra postsinaptik 5-HT_{2C} ve 5-HT_{1A} reseptörlerini aktive etmektedir (27).

3. PREMATÜRE EJAKÜLASYON (PE)

3.1.Tanımlama kriterleri:

Prematür ejakülasyon ile ilgili DSM-IV-R ve ICD-10 nun tanımladığı tanımlar yanında farklı tanımlamalar olmasına rağmen günümüzde PE için evrensel olarak kabul edilen bir tanım ve tanı kriteri mevcut değildir. Özellikle DSM-IV-R prematüre ejakülasyonu; kişinin isteği olmaksızın vajinal penetrasyondan önce veya sırasında ya da hemen sonrasında; minimal stimülasyon ile oluşan sürekli veya tekrarlayan erken ejakülasyon şeklinde tanımlamıştır (31). ICD-10'da ejakülasyonu cinsel tatmin sağlamaya yetecek kadar geciktirememe hali olarak tanımlamıştır (32). PE nin tanımlaması ile ilgili olarak intravajinal ejakülasyona kadar geçen zaman (IELT) sıklıkla kullanılmaktadır. IELT birçok cinsel ilişki sırasında penisin vajene girişi ile ejakülasyon arasında geçen saniye /dakikanın ortalaması olarak belirtilmektedir. IELT Ortalama 2-7 dk arasındadır. IELT < 1 dk olması PE olarak tanımlanmaktadır (33).

3.2.- Prematüre Ejakülasyonun Etyolojisi:

Prematüre ejakülasyonun nedenleri

Psikojenik

*Anksiyete
Erken yaşta cinsel deneyim
Cinsel ilişki sıklığı
Ejakülasyonu kontrol teknikleri
Gelişimsel
Psikodinamik teoriler*

Biyolojik

*Peniste aşırı duyarlılık
Aşırı uyarılabilir ejakülatuar refleks
Uyarılabilirlik
Endokrinoloji
Genetik yatkınlık
5-HT reseptör disfonksiyonu*

PE nin etiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda fizyolojik ve psikolojik bir takım sebeplerin rol oynadığı gösterilmiştir. Biyolojik sebepler içinde Peniste aşırı duyarlılık, Aşırı uyarılabilen ejakülatuar refleksi, Endokrinoloji, Genetik yatkınlık, 5-HT reseptör disfonksiyonu gösterilmektedir. Bu etiyolojik sebeplerle ilgili yapılan çalışmalar PE nin tanımlamasındaki eksiklikler ve metodolojik hatalar sebebiyle çoğu kanıta dayalı olmayıp spekülatif çalışmalardır.

Anksiyete; PE nin nedenleri arasında çok sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca anksiyete objektif bir yöntemle değil sübjektif olarak hastanın ifadelerine göre değerlendirilmektedir bu yüzden nedensel yönünü destekleyen az sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek anksiyete düzeylerinin ve seksüel performans ve seksüel yetersizlik hakkındaki kaygıların, erkeği uyarılma seviyelerini denetlemekten ve ejakülasyondan önce gelen prodromal duyuları tanımaktan uzaklaştırdığını ve bunun PE gelişmesine neden olduğu öne sürülmüştür (34).

Erken Seksüel Deneyim; Pek çok erkekte erken seksüel deneyimlerinde anksiyete ve telaşın olduğu bilinmesine rağmen bu telaşı takiben erkeklerde erken boşalma olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (35). Fakat bu konuda yeterli bilimsel kanıt mevcut değildir

Seksüel İlişkinin Sıklığı; Seksüel ilişki sıklığı az olan erkeklerde PE nin yüksek olduğunu gösteren çalışmaların yanında PE ' nin varlığı erkeğin seksten kaçabileceğini bu nedenle seksüel sıklığın azaldığı yönünde görüşlerde bulunmaktadır (36).

Penil Hipersensitivite; Yapılan çalışmalarda PE'li erkeklerin normal ejakülatör düzeye sahip erkeklere göre ya ejakülatuar eşiğe daha çabuk ulaştıklarını veya daha düşük ejakülatuar eşiğe sahip olduklarını buna bağlı olarakta bu erkeklerde "aşırı duyarlı penis" olduğunu öne sürmüşlerdir (37). Primer PE'li erkeklerin kontrol grubuna göre daha yüksek amplitüdü kortikal somato-sensoriyel uyarılmış potansiyelle sahip olduğunu belirtmiştir (38). Fakat bu çalışmalar sekonder PE yi açıklamada yetersiz kalmaktadır

Anormal Seks Hormon Seviyeleri; PE ile Seks hormon seviyeleri arasındaki ilişkiye ait çok sayıda çalışmaya rağmen, aralarında nedensel bir ilişki tesbit edilememiştir.

5-Ht Reseptör Sensitivitesi; Erkek ratlarda yapılan çalışmalarında Hipotalamik medial preoptik alan (MPOA) ve ventral medulladaki medüller nucleus paragiganto-cellularis ejakülasyonun santral kontrolünde çok önemli rol oynar (39,40). MPOA'ya dopamin agonist enjeksiyonu ya da bu bölgenin elektrik stimülasyonu uyarılması ejakülasyona neden olmaktadır (41). nPGI'den lumbosakral motor nükleusa uzanan desendan serotoninerjik yol; ejakülasyonu vazomotor inhibe eder ve nPGI'nin disinhibisyonu ejakülasyonla sonuçlanır (42). nPGI'de serotoninerjik nöronların varlığı ve SSRI ilaçların ejakülasyonu inhibe etmesi, bu ilaçların muhtemel etki yerinin nPGI olduğuna işaret etmektedir (43). Çok sayıda Dopamin ve 5-HT reseptör tipi ortaya konulmuştur. Yüksek selektif 5-HT reseptörünün agonist ve antagonistleri kullanılarak, ejakülasyonun santral kontrolünde; asıl rolü 5-HT_{2C} ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin oynadıkları gösterilmiştir. Erkek sıçanlarda seçici olmayan 5HT_{2C} reseptör agonistleri ejakülasyonu geciktirmektedir. Buna zıt olarak selektif 5HT_{1A} reseptör agonisti ile postsinaptik 5HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu ejakülasyonu kolaylaştırır. Waldinger ve ark. insanda primer PE'nin ya 5HT_{2C} reseptörünün hiposensitivitesi ve/veya 5HT_{1A} reseptörünün hipersensitivitesi ile açıklanabileceğini iddia etmiştir (44). Bu yazarlar düşük 5-HT nörotransmisyonlu ve muhtemel 5-HT_{2C} reseptör hiposensitiviteli erkeklerin, genetik olarak düşük ejakulatuvar eşiğe sahip olabileceğini ve minimal stimülasyon ile erektil eşiğe ulaşmadan erken boşalabileceklerini öne sürmüştür. SSRI'lar 5-HT_{2C} reseptörünü aktive ederek ejakülasyon eşiğini yükseltecek ve böylece ejakülasyonu geciktirecektir. Ejakülasyondaki bu gecikme; SSRI'ların dozuna, verilme sıklığına ve genetik olarak belirlenmiş ejakülasyon eşiğine bağlı olarak birçok değişkenlik gösterebilir

Primer PE'li erkekte tedavi kesilince, 5-7 gün içerisinde eski duruma dönüş olur. PE ile ilişkili 5-HT reseptör alt tiplerinin belirlenmesi, ancak selektif 5-HT_{2C} veya 5-HT_{1A} reseptör ligandlarının kullanılması ile mümkün olur. Buna karşılık, bu ajanların insanda kullanımını henüz mümkün değildir.

3.3. Prematüre Ejakülasyonun Tedavisi:

A- PREMATÜRE EJAKÜLASYONUN PSİKOLOJİK TEDAVİSİ

Geçmiş zamanlarda PE nin sebebinin psikolojik olduğu kanısı yaygın olduğu için son dekata kadar ana tedavi davranışsal ve psikolojik yöntemler olmuştur. PE tedavisinde yeni ve uygun farmakolojik tedavilerin kullanılmaya başlanmasına geleneksel psikolojik/davranışsal metodlar yan etkilerinin olmaması, çiftleri cinsel ilişkide iletişime teşvik etmesi, orta derecede başarılı olunması nedeni ile halen cazip bir tedavi seçeneği olarak bulunmaktadır. Önemli miktarda zaman ve para gerektirir, hemen sonuç alınamaması partnerin uyumu gereklidir ve etkinliğinin belirsizliği bazı çekinceleride beraberinde getirmektedir. Seks terapistleri arasında iki psikolojik/davranışsal yöntem popülerlik kazanmıştır. Bunlardan ilki Semans tarafından geliştirilen dur-sık tekniğidir (45). ve bu teknik daha sonra Masters ve Johnson tarafından kendi cinsel tedavi kliniklerinde kullanılmıştır (46). İkinci metod ise Kaplan (47), tarafından savunulan dur-ara ver tekniğidir. Her iki teknikte de seksüel stimulus durdurularak ejakülasyon dürtüsü baskılanır. Ancak ilk yöntemde, ejakülasyon olmasına yakın zamanda stimülasyona ara verilmesi için glans penis sıkılır.

Dur-Sık Tekniğinde; Tedavinin başlangıç aşamasında erkek altta sırt üstü pozisyonda olmalıdır. Erkeğin cinsel eşine ejakülasyon dürtüsünün oluştuğunu belirtmesi sonrasında çiftler; bu aşamada seksüel hareketi durudur. Cinsel eş her iki elin işaret ve orta parmağı ile penisi korona hizasından tutar; iki elin baş parmağı ile glansa aralıklı olarak erkeğin boşalma dürtüsü azalana kadar bası uygular. Ancak bu bası ereksiyonun kaybına neden olacak seviyede olmamalıdır. Sıkma işlemi, farklı sürelerde uygulanmaktadır ve belirlenmiş özel bir süre yoktur. Bu yöntemde erkek ve bayan seksüel duyularına çok dikkat etmeli ve ejakülasyon kaçınılmaz olmadan önce aktivitesini durdurmalıdır. Orta derecede seksüel uyarı devam edecek şekilde dengeli dürtü azalması yapan yaklaşım en etkin yoldur (48). Masters ve Johnson'un ilk raporunda PE tedavisinde kısa sürede %2, uzun sürede %3 oranında başarısızlık belirtilirken, sonraki çalışmalarda çok daha düşük başarı oranları (%50-60) rapor edilmiştir (49).

Başla-Dur Tekniği ; Cinsel ilişki sırasında uzun ejakülasyon zamanı için gerekli olan davranışları daha iyi taklit ettiği düşünülerek Kaplan tarafından geliştirilmiştir (50). Haftalık ayaktan tedavi

primer, yaygın (tüm partnerlerle ve sıklıkla mastürbasyon sırasında da) PE'li erkeklerde % 80-90 oranında yüksek bir başarı oranına sahiptir.

Hem dur-sık hem de başla-dur tekniklerinin farklı terapistlerin varyasyonları dahil farklı tanımlamaları mevcuttur. Bazı terapistler yavaşlama, derin nefes alma veya dairesel tarzda hareket gibi PE'si olmayan birçok erkeğin bilinçsizce yaptığı teknikleri kullanmayı tavsiye etmektedir (41).

Hemen hemen hepsi cinsel ilişki pozisyonunun etkili faktör olduğu konusunda hem fikir olup; partnerin üstte veya yanda olduğu pozisyonlar, erkeğin üstte olduğu pozisyona göre daha fazla kontrol olanağı sağlamaktadır (51).

Davranışsal ve psikolojik stratejiler kullanıldığında tedavide etkinliği artıran üç faktör önemlidir: Birincisi erkeğin seksüel ve visseral duyularına olan dikkati yükseltilmelidir. İkincisi, çiftlere koite odaklanmamaları söylenmeli ve geniş perspektifli bir cinsel tutum geliştirilmelidir. Üçüncüsü, erkek ve daha az derecede de eşi ejakülatuvar kontrolü arttırmak için alternatif kognitif ve davranışsal stratejiler geliştirmelidir. Bu spesifik tekniklerin ötesinde, erkeğin tedavi için motivasyonu ve davranışsal yaklaşımlara olan açıklığı ve partnerin ilişki hakkındaki olumlu yaklaşımı pozitif tedavi sonucu sağlanmasında önemli belirleyicilerdir.

En etkili tedavi haftada 1-2 seans olarak başlamaktır. Uzun dönemde etkinliği azaldığı için yeterli yoğunluk veya sürede olmayan tedavilerde nüks ihtimali artar başarı sağlandıktan sonra 6 aylık görüşmelerle periyodik olarak devam edilir (51).

PE'nin grup veya bireysel tedavisine ait sonuçları net değildir ancak çiftlerin birlikte tedavi programına dahil edilmesi başarı oranını artırdığı bilinmekle birlikte bazı toplumlarda sosyokültürel farklılıklar buna izin vermeyebilir.

B-PREMATÜRE EJAKÜLASYONUN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

B.1. Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI)

70'li ve 80'li yıllarda prematüre ejakülasyonun tedavisine SSRI ların girmesi ile prematür ejakülasyona yaklaşım ve tedavisinde köklü bir değişimler olmuştur.

İlaç tedavisi çalışmalarının yorumlanmasında ejakülasyon zamanını gösteren değerlerin hem cinse (örn. erkek ve kadın partner tarafından değerlendirilme) hem de metoda

(sübjektif raporlar, anketler veya kronometre ile yapılan ölçümler) bağlı olduğu akılda tutulmalıdır (52).

Prematüre ejakülasyonun SSRI ile tedavisinde iki strateji mevcuttur. 1) Serotonerjik antidepresanlarla günlük tedavi 2) Antidepresanlar ile ihtiyaç olduğunda tedavi

a)Serotonerjik Antidepresanlar İle Günlük Tedavi

Günlük tedavi paroksetin (20-40 mg), klomipramin (10-50 mg), sertralin (50-100mg) ve fluoksetin (20-40 mg) kullanılarak yapılabilir. Bütün ilaç tedavisi çalışmalarının meta-analizleri; paroksetinin en güçlü ilaç olduğunu göstermektedir. Paroksetin, sertralin ve fluoksetin yorgunluk, esneme, hafif bulantı, ishal veya terleme gibi yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler sıklıkla ilk haftada başlar ve 2-3 hafta içerisinde kademeli olarak kaybolur. Ejakülasyondaki gecikme bazen daha erken görülmesine karşılık, genellikle 1. veya 2. haftada başlar. fluoksetin dışındaki SSRI'ların çekilme semptomlarından kaçınmak için, ilacın akut olarak değil 3-4 hafta içerisinde kademeli olarak kesilmesi tavsiye edilmektedir. Klomipraminin yan etkileri bulantı, ağız kuruluğu ve yorgunluktan ibarettir. Bazen klomipramin ve SSRI'lar libidoda geçici azalmaya veya penis rijiditesinde ılımlı azalmaya neden olabilir. Tedaviye başlarken bahsedilen tüm bu yan etkiler konusunda hastaların bilgilendirilmesi gereklidir.

b) Antidepresanlar İle İsteğe Bağlı Tedavi

İsteğe bağlı kullanım ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte klomipraminin (10-50mg) cinsel ilişkiden en az 4-6 saat önce alındığında etkinliğinin en az 15 saat devam ettiği bulunmuştur. Diğer bir strateji ise paroksetin, sertralin ve fluoksetinin günlük düşük doz kullanımının, cinsel ilişkiden kısa süre önce verilen yüksek doz ile kombine edilmesidir.

C-TOPİKAL LOKAL ANESTETİKLER

Lidokain ve/veya prilokain gibi topikal lokal anestetiklerin krem, jel, veya sprey formları mevcuttur ve boşalmayı geciktirmede orta derecede etkilidirler. Ancak bu tedavi, belirgin penil hipoesteziye ve olası transvaginal emilim sonucu partnerde vajinal hissizlik ve

anorgazmiye neden olmaktadır (53). Atan ve ark. 43 PE'li erkekte fluoksetin ve topikal lidokain kombinasyonunun kullanımını yayınlamışlardır. fluoksetin ile tedavi edilenlerde %72 oranında düzelme olmasına karşılık, fluoksetin lidokain grubunda %83.3 oranında düzelme saptanmıştır (54).

Ginseng radix alba, Anemone pulsatilla, Torilis semen, Asiasari radiks gibi bitki ekstraktları kullanılarak yapılan SS-kremi 9 ile yapılan çalışmada ejakülasyonun kontrolünün % 89.2'sinde anlamlı bir düzelme olduğu rapor edilmiştir (55).

Krem glans penisine 1 saat önce uygulanmalı ve koitustan hemen önce temizlenmelidir. Hastaların % 5.9' unda hafif lokal irritasyon ve boşalmanın fazla gecikmesi gibi yan etkiler olduğu belirtilmiştir.

4. TRAMADOL

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir. Tramadol her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiomerden oluşan bir karışımdır. Her bir enantiomer farmakolojik olarak aktiftir ve analjezik etkinlikte pay sahibidir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir. Tramadol, serotoninin geri alınımını inhibe ederken aynı zamanda presinaptik direkt salınımını da artırır. Molekülün bu etkisi (+) enantiomer molekülünde belirgindir. Buna karşın (-) enantiomer molekülünde NA geri alınımını daha fazla inhibe eder. Bu monoaminlerin geri alınım mekanizmasını bloke edici etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT'nin seviyelerinin yükselmesine yol açar (56).

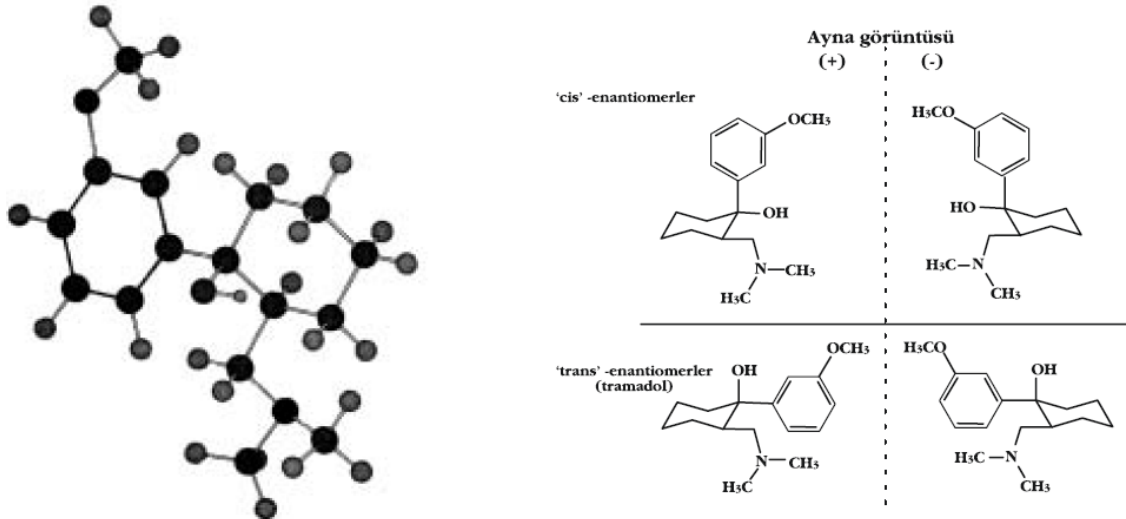
Tramadolün monoaminerjik etkisi antidepresan ilaçlar ile benzerdir. Farelerde zorlu yüzmeye testi kullanılarak yapılan bir çalışmada tramadolün (+) enantiomer molekülü ve (-) enantiomer molekülünün antidepresan etkisi sınırlanmış ve (-) enantiomerinin doza bağlı olarak immobilitiyi anlamlı azalttığı (antidepresan tip etki), buna karşın (+) enantiomerinin azaltmadığı saptanmıştır (57). Tramadol oral (damla 2.5 mg, kapsül-50 mg ve yavaş salınımlı

tablet-100mg), rektal (suppozituar-100 mg), parenteral olarak i.v.-i.m. (ampul- 100 mg), intraartiküler (i.a.) uygulanmaktadır. Önerilen dozu 200-400 mg/gün'dür. Tavan değeri (maksimum 400mg/gün) olan bir ilaçtır. Oral formun analjezik aktivitesi 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınımlı formunda 5 saatte erişmektedir (58).

Tramadolün % 30'u değişmeden, % 60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, % 1'den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır. Tek doz i.v. veya oral tramadolün plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 5.1 ± 0.8 saat iken, M1 metabolitinin $t_{1/2}$ 'si 9 saatten fazladır Günde 4 kez (6 saat ara ile) 100 mg Tramadol tedavisinin 48'inci saatinde ana bileşik ve M1 metaboliti plazmada yaklaşık 2 kat birikir (59).

Opioid komponentine bağlı yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon, yorguluk, uyku hali; monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu terlemedir (60).

Tramadolün farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeni ile tolerans ve bağımlılığa yol açma olasılığı düşüktür (56).



Şekil-5: Tramadolün kimyasal molekül yapısı ve enantiomerleri

5. MATERYAL VE METOD

Aralık 2008- Ekim 2009 tarihlerinde Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji kliniğine başvuran ve yaşam boyu PE tanısı alan 60 erkek hasta çalışmaya alındı. Çalışma için hastane etik kurul onayı alındı.

PE; vaginal girişin ilk dakikası içinde veya öncesinde ejakülasyon olması ve ejakülasyonu yeterli süre geciktirememesi ve bunun sıkıntı, hayal kırıklığı, rahatsız olma ve/veya cinsel birliktelikten kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçlar ortaya çıkarması olarak tanımlandı. Bu tanı için rahatsızlığın her ilişkide görülmesi gereklidir.

Ürogenital anatomik veya organik bozukluğu, ürogenital enfeksiyon, seks hormonlarında bozukluk, depresyon veya her hangi bir psikolojik rahatsızlık nedeni ile SSRI veya anti-depresan kullanımı, madde ve ilaç bağımlılığı , Erektile disfonksiyon(ED), son bir ay içinde PE için başka tedavi kullanımı, tramadol allerjisi ve her hangi bir etyolojiye sahip PE li hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastalar 25 mg tramadol hidroklorid ve plasebo kullanan 30' ar kişilik iki gruba ayrıldı. Her iki grupta hastalara cinsel ilişkiden 2 saat öncesi tedaviyi almaları, boşalmayı geciktirici diğer yöntemler(kondom kullanımı, topikal anestezi veya ilave farklı teknikler vs.) kullanmamaları ve önceki aylardaki sıklıkta cinsel ilişkiye girmeleri önerildi.

8 hafta sonunda hastalar kontrole çağrılıp tedavinin etkinliği konusunda değerlendirildiler. plasebo kullanan grup 8 haftanın sonunda alternatif diğer tedavi seçenekleri ile tedavi edildiler. Tüm hastalar çalışmayı tamamladılar.

Hastalara çalışma öncesinde ve sırasında İELT, boşalmayı kontrol edebilme becerisi, cinsel tatmin gibi hasta raporlu sonuçları içeren sorular (şekil-a) ve ilaç ile ilgili yan etkiler sorgulanıp kaydedildi (69). İELT değerlendirmesi kronometre ile ölçülmüştür.

Tramadol ve plasebo tedavisinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Chi-Square testi kullanıldı.

Boşalmayı Kontrol Edebilme Becerisi:

Tedavi öncesi: 0 1 2 3 4

Tedavi sonrası: 0 1 2 3 4

0:Hiç, 1:Az, 2:Orta Derecede, 3:İyi, 4:Çok İyi

Cinsel Tatmin skoru:

Tedavi öncesi: 0 1 2 3 4

Tedavi sonrası: 0 1 2 3 4

4: Mükemmel, 3:Çok Tatmin Edici, 2:Orta Derecede Tatmin Edici, 1: Az, 0: Hiç.

Sekil a

6. BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan 30' u tedavi grubu (Grup 1); 30' u plasebo grubu (Grup 2); 60 hasta değerlendirildi. Grup 1 de yaş ortalaması 38.7 (22-59) grup 2' de ise yaş ortalaması 38.4 (23-62) olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak fark gözlenmedi (P=0.745) (Talbo-1).

8 hafta sonunda tramadol ile tedavi olan grupta IELT' de plasebo grubuna göre önemli artış gözlemlendi. Grup 1 ortalama IELT tedavi öncesi 38,83 saniye(sn)' den 154.66 sn'ye, grup 2 de ise 30.66 sn' den 55.83 sn' ye yükselme gözlenmiştir. Grup 1 ve grup 2 de uygulama öncesi IELT istatistiksel olarak anlamlı değil iken(p= 0.84) tedavi sonrası IELT arasındaki fark ileri düzeyde anlamlı(p=0.0001) bulunmuştur (Tablo-1).

Tablo-1

grup		N	Minimum	Maximum	Mean	
1	yas	30	22,00	59,00	38,7667	P=0,001
	preielt	30	,00	60,00	38,8333	
	postielt	30	80,00	240,00	154,6667	
2	yas	30	23,00	62,00	38,4333	P=0,84
	preielt	30	,00	60,00	30,6667	
	postielt	30	,00	120,00	55,8333	

Hasta memnuniyetinin değerlendirildiği sorgulamada; boşalmayı kontrol edebilme becerisi(bkeb) tedavi öncesi iki grup arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi($p=0.681$). (Tablo-2). Tedavi sonrası ise iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.001$) (Tablo-3). Cinsel tatmin skorunda(cts) tedavi öncesi iki grup arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi($p=0.549$)(Tablo-4). Tedavi sonrası iki ise grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.001$)(Tablo-5).

Tablo-2

		prebkeb			Total	P=0,681
		0	1	2		
grup	1	7	21	2	30	
	2	6	20	4	30	
Total		13	41	6	60	

Tablo-3

		postbkeb					Total	P=0,0001
		0	1	2	3	4		
grup	1	0	2	8	13	7	30	
	2	5	12	6	7	0	30	
Total		5	14	14	20	7	60	

Tablo-4

		prects				Total	P=0,549
		0	1	2	4		
grup	1	5	23	1	1	30	
	2	6	24	0	0	30	
Total		11	47	1	1	60	

Tablo-5

		postcts					Total	P=0,0001
		0	1	2	3	4		
grup	1	0	1	11	12	6	30	
	2	5	16	4	4	1	30	
Total		5	17	15	16	7	60	

Yan etki olarak; tramadol kullanan grupta bir hasta tūmesansta azalma, 6 hasta bulantı, ve hafif Őiddetli baŐ ağrısı, 2 hastada uyku hali ve halsizlik olduğunu belirtmelerine rağmen plasebo kullanan grupta her hangi bir yan etki ortaya çıkmamıŐtır.

7. TARTIŞMA

PE; erkek seksüel bozuklukları içinde en sık görülen ejakülatuar fonksiyon bozukluğudur. Medikal literatüre ilk girişi 1887 yılında Gross'un olgu sunumu ile gerçekteŐmiŐtir (70). Modern kontraseflerin kullanıma girmesi, 1960'lı yıllarda seksüel tarz deđiŐikliđi, feminist hareketlerin baŐlaması ve kadın orgazmının keŐfi ile birlikte PE bir seksüel disfonksiyon olarak kabul edilmeye baŐlanmıŐtır. PE, yakınıması genel olarak erkeklerin % 30-40'ında görölmektedir (61). PE nedeniyle başvuran erkekler, PE'lu grubun ya IELT' si çok kısa veya başvuru öncesi kendi baŐlarına birçok yöntem deneyip başarılı olamayanlardır.

Tedavi amaçlı başvuran olgular tüm olguların küçük bir kısmıdır.

PE' li erkeklerde sosyoekonomik ve kültürel faktörlere bağlı olarak yaşam kalitesi ve yaşamdan alınan doyum etkilenmektedir. Ürolojik başvuru sırasında, PE yakınması %20.7 olguda ortaya çıkartılmıştır, ancak bunlardan %90.1'i durumundan hekimini haberdar etmemiştir. Dahası PE saptanan olgulardan %16.2'si tedavi istememektedir. Bunun sebepleri sıklık sırasıyla şu şekilde sıralanmaktadır: Durumu bir sorun olarak görmeme, utanma, durumun yeni başlamış olması, ekonomik nedenler, zaman bulamama, ilgili doktorun olmaması, yaşlılık, asıl yakınmasının aciliyeti ve bu alanda tedavi seçeneklerinin olduğunu bilmemek. Papaharitou ve arkadaşlarının çalışmasında da sorunun "kendiliğinden geçeceğini düşünme", partnerden destek görüyor olmanın yanı sıra, sağlık sistemi ve sorunun tedavisi hakkında bilgi eksikliği de başvurmama sebepleri arasında yer almaktadır (71). PE olgusu ve partnerinin etkilenme oranlarının araştırıldığı bir çalışmada, erkeklerde cinsel ilişki tatmininin %31, kişisel stresin %64 ve kişiler arası güçlüğü %31 oranında olumsuz etkilendiğini bildirmektedir. Eşlerin olumsuz etkilenmesi de aynı sıra içinde %28, %44 ve %25 oranında olmaktadır (72). Sonuç olarak, hem PE olgusu hem de eşi benzer şekilde olumsuz etkilenmektedir.

PE'lu erkeklerde genel olarak kendine güvensizlik, aşağılık duygusu ve neşesizlik hakimdir. PE'a bağlı kendine güvensizlik %68 oranında, anksiyete %36 oranında bulunmuştur (73).

Kadınların eşlerindeki PE ile ilgili tutumları incelediğinde; kadınların bir kısmı bu durum karşısında anlayışlı olmayı ve eşini desteklemeyi tercih etmekte, bir kısmı ise çok kızgın ve reaksiyoner olmakta, hayal kırıklığı ve suçlamalarda bulunmaktadır. Sıklıkla erkek eşi tarafından bencillikle suçlanmakta, erkeğin bu durumdan ne kadar muzdarip olduğu eşi tarafından dikkate alınmamaktadır. PE; kişi ile eşi arasında ve yine kişi ile diğer bireyler arasında iletişimde önemli sorun oluşturmasına ek olarak PE prevalansının yüksek olduğu toplumlarda kadının orgazm olamaması sıkça görülmektedir.

PE' nin prevalansının yapılan çalışmalarda amerikan toplumunda ispanyolca konuşan yerlerden gelen göçmenlerde % 29 , Amerikalılarda %24, Almanlarda %20,3 olmak üzere, siyahlarda % 21, beyazlarda % 16 olduğu saptanmıştır (74,75).

Pratikte erken boşalma olarak tanımlanmasına rağmen tanımı üzerinde tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. PE; DSM-IV-R kriterine göre kişinin isteği olmaksızın vaginal birleşmeden önce/sırasında/hemen sonrası minimal stimülasyon ile oluşan sürekli veya tekrarlıyan ejakülasyon olması ve bunun sıkıntı ile birlikte kişiler arası ilişkilerde problem ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (62).

ISSM' nin tanımlamasına göre yaşam boyu PE: vaginal girişin ilk dakikası içinde veya öncesinde sürekli ejakülasyon olması ve ejakülasyonu yeterli süre geciktirememesi ve bunun sıkıntı, hayal kırıklığı, rahatsız olma ve/veya cinsel birliktelikten kaçınma gibi olumsuz kişisel sonuçlar ortaya çıkarması olarak tanımlanmıştır (68). PE nin değerlendirilmesinde objektif IELT' in yanında subjektif hasta raporlu çeşitli değerlendirme sorgulamalarında kullanılmıştır (76,77,78). Kronometre yardımıyla ölçülen IELT PE' nin tanısında ve takibinde en çok kabul gören ve objektif olduğu düşünülen bir yöntemdir.

Bizde bu çalışmamızda cinsel ilişkilerinin % 90' nından fazlasında IELT< 60 saniyenin altında olan ve boşalmayı kontrol edebilme becerisi, cinsel tatmin sorgulamaları ile tedavinin etkinliğini değerlendirdik.

Prematür ejakülasyonun etiyolojisinde psikolojik faktörlerin yer aldığını kabul eden psikolojik görüşe göre etiyoloji ve patogenez de psikoterapi ile düzeltilmelidir. Ne var ki bu tedavi yöntemleri ile yapılmış kontrollü bir çalışma mevcut değildir Kaplan'ın başla-kes (start-stop) ve Master ve Jhonson'un bekleme-sıkma (pause-squeeze) teknikleri ile çok kısa sürede cevap alınmakta ve ejakülasyon süresi uzatılabilmektedir (79,80). Bekleme-sıkma teniği ile IVELT median olarak 3 dakika uzamaktadır. Her iki tekniğin başarı oranı 3 yılda % 60-95'ten % 25'lere düşmektedir (81).

Bu tekniklerin yanı sıra birden fazla ilişkide bulunma, ilişki öncesi mastürbasyon ve koital uzanma teknikleri gibi farklı tedavi yöntemleri de kullanılabilir (82). Kişilerin kendi kendilerine uyguladıkları yöntemler arasında penis duyarlılığını azaltmak için kondom kullanımı, cinsel ilişki öncesi mastürbasyon, ilişki esnasında dikkat dağıtıcı yöntem denemeleri ve eşinin orgazmını kolaylaştırmak düşüncesiyle daha hızlı ve derin vajinal girişlerde bulunmalarını sayabiliriz. Bu yöntemler kısa dönemde etkili olmalarına rağmen daha sonraki dönemlerde PE' u yatıştıracağına, arttırmaktadır.

Psikoterapi ve davranış terapisinde tedaviye partnerinde katılmasının gerekliliği, sosyokültürel farklılıkların getirdiği uygulama zorluğu ve tedavinin etkisinin zamanla azalması farmakolojik tedaviyi daha popüler ve tercih edilen seçenek haline getirmiş ve günümüzde artık birincil tedavi modalitesi olarak kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda PE' lu hastalarda Pacinian cisimciklerinin sayısının, dorsal sinir ve bulbokavernöz iletim hızının arttığı ve penil vibrasyon eşliğinin düştüğünün anlaşılması

sonrasında PE tedavisinde bu duyarlılıkların azaltılması amacıyla prilokain-lidokainli anestezi kremler kullanılmış (83,84). Vajinal hissizlik sebebiyle kondom kullanımı gerektirebilmesi, peniste hissizlik, cinsel istekte azalma ve tedaviye yanıtın uzaması gibi nedenler lokal anestezi tedavisi ilgiyi azaltmıştır.

İlk kez Waldinger ve ark. ile PE'nin tedavisinde SSRI'lar gündeme gelmiş, bu araştırmacılar 40 mg paroksetin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (85). Waldinger PE'nin santral serotonerjik nörotransmisyonun azalmasına bağlı olduğunu bildirerek bu olayın 5-HT_{2C} reseptör hiposensitivitesi ve/veya 5HT-1A reseptör hipersensitivitesiyle ilgili olduğunu bildirmiştir. Buna göre tedavi 5-HT_{2C} reseptör stimülasyonu ve/veya 5-HT_{1A} reseptör inhibisyonuyla sağlanabilecektir. Genel olarak selektif serotonin reuptake inhibitörleri ve klomipraminin 5-HT_{2C} reseptörlerini aktive ettiği ve uyarılma düzeyini yükselterek ejakülasyonu geciktirdiği kabul edilmektedir (86). 5-HT re-uptake'inin akut blokajının, sinapsa 5-HT transmisyonunu artırdığına inanılmaktadır. Ejakülasyonun gecikmesi akut artmış 5-HT_{2C} nörotransmisyonuyla sağlanmaktadır. Ejakülasyon alfa-1 noradrenerjik sinir stimülasyonu ile periferde aktive olmaktadır. Paroksetinin sempatotik etkisi olmadığından etkisi muhtemelen santral sinir sistemi yoluyla olmaktadır (87).

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir. Monaminlerin geri alınım mekanizmasını bloke edici etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT'nin seviyelerinin yükselmesine yol açar (56). Tramadolün monoaminerjik etkisi antidepresan ilaçlar ile benzerdir. Farelerde zorlu yüzme testi kullanılarak yapılan bir çalışmada (-) enantiomer molekülünün doza bağlı olarak immobilitiyi anlamlı azalttığı (antidepresan tip etki), buna karşın (+) enantiomer moleküler yapısının azaltmadığı saptanmıştır (57).

Paroksetin 20 mg/gün, fluoksetin 20 mg/gün, ve sertralin 50 mg/gün olarak 6 hafta süreyle kullanıldığında IELT'da ortalama 110 saniyelik uzamaya neden olurken fluoksamin 100 mg/gün ortalama 40 saniye uzamaya neden olmaktadır. Yapılan pek çok plasebo kontrollü çift kör çalışmada IELT'da en çok uzamaya paroksetinin ve sonra sırayla fluoksetin ve sertralinin neden olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda fluoksaminin plaseboya üstünlüğü de gösterilememiştir (88,89,90).

SSRI'lar IELT'i 60 sn'nin altında olan hastalarda değil aynı zamanda IELT'i 60 sn'nin üstünde olan daha az şiddetli PE'lu hastalarda da etkili olup uzun süreli kullanımda paroksetinle IELT'i 60 sn'nin altında olanlarda IELT'te ortalama 92 saniyelik uzama saptanırken IELT'i 60 sn'nin üstünde olanlarda ortalama 602 saniyelik uzama saptanmıştır (88). Yine başka bir SSRI olan citalopram ile yapılan çalışmalar citalopramın IELT'de diğer SSRI olan paroksetin, fluoksetin ve sertralin gibi uzamaya neden olduğunu ortaya koymuştur (90). Bizim çalışmamızda tramadol ihtiyaçta kullanım ile IELT 38' sn den 154' sn ye yükselmiş ve plasebo grubuna göre önemli artış olduğu gözlenmiştir. IELT < 60 sn'nin altındaki hastalarda etkinliği SSRI dan daha fazla olduğu gösterilmiştir.

SSRI ile tedavi uzun süreli kullanım gerektirir. Bu kullanım şeklinde SSRI ların yan etkileri ortaya çıkmaktadır ve tedavi bırakıldıktan sonrada tedavi edici etki ortadan kalkmaktadır. Planlanmamış ilişkilerde ise uzun süreli kullanım söz konusu olamayacaktır. Bu nedenle SSRI ların on-demand (isteğe bağlı) kullanım gündeme gelmiştir fakat akut SSRI kullanımında 5HT1A ve 5HT1B otoresptörlerinin aktivasyonuna bağlı olarak postsinaptik 5-HT reseptör stimülasyonunda ve 5-HT iletiminde hafif derecede veya hiç artma gözlenmemektedir bu nedenle on-demand kullanımda ejakülasyondaki gecikme yetersizdir. SSRI ile 5-HT1A reseptör antagonist birlikte kullanıldığı zaman Ejakülasyonda ki gecikme akut kullanımla karşılaştırıldığında daha yüksek değerlerdedir. Özellikle IELT <60 sn'nin altındaki olgularda alınan sonuçlar tatminkar değildir. Uzun süreli kullanımda ise 5HT1A ve 5HT1B otoresptörlerinin desensitizasyonuna bağlı olarak postsinaptik 5-HT reseptör stimülasyonunda ve 5-HT iletiminde artış gözlenmektedir ve bunun sonucu olarak ejakulasyondaki gecikme daha fazla gözlenmektedir (66).

Tramadol bu yüzden planlanmamış ilişkilerde isteğe bağlı akut kullanımda IELT' de yaklaşık 3.9 kat artışla ve düşük yan etki profili ile ilerisi için umut verici olduğunu düşünmekteyiz.

PE' nin tedavisinde yeni bir ilaç olan SSRI grubu Dapoxetin ile ilgili yapılan plasebo kontrollü faz II çalışmasında dapoxetin IELT' yi doza bağlı olarak değiştirmekler birlikte 2.9-3.1 kat artırmalarına karşın bizim tramadol çalışmamızda IELT'in 3.9 kat arttığı gözlenmiştir.

25 mg Tramadol ile ilgili yapılan çalışmada bir IELT' deki gecikme zamanında 6.3 kat artış görülürken plasebo grubunda bu artış 1.7 kat olarak rapor edilmiştir. Bütün hastalar tedaviyi iyi tolere etmiş 5 hasta hafif dispepsi, 3 hasta ise somnolans bildirmişlerdir. Hiçbir hastada ciddi yan etki gözlenmemiştir (91).

Safarinejad ve Hosseini'nin 2006 yılında 50 mg tramadol kullanarak yaptıkları çalışmada tramadolün erken boşalmada vajinal gecikme zamanını yaklaşık 13 kat uzattığı ve cinsel memnuniyete olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (92).

Bizim çalışmamızda 8 hafta sonunda tramadol ile tedavi olan grupta IELT' de plasebo grubuna göre önemli artış gözlemlendi. 25 mg tramadol kullanan grupta ortalama IELT tedavi öncesi 38,83 sn' den 154.66 sn'ye, plasebo grubunda de ise 30.66 sn' den 55.83 sn' ye yükselme gözlemlenmiştir. Bu sonuç uygulama öncesi IELT istatistiksel olarak anlamlı değil iken(p= 0.84) tedavi sonrası IELT arasındaki fark ileri düzeyde anlamlı(p=0.0001) bulunmuştur.

Hasta memnuniyeti ile ilgili yapılan subjektif sorgulamada ise tedavi öncesi 28 hasta boşalmayı hiç veya az kontrol edebildiğini belirtirken, tedavi sonrası 20 hasta iyi veya çok iyi şekilde boşalmayı kontrol edebildiğini belirtmişlerdir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0.001).

Cinsel ilişkinin tatmini ile ilgili yapılan sorgulamada ise tedavi öncesi 28 hasta cinsel ilişkiden hiç tatmin olmadığını veya cinsel ilişkinin az tatmin edici olduğunu belirtmelerine karşın tedavi sonrası 18 hasta yaptıkları cinsel ilişkinin mükemmel veya çok tatmin edici hale geldiğini belirtirken 11 hastada cinsel ilişkinin orta derecede tatmin edici hale geldiğini belirtmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan bu sorgulama istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0.001).

SSRI'lar ile tedavide en sık rastlanılan yan etkiler gastrointestinal (özellikle bulantı), nöropsikiyatrik (özellikle baş ağrısı ve tremor)'tir. Fluoksetin diğer SSRI'lardan daha fazla ajitasyon, kilo kaybı ve dermatolojik reaksiyonlara neden olmaktadır. Fluvoksamin ile gastrointestinal yan etkiler, sedasyon, halsizlik ve tremor daha sık gözlenirken paroksetin ile sedasyon, tremor, terleme, seksüel disfonksiyonlar ve yan etki nedeniyle ilacın bırakılması daha sık ortaya çıkmaktadır. Citalopramın aşırı dozda alımı sonrası 6 vakada ölüm bildirilmiştir ve bu nedenle aşırı doz alması muhtemel kişilerde kullanılmaması önerilmektedir (93,94,95).

Tramadol' yan etkisi bulantı, kusma, ağız kuruluğu, yorgunluk, terleme, yüksek doz alındığı toksisite durumunda opioid etkilerden çok hafif, serotonin sendromu ile ilgili bulgular (ajitasyon, konfüzyon, taşikardi, hipertansiyon) ön planda olmaktadır (96,97).

Bizim çalışmamızda yan etki olarak; tramadol kullanan grupta bir hastada tümesansta azalma, 6 hastada bulantı, ve hafif şiddetli baş ağrısı, 2 hastada uyku hali ve halsizlik ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak pretmatüre ejakülasyonun on-demand tedavisinde tramadol kullanımını etkin ve güvenilir olmakla birlikte bu konuda gelecekte farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.ÖZET

Prematüre ejakülasyon dünyada standart tedavisi olmayan yaygın bir hastalıktır. Biz bu çalışmamızda Tek kör plasebo kontrollü yaşam boyu PE si olan 60 hastada on-demand tremadol kullanımının etkinliğini değerlendirdik. PE nin tanımlamasında ve tedavinin etkinliğinin ölçümünde IELT kullanıldı. 8 hafta süre ile 30 hastaya 25 mg tramadol ve 30 hastayada plasebo verildi. İlaç cinsel ilişkidin 1-2 saat önce almaları önerildi. Tramadol ve plasebo tedavi sonrasında IELT sırasıyla 38.83 sn den 154.66 'sn ye 30.66' den 55.83 sn ye yükselmiştir bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($P < 0.0001$).8 haftanın sonunda Tramadol ve plasebo grubunda boşalmayı kontrol edebilme becerisi, cinsel tatmin skorunda anlamlı yükselme gözlenmiştir ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$).

9. SUMMARY

Premature ejaculation (PE) is a worldwide problem without an approved treatment. This study investigates Tramadol efficacy for on-demand treatment of PE. Single-blind and placebo-controlled study was conducted, on 60 patients with lifelong PE. Intravaginal ejaculation latency time (IELT) was used as an objective tool to assess the efficacy of the investigated treatments. PE was defined as IELT of < 1 minutes in 90 % of intercourse episodes. A total of 25 mg of Tramadol was given to one group (30) prior to intercourse and placebo was supplied for the other group (30) for 8 weeks. Drugs were taken 1–2 hours before sexual activity. After the initial treatment period, the two groups took the alternate medication for another 2 months. IELT was timed by a stopwatch at each intercourse and was reported by patients. The mean intravaginal ejaculatory latency time after tramadol and placebo increased from 38,83 and 30.66 seconds to approximately 154.66 and 55.83 seconds, respectively ($P < 0.0001$). Baseline mean Perceived control over ejaculation and satisfaction with sexual intercourse domain values at 8-week treatment in groups 1 and 2, respectively ($P < 0.001$).

10. KAYNAKLAR

1. Wessells H, Lue Tf, Mc Aninch Jw. Penile length in the şaccid and erect States: guidelines for penile augmentation. J Urol, 156: 995-997,1996.
2. Nıtahara Ks, Lue Tf. Mkroscopic anatomy of the penis. in Textbook of Erectile Dysfunction, Carson CC, Kirby R and Goidstein I, editors, (ISIS Medical Media, Oxford, 1999), pp31- 42.
3. Brock G, Hsu G-L, Nunes L, Von Heyden B, Lue Tf. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and in Peyronie's disease. J Urol, 157: 276-281, 1997.
4. Udelson D, Nehra A, Hatzıchristou D, Azad Zo1 A, Moreland Rb, Krane Rj, Saenz De Teja Da I, Goldstem I. Engineering analysis of penile hemodynamic and structural dynamic relationships: Part L-Clinical implications of penile tissue mechanical properties. Int J Impot Res, 10: 15-24,1998.
5. Andersson K-E, Wagner G. Physiologi of erection. Physiol Rev, 75: 191 236,1995.
6. Shetty Sd, Farah Rn. " Anatomy of erecdle function." in Textbook of Erectile Dysfunction. Carson CC, Kirby R and Goldstein I, cditors, (ISIS Medical Media, Oxford, 1999), pp25-30.
7. Kaplan, H.: The evakiation of sexual disorders. The urologic evaluation of ejaculatory disorders. New York: Brunner/Mazel, 1983.
8. Lipshultz L, I Mcconnell , Benson G . Ctıtrent concopts of the mechanisms of ejaculation. Normal and abnormal states. J Reprod Med, 26: 499,1981.
9. Yeates, W. Pryor JP, Lipschultz L, editors. Andrology London Buttervvorths. 10, Ejaculatory disturbances, p 183, 1987.
10. Mann, T, Lutvvak-Mann, C. Male reproductive function and semen. Berlin Springer-Verlag. 7, Secretary function of the prostate, seminal vesicle, Cowper's gland and other accessory organs of reproduction, p.171, 1981.
11. Czyba I, İn Buvat J, Jouannet P, editors. L'ejaculation et ses pertubations. Villeurbanne, France SIMEP 1, Physiologie et Psychologie de L'ejaculation. p.II, 1984.
12. Meisel R, Sachs B. İn Knobıl E, Neill Jd, editors. Physiology of Reproduction 2ed. New York Raven Press; The physiology of male sexual behaviour: p.3, 1994..
13. Hull E, M Eaton, R. C Markowski, V. P. et al. Opposite influence of medial preoptic Dİ and D2 receptors on genital rflexes: implications for copulation. Life Sci, 51: 1705, 1992.
14. Marson L, Mckenna K. E. Stimulation of the hypothalamus initiates the urethrognital reflex in male rats. Brain Res 1994,638: 103,1994.

15. Hull, E M. Lorrain D. S. et al. Extracellular dopamine in the medial preoptic area: implications for sexual motivation and hormonal control of copulation. *J Neurosci*, 15: 7465,1995.
16. Peroutka S, Snyder S. H. Multiple serotonin receptors: differential binding of (3H) 5-hydroxytryptamine, (3H) lysergic acid diethylamide and (3H)spiroperidol. *Mol Pharmacol*, 16: 687,1979.
17. Lorrain D, S Matuszevich L, Friedman R. D. et al. Extracellular serotonin in the lateral hypothalamic area is increased during the postejaculatory interval and impairs copulation in male rats. *Neurosci*, 17: 9361, 1997.
18. Ahlenius, Larsson K. Specific involvement of central 5-HT_{1A} receptors in the mediation of male rat ejaculatory behavior. *Neurochem Res*, 22: 1065, 1997.
19. Hillegaart V, Ahlenius, S. Facilitation and inhibition of male rat ejaculatory behaviour by the respective 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists 8-OH-DPAT and anpirtoline, as evidenced by use of the corresponding new and selective receptor antagonists NAD-299 and NAS 181. *Br J Pharmacol*, 125: 1733,1998.
20. Berendsen H. Broekkamp, C. Behavioural evidence for functional interactions between 5-HT receptor subtypes in rats and mice. *BrJ.Pharmacol*, 101: 667,1990.
21. Quresh G. A Bednar L. Forsberg B. G. et al.: GAB A inhibits sexual behaviour in female rats. *Neuroscience*, 27: 169,1988.
22. Segraves R. T. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 275, 1989
23. Melis M, R ARGİOLAS A. Nitric oxide synthase inhibitors prevent apomorphine and oxytocin induced penile erection and yawning in male rats. *Brain Res. Bull.*, 32: 71, 1993.
24. G1ullani D, Ottani A, Ferrari E. Influence of sildenafil on copulatory behaviour in sluggish or normal ejaculator male rats: a central dopamine mediated effect. *Neuropharmacology*, 42: 562, 2002
25. Ahlenius S, Larsson K, Svensson L. et al. Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behaviour. *Phannacol Biochem Behav*, 15: 785,1981.
26. Foreman M, Hall J, L Love R. L. The role of the 5-HT₂ receptor in the vegulation of sexual performance of male rats. *Life Sd*, 45: 1263, 1989.
27. Vvaldinger M D, Berendsen H, Blok B. F. Et al. Prematüre ejaculation and serotonergic antidepressantsinduced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res*, 92:111,1998.

28. Dawson T, Snyder S. Gases as biological messengers: nitric oxide carbon monoxide in the brain. *J Neurosci*, 14: 5147, 1994.
29. Garthwaite J, Charles S L, Chess-williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature*, 336, 1988.
30. Ottani A, Giuliani D, Ferrari F. Modulatory activity of sildenafil on copulatory behaviour of both intact and castrated male rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 72: 717, 2002
31. American Psychiatry Association: Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV. 4th. Ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994
32. World Health Organization: International Classification of Diseases and Related Health Problems (10th ed.). Geneva: World Health Organization. 1994.
33. Waldinger MD, Hengeveld M, Zwinderman A. et al. An empirical operationalization of DSM-IV diagnostic criteria for early ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2: 287, 1998
34. Zilbergeld, B.: *The New Male Sexuality*, Bantam, Toronto. 1992.
35. Crooks R, Baur K. *Our Sexuality*, Benjamin/Cummings, Don Mills, Ontario., 1990
36. Kockott G, Feil W, Revenstorf D. et al.: Symptomatology and psychological aspects of male sexual inadequacy: results of an experimental study. *Arch Sex Behav*, 9: 457, 1980.
37. Strassberg D, Mahoney J, Schaugaard M, et al. The role of anxiety in early ejaculation: a psychophysiological model. *Arch Sex Behav*, 19: 251, 1990.
38. Fanciullacci F, Colpi G M, Beretta G. et al. Cortical evoked potentials in subjects with true early ejaculation. *Andrologia*, 20: 326, 1988.
39. Marson L, McKenna K E. The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain Res*, 515: 303, 1990.
40. Yells D. R, Prendergast, M. A., Hendricks, S. E. et al. fluoxetine-induced inhibition of male rat copulatory behavior: modification by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Pharmacol Biochem Behav*, 49: 121, 1994.
41. Maclean P. Brain mechanisms of primal sexual functions and related behavior. in: *Sexual Behavior: Pharmacology and Biochemistry*. Edited by M. Sandier and G. L. Gessa. New York: Raven Press, 1975.
42. Yells D P, Hendricks S E, Prendergast M A. Lesions of the nucleus paragigantocellularis: effects on mating behavior in male rats. *Brain Res*, 596: 73, 1992.
43. Marson L, McKenna K E. A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Exp Brain Res*. 88: 313, 1992.

44. Waldinger MD, Berendsen H, Blok B F Et Al. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res*, 92:111,1998.
45. Semans J, Premature ejaculation. *Southern Med J*, 49: 352, 1956.
46. Masters W, Johnson. *Human sexual inadequacy*. Boston: Little, Brown: 92, 1970.
47. Kaplan H. *The evaluation of sexual disorders: The urologic evaluation of ejaculatory disorders*. New York: Brunner/Mazel, 1983.
48. Ziibergeld B. *The new male sexuality*. New York: Bantam, 1992.
49. Metz M E, Pryor J. L, Nesvacil L J, et al. Premature ejaculation: a psychophysiological review. *J Sex Marital Ther*, 23: 3,1997.
50. Kaplan H, Premature ejaculation: Overcoming early ejaculation. New York: Brunner/Mazel, 1989.
51. Madakasira S, Lawrence J. Premature ejaculation: assessment and treatment. *Baillieres Clin Psychiatry*, 3: 91, 1997.
52. Waldinger MD, Hengeveld M, Zwinderman A. et al. An empirical operationalization of DSM-IV diagnostic criteria for early ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2: 287, 1998.
53. Sahtn H, Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of early ejaculation. *J Urol*, 156:1783,1996.
54. Atan A, Basar M, Aydoganlı L. Comparison of the efficacy of fluoxetine alone vs. fluoxetine plus local lidocaine pointment in the treatment of early ejaculation. *Arch Esp Urol*, 53: 856, 2000.
55. Xin Z, C Choi Y D, Lee S H et al. Efficacy of a topical agent SS-cream in the treatment of early ejaculation: preliminary clinical studies. *Yonsei Med J*, 38: 91,1997.
56. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*. 53: 18-24,1997.
57. Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Mico JA: Tramadol induces antidepressant-type effects in mice. *Life Sci*. 63: 175-180,1998.
58. Raffa RB, Friderichs E. Profile of tramadol and tramadol analog. In: C. Bountra, R. Munglani, K. Schmidt, Editors. *Pain-Current Understanding, Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery*. New York: Marcel Dekker pp 731-742 2003.
59. Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 47: 3-7 1994.
60. Shipton EA: Tramadol-Present and Future. *Anaest Intensive Care* 28: 363-374 2000.
61. Goldstein I. Premature to early ejaculation: A sampling of manuscripts regarding the most common male sexual dysfunction published in the IJIR: *The Journal of Int J Geriatr Psychiatry Sexual Medicine*. *Int J Impot Res* 15:307-8 2003.

- 62.** American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV-TR. 4. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- 63.** Rowland DL, Cooper SE, Schneider M. Defining premature ejaculation for experimental and clinical investigations. *Arch Sex Behav.* 30:235–53. 2001.
- 64.** Waldinger MD. An empirical operationalization study of DSM IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2:287– 93 1998.
- 65.** Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 16:369–81 2004.
- 66.** Marcel D, Waldinger, MD, Dave H. Schweitzer at al. On-Demand SSRI Treatment of Premature Ejaculation: Pharmacodynamic Limitations for Relevant Ejaculation Delay and Consequent Solutions *J Sex Med* 2: 121–131 2005.
- 67.** Safarinejad MR, Hosseini SY . Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol.* Feb;26(1):27-31. 2006
- 68.** McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 5(7):1590–606 2008.
- 69.** Donald L, Patrick, Stanley E et al. Premature Ejaculation: An Observational Study of Men and Their Partners. *J Sex Med*2: 358–367 2005.
- 70.** Gross S. Practical treatise on impotence and sterility. Edinburgh: Y.J. Pentland, 1887.
- 71.** Papaharitou S, Athanasiadis L, Nakopoulou E, Kirana P, Portseli A, Iraklidou M, Hatzimouratidis K, Hatzichrisou D: Erectile dysfunction and premature ejaculation are the most frequently self-reported sexual concerns: Profiles of 9.536 men calling a helpline. *Eur Urol*, 49:557-563, 2006.
- 72.** Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman M, Jamieson C: Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med*, 2:358-367, 2005.
- 73.** Symonds T, Roblin D, Hart K ve ark. How much premature ejaculation impact a mans life? *J Sex Marital Ther* 29:362-70 2003.
- 74.** Carson CC, Glasser DB, Laumon EO, West SL, Rosen RC: Prevalance and correlates of premature ejection among man aged 40 years and older: A United States Nationwide population based study. *J Urol.* 169 (4) supp; 321 (A), 2003.

- 75.** Hartmut Porst, Francesco Montorsi et. all. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey: Prevalence, Comorbidities, and Professional Help-Seeking European urology 51:816–824; 2007.
- 76.** Grenier G, Byers ES. The relationships among ejaculatory control, ejaculatory latency, and attempts to prolong heterosexual intercourse. *Arch Sex Behav* 26:27–47 1997.
- 77.** Grenier G, Byers ES. Operationalizing premature or rapid ejaculation. *J Sex Res* 38:369–78 2001.
- 78.** Byers ES, Grenier G. Premature or rapid ejaculation: Heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav* 32:261–70. 2003.
- 79.** Kaplan HS. How to overcome PE. Brunner-Mazel, New York, 1989
- 80.** Masters WH, Johnson VE. Male sexual response. In: Human sexual response. Little&Brown, Boston pp:171, 1966
- 81.** Abdel-Hamed IA, El Nagggar EA, El Gilany AH: Assessment of as needed use of pharmacotherapy and pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 13 (1): 41-5, 2001.
- 82.** Pierce AP: The coital Allignment technique. An overview of studies. *J Sex Marital Ther* 26: 257-268, 2000.
- 83.** Atikeler MK, Gecit I, Şenol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 34 (6): 356-359, 2002.
- 84.** Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G: Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of PE. *J Urol* 154: 1360-1361, 1995.
- 85.** Waldinger MD, Hengevelt MW, Zwinderman AH ve ark.; Ejaculation retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double blind, randomized, dose response study. *Br J Urol* 79:592, 1997.
- 86.** Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation:from authority-based to evidence-based medicine. *BJU Int* 93:201, 2004.
- 87.** Waldinger MD, Brendsen HH, Blok BFM ve ark. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res.*, 92:111, 1998.
- 88.** Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Oliver B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol.* 21(2): 241-242, 1998.

89. Montejo-Gonzales AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousono C. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline and fluvoxamine in a prospective, multicenter and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther.* 23(3): 176-194, 1997.
90. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 57(4): 507-509, 1999.
91. Emad A. Salem, Steven K. Wilson, Nabil K et.al Bissada Treatment of Premature Ejaculation with Tramadol HCL: *J Sex Med* 2008;5:188–193
92. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation. *J Clin Psychopharmacol* ;26:27–31; 2006.
93. Waldinger MD. The neurobiological approach to PE. *J Urol* 168: 2359-2367, 2002.
94. Jannini EA, Simonelli C and Lenzi A: Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest* 25: 1006-1019, 2002.
95. Mc Mahon CG, samali R. Pharmacological treatment of PE. *Curr opin urol* 9 (6): 553, 1999.
96. Cossman M, Kohlen C, Langford R, et al. Tolerance and safety of tramadol use: results of international studies and data from drug surveillance. *Drugs.* 53(2):50–62. 1997.
97. Carrig B: Tramadol HCL. *Clinical Toxicology Review* ; 20: 2 1997.

11.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Kılınç ve değerli hocalarım Prof.Dr.Mehmet Arslan, Prof.Dr.Recai Gürbüz, Prof.Dr.İ.Ünal Sert, Prof.Dr.Kadir Yılmaz, Prof.Dr.Giray Karalezli, Doç.Dr.Ahmet Öztürk, Yard.Doç. Selçuk Güven, Yard.Doç.Dr.Özcan Kılıç, Yard.Doç Mesut Pişkin e teşekkür ederim.

Tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr. Talat Yurdakul 'a, tezimin hazırlanma aşamasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum tüm Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, bana destek olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.