

PREMATÜR EJAKÜLASYONDA GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Fatih GÖKALP¹, Mutlu DEĞER², Volkan İZOL²

¹Osmaniye Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Osmaniye
²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji ABD, Adana

(Alınış / Received: 03.09.2018, Kabul / Accepted: 22.11.2018, Online Yayınlanma / Published Online: 31.12.2018)

Anahtar Kelimeler

Dapoksetin, prematür
ejakülasyon, topikal
anestezikler

Özet: Prematür ejakülasyon (PE) erkek cinsel sağlığında en sık karşılaşılan ve hayat kalitesini önemli derecede etkileyen bir hastalıktır. Patofizyolojisinin net olarak anlaşılabilmesi tanı ve tedavi gücüne neden olmaktadır. Bu eksikliklere rağmen hekimler, hastalarını kılavuzlara göre PE ile teşhis etmeye ve bunlara davranış terapileri veya etiket dışı ilaçlarla tedavi etmeye devam ediyorlar. Tedavinin temelini topikal anestezikler ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri oluşturmaktadır. Dapoksetin de güçlü bir seçici serotonin geri alım inhibitörü olmasına rağmen tedavisinde isteğe bağlı kullanım için dizayn edilmiştir. Bu derlemede, PE tedavisindeki özellikle güncel yaklaşımlar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES FOR PREMATURE EJACULATION

Keywords

Dapoxetine, premature
ejaculation, topical
anesthetics

Abstract: Premature ejaculation (PE) is the most common disease in male sexual health and affects quality of life significantly. The lack of clear understanding of the pathophysiology leads to diagnosis and treatment difficulties. Despite these shortcomings, physicians continue to diagnose patients with PE according to guidelines and treat them with behavioral therapies or non-label drugs. The basis of the treatment is topical anesthetics and selective serotonin reuptake inhibitors. Dapoxetine is also a potent selective serotonin reuptake inhibitor, but is designed for demanding treatment. In this review, particularly current approaches to PE treatment have been discussed in the context of the literature.

1. Giriş

Prematür ejakülasyon erkek cinsel sağlığında en sık karşılaşılan ve hayat kalitesini önemli derecede etkileyen bir hastalık olmasına rağmen halen patofizyolojisi net olarak anlaşılabilmemiştir. İlk tanımı 1980'de Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından DSM-3 sınıflaması yapılmış ve daha sonra 2000 yılında bu tanım revize edilerek DSM-4 yayınlanmıştır^{1,2}. Bu tanımlamada PE minimal uyarıdan sonra veya penetrasyon önce veya hemen sonra istenenden önce gerçekleşen ejakülasyondur. Ancak bu tanımın da yeterli olmaması nedeniyle Uluslararası Cinsel Sağlık Tıp Derneği tarafından değiştirilen daha sonra da Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından revize edilerek yeni bir tanımlama ortaya çıkmıştır. Bu tanımlamaya göre ejakülasyonun, birleşmeden önce veya penetrasyondan sonraki 1 dakikada içerisinde haz almadan olup kişinin ejakülasyonu

geciktirememesi ve bu durumun birey için hayal kırıklığı, üzüntü, cinsellikten kaçınma ve ruhsal sıkıntı yaratması ve de bireyin sosyal ilişkilerinde sorunlar meydana getirmesi olarak tanımlanmıştır. Bu tanım karmaşasının içinde Waldinger, PE'yi daha basite indirgeme amacıyla bir sınıflama önermiştir. Bu sınıflama;

1. Yaşam boyu PE: İlk cinsel deneyimden itibaren var olan bir durumdur. İnvajinal ejakülasyon latans süresi (IELT) olguların %80'inde 30-60 saniye içerisinde, %20'sinde ise 1-2 dakika (dk) içerisinde dir. Her partnerde ve her ilişkide olmaktadır. Etyolojisinde genetik veya nörobiyolojik nedenler olabilmektedir.

2. Kazanılmış PE: Hastanın PE yakınması başlamasına kadar normal bir ejakülasyon zamanı vardır. Ejakülasyon 1.5-2 dk altındadır. Etyolojisinde tiroid bozukluklar, ürolojik veya psikolojik problemler suçlanmıştır.

3. Doğal değişken PE: Ejakülasyon zamanı devamlı kısa değildir ve problem, bazı durumlarla beraberlik gösterebilir. Bu gerçek bir patolojiden çok seksüel performansın normal aralıktaki bir varyasyonu sayılabilir. Tedavide psikoterapi daha faydalıdır.

4. Prematür benzeri ejakülasyon bozukluğu: Ejakülasyon zamanı normal sınırlar (3-6 dk) içerisinde ancak bu kişiler yanlış olarak ejakülasyon sürelerinin çok kısa olduğunu sanmaktadırlar. İlişki problemleri ve psikolojik nedenlere bağlı olabilmektedir. Psikoterapi gereklidir.

Prematür ejakülasyon üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda dünya çapında sıklığı %30 bulunurken³ ülkemizde yapılan çalışmalarda ise PE oranı %25.7 saptanmıştır⁴. Son yapılan epidemiyolojik çalışmada ise bu oran % 19.3 olarak bildirilmiştir⁵. Ancak bu oran ülkemiz için oldukça düşüktür.

Erkeklerde en sık seksüel bozukluklardan biri olmasına rağmen patofizyolojisinin tam anlaşılması tedavide de yetersizliklere neden olmuştur. Günümüzde ise PE için üretilmiş ve endikasyon almış ilk ve tek ilaç dapoksetindir. Bu derlemede, PE tedavisindeki özellikle güncel yaklaşımlar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

2. Tedavi

Prematür ejakülasyonun gerek etiyolojisi gerekse tanımlamalardaki farklılıklar nedeniyle tedavisi de geniş yelpazede yer almaktadır. İlk dönemlerde tedavide davranışsal ve psikoseksüel tedaviler uygulanırken kısıtlı sonuçları nedeniyle daha sonra medikal tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar, temelde seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) yanı sıra fosfodiesteraz-5 inhibitörü (PDE-5inh), tramadol ve alfa blokörlerdir.

A) Davranış Terapi/Psikoseksüel Tedaviler

Davranış tedavisinde temelde iki teknik 'Başla-Dur' ve 'Sıkma' teknikleri önerilmiştir. 'Başla-Dur' tekniğinde eşler aşırı uyarılmada durarak uyarının ve ejakülasyon isteğinin geçmesini beklerler. 'Sıkma' tekniğinde ise ejakülasyon hissi olduğunda eşlerden biri glans başını uyarı geçene kadar elle sıkılmaktadır. Her iki teknikte de orgazm öncesinde ilişkiye ara verilmektedir. Yine genç erkeklerin sıklıkla uyguladığı yöntemlerden biri de ilişki öncesi mastürbasyondur. Bu teknikte mastürbasyon sonrası penis desensitize olduğu için refraktör zamandan sonra ejakülasyon daha geç olmaktadır.

Psikoterapi ise sadece davranışsal teknik öğretmekle olmamalı düşüncesiyle; psikodinamik, davranışsal ve bilişsel yaklaşımların entegrasyonu şeklinde olmalıdır.

Psikoterapide Önemli Noktalar

- Ejakülasyonun kontrolü ve geciktirme tekniklerinin öğretilmesi
- Cinsel performansta kendine güvenin tekrar kazandırılması
- Kati cinsel görüşlerin değiştirilmesi

- Kişinin çevresinde oluşturduğu koruma kalkınlarının kaldırılması
- Kişiler arası ilişkilerin düzenlenmesinin sağlanması

B) Topikal ajanlar

Patogeneizde suçlanan teorilerden biri olan penil hipersensitivite nedeniyle, tedavide topikal ajanlar ilk kez 1940 yılında kullanılmaya başlamıştır. Bu sebeple hızlı ve kısa etkisi nedeniyle en sık kullanılan lokal anestezi türevi olan lidokainli ve lidokain-prokain karışımı ilaçlar kullanılmaktadır. Yapılan randomize çift kör plasebo çalışmada kombine (lidokain-prilokain) tedavinin IELT'yi uzattığı (1 dk'dan 6 dk'ya) gösterilmiştir⁶. Başka bir çalışmada ise lidokain - prilokain sprey ile çalışmada plaseboya oranla anlamlı düzelmeye görülmüştür⁷. Lokal uygulama nedeniyle yan etki profili fazla değildir ancak eşlerde hipoestezi ve özellikle prezervatif kullanılmadığında transvajinal emilime bağlı karşı cinsten de anorgasmi görülebilmektedir. Bunun yanında alerjik reaksiyonlara dikkat edilmelidir.

C) Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Prematür ejakülasyon patofizyolojisi ve etyolojisi tam bilinmemesine rağmen ejakülasyon bozukluklarının santral sinir sisteminde (SSS) serotonerjik reseptör değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. SSS'deki 5HT1a reseptörü ejakülasyonu aktive ederken; 5HT1b ve 5HT2c reseptörleri ise inhibisyonda görev almaktadır. Asıl devrim SSGİ'lerin ejakülasyona yönelik yan etkilerinin fark edilmesiyle yaşanmıştır. Bu nedenle PE tedavide davranış/psikoterapinin yanı sıra farmakolojik tedaviye ağırlık verilmiştir⁸. Farmakolojik tedavide altın standart tedavi dapoksetinin de içinde bulunduğu SSGİ'lerdir. SSGİ'lerin (paroksetin, sertralin, citalopram, fluoksetin ve klorimipramin) endikasyon dışı kullanımında etkinliği ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir⁸⁻¹¹.

Prematür ejakülasyon tedavisinde SSGİ'lerin etkisi 5-10 gün içinde başlar ve maksimum etki 2-3 hafta içinde görülür¹². Etkinlik uzun süre muhafaza edilebilse de ilaca karşı duyarlılıkta azalma 6-12 ay arasında da gelişebilmektedir. Paroksetinin; fluoksetin, sertralin ve klorimipramine üstünlüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur¹³. IELT zamanını en fazla uzatmaları bakımından sırasıyla paroksetin (8.8 kat), sertralin (4.1 kat) ve fluoksetin (3.9 kat) izlenmektedir¹³.

Yan etkileri genellikle hafiftir ve 2 haftadan uzun sürmemekle birlikte en sık, halsizlik, yorgunluk, ağız kuruluğu, bulantı, ishal görülmektedir. Nörokognitif yan etkiler anksiyete, hipomani, akathizi ve mood değişiklikleri görülmekte ve randomize kontrollü çalışmada SSGİ'lerin depresif semptomları da olan genç hastalarda düşük de olsa intihar eğilimine sebep olduğu görülmüştür¹⁴. Bu nedenle genç erkeklerde dikkatli kullanılmalıdır. Erkek cinsel sağlığı için kullanılan SSGİ'ler hastalarda libido kaybı, anorgasmi ve hatta erektil disfonksiyona sebep olabilmektedir; bu da ilaçları kullanmadan önce hastalara yan etki profili hakkında ayrıntılı bilgi vermeyi gerektirir. Son

zamanlarda SSGİ'lerin sperm motilitesini etkilediğine ve sperm DNA'sına zarar verdiğine ve sperm parametrelerini bozduğuna dair çalışmalar mevcuttur, bu nedenle çocuk sahibi olmak isteyen hastalara önerilmemelidir¹⁵. SSGİ'lerin yan etkileri nedeniyle her gün kullanımı yerine istendiğinde kullanımı ortaya çıkmıştır, ancak bunun için hızlı emilebilen ve çabuk elimine edilen ilaçlar gerekmektedir ve isteğe bağlı kullanımda günlük kullanıma göre etkinliği daha düşük bulunmuştur¹⁶.

D) Dapoksetin

Prematür ejakülasyon tedavisi için yeni geliştirilmiş hızlı etkili ve kısa yarı ömürlü bir SSGİ türevi ilaçtır. Büyük çoğunluğuyla karaciğerden metabolize edilen güçlü bir ilaçtır. Maksimum etki süresi yaklaşık 1.5 saat olup yarılanma ömrü ise 30 dk olan bu ajan çok çabuk elimine edilmektedir. Ve farmakokinetik profili yiyeceklerden veya alkolden etkilenmemektedir. 30 ve 60 mg dozlarda en uygun doz 30 mg ve uygun en yüksek doz 60 mg olarak tespit edilmiştir. Cinsel ilişkiden 1-3 saat önce alınması önerilmektedir. PE olan erkeklerde iyi tolere edilen ve erektil disfonksiyon nedeniyle PDE5-inh kullanan hastalarda da güvenle kullanılabilir. Bu nedenle isteğe bağlı kullanımda sıklıkla tercih edilen ajan olmuştur.

Dapoksetinin geniş serili bir randomize kontrollü faz 3 çalışmasında 30 ve 60 mg'lık preparatların plaseboya göre IELT'yi anlamlı oranda arttırdığı gösterilmiş; sırasıyla hastaların IELT'de 2.5 ila 3 kat artış, ejakülasyon kontrolünde iyileşme, streste azalma ve cinsel tatminde artış saptanmış; ejakülasyon kontrolünün düzeldiği gösterilmiştir¹⁷. Dapoksetinin diğer SSGİ'ler ile karşılaştırılmasında; dapoksetin ile paroksetin karşılaştırıldığında IELT dapoksetin alan grupta 38 saniyeden 179 saniyeye, paroksetin alan grupta 31 saniyeden 370 saniyeye ve plasebo alan grupta 34 saniyeden 55 saniyeye çıkmıştır. Plaseboya göre daha etkin olan dapoksetinin paroksetinden daha az etkin olduğu bulunmuştur¹⁸.

Sadece PE tedavisi için geliştirilen bir preparat olup anti-depresan veya anksiyete bozukluğunda kullanılmamakta, antidepressan olarak kullanılan diğer SSGİ'lerin aksine withdrawal sendromu, nörokognitif yan etkiler (mood değişiklikleri, anksiyete,hipomani gibi) görülmemekte ve seksüel disfonksiyon daha az oranda görülmektedir¹⁹. Dapoksetin kullanımına bağlı baş ağrısı, bulantı, halsizlik, ishal görülebilmektedir. Yan etkilere bağlı ilacı bırakma oranı % 5 civarındadır ve bu oran diğer SSGİ'ler ile aynıdır.

İsteğe bağlı kullanılan SSGİ'lerin kullanımında ilaç alım zamanıyla cinsel ilişki arasında süre tam olarak bilinmemektedir. İlişki öncesi ilaç alımının doğallığı bozduğu düşüncesi çıkmıştır ve yaşam boyu PE olan hastaların %81'inin günlük ilaç kullanımını tercih etmişlerdir.

E) Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri

Erkek cinsel sağlığında bir diğer problem olan erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde kullanılan PDE5-inh PE üzerine tek başına veya kombine etkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. PDE5-inh olan verdanafil ile yapılan çalışmada plaseboya göre ejakülasyon kontrol

sağlamada, seksüel tatmin ve streste anlamlı düzelme sağlamıştır. Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmada ED olan ve aynı zamanda PE olan hastalarda PDE5-inh ile plaseboya göre anlamlı düzelme sağlanmıştır²⁰. Sildenafille yapılan çalışmada ise sildenafilin IELT'yi bir miktar uzattığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmada sildenafilin ejakülasyon kontrolünü artırarak anksiyeteyi azalttığı ve kendine güveni arttırdığı belirtilmiştir. Kombine PDE5-inh ve SSGİ kullanımının tek başına PDE5-inh'ye oranla daha etkili olabileceği gösterilmiş ancak yan etkilerin de daha fazla olduğu saptanmıştır. Tek başına PDE5-inh PE tedavisinde etkinliğini gösteren bazı kanıtlar olsa da erektil fonksiyonu normal kişilerde endike değildir²¹.

E) Tramadol

Tramadol etki mekanizması tam belli olmayan santral etkili opioid analjezik maddedir. SSS'de metaboliti olan MI opioid reseptörüne bağlanarak analjezik etki ortaya çıkarır ve düşük oranda GABA, norepinefrin ve serotonin reuptakini inhibe eder. Tramadolun bu etkisi üzerine genelde kanıt düzeyi düşük çalışmalar mevcuttur. Randomize çift kör çalışmada tramadol IELT'yi plaseboya göre 2.5 kat artırdığı gösterilmiştir. Son dönemde yapılan meta-analiz de PE tedavisinde tramadolun plaseboya oranla anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir²².

En sık yan etkileri bulantı, kusma, halsizlik, yorgunluk ve baş ağrısıdır. Tramadol PE tedavisinde kullanılabilir olmasına rağmen bağımlılık riski ve SSGİ'lerle kombinasyonu sonucu ölüme kadar gidebilen serotonin sendromuna dikkat edilmelidir.

G) Alfa Blokörler

Alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde önemli bir yer tutan alfa blokörlerin retrograd ejakülasyon ve anejkülasyon gibi sık görülen seksüel yan etkileri mevcuttur. Bu etkileri seminal kanalın sempatik tonusunu azaltarak gösterdiği ve ejakülasyonu geciktirdiği görülmüştür²³. Selektif olmayan alfa blokör olan fenoksibenzamin ile yapılan ilk çalışmada PE'de anlamlı düzelme sağlamıştır. Daha sonra selektif alfa blokör olan terazsinle yapılan çalışmada PE'de anlamlı düzelme sağlanmıştır²⁴. Yeni ve potent bir alfa-1 adrenerjik blokör olan silodosin ile yapılan çalışmalarda silodosinin IELT'yi 3 kattan fazla arttırdığı ve başka bir çalışmada da hastalarda anksiyeteyi azaltıp, ejakülasyon kontrolünü artırarak cinsel tatmini artırdığı gösterilmiştir²⁵. Ancak alfa blokörde oluşan retrograd ejakülasyon ve anejkülasyon silodosinde de görülmektedir.

4. Tartışma ve Sonuç

Prematür ejakülasyon gerek teşhisi ve kategorize edilmesi gerek tedavisi açısından ele alındığında oldukça karmaşık bir hastalık olarak gözükmektedir. PE'nin başlangıç tedavisi davranış tedavisi olmakla birlikte günümüzdeki temel tedavi seçeneklerini farmakoterapi oluşturmaktadır. Topikal anesteziğin ve SSRİ'lerin IELT sürelerini uzattığı

literatürde çok sayıda yayınlara kanıtlanmıştır ve kılavuzlar bu tedavileri önermektedir. Ancak farmakoterapide kullanılan ilaçlardan çoğu etken madde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır ve sadece dapoksetin PE için endikasyon almıştır.

Kaynakça

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM III. 3rd edition. Washington DC: APA; 1980.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM IV-TR. 4th edition revised. Washington DC: APA; 2000.
- Masciovecchio S, Saldutto P, Del Rosso A, et al. The daily therapy with silodosin can have a role in the treatment of 'life long' premature ejaculation. *J Androl Sci.* 2011;18: 48-51.
- Balcı M, Aslan Y, Aydın AÖ ve ark. Türk erkeklerinde cinsel fonksiyon bozukluğu taraması: Anket çalışması. *Ortadoğu Tıp Dergisi.* 2009;4:108-13
- Theodore Robert Saitz, Ege Can Serefoglu The epidemiology of premature ejaculation, *Transl Androl Urol.* 2016;5:409-15.
- Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia.* 2002;34:356-9.
- Atan A, Basar MM, Tuncel A, et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology.* 2006;67:388-91.
- McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride. *Int J Impot Res.* 1999;11:241-5.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study. *Int J Impot Res.* 2002;14:502-5.
- Kara H, Aydin S, Yücel M, et al. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *J Urol.* 1996;156:1631-2.
- Althof SE, Levine SB, Corty EW, et al. A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:402-7.
- McMahon CG. Premature ejaculation. *Indian J Urol* 2007;23:97-108.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSGIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21:556-60.
- Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009;339:b2880.
- Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, et al. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril.* 2010;94:1021-6.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol.* 2004;46:510-5.
- McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med.* 2011;8:524-39.
- Safarinejad MR. Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:243-52.
- Levine L. Evaluation of withdrawal effects with dapoxetine in the treatment of premature ejaculation (PE). Poster presented at the meeting of SMSNA, 2006.
- Sun Y, Luo D, Yang L, et al. Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Men With Premature Ejaculation: A New Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2015;86:947-54.
- Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med.* 2014;11:1392-422
- Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E, et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2015;15:6-13.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta analysis. *Int J ImpotRes.* 2004;16:369-81.
- Başar MM, Yılmaz E, Ferhat M, et al. Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up. *Int Urol Nephrol.* 2005;37:773-7.
- Bhat GS, Shastry A. Effectiveness of 'on demand' silodosin in the treatment of premature ejaculation in patients dissatisfied with dapoxetine: a randomized control study. *Cent European J Urol.* 2016; 69: 280-4.