

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Üroloji Kliniği
şef: Doç. Dr. M. İhsan Karaman

**PREMATÜR EJAKÜLASYONLA HORMONAL DEğERLER VE
KRONİK PROSTATİT İNDEKSİNİN İLİşKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat TÜKEN

İstanbul - 2006

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam, II. Üroloji Kliniği Şefi Sayın Doç. Dr.M.İhsan KARAMAN'a, birlikte çalışma fırsatını yakaladığım I. Üroloji Kliniği Şefi Doç.Dr.Feridun ŞENGÖR'e, kliniğimiz uzman doktorları Op.Dr.Hüseyin KANBEROĞLU, Op.Dr.Metin ÖZTÜRK, Op.Dr.Cevdet KAYA'ya; I. Üroloji Kliniği Şef Muavini Op.Dr.Ergin YÜCEBAŞ'a ve klinik uzmanları Doç.Dr.Ali TEKİN, Op.Dr.Melih BEYSEL, Op.Dr.Rüknettin ASLAN'a; kendileri ile ihtisasım boyunca birlikte çalıştığım meslektaşlarım Doç.Dr.Mesut GÜRDAL, Op.Dr.Kubilay ERDOĞAN, Op.Dr.Mete EKİNCİ, Op.Dr.Şafak KULALI, Op.Dr.Sinan KİREÇÇİ, Op.Dr.Hakan KARATAŞ, Op.Dr.Erdal ALKAN, Op.Dr.Yavuz BAŞTUĞ, Op.Dr.Serdar SAYAN, Op.Dr.Necip PİRİNÇÇİ, Op.Dr.Alpaslan YÜKSEL'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım; Dr.Eyüp Veli KÜÇÜK, Dr.Cahit ŞAHİN, Dr.Kadir Cemil DEMİREL, Dr.Atilla CAN, Dr.Özer GÜZEL, Dr.Yasin KAPUCU, Dr.Gülhan YILMAZ, Dr.Abdullah İLKTAÇ, Dr.Soner TEKİN, Dr.Orhan KOCA, Dr.Haki YÜKSEL, Dr.Ersin GÖKMEN, Dr.Bülent KESER, Dr.Senad KALKAN, Dr.Buğra İÇLİ, Dr.Murat KARS, Dr.M.Oğuz KELEŞ, Dr.Ali Murat GÖKÇE ile servis hemşireleri, üroloji kliniği ve ameliyathane çalışanlarına da teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca asistanlığım süresince desteklerini her zaman yanımda hissettiğim eşim Betül Tüken ve kızım Ayşe Nil Tüken' e teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Murat TÜKEN

İstanbul 2006

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
MATERYAL VE METOD.....	44
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA.....	53
SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR.....	62

GİRİŞ

Cinsel olarak aktif erkeklerin %30–40 kadarını ve belkide yaşamlarının belli bir noktasında erkeklerin %75'ini etkilemesi nedeniyle prematür ejakülasyon, en sık görülen erkek cinsel bozukluğu olarak kabul edilmektedir.^[1,2,3] Özellikle genç erkekleri en sık etkileyen cinsel bozukluklardan biri olmasına rağmen, etiyojisi ve patofizyolojisi hakkında az şey bilinmektedir. Prematür ejakülasyonun etiyojisini bulmak için yapılan araştırmalara rağmen, sebep ve etki ilişkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Prematür ejakülasyon bir erkeğin yaşamını kendine güven, ilişki, anksiyete, üzüntü ve depresyon gibi birçok yönden etkileyebilir.^[4]

Bu kadar yaygın görülmesine rağmen prematür ejakülasyon, evrensel olarak kabul edilen bir tanıma ve tanıya sahip olamamıştır. Prematür ejakülasyonda tanının yanı sıra tedavinin belirlenmesi de evrensel olarak kabul gören kriterlerin olmaması nedeniyle sınırlıdır.^[5]

Seksüel disfonksiyonlu hastalardaki hormon bozuklukları birçok çalışmada ele alınmasına rağmen hala endokrinolojik değişikliklerin normal ve anormal cinsel fonksiyon üzerine etkisi ve prevalansı araştırılmaktadır. Ayrıca endokrinologlar tarafından üroloji kliniklerine refere edilen hastalarda değerlendirme ve tedaviyi gerektiren bir dizi seksüel disfonksiyonlar olduğu görülmüştür.

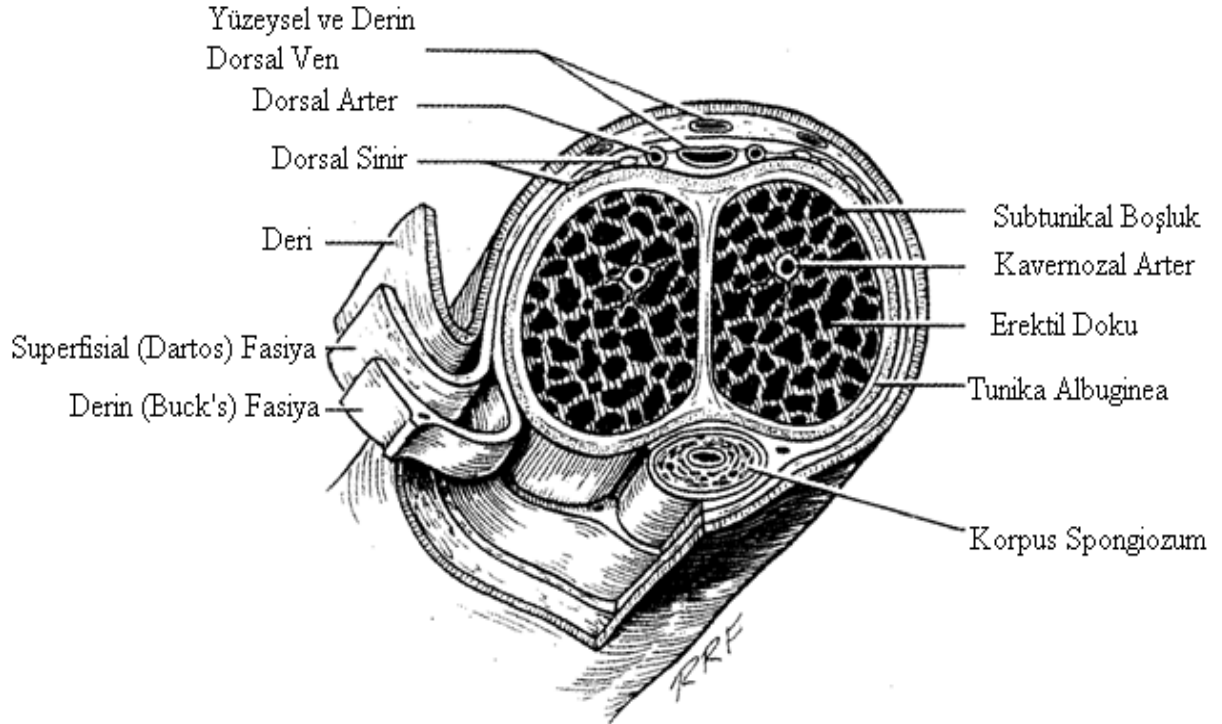
Bu çalışmada; prematür ejakülasyonla endokrinopatiler ve kronik prostatit semptom skoru arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

PENİSİN ANATOMİSİ:

Penis bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongioz cisimden oluşur. Penisin tabakaları dıştan içe doğru aşağıdaki gibidir.^[6] (Resim-1)

- 1-Deri
- 2-Süperfisiyal tabaka (Dartos tabakası)
- 3- Tela Subfasiyalis (Eberth tabakası)
- 4- Buck Fasiyası
- 5-Tunika Albuginea



Resim-1: Penisin enine kesiti

Penis shaftının derisi, bez ve kıl yapısı içermez ve çok elastik yapıdadır. Sadece koronanın tabanında smegma oluşturan bez yapıları bulunur. Bu deri yapısı yağdan yoksundur ve deri altı Dartos tabakasının, Buck tabakası ile zayıf bağlantısı nedeniyle oldukça oynak yapıdadır. Glansın üzerindeki deri ise, altındaki tunikaya sıkıca bağlı olması nedeniyle immobildir. Deri, distalde glans penisin üzerine katlanarak sünnet derisini (prepsiyum) oluşturur ve koronaya yapışır. Penis derisinin damarları erektil yapılardan ayrı olarak, femoral arterin eksternal pudental dalından köken alırlar. Bu damarlar penis kökünde penise girer; Dartos tabakasında longitudinal olarak uzanır ve kendi arasında sık anastomozlar yaparlar.

Buck fasiyası dorsalde her iki korpus kavernoza çevrelerken, ventralde lifleri bölünerek korpus spongiosumu da çevreler. Proksimalde Buck fasiyasının lifleri yukarıda rektus kası kılıfının elastik ve kollajen liflerinden oluşan uzantılar ile birleşerek penisin fundiform ligamanını; distalde pubisten gelen lifler ile birleşerek penisin suspansuar ligamanını oluşturur. Daha derinde ise, Buck fasiyası perinede tunika albuginea ile birleşir ve erektil dokunun kas yapısına kadar uzanır. Distalde ise koronada glans penisin tabanı ile birleşir. [7]

Tunika Albuginea:

Tunika albuginea, düzensiz yapıda bulunan kollajen ve elastik liflerden oluşur. Tunikanın yapısı penise elastikiyet, sertlik, güç ve dayanıklılık sağlar. Tunika albuginea iki tabakadan oluşur. İç tabaka sirküler olarak kavernoza dokuyu çevreler. Bu tabakadan çıkan lifler, kavernoza doku içine radyal olarak dağılır ve erektil dokuyu ve septumu destekleyen sütunları oluşturur. Dış tunika tabakası ise, longitudinal yapıda olup, glans penisten proksimal kruraya uzanır ve saat 5 ve 7 hizası dışında inferior pubik ramusa yapışır. Tunika albugineanın bu radyal dağılımı, korpus spongiosumda yoktur. Bu nedenle de, korpus

spongiyozumda ereksiyon sırasındaki basınç, korpus kavernozumdaki basınçtan düşük olmaktadır.^[8]

Emitter venler tunikanın iç ve dış tabakası arasında kısa bir mesafe seyrettikten sonra, dış tabakayı oblik bir biçimde delerek çıkarlar. Bu şekilde, tunikanın dış tabakası ereksiyon sırasında venleri sıkıştırarak katkı sağlar. Dorsal arterin dalları ise, daha dik açı ile tunikayı geçerler ve periarteriyel fibroz kılıfla sarılırlar.

Tunikanın dayanıklılığı ve kalınlığı da lokalizasyonuna göre değişmektedir: Saat 5 ve 7 hizasında 0,8 mm, saat 3 ve 9 hizasında 1,2 mm ve saat 11 ve 1 hizasında 2,2 mm. dir. İki tabakalı yapısı dorsal ve lateralde belirgindir. Ventralde, özellikle longitudinal liflerin seyrelmesine bağlı olarak, tek tabakalı yapıya dönüşür. Saat 5 ve 7 arasında yer alan bu bölge, tunikanın en dayanıksız bölgesidir.

Korpus Kavernozum, Korpus Spongiozum ve Glans Penis:

Korpus kavernozumlar; proksimalde iskiopubik ramusun altında ayırık olarak bulunurlar ve pubisin penil hilum bölgesinde birleşerek penis shaftını oluşturturlar. Her iki korpus kavernozum bir septumla birbirinden ayrılır. Bu septumun distaldeki gevşek yapısı nedeniyle, her iki kavernoza cisim içindeki vasküler yapılar birbiri ile yakın temas halindedir. Korpus kavernozumlar fibroz bir iskelete sahiptir. Bu iskeleti; tunika albugineadan uzanan sütun şeklindeki lifler, kavernoza fibroz ağ, periarteriyel ve perinöral fibroz kılıflar oluşturur.^[8,9] Korpus kavernozumlar, çeperi endotel ile kaplı, birbiri ile bağlantılı sinüslerden oluşur. Bu sinüsler merkezde daha geniş, periferde daha dardır ve makroskobik olarak penise süngerimsi görünüm kazandırır. Sinüzoidlerin etrafı elastik liflerle çevrili trabeküler düz kas, kollajen ve gevşek gözenekli doku yapısındadır. Düz kas lifleri, erektil dokuya çapraz bir

şekilde dağılır ve terminal kavernoza sinir lifleri ve heliksin arterler ile yakın ilişki halindedirler.^[10]

Korpus spongiosum, korpus kavernozumların ventralinde lokalizedir. Penisin bulbusundan sonra, distale doğru incelik ve sonunda genişleyerek şapka şeklini alır. Bu bölüm glans penis olarak adlandırılır. Penisin koronası glansın tabanını, penis şaftından ayırır. Korpus spongiosum perineal membrandan başlayarak tüm anterior üretrayı çevreler. Yapısı genel olarak korpus kavernozumuna benzerdir. Ancak, korpus spongiosumun sinüzoidleri daha geniştir ve tunikası daha incedir. Ayrıca, tunika sadece sirküler liflerden oluşur.

PENİSİN ARTERLERİ:

İnternal pudental arter; sakrospinal ligaman altından ve sakrotuberoz ligamanın üstünden geçtikten sonra perineal ve penil arter dallarına ayrılır. Penil arter, Alcock kanalında seyrettikten sonra, perineal membranın üzerinde erektil yapıları besleyen 3 dala ayrılır.

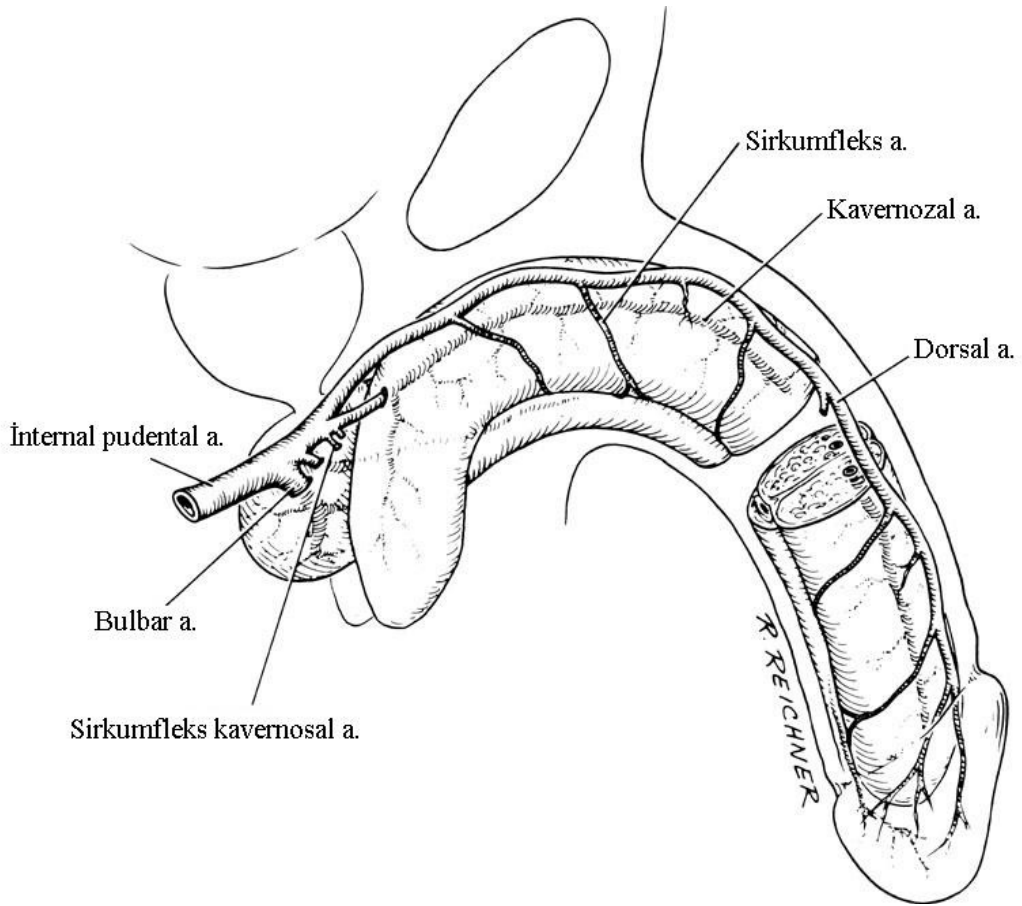
1-Bulbo-uretral arter; perineal membranı delerek korpus spongiosuma posterolateral kenardan girer. Üretra, korpus spongiosum ve glansı besler. Kısa ve geniş bir arterdir. Üretrektomi sırasında bulunması ve kontrolü zordur.

2-Kavernoza arterler; korpus kavernozumuna penis hilumu bölgesinde girerek, erektil dokunun ortasında ilerler. Seyri esnasında heliksin arterlere ayrılarak, sinüzoidleri ve trabeküler dokuyu beslerler.

3-Dorsal arter; pubis ile penisin krusları arasından geçerek, korpus kavernozumların dorsaline ulaşır ve Buck fasiası içinde dorsal penil ven ve sinir ile birlikte seyrederek. Dorsal

arterin glansa kadar olan seyrinde, korpus spongiosum ve uretraya giden sirkumfleks dallar ve kavernozaal dallar verir. (Resim-2)

Glans ve uretranın bu zengin damar yapısı üretra rekonstrüksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Penisin arteriyel yapısı yüksek oranda varyasyon göstermektedir. Tek kavernozaal arter görülmesi nadir değildir. Bunun dışında, penil arter aksesuar olarak pudental arterin daha proksimalinden, obturator veya inferior vezikal arterden de köken alabilir. Bu durumlarda, penil arterler prostatın içinden veya anterolateralinde seyrederek penise ulaşırlar.



Resim-2: Penisin arteriyel sistemi

PENİSİN VENLERİ:

Kavernoz sinüslerden çıkan intermedier venüller, subtunikal kapiller pleksusa dökülür. Bu subtunikal pleksus ise emisser venleri oluşturur. Emitter venler, tunika albuginea katları arasında oblik olarak seyrettikten sonra sirkumfleks venlere dökülürler.

Sirkumfleks venler korpus spongiozumdan ve korpus kavernozumdan köken alırlar. Korpus kavernozumları çevreleyerek, penis shaftının distal 2/3'lük bölümünde derin dorsal vene dik açı ile dökülürler. Derin dorsal ven korpus kavernozumlar arasındaki olukta seyrederek preprostatik pleksusa dökülür. Penisin proksimal 1 /3'lük bölümünde ise emisser venler, dorsomedial yüzeyde birleşerek kavernoze venleri oluştururlar. Genellikle 2–5 adet kavernoze ven vardır. Bu venler, penis hilumunda krura ve bulbus arasında birleştikten sonra, internal pudental vene dökülürler Penisin cilt ve cilt altının venöz dönüşü, tek veya iki adet superfisiyal dorsal ven ile safen vene olmaktadır. Bu sistem nadiren korpus kavernozumun drenajına da katkıda bulunur. ^[11]

PENİSİN SINIRLERİ:

Penisin innervasyonu hem otonomik, hem de somatiktir. Spinal kord ve periferik ganglionlardan köken alan sempatik ve parasempatik lifler, kavernoze sinir aracılığı ile korpus kavernozum ve korpus spongiozuma ulaşırlar. Somatik sinirler ise bulbokavernoze ve iskiokavernoze kasların kasılmasını sağlar ve penil duyuyu iletirler. ^[7]

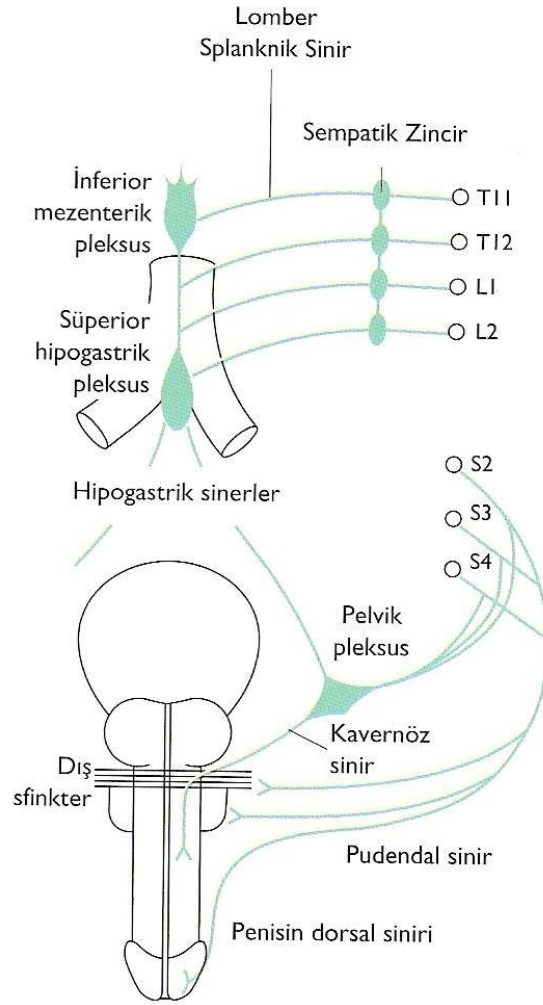
Sempatik sinir lifleri medulla spinalisin aşağı torasik ve üst lomber bölgesinden çıktıktan sonra retroperitoneal olarak seyrederek. Bu lifler aortik bifürkasyonun altında yoğunlaşarak, superior hipogastrik pleksusu (Presakral sinir) oluşturur. Superior hipogastrik pleksusu sol ve sağ hipogastrik sinir şeklinde terk eden sempatik lifler, distale doğru

ilerleyerek birleşir ve rektumun yan kenarlarında inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar. (Resim-3)

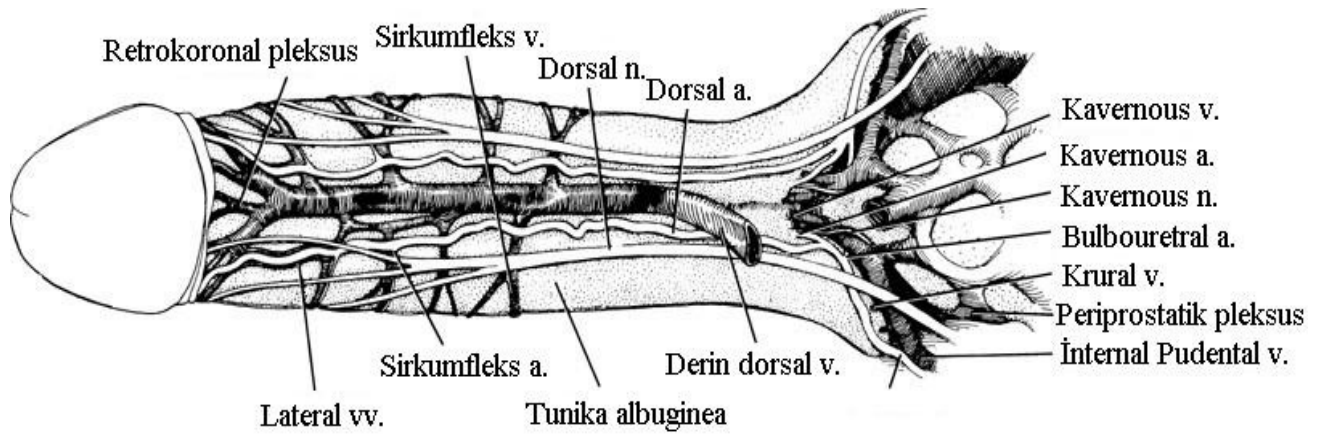
Pelvik pleksus gövdesi S2 ve S4 spinal kordda olan parasempatik nöronlardan da lifler alır. Bu lifler pelvik sinir olarak adlandırılır. ^[11] Pelvik pleksustan çıkan sinir lifleri penis, alt üriner sistem ve rektumu innerve eder.

Korpus kavernozumları innerve eden lifler, pelvik pleksustan sonra kavernoza sinir adını alır. Üretra ve rektum arasında seyreden kavernoza sinir, üretranın komşuluğunda ürogenital diyaframa ulaşır. Ürogenital diyaframı, üretral sfinkterin 4-7 mm. uzağından delerek geçen sol ve sağ kavernoza sinir, penisin dorsal siniri ile bağlantılar yaptıktan sonra korpus kavernozumlarının dorsomedialinden kavernoza doku içine girer.(Resim:4)

Penisin somatosensoryal lifleri; glans, penis cildi, üretra ve korpus kavernozumdan başlar. Glans peniste ince miyelin tabakalı A-delta ve demiyelinize C liflerinin serbest uçları ve korpusküler reseptörler vardır. ^[12] Bu lifler birleşerek penisin dorsal sinirini oluşturur. Diğer sinir lifleri de eklenerek pudental sinir adını alır. Ağrı, ısı ve dokunma pudental sinir ile iletilir. Pudental sinir saf somatik değildir ve aynı zamanda, otonomik sinir lifleri de içermektedir. İskiorektal fossada pudental artere eşlik eden pudental sinir, medulla spinalisin S2-S4 bölgesine ulaşır. Bu noktada bulunan somatomotor Onuf nükleusundan köken alan ve pudental sinir ile iletilen uyarılar iskiokavernoza kasları ve bulbokavernoza kasları da kontrol eder.^[11]



Resim-3: Penisin sinirleri



Resim-4: Dorsal penil arterler, venler, sinirler

I. EREKSİYONUN SANTRAL KONTROLÜ

İnsan vücudundaki tüm fonksiyonların kontrolünde olduğu gibi, seksüel fonksiyonların kontrolü de santral sinir sistemi (SSS) tarafından yapılmaktadır. SSS' nin seksüel fonksiyonlar üzerinde muhtemelen çok büyük etkisi olmasına karşın, bu kontrol mekanizmaları hakkında ki bilgilerimiz kısıtlıdır.

Beyin bir bütün olarak incelenirse, seksüel fonksiyonlarda etkili olan 5 bölgeden söz edilebilir:

1.) HİPOTALAMUS: Seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi en iyi bilinen SSS bölgesidir. Hipotalamus, talamusun hemen altında yer almış bir bölgedir. Üçüncü ventrikülün taban ve alt duvarını oluşturur. Hipotalamus, insanda yaklaşık 4 gr ağırlığındadır ve total beyin ağırlığının yaklaşık %0.3' ünü oluşturur. Hipofiz bezi üzerinden gonadotropik hormon (GnTH) salgılanmasını kontrol ettiği çok eskiden beri bilinmektedir. Hipotalamus, seks steroid hormonlarının (Testosteron, Dihidrotestosteron, Östrodiol) GnTH aracılığı ile gonadlardan salgılanmasını kontrol ederek, libidonun oluşmasını sağlar. Seksüel fonksiyonların başlamasında gerekli olan libido, hormona bağlı bir fonksiyondur. Bunun için de hipotalamus-hipofiz bağlantısının sağlam olması gerekmektedir. ^[12] Hipotalamusun tümör veya cerrahi sonrası destruksiyonunda, libido azalması sık rastlanan klinik gözlemdir.

Hipotalamus üzerine iç ve dış uyarılar, direkt olarak veya limbik sistem üzerinden indirekt olarak etki göstermektedir. Hipotalamusun da dahil olduğu limbik sistem, neokorteks ile beyin alt bölgelerini sınırlayan ve ayıran bölgedir. Limbik sistem, adını limbos (sınır) kelimesinden almaktadır. Limbik sistem emosyonel beyin olarak kabul edilir ve türlerin ve bireylerin davranışlarını ayarlamak, seksüel davranışları ve seks hormonlarının salgılanmasını

kontrol etmekle yükümlüdür.^[13] Otonom fonksiyonların da merkezi olan hipotalamus, iç ve dış uyarılara karşı kişinin tepkisini koordine eder ve korteks ile beyin sapı ve alt bölgeler arası bağlantıyı sağlar.^[14]

Hipotolamusun tüm bu fonksiyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- Hipofizden hormon salgılanmasının kontrolü
- Vücut ısısının ayarı
- Beyin saati olması
- Susuzluk ve açlık hislerinin kontrolü
- Seksüel davranışların kontrolü

Dış uyarılar (ışık, ısı, koku vs) direkt olarak hipotalamusa etki edebileceği gibi, korteks ve diğer beyin bölgeleri limbik sistem elemanları üzerinden hipotalamusa da uyarılar gönderebilir. Bu uyarılara yanıt; otonom sinir sistemi ile (kalp hızı, soluk alma hızı değişiklikleri vs) hormon salınım ritminin ayarlanması ile ve somatik sisteme etkileri ile olmaktadır. Hipotalamusta bu fonksiyonların kontrol edildiği birçok çekirdek bulunmaktadır. Bu çekirdeklerin fonksiyonları ve hipotalamus içinde buldukları yerleri daha kolay anlamak için hipotalamus, 1 alan ve 3 zona ayrılarak incelenir.

a)Preoptik alan, medial ve lateral olmak üzere iki bölüme ayrılır. Preoptik alanda bulunan nöronların androjen ve östrojen reseptörlerinden zengin olduğu bilinmektedir. Sıçan deneylerinde sıklıkla incelenen medial preoptik alanın (MPOA), özellikle erkek seksüel fonksiyonlar ile olan ilişkisi bilinmektedir. MPOA beyinde, özellikle diğer limbik alanlar ile aksonal ilişkisi vardır. Olfaktör sistemden amigdala ve stria terminalis üzerinden uyarı alır. Beyin sapının bu bölgeleri ağrının iletilmesi, seksüel davranış, annelik duygusu ve agresif davranışlardan sorumlu alanlardır.^[15,16] Sıçan MPOA' sının bir diğer özelliği de beyindeki en yoğun androjen reseptörlerinin bulunduğu yer olmasıdır. Erkek sıçanlarda MPOA' nın

uyarılması ile ereksiyon ve seksüel ilişkiyi sağlayan uyarılar oluşmaktadır. ^[17] Bu alan, oksitosin ile de kolay uyarılmakta ve dişi sıçanların çiftleşmesini kolaylaştırmaktadır. ^[18] Lateral preoptik alan hakkında fazla bilgi yoktur. Bu alanda oksitosin salgılayan nöronların varlığı bilinmektedir.

b)Periventriküler hipotalamik zon, III. ventrikülü çevreleyen çok ince bir zondur. Daha çok anterior hipofiz hormonlarının salgılanmasında rol oynar.

c)Medial hipotalamik zon, hipotalamusun hacim olarak en geniş yeri ve çekirdeklerden zengin bir bölgesidir. Daha kolay anlaşılması için bu zon üç kısma ayrılarak incelenir:

1-Supra-optik kısım; 2-Tuberal kısım ve 3- Mamiller Kısım

1-Supra-optik Kısım; optik kiazmanın hemen üstünde olduğundan bu adı almıştır. Bu bölgede üç tane önemli hipotalamik çekirdek vardır. Para-Ventriküler Nukleus (PVN); Supra-Optik Nukleus (SON) ve Supra-Kiazmatik Nukleus (SCN). PVN ve SON her ikisi de, oksitosin ve vazopressin üreten çekirdeklerdir. Özellikle PVN, oksitosin ve vazopressin salgılayarak, amigdala ve hipokampus üzerinden limbik sistemle ile bağlantı kurar.

Oksitosin seksüel fonksiyonlarda da rol alan önemli bir mediyatördür. ^[19,20] Erkek ve kadında seksüel uyarılmayla serum oksitosin seviyelerinin yükseldiği ve orgazm ile en yüksek seviyesine ulaştığı gösterilmiştir. ^[21] Kadında orgazm sırasında yükselen serum oksitosin seviyesi, uterusun ritmik kasılmalarından sorumlu olabilir. Bu kasılıp-gevşemelerin uterus içinde negatif basınç oluşturarak, vajendeki ejakulatın serviksdan uterus kavitesine girmesini kolaylaştıracağı ileri sürülmektedir. Orgazm sırasında erkekte pelvik adalelerde ve kadında ise

pelvik adaleler ve vajende 10–50 sn süreli, sayısı yirmiye varan ritmik kasılmalar saptanmıştır. [22,23,24]

SCN, beynin saati olarak çalışan çekirdektir, hormonların sirkadiyan ritim ile salınmasında da etkili olmaktadır.

2-Tuberal Kısım; üç adet çekirdek içerir: Arkuat Nukleus (ARC); Dorso-Medial Nukleus (DMN) ve Ventro-Medial Nukleus (VMN). Bu kısım çekirdekleri hipofizden salgılanan hormonların kontrolünü yapan düzenleyici hormonları salgırlar (Gonodotropin Releasing Hormone=GnRH, Corticotropin Releasing Hormone=CRH). Ayrıca, dopamin salgılayan nöronlar da hipofizden prolaktin salınımını inhibe etmektedirler.

3-Mamiller Kısım; hakkında tam bir bilgi olmamasına rağmen, kişinin emosyon ve hafızası ile ilgili olduğu sanılan mamiller cismi içerir. [25]

d)Lateral hipotalamik zon; hipotalamusun limbik sistem ile sıkı bağlantıların olduğu kısımlardan biridir. Açlık hissini oluşmasında etkili olmaktadır. [25]

Özetlemek gerekirse; SSS'nin dolaylı da olsa, birçok bölgesi seksüel fonksiyonları etkilemektedir. Fakat direkt etki hipotalamusta olmaktadır. Hipotalamus, seks hormonların salgılanmasını kontrol ederek ve çocukların puberteye girmesinde (muhtemelen leptin hormonunun hipotalamusa olan etkisi ile) başlatıcı rol oynayarak etkili olmaktadır. Ayrıca, seksüel fonksiyonlar üzerine erkekte MPOA'nın ve kadında ise VMN'in etkili olduğuna ait veriler vardır. İnsan seksüel aktivitesinde oksitosin hormonunun artışı ve orgazmda pik yaptığı gösterilmiştir. Bu bilgilerin artması ile ileride SSS kaynaklı seksüel sistem patolojilerinin daha rahat saptanması ve tedavi olanaklarının bulunması kaçınılmazdır.

Hayvan deneylerinde hipotalamusda dopaminerjik etkinin uyarıcı ve serotinerjik etkinin ise inhibe edici rol oynadığı gösterilmiştir. İnsanda da benzer etkilerin olduğuna dair klinik gözlemler mevcuttur. Kadınlarda hipotalamus lezyonlarının çoğunlukla libido kaybı ve amenoreye neden olduğu bilinmektedir. [26]

2.) PARASAGİTAL BÖLGE: Genital bölgenin duyu liflerinin beyinde sonlandığı alan parasagittal bölgedir. Genital bölgenin uyarılması (sevişme sırasında okşanma ve uyarılma), seksüel fonksiyonda bu bölge üzerinden etkili olmaktadır. Kısıtlı bulgular olsa da, parasagittal bölge tümörlerinde erkeklerde ereksiyonu devam ettirme zorluğu ile karşılaşmaktadır. [26]

3.) TEMPORAL LOP: Temporal lop epilepsisinde veya temporal lop epilepsisi cerrahisi sonrası seksüel fonksiyonlarda bozukluk gelişebilir. Özellikle kadınlarda menstruel bozukluk, erkeklerde ise erektil disfonksiyon görülmektedir. [27,28]

4.) FRONTAL LOP: Beyinin seksüel fonksiyonlar üzerinde etkisi olan bir diğer bölgesi de frontal lobdur. Frontal lop, kişinin daha çok sosyal davranışlarının kontrolünde rol oynamaktadır. Frontal lop lezyonlarında seksüel dürtülerin kontrolünün ortadan kalkmasıyla, etrafındaki insanlara saldırganlık tarzında seksüel fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır.

5.) RİNENSEFALON: Beyinde limbik korteksde bulunan rinensefalonun koku duyusu ile seksüel uyarılar üzerinde dolaylı etkileri olmaktadır. [26]

II. EREKSİYONUN PERİFERİK KONTROLÜ

Penil ereksiyonunun periferik kontrolü son zamanlarda yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmıştır. Penil ereksiyon, korpus kavernozum düz kasının gevşemesi ve böylece trabeküler boşlukta arteriyel kan akımına karşı direncin azalmasıyla oluşmaktadır. [25,26] Trabeküler düz kas tonusunun ayarlanması kompleks bir olaydır. Korpus kavernozum ve

penise gelen arterlerin düz kasları, intrasellüler kalsiyum iyonunun $[Ca^{+2}]$ azalması sonucunda gevşerler. intrasellüler $[Ca^{+2}]$ hareketlerini, siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) gibi mediyatörler önemli oranda etkilemektedir. Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir sonlanımlarından ve endotelyumdan direkt olarak salınan, kavernozaal gevşemede çok önemli bir kimyasal mediyatördür.

A) EREKSİYONUN PERİFERİK NÖRO-ANATOMİSİ:

Penisin sinirlerini otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duyusal ve motor) olarak iki grupta incelemek gerekir. Spinal kord ve periferik gangliyonlardaki nöronlardan oluşan sempatik ve parasempatik sinirler kavernoza siniri oluştururlar. Sempatik yol T11 ile L2 spinal segmentlerden, parasempatik yol ise S2 ile S4 spinal segmentlerden kaynaklanırlar. Pelvik pleksus ve kavernoza sinirlerin uyarılması ereksiyona neden olurken, sempatik sistemin uyarılması detümesans ile sonuçlanır. Somatosensoryel yoldaki duyu nöronlarının uyarılması ile ağrı, ısı ve dokunma duyuları spinotalamik ve spinoretiküler yollarla talamus ve kortekse ulaştırılır. S2 ve S4 sakral spinal segmentlerde bulunan Onuf nükleusu somatomotor penis innervasyonunun merkezidir. Pudental sinir ile iskiokavernoza kasının kasılması rijid ereksiyon fazına neden olur.

B) EREKSİYONUN PERİFERİK NÖRO-FİZYOLOJİSİ

a) Perifereral nöro-medyatörler:

Noradrenalin: Lokal olarak erekte penisin detümesansı adrenerjik sinir bağlantıları aracılığıyla sağlanır. Noradrenalin adrenerjik sinirlerin nörotransmitteri olup, penil düz kas membranındaki adrenerjik reseptörleri aktive eder.^[29,30] İnsanda α -adrenerjik sinir lifleri ve reseptörleri kavernoza cisim ve etrafındaki kavernoza arterlerde gösterilmiştir.^[31-34] İn vitro

noradrenalin bir çok hayvan türünde ve insanda kavernoza dokuda kontraksiyona yol açar. [35-39] Bu nedenle, noradrenalin penil detumesansta rol oynayan önemli bir nöromediyatördür. [40] Penil ereksiyonun oluşumu sırasında noradrenalin kavernoza kanda belirgin olarak azalırken, adrenalinin periferal ve kavernoza kanda arttığı gösterilmiştir. [41] Sempatik kontraksiyon postsinaptik α_1a , α_1b , α_1c adrenerjik reseptörlerinin uyarılması ile olmaktadır. [42] Korpus kavernoza içine uygulanan α adrenoseptör blokerleri ereksiyona neden olurken, α adrenoseptör agonistleri detumesansa yol açarlar. [43-45] Bu bulgular da, α adrenoseptörlerin penil düz kas kontraksiyonu üzerine olan etkilerini destekler.

Endotelin: Bir peptid olan endotelinin, penil flaksiditenin devamına katkıda bulunduğu savunulmaktadır. [46] Endotelin-1, peptid ailesinin bir üyesi olup, endotel ve muhtemelen trabeküler düz kaslardan da sentezlenen ve detumesansta rol oynayan etkili bir vazokonstriktördür. [46-48] İn vitro endotelin-1, kavernoza düz kas liflerini kasar ve noradrenalin ile sinerjistik etki gösterir. [49-51] Endotelinin vasküler dokular üzerine olan etkisi ET-A ve ET-B adlı iki reseptör aracılığıyla sağlanır. ETA endotelinin konstriktör etkisini sağlayan ana reseptör iken, ET-B endotelyum içinde etkilidir ve endotelyum-bağımlı vazodilatatör yanıtı sağlar. Her iki reseptör için de intraselüler transdüksiyon mekanizması, intraselüler kalsiyum salınımı ve protein kinaz C' nin (pKC) aktivasyonu ile inozitol fosfat mekanizmasının aktive olması gerekir. Endotelinin aynı zamanda, penis içindeki düz kas proliferasyonunu da kontrol ettiği bildirilmektedir. [52]

Prostanoidler: Prostaglandin- H₂ (PG-H₂), Prostaglandin-F₂ α (PG-F₂ α) ve tromboksan-A₂'nin de dahil olduğu birçok konstriktör prostanoid insan kavernoza dokusu tarafından sentezlenmektedir. İn vitro çalışmalarda, trabeküler düz kasın spontan aktivitesinden ve tonusundan prostanoidlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. [53] Aynı

zamanda, in vitro olarak konstriktör prostanoidlerin nitrik oksit (NO) ile eş zamanlı salgılandığı ve onun dilatatör etkisini azalttığı belirtilmiştir. [54,55]

Lökotrienler ve anjiotensin-II de diğer etkili vazokonstriktörlerdir. [56] Detümesans intrinsek miyojenik aktivite, adrenerjik nörotransmisyon ve prostanoidler ve endotelinler gibi kasıcı faktörlerin etkisi ile sağlanmaktadır. [57] Ekzojen endotelin-1'in kasıcı etkisinin kavernoöz dolaşımdaki RhoA/Rho-kinaz yolu ile olduğu gösterilmiştir. [58]

Asetilkolin: Penisin kolinerjik innervasyonu fare ve insan korpus kavernozumunda muskarinik reseptörlerin ve kolinerjik sinir liflerinin varlığı ile kanıtlanmıştır. [59,60] Asetilkolin, insan erektil dokularından elektriksel uyarı sonrası salınabilmektedir. Asetilkolinin penil ereksiyondaki etkisi direkt olmayıp, presinaptik adrenerjik nöronların inhibisyonu ve endotelial hücrelerden NO salınımını uyarması aracılığı ile indirektir. [34]

Vazoaktif intestinal Polipeptid (VIP): VIP'in neden olduğu gevşemenin, NO sentez blokörü N-nitro-L-arjinin ile inhibe edildiği, bu nedenle de VIP'in ereksiyondan sorumlu önemli bir nöromedyatör olduğu bilinmektedir. [61] NO'nun gevşetici etkisinde VIP'in uyardığı düz kas gevşemesinin önemi vardır. Asetilkolin, VIP ve nNOS parasempatik nöronlarda birlikte lokalizedirler. Asetilkolinin α -1 adrenerjik aktivasyonunu inhibe edici etkisi ile VIP ve NO'nun ereksiyondaki sinerjist etkileri gösterilmiştir. [62,63]

Nitrik Oksit (NO): Penis ereksiyonundaki en önemli nöromedyatördür. NO'nun ilk kez 1979 yılında periferel vasküler düz kaslarda güçlü bir gevşetici etkisinin olduğu gösterilmiştir. [64] NO, bir serbest radikaldir (çift olmayan elektrona sahip molekül). Bu nedenle, yüksek oranda reaktif ve kimyasal olarak stabil olmayan bir moleküldür. Bu molekülün farklı tip memeli hücreleri tarafından sentezlendiği ve düz kas relaksasyonu,

trombosit reaktivitesi, santral ve periferel nörotransmisyon ve immün hücrelerin sitotoksik aktiviteleri gibi birbirinden farklı bir çok fizyolojik olayın regülasyonunda rol aldığı bilinmektedir.

Nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile L-arginin aminoasiti ve moleküler oksijen kullanarak, NO ve aminoasit L-sitrulin üretilir. Bu reaksiyon için, tetrabiopterin ve nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gerekmektedir. Birbirleri ile %50–60 oranında benzerlik gösteren üç farklı NOS tipi tanımlanmıştır. Benzer iki formdan nöronal NOS (nNOS) sinir sisteminde mevcutken, endotelyol NOS (eNOS) vasküler sistemde bulunur. Her iki izoform da, aktiviteleri için kalsiyum ve kalmoduline ihtiyaç duyar. Üçüncü form; indüklenebilir NOS (iNOS) kalsiyumdan bağımsız formdur. İnflamatuar mediyatörlerin ve bakteriyel ürünlerin indüksiyonunu takiben farklı türdeki hücrelerden izole edilebilir.^[65–66] nNOS kolinerjik sinirlerde, eNOS penisin endotelinde bulunur.^[67–72] Normal fizyolojik şartlarda, iNOS peniste eksprese olmaz. Bununla birlikte, inflamatuvar mediyatörlerle karşılaşıldığında, ürogenital düz kasta eksprese olduğu gösterilmiştir.^[73] _

Yapılarında nNOS bulunan ve NO'yu asetil kolin ile kotransmitter olarak salgılayan postganglionik parasempatik (kolinerjik) sinirler, artık nitreerjik sinirler olarak adlandırılmaktadır.^[69,74] Kavernoze sinirin uyarılması, nitreerjik sinir liflerini aktive ederek, sinir uçlarından NO salınmasına ve penil düz kas relaksasyonuna neden olur.^[75,76] Farklı hayvan modellerinde kavernoze sinirin veya spinal kordun uyarılmasıyla oluşturulan penil ereksiyon NOS inhibitörleri ile inhibe edilebilmektedir.^[67,77–79] Dahası, in vitro olarak penil kan damarlarının veya korpus kavernozeumun nonadrenerjik/nonkolinerjik uyarılmasıyla oluşan nitreerjik relaksasyon yanıtları NOS inhibitörleri ile bloke edilebilmektedir.^[75,80–83]

NO'nun diğere bir kaynağı da, korpus kavernozeumun sinüzoidal ve penil kan damarları endotelinde bulunan eNOS'dur. eNOS'un erektil fonksiyondaki rolü üç teori ile açıklanmaktadır. Birinci teoride, postganglionik kolinerjik liflerden salınan asetilkolin ile

endotelden NO serbestleştığı kabul edilmektedir. Asetilkolinin ekzojen uygulanımı izole korpus kavernozum ve penil arterlerde endotel-bağımlı relaksasyon oluşturur. ^[54,84] Bununla birlikte, atropin ve neostigmin kavernoza sinir uyarısıyla oluşan penil ereksiyonu inhibe etmez. ^[67,85] Dahası, korpus kavernozumun nörojenik relaksasyonu için fonksiyonel bir endotel gerekli değildir. ^[82,86] İkinci teori, stres nedeniyle gelişen eNOS aktivasyonudur. ^[87] Ereksiyon esnasında vasküler ve sinüzoidal lümenin genişlemesi, eNOS aktivasyonuna ve endotelden NO salınımına neden olan strese yol açabilir. ^[87] Üçüncü teori, eNOS kardiovasküler sistemdeki vasküler endotelden bazal NO salınımına benzer şekilde, detümesans sırasında bazal NO düzeyine katkıda bulunabileceği görüşüdür. NOS inhibitörlerinin sistemik kullanımı, bu bazal NO düzeyinden dolayı sistemik kan basıncını arttırabilmektedir. ^[88] Benzer bir durum penil düz kaslarında da gözlenmiştir. nNOS'un katılımını önleyen sinir blokerlerinin varlığında bile, NOS inhibitörleri penil düz kas tonusunda artışa neden olmaktadır. Böylece ulaşılan sonuçta, nitrejik sinirlerdeki nNOS'dan elde edilen NO, düz kas relaksasyonunun büyük bölümünden ve relaksasyonun başlatılmasından sorumlu iken, eNOS' dan elde edilen NO ereksiyonun devamlılığına katkıda bulunur.

nNOS' un penil ereksiyon oluşumundaki rolünün ayrıntılı olarak saptanmasına rağmen, genetik olarak oluşturulan nNOS'dan yoksun fareler fertildirler ve penislerinde sağlam bir nörojenik NO üretimi mevcuttur. ^[89] Bu çelişki, farelerin penislerinde nNOS varyantının (PnNOS=Penil nNOS) varlığının saptanmasıyla çözümlenmiştir. ^[90] İlginç olarak, nNOS'un santral sinir sistemi varyantı (CnNOS) rat penisinde önemli miktarda saptanmamıştır. Bundan dolayı, PnNOS'un bu hayvanlarda ana sorumlu nNOS varyantı olduğu sonucu çıkarılabilir. ^[90] nNOS'un insan penisindeki varyantlarını ve bunların erektil disfonksiyonun gen terapisindeki potansiyellerini saptamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. ^[91] _

nNOS'un penisteki aktivitesinin androjenlerle regüle edildiği saptanmıştır. Adult ratların kastrasyonu, kavernoza sinirin uyarısıyla oluşan erektil yanıtı ve penisteki nNOS aktivitesini azaltır ve her iki değişiklik de, androjen uygulanması ile engellenebilir.^[92-95]

b)Penil Ereksiyonda Oksijenin Rolü:

İnsanda korpus kavernoza flak iken, Parsiyel oksijen basıncı (pO_2) venöz kandakine benzerdir. (25–43 mmHg). Ereksiyon sırasında ise anlamlı olarak artar ve arteriyel kandakine eşit olur (65–100 mmHg).^[96-104] Moleküler oksijen, L-arginin ile birlikte NOS tarafından NO sentezi için gerekli bir maddedir. Korpus kavernoza içerisinde NO sentezinin direkt olarak oksijen konsantrasyonu ile regüle edildiği gösterilmiştir.^[105] In vitro düşük pO_2 düzeyleri, bazal cGMP konsantrasyonlarını ve sinir uyarısı sonucu ortaya çıkan cGMP sentezini inhibe eder.^[96]

Arteriyel vazodilatasyondan sonra, kavernoza cisimlerde NO sentezini sağlamaya yeterli miktarda oksijen konsantrasyonu artar. Kavernoza cisimde NOS' un tam aktiviteye ulaşması için gerekli minimal oksijen konsantrasyonunun 50–60 mmHg arasında olduğu tahmin edilmektedir. Daha düşük konsantrasyonlar NO' nun parsiyel sentezine, bu da trabeküler düz kasın parsiyel relaksasyonuna neden olur.

NOS'a benzer şekilde, PG-H sentetaz da (siklooksijenaz) bir oksijenazdır ve oksijen kullanarak prostanoidler sentezler. Kavernoza cisimlerdeki oksijen konsantrasyonunun prostanoidler sentezini regüle ettiği gösterilmiştir.^[106] Oksijen basınçlarının artması ile birlikte penis düz kasında Prostaglandin-E₂ (PG-E₂) ve hücre içindeki cAMP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.^[107]

c)İyon Kanalları:

Düz kas, iyi gelişmiş sarkoplazmik retikulum ve T tubül sistemi içermediğinden dolayı, ekstrasellüler kalsiyum düz kas tonusunda önemli rol oynar. Etki potansiyeli sırasında kalsiyum plazma membranından girmek zorundadır. Kalsiyum giriş ve çıkışını ayarlayan üç farklı transmembran proteini bilinmektedir Kalsiyum kanalları iyon girişini ayarlarken, kalsiyum-sodyum değiştirici protein ve kalsiyum-ATPaz, kalsiyumun düz kasta çıkışını ayarlayan önemli proteinlerdir.

Voltaj bağımlı L tip kalsiyum kanalları (yavaş kalsiyum kanalları) izole kaverno düz kas hücrelerinde de gösterilmiştir.

Kavernöz düz kasta potasyum kanallarının 4 alt tipi vardır: 1- Kalsiyuma duyarlı potasyum Kanalları (maks-K); 2- Metabolik olarak düzenlenen potasyum kanalları (K-ATP); 3- Gecikmiş düzeltici ve 4- Hızlı geçici genel A kanalları (IA). Bunların arasında, insan korporal düz kasında K-ATP ve maks-K alt tipleri fizyolojik olarak önemlidir. Maks-K kanalları cAMP aracılığı ile olan düz kas gevşemesinde rol oynamaktadır.^[108,109]

d) Fosfodiesterazlar:

Fosfodiesteraz (PDE) enziminin 11 izoenzimi bulunurken, sadece PDE5, 6 ve 9 cGMP için spesifiktir. PDE1, 2, 3, 10 ve 11 hem cAMP, hem de cGMP ile hidrolize olurken, PDE 4, 7 ve 8 sadece cAMP ile hidrolize olur.^[110-112]

Korpus kavernozumda PDE2, 3 ve 4 de bulunmasına rağmen, PDE5 ile karşılaştırıldığında fizyolojik ereksiyonda belirgin rol oynamamaktadırlar.^[113] PDE5'in korpus kavernozum dışında trombosit, akciğerler, spinal kord, kalp, plasenta, aorta, adrenal bez ve pankreasta da olduğu gösterilmiştir.^[114]

e)Hücrelerarası Bağlantılar:

Çeşitli çalışmalarda, komşu kas hücre membranlarında gap junction'ların bulunduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerarası kanallarda kalsiyum ve ikincil haberciler gibi iyonların değişimi olmaktadır. ^[115] Gap junction'lar, komşu hücreleri birbirine doğrudan bağlayan düşük dirençli transmembran kanalları içeren plazma membranının özelleşmiş bölümleridir. Konneksin olarak bilinen altı homolog transmembran proteini bir semikanalı oluşturur. Tanımlanmış birçok konneksin olmasına rağmen, insan korpus kavernozumundaki gap junction kanalları esas olarak konneksin 43'ten (Cx 43) oluşmaktadır. ^[116]

EREKSİYONUN MOLEKÜLER FİZYOLOJİSİ:

A)PENİL DÜZ KAS KONTRAKSİYONU:

Penil düz kas tonusu, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonu ve hücrenin kalsiyumun kontraktıl etkisine olan duyarlılığı ile kontrol edilir. Kontraktıl ve relaksan faktörlere etkin olan kalsiyum duyarlılığı ve kalsiyumu artıran mekanizmalara verilen net yanıtlar düz kas tonusunu düzenler.

Düz Kas Kontraksiyon Regülasyonunun intresellüler Mekanizması:

Yukarıda anlatılan eksitatör maddeler tarafından penil düz kası aktive edildiğinde, intraselüler serbest kalsiyum konsantrasyonu $[Ca^{+2}]$ artar. $[Ca^{+2}]$ düzeyindeki bu artış, fosfolipaz C ve inozitol trifosfat (IP3) gibi birçok sinyal mekanizmalarının aktivasyonuna sekonder olarak, sarkoplazmik retikulum gibi hücre içi depolardan kalsiyum salınımı ve/veya kalsiyumun ekstraselüler alandan hücre içine

geçimini sağlayan düz kas hücre membranı üzerindeki kalsiyum kanallarının açılması sonucunda oluşur. Bu artış geçicidir ve $[Ca^{+2}]$ düzeyi bazal seviyelerine dönse bile konstriktör aktivite devam eder. Bu geçici fazda, $[Ca^{+2}]$ 'daki artış, kalsiyum-kalmodulin bağımlı miyozin hafif zincirli kinaz (myosin light chain kinase=MLCK) aktivasyonuna yol açar. Aktif MLCK, miyozin kısa zinciri (myosin light chain=MLC20) fosforize eder ve böylece düz kas kontraksiyonu başlar. ^[117-118]

İntraselüler $[Ca^{+2}]$ düzeyi bazal seviyesine döndüğünde, kalsiyum-sensitizasyon yolları ortaya çıkar. Bu mekanizmalardan birisi de, G proteinlerin bağlandığı eksitatör reseptörlerin varlığıdır. Böylece, $[Ca^{+2}]$ 'da değişiklik olmadan kalsiyum duyarlılığı arttırılarak kontraksiyon sağlanabilir. Bu yol, Rho-kinazı aktive eden küçük monomerik bir G protein olan RhoA' yı içerir. Aktif Rho-kinaz fosforile olur ve böylece düz kas miyozin fosfatazının regülatör alt birimini (SMPP-1 M) inhibe ederek, kalsiyum miyofilamentlerinin sensitizasyonu sağlanır. ^[119]

RhoA ve Rho-kinazın penil düz kasında eksprese olduğu gösterilmiştir. ^[120-121] ilginç olarak, RhoA kavernozaal düz kasta vasküler düz kasa oranla 17 kat daha fazla eksprese olmaktadır. ^[121] Rho-kinazın selektif inhibitörünün in vitro olarak insan korpus kavernozumunda relaksasyon meydana getirdiği ve hayvan modellerinde ise, penil ereksiyonu indüklediği gösterilmiştir. ^[122-123] Dominant negatif RhoA verilmiş olan anestezi altındaki ratlarda, kontrol grubu denekler ile kıyaslandıklarında erektil fonksiyonda artma görülmüştür. ^[124] Bütün bunların sonucunda, penil düz kasların fazik kontraksiyonunun, $[Ca^{+2}]$ 'daki artış ile regüle edildiği ve tonik kontraksiyonun ise, kalsiyum sensitizan yollar tarafından yönetildiği sonucuna ulaşılmaktadır. ^[125]

B)PENİL DÜZ KAS RELAKSASYONU:

Ereksiyon oluşumundaki ilk olay penil arterlerin (kavernoz arter ve heliksin arterler) dilatasyonudur. Bunun sonucunda, laküner alan içine olan kan akımı artar ve kavernoz içi basınç yükselir. Arteriyel dilatasyonu takiben, trabeküler düz kas gevşer ve böylece laküner alan kompliansı artarak kanın burada yoğunlaşması sağlanır.

Düz kas gevşemesi, sarkoplazmada bulunan serbest kalsiyum seviyesinin azalmasının bir sonucudur. Kalmodülin hafif zincir kinazdan ayrılarak onu inaktive eder. Miyozinin, miyozin hafif zincir fosfataz ile defosforilize olarak aktin filamanından ayrılması kas gevşemesi ile sonuçlanır. ^[126] cAMP ve cGMP düz kas gevşemesindeki ikincil habercilerdir. cAMP ve cGMP, bunlara bağımlı protein kinazları aktive eder. Bu olay sonucu: 1- Potasyum kanalları açılır ve hiperpolarizasyon olur; 2- intrasellüler kalsiyum endoplazmik retikulumda sekestre edilir; 3- Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile kalsiyum girişi bloke olur. Tüm bunların sonucunda da sitozolik serbest kalsiyum düşer ve düz kas gevşemesi olur.

Nitrik Oksit (NO) ve solubl-Guanilat Siklaz (sGC)-siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) Yolu:

Klasik nörotransmitterler (asetilkolin, noradrenalin vb) gibi diğer regülatör maddelerden farklı olarak, NO hücre içerisinde spesifik bir reseptöre bağlı değildir. Gaz molekülü olan NO sitoplazmada bulunan, çözülebilir sGC hedefleyerek hücre membranından geçer. NO' nun sGC' ye bağlanması proteinde değişikliklere neden olur ve aktivitesi artar. ^[101] Aktive olan sGC, guanosin-5'-trifosfatın (GTP), guanosin-3', 5' siklik monofosfata (cGMP) dönüşümünü katalize eder. Böylece NO stimülasyonu olduğunda intrasellüler cGMP konsantrasyonları artar. Artmış cGMP konsantrasyonları, cGMP bağımlı protein kinaz tip 1'in (cGK1=Protein kinaz G=PKG) aktivasyonuna yol açar. Aktif cGK1'in iyon kanalları üzerine etkisi (L-tipi kalsiyum kanallarını kapatıp

potasyum kanallarını açar), intraselüler kalsiyum deposu gibi hizmet veren endoplazmik retikulumda çeşitli reseptörler üzerine etkisi ve Rho-kinaz yolu gibi kalsiyum sensitizan yolların inhibisyonu ile oluşan membran hiperpolarizasyonu sayesinde düz kasta relaksasyona neden olur.^[127] cGMP, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) tarafından inaktif GMP'ye metabolize olur.

Nitrerjik sinir stimülasyonu veya ekzojen NO uygulaması, korpus kavernozumunda intrasellüler cGMP konsantrasyonlarında artışa neden olur.^[128-130] Selektif sGC inhibitörlerinin, penil düz kasta nitrerjik relaksasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir.^[131-133] Tüm bu bulgular, nitrerjik nörotransmisyonun penil düz kasta cGMP konsantrasyonlarının artması ve sGC stimülasyonu yolu ile idare edildiğini desteklemektedir.

Moleküler oksijen, androjen, uzun süreli L-arjinin kullanımı ve tekrarlayan intrakavernöz prostaglandinE1 enjeksiyonları NOS aktivitesini ve NO salınımını artırmaktadır.^[96-98] Kostrasyon, denervasyon, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitusta NOS aktivitesi azalmaktadır.^[99]

cAMP Yolu: Otonomik sinirlerdeki vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), VIP reseptörleri (VIP-R) , düz kas tarafından sentez edilen prostaglandin-E (PG-E1 ve PG-E2) EP-reseptörleri (EP-R) ve nöral veya sirkülasyonda bulunan katekolaminler, Beta-2 reseptörleri üzerinden cAMP oluşumunu katalize eden adenilat siklazın (AC) aktivasyonuna neden olurlar.^[134-138] cAMP daha sonra cGK1'le benzer etkilere sahip protein kinaz A'yı (PKA) uyarır. AC-cGMP yolu erektil fizyolojide minör rol oynayabilmekle birlikte, ekzojen olarak stimüle edilmesi (erektil disfonksiyon tedavisi için PG-E1 uygulaması gibi) penil düz kasın relaksasyonunda etkili bir yol olduğunu kanıtlamaktadır.^[139]

EMİSYON, EJAKÜLASYON ve ORGAZMIN FİZYOLOJİSİ

Erkek ve kadınlarda seksüel uyarıma bağlı meydana gelen yanıtlar çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. ^[140,141] Fizyolojik olarak seksüel aktivite ve orgazma ulaşma sonucunda vazokonjesyon, miyotonik tümesans ve takiben vasküler aktivite ve kas tonusunda azalma olur. Başarılı bir cinsel aktivite dört evreye ayrılmaktadır:

Evre-I: Arzu, Evre-II: Heyecan, Evre-III: Orgazm, Evre-IV: Rezolüsyon. ^[142]

Arzu evresinde gerçekleşen olaylar psikolojik kökenlidir ve cinsel fanteziler ve dürtüler ile ortaya çıkar. İkinci evre olan heyecan evresindeki olaylar da psikolojik faktörlerin etkisi ile olur. Uyarıyı ortaya çıkaran objenin veya fantezinin varlığı, cinsel dürtü ortamı veya öpüşme gibi uyarıcı faktörlerin mevcudiyeti veya her iki faktörün birlikteliği bu evrede etkilidir. Heyecan evresi, erkeklerde penil tümesans gelişmesi ile sonuçlanır ve birkaç dakika veya birkaç saat sürebilir. Ancak, orgazm oluşmadan önceki 30 saniye ile 3 dakika içinde en üst seviyeye ulaşır. Peniste bu dönemin temel karakteristik özelliği olan vazokonjesyon ve penis çapında artış ile ereksiyon gerçekleşir. Skrotum içinde yer alan Dartos kası kasılır ve skrotum cildi sıkılaşır. Testis boyutlarında %50 oranında artış olur. Cowper glandları sekresyonu artar ve içinde canlı spermatozoa da içeren 2–3 damla mukoid sekresyon olur. Meme uçlarında orgazmdan hemen önce ereksiyon gerçekleşir. Yüz, abdomen ve interkostal kaslarda semispatik kontraksiyonlar izlenir. ^[142]

Orgazm evresi, seksüel arzunun en üst noktasını oluşturur. Ancak, oldukça kısa sürelidir ve 3–15 saniye kadar devam eder. Bu evrede ciltte, penis ve skrotumda ortaya çıkan değişiklikler devam eder ve eş zamanlı olarak ejakülasyon gerçekleşir. Bir önceki evrede ortaya çıkan istemli kas kontraksiyonları kaybolur. Buna karşın, ejakülasyona katkıda bulunmak için perineal kaslarda ritmik kontraksiyonlar ortaya çıkar. Bu dönem

ejakülasyon ile eş zamanlı olmasına rağmen, ondan farklı bir olaydır. Ejakülasyon olmasa bile, orgazm gelişebilir. Ayrıca, bu dönem psikososyal faktörler, pelvik taban kaslarının tonusu, ilaç veya alkol kullanımı ve önceki orgazmdan sonra geçen süre gibi birçok faktörden etkilenir.^[142]

Rezolüsyon evresi, ilk üç dönemde ortaya çıkan değişikliklerin normale döndüğü dönemdir. Bu evre, eğer orgazm gerçekleşmiş ise hızlıdır ve kısa süre içinde tamamlanır (10–15 dakika). Skrotal doku gevşer ve testis boyutları 5–30 dakika içinde normale döner. Peniste 5–10 dakika süreli parsiyel ereksiyonu takiben, 5–30 dakika içinde tam detümesans gelişir. Perineal kaslarda izlenen kontraksiyonlar da 5–10 dakika içinde kaybolur. Kalp atım hızı, sistemik tansiyon ve solunum sayısı normal seviyeye iner.^[142]

Cinsel aktivitenin üçüncü evresi, başarılı bir cinsel yaşamın ve cinsel ilişkinin temelini oluşturur. Bu evre, orgazm evresi olarak adlandırılmakla birlikte, birbirini takip eden, ancak birbirinden kesin sınırlarla ayrılamayan bir seri olaydan oluşmaktadır. Bu olaylardan emisyon ve ejakülasyonun net olarak anlaşılmasına rağmen, orgazm seksüel yanıtların en az anlaşılabilir bölümünü oluşturmaktadır.^[140]

Erkek orgazmı, kadın orgazmının tersine belirli bir refraktör dönem gerektirmektedir. Buna rağmen, kontrollü olmayan bazı çalışmalarda ejakulasyonlu veya ejakulasyonsuz multipl erkek orgazmları da tanımlanmıştır.^[143-144] Bu durum yaşla ilgili bir olaydır ve pre-adolesan dönemde %55 oranında rapor edilirken, 30 yaş üzerinde sadece %3 olarak belirtilmektedir.^[140]

Seminal plazmanın posterior üretrada birikimine emisyon adı verilir. Emisyon, iki faktör tarafından gerçekleştirilir: 1) Testiküler tubüller, eferent kanalcıklar, epididim ve duktus deferens içeren erkek genital sistemi düz kaslarının koordine kontraksiyonu ve 2) Seminal vezikül ile prostatın ritmik kontraksiyonlarına bağlı olarak seminal

plazmanın sekresyonu. Emisyon esnasında mesane boynu retrograd ejakulasyonu önlemek için kontrakte olur. Bu evre aynı zamanda pre-ejakulatör evre olarak da adlandırılmaktadır.^[145,146] Böylece, prostatik üretraya gelen seminal plazma distal üretradaki eksternal sfinkter, proksimalde kapalı mesane boynu ve çevrede erekte penisten oluşan kapalı bir alan içinde sıkışır. Emisyon boyunca erkek genital sistem kasları ve pelvik çizgili kasların kontraksiyonu ile prostatik üretra basıncı artar ve 500 cmH₂O ve üzerine çıkar.^[147]

Seminal plazmanın üretral meatusdan dışarı atılımı ejakülasyon olarak adlandırılır.^[13] Pelvik taban kasları bu esnada ejakülasyona ulaşmaya katkıda bulunmak amacı ile orgazm yanıtlarından biri olarak değerlendirilen ritmik kontraksiyonlar gösterir. Bu somatik uyarılara rağmen ejakülasyon aynı zamanda refleks bir olaydır ve serebral kontrol olmadan da gerçekleşebilir.^[145,148]

Normal ejakülat volümü en az 2 ml olmalıdır. Bu volüm prostat (% 10) duktus deferens (% 10) seminal vezikül (%75–80) ve daha az oranda da Cowper bezlerinden gelen salgılardan oluşur. Ejakülatın ilk bölümü çok sayıda spermatozoa ve önemli miktarda Prostatik Asit Fosfataz, çinko ve sitrat içerir. Bu maddeler öncelikli olarak prostat ve duktus deferensden gelmektedir. Seminal vezikül kaynaklı olan fruktoz ise ejakülatın ikinci parçasında bulunur. Normal ejakülat pH' ı 7,2–8,0 arasında değişir. Ejakülat pH' sının düşük olması, ejakülatör kanal veya duktus deferens obstrüksiyonu veya agenezi durumlarında ortaya çıkar. Bu durumda, ejakülat sadece asidik pH' sı olan (<7,0) prostat salgısını içerir.^[146,149]

Anatomi: Ejakülasyon ve emisyonu gerçekleştiren organlar duktus deferens, seminal vezikül, mesane boynu ve prostat ile birlikte iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslardır.^[150,151]

Duktus deferens; anatomik olarak 5 bölgeden oluşan, 2–3 mm çapında, 30–35 cm uzunluğunda bir kanaldır. Epididimin kuyruk bölümünden başlar ve veziküla seminalis kanalı ile birleşerek, ejakülatör kanalı oluşturur ve prostatik üretraya açılır. . Histolojik olarak içten dışa mukoza, kas ve serozadan oluşur. Kas tabakası iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler olmak üzere üç tabakadır. İnférieur hipogastrik pleksusdan gelen adrenerjik lifler ile kontrol altında fonksiyon gösteren duktus deferensde, bu lifler özellikle inguinal bölgede yoğunlaşmıştır.^[150,152]

Ejakülatör kanal, 2 cm uzunluğunda, duktus deferens ve seminal vezikül kanallarının birleşmesi ile oluşan bir yapıdır. Kontraksiyon göstermeyen kas tabakası vardır. Epitelde sekretuar özellikte goblet hücreleri bulunur.^[152]

Mesane boynunda detrüör kas liflerinin dağılımı mesanenin geri kalan bölümünden farklı bir özellik gösterir. Kas lifleri bu bölgede daha belirgin olarak üç tabakalı bir diziliş gösterirler. İçteki longitudinal tabaka radyel bir dağılım gösterir ve üretranın iç longitudinal kas tabakası ile devam eder. Ortadaki sirküler tabaka mesane boynunda preprostatik sfinkteri (internal sfinkter) oluşturur. Dıştaki longitudinal lifler ise arka tarafta daha kalındır. Ön tarafta ise daha zayıf bir yapı gösterir ve puboprostatik ligaman ile birleşirler.^[148-150] Mesane boynunu oluşturan kas lifleri, ayrıca detrüörün tersine sempatik innervasyonludurlar. Sinirsel lifler ortadaki sirküler tabakada daha yoğun olarak bulunmaktadırlar.^[148]

Perineal çizgili kasların ritmik kontraksiyonları ejakülasyon sırasında ortaya çıkan bir seri olaydan sorumludurlar. Ejakülasyonda rol oynayan perineal kaslar bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslardır.^[148,150,152] Bu kas dokularında, hızlı ve yavaş kontraksiyon gösteren olmak üzere iki farklı özellikte kas lifi vardır. Hızlı kontraksiyon gösteren lifler orgazm sırasında izlenen güçlü ritmik kontraksiyonları sağlayan esas kas lifleridir.^[20,21]

Sinirsel Uyarım: Bu olayların gerçekleşmesi için santral veya lokal uyarıların refleks merkeze ulaşması gerekmektedir. Santral sinir sistemi genelde orgazm için gerekli olan uyarıları tek başına karşılayamaz, ancak orgazm için gerekli uyarı eşliğini düşürür. Bununla birlikte, gece eiakülasyonları ve orgazmında santral sinir sistemi tek başına yeterli olabilmektedir.

Seminal sıvının posterior üretrada emisyonu ve mesane boynunun kapatılması primer olarak alfa-adrenerjik lifler ile kontrol edilen sempatik sinir sistemi yoluyla olmaktadır. Sempatik sinirler, hipogastrik ve presakral sinirler ile birlikte pelvik organlara ve epididim, duktus deferens, seminal vezikül, prostat ve mesane boynuna dağılırlar. ^[148,150,153] İnsanlarda yapılan çalışmalar, presakral ve hipogastrik sinirlerin her ikisinin uyarımı mesane boynu, prostatik kaslar, seminal vezikül ve ejakulatör kanallarda kontraksiyona neden olduğu gösterilmiştir.

Emisyon ve ejakülasyon aynı zamanda refleks bir olaydır. Emisyonun afferent stimulusları penisin dorsal sinirleri ile spinotalamik traktusdan ilerler ve talamus ve duyuusal kortekse ulaşır. Efferent sinyaller ise anterolateral kolon boyunca ilerleyerek T10 ve L3'de yerleşmiş olan sempatik ganglionların bulunduğu torakolomber sempatiklere ulaşır. ^[146,148]

Ayrıca, S2-S4'den kaynaklanan pudental sinirlerin perineal dallarından gelen somatik motor lifler de ejakülasyonda rol oynar. Bu lifler ile eksternal ürogenital sfinkter ve ürogenital diyaframın ritmik kontraksiyonları sağlanır. ^[145,148,150]

Emisyon ve ejakülasyonun periferik mekanizmaları mevcut olmasına rağmen, orgazm temel olarak santral etkili bir olaydır. Bu nedenle, orgazm esnasında santral sinir sisteminde ortaya çıkan değişiklikler incelenmiş ve yapılan çalışmalarda sağ-hemisfer prefrontal lop ve sağ frontal ve temporal loplarda kan akımında artış

saptanmıştır. ^[154,155] Bununla birlikte, santral bir olay olan orgazmın kortikal merkezi olarak farklı lokalizasyonlar belirtilmektedir. Pelvik efferent nöronların ve lumbosakral spinal ara nöronların geldiği nukleus paragigantoseleularis özellikle erkek orgazmında önemli bir bölgedir. ^[156] Bunun yanında, median preoptik alan (MPOA), nukleus pallidus, nukleus magnus ve parapiramidal bölge, lokus seroleus ve medial amigdalanın da seksüel aktivite de önemli rol oynadığını belirten çalışmalarda vardır. ^[157,158] Yine erkeklerde hipokampusun stimülasyonu penil ereksiyon, septal bölgenin stimülasyonu ise orgazm ile ilişkili bulunmuştur. ^[150,159,160]

Farmakoloji: Emisyon ve ejakülasyon, α -1A adrenerjik stimülasyon altında gerçekleşir ve temel nörotransmitter noradrenalindir. ^[148,150] Asetilkolin, serotonin, isoproterenol ve histaminin emisyon üzerine etkisi yoktur. ^[161] Efedrin sülfat, psödoefedrin hidroklorid, fenilpropanolamin hidroklorid ve imipramin hidroklorid mesane boynu, duktus deferens, prostat ve seminal vezikül kontraksiyonunu sağlarlar. Efedrin, noradrenalin salınımını sağlayarak etki yapar. Zamanla etkisine karşı direnç gelişimi söz konusudur. Bu olay sinir uçlarındaki noradrenalin depolarının azalmasına bağlıdır. Psödoefedrin ve fenilpropanolamin de benzer etki göstermektedir. Ancak fenilpropanolaminin santral sinir sistemi üzerine olan etkileri daha azdır. Bir trisiklik antidepresan olan imipramin, sinir son uçlarında noradrenalin geri alınımını engelleyerek periferik adrenerjik aktiviteyi artırır. ^[140,148]

Sempatik ganglionların blokajı ise emisyonu inhibe eder. Guanitidin, guanadrel ve rezerpin bu mekanizma ile emisyon yetmezliğine neden olurlar. ^[162]

Ejakülasyonun santral nörotransmitterleri incelendiğinde, serotoninergik sistemin hipotalamik düzeyde ejakülasyonu inhibe ettiği; buna karşın, dopaminerjik sistemin D2 reseptörleri aracılığı ile ejakülasyonu stimüle ettiği saptanmıştır. ^[163-167] Prematür

ejakülasyon tedavisinde serotonin re-uptake inhibitörlerinin etkili olduğunun saptanmasından sonra selektif serotonin reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda, 5-HT_{2c} reseptör uyarımının ejakülasyon zamanını uzattığı, 5-HT_{1a} reseptörlerinin ise tersi bir etki gösterdikleri ortaya konulmuştur.^[168]

Son zamanlarda ejakülasyonda etkili iki yeni nörotransmitter tanımlanmıştır. Karbonmonoksitten (CO) oluşan hemoksijenazın (HO-2) bir alt tipinin nörotransmitter olarak sinir sisteminde ve ejakülasyonu kontrol eden nöral yapılarda bulunduğu gösterilmiştir.^[169,170] Ayrıca, hemoksijenaz immünoreaktivitesi üretral sfinkteri innerve eden nöral yapılarda da saptanmıştır. Bu nedenle, CO ejakülasyonu düzenleyen önemli bir nörotransmitter olarak düşünülmektedir. Benzer şekilde, ereksiyondan sorumlu temel nörotransmitter olarak kabul edilen Nitrik Oksit de (NO) ejakulatör aktivite de etkili olduğu ileri sürülmektedir.^[168,171]

Oksitosinin orgazm sırasında kas kontraksiyonlarını düzenlediği ileri sürülmektedir.^[172,173] Ancak, oksitosin düzeyi ile bu kontraksiyonların süresi arasında bir bağlantı bulunamamıştır.^[174] Hayvan deneylerinde ise periventriküler nükleusa enjekte edilen oksitosinin penil ereksiyona neden olduğu, santral veya periferik enjeksiyonunun ise ejakülasyon sonrası latent periyodu ve post-ejakulatör aralığı kısalttığı saptanmıştır.^[175] Sonuç olarak oksitosin, orgazmda stimülatör olarak etki yaptığı kabul edilmektedir.

Hipofizer hormonların etkileri konusunda yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Prolaktin, LH, FSH, Growth Hormon (GH) ve Beta-endorfin düzeylerinde masturbasyon, vizüel seksüel uyarı (VSS) ve cinsel ilişki ile değişiklik olmadığını belirten çalışmaların yanı sıra; LH ve prolaktin düzeylerinde cinsel aktivite ile artış olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır.^[141,176-178] Serum prolaktin düzeyinin orgazm ile artış gösterdiği ve 30 dakika süreyle de bu seviyede kaldığını ve bu nedenle

prolaktinin post-orgazmik refrakter dönemden sorumlu olduğunu belirtilmektedir.

[176,177,179]

Sonuç olarak; emisyon, ejakülasyon ve orgazm cinsel aktivitenin belirli bir dönemini oluşturmakta ve birbirini takip eden olaylar olarak ortaya çıkmaktadır. Emisyon ve ejakülasyon temel olarak periferik sempatik aktivite etkisi ile gerçekleşirken, orgazm santral olarak ortaya çıkan ve nöroendokrin sistemin etkisi altında gerçekleşen psişik bir olaydır.

PREMATÜR EJAKÜLASYON (PE)

Tanımlama: Prematür ejakülasyon ile ilgili değişik tanımlamalar yapılmaktadır, bugüne kadar PE için evrensel olarak kabul edilen bir tanım ve tanı kriteri bulunmamaktadır.

Bazı yazarlar, erkeğin vajinal penetrasyon başlangıcından sonraki ejakülasyona kadar geçen süreyi göz önüne almakta ve 1 ile 7 dakika içerisinde ejakülasyon olmasını prematür ejakülasyon olarak tanımlamaktadırlar. ^[180] Bir başka tanımlama; cinsel birleşmelerin en az %50'sinde kadın partnerin tatmininden önce ejakülasyon meydana gelmesi şeklindedir. Bazı uzmanlar ise PE kriteri olarak ejakülasyondan önce 8 ile 15 arasında değişen sürtünme (thrust) sayısına dayanan bir tanım ortaya koymuşlardır. ^[181]

Günümüzde kullanılan en yaygın tanımlamada ise prematür ejakülasyon, sürekli ya da tekrarlayan biçimde minimal cinsel stimülasyonla penetrasyon öncesi, sırasında veya hemen sonrasında istenilen zamandan önce ejakülasyon meydana gelmesidir. ^[182]

Epidemiyoloji: Cinsel olarak aktif erkeklerin %30–40 kadarını ^[183,184] ve beklide yaşamlarının belli bir noktasında erkeklerin %75'ini ^[185] etkilemesi nedeniyle prematür ejakülasyon, en sık görülen erkek cinsel bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Prematür

ejakülasyon insidansı yaklaşık %35 civarındadır ve erkek cinsel fonksiyon bozukluklarının en sık görülen şeklidir. ^[186]

Diğer cinsel bulgularla karşılaştırıldığında prematür ejakülasyon genellikle bir problem olarak algılanmaz ve tıp dışı bir konu olduğuna inanılır. Prematür ejakülasyonun evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı da bulunmadığından, gerçek sıklığının belirlenmesi kolay değildir.

Prematür ejakülasyon yaşla ilişkili bir bulgudur: ilginç şekilde, ergenlerde, genç yetişkinlerde ve cinsel tecrübesi az diğer erkeklerde yaygın olduğuna inanılır. Bazı kuramcılar tarafından ortaya atıldığı gibi, genç ve tecrübesiz erkekler arasındaki yaygınlığının yüksek olduğu, cinsel bozukluklarla uğraşan kliniklerden seçilen 755 İtalyan hastada yapılan çalışmada doğrulanmıştır. Prematür ejakülasyon şikayeti olan hastaların diğerlerinden daha genç oldukları ve daha fazla anksiyete bulguları gösterdikleri belirlenmiştir. ^[187] Kırk yaşın altındaki hastalar arasında prematür ejakülasyon sıklığı %40'dan fazlayken, 70 yaşın üzerindeki hastalar arasında %10'dan azdır.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada farklı nedenlerle üroloji kliniğine giden 1608 hastanın %20,7' sinde prematür ejakülasyon problemi bildirilmiştir^[188]

Etiyoloji: Anksiyete ve penis cildi hipersensitivitesi etiyolojik faktör olarak bilinmesine karşın bu konu tartışmalıdır.^[189] Biyoteziyometri çalışmaları prematür ejakülasyonlu erkeklerin penis gövdesi ve glansında artan duyarlılığın var olabildiğine ilişkin kanıtlar sağlamış olmasına rağmen problemin organikten ziyade psikoseksüel sorunlara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Nadiren prostatit, üretrit gibi enfeksiyonlar ve T12-L1 düzeyindeki travmalar da prematür ejakülasyona neden olabilmektedir.^[190-192] Güncel veriler prostat enflamasyonu/enfeksiyonunun PE hastalarında yüksek sıklıkta bulunduğunu gös-

termektedir ve bazı PE olgularında, patogeneizde prostat patolojilerinin bir rolü olduğunu düşündürmektedir. [193]

Bazı yazarlara göre erkek bu sorunu hakkında kaygılandığı zamanlarda, ejakülasyonunun daha hızlı ve orgazmının daha az tatmin edici olabildiğini ileri sürmektedir.

Screponi ve ark.PE'li hastaların %56,5'inde prostat enflamasyonunun bulunduğunu bildirmiştir. [194] Ek olarak, mikrobiyolojik incelemeler PE' li hastaların %47,8'inde prostat enfeksiyonu olduğunu göstermiştir.

Waldinger prematür ejakülasyon ile ilgili yapılan deneysel çalışmaları derlediği yazısında, prematür ejakülasyonun santral serotonerjik sistem ile ilgili ve herediter faktörlerden etkilenen nörobiyolojik bir fenomen olduğunu ileri sürmüştür. [180]

Serotonin'in libido, ejakülasyon ve orgazm üzerindeki inhibe edici etkisi iyi bilinmektedir. Her ne kadar cinsel davranışla ilişkili beyin yollarını ilgilendiren bir bağlantı hakkında doğrudan kanıt yoksa da, leptinerjik ve serotonerjik sistemler arasında bir etkileşim bulunmaktadır. [195] Leptin, beyin nitrik oksit sentezini inhibe ederek serotonin yapım-yıkımını artırabilmektedir. [196] PE'li hastalarda, düşük serotonerjik nörotransmisyon, 5-HT_{2c} reseptör hiposensitivitesi ve/veya 5HT_{1a} reseptör hipersensitivitesi ile ilişkili IELT eşik değerinin düşük olduğu kabul edilmektedir. SSRI' lar serotonerjik nörotransmisyonu arttırabilmekte ve 5-HT_{2c} reseptörünü aktive edebilmekte ve böylece eşiği daha yüksek düzeye getirebilmekte ve ejakülasyonu geciktirebilmektedirler.

Eğitimli ve boşanmış erkeklerde risk artmakta, bunun yanında tedavi edilmiş diyabet gibi belli bazı fiziksel durumlarda risk azalmaktadır. Erektile işlev bozukluğu ile ilişkili hipertansiyon, kardiyopati, hiperkolestrolemi ve nöropati gibi faktörlerle prematür ejakülasyon arasında bir ilişki görülmemiştir.

Tanı: Daha çok incelenmiş olan erektil bozukluk gibi diğer cinsel bulgularla karşılaştırıldığında, prematür ejakülasyon bazı özgün özelliklere sahiptir. Derecesi hastalar tarafından teşhis edilen, bildirilen ve değerlendirilen, kültüre bağlı bir semptomdur.

Olguların çoğunda, PE, birbiri ile etkileşerek semptomları şiddetlendiren psikojenik, fizyolojik ve organik faktörlerin bir karışımının sonucudur. Bu nedenle, bulgulara göre PE tanısı konmadan önce, PE' nin, üriner yol enfeksiyonu, hipogonadotropik hipogonadizm, psikoseksüel faktörler ve kısalmış penis frenulumu gibi PE' de önemli rol oynadığı kanıtlanmış durumlar ile oluşup oluşmadığını anlamak üzere tam idrar testi, endokrin hormon çalışması, psikoseksüel danışmanlık, çiftin değerlendirilmesi ve fizik inceleme gibi bazı rutin testler yapılmalıdır.

Bugün için, esas olarak prostat incelemesi, serum leptin incelemesi, semen magnezyum incelemesi ve glans hipersensitivite ölçümünün PE tanısındaki rolü üzerinde durulmaktadır. Çünkü son zamanlarda bunlara önem verilmektedir ve bazı konularda görüş birliğine ulaşılmamıştır.

Prostatit, PE'nin organik bir nedeni olabilir. PE tanısında, eksprese edilen prostat salgılarının incelenmesi ve patojen kültürü, özellikle U. urealyticum kültürü gibi prostatın bazı incelemelerinin prostatit ve özellikle kronik prostatit varlığını belirlemek için yapılması önerilmektedir.^[197]

Ancak şimdiye kadar PE, evrensel olarak kabul edilen bir tanıma ve tanıya sahip olmamıştır. PE' de tanının yanı sıra tedavinin belirlenmesi evrensel olarak kabul kriterlerinin olmaması nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle, PE' nin androloglar ve ürologlar tarafından nasıl tanımlanıp, tanısının nasıl konulacağı, araştırılması gereken önemli bir konudur

Tedavi: Prematür ejakülasyon tedavisi sistemik medikal tedavi, lokal tedavi ve psikoterapi şeklindedir. Tedavinin amacı; penil sensitiviteyi azaltmak ve davranış tedavisi ile ejakülasyon sürecinde hasta kontrolünü artırmaktır.

1) Selektif Serotonin Reuptake inhibitörü (SSRI) Anti-depresanlar: Yapılan plasebo kontrollü, randomize, çift-kör çalışmalar SSRI gurubu anti-depresanların ejakülasyon zamanını uzatmada etkili olduğunu göstermektedir.^[198-199] Sertralin 50mg/gün 1-2 hafta kullanıldığında ejakülasyon süresini 0.3 dakikadan 3.1 dakikaya çıkarmaktadır.^[198] Bu artışın klinik önemi tartışmalıdır. Sertralinin sadece ihtiyaç olduğu zamanlarda kullanılması ile de, benzer etkiler elde edildiği ileri sürülmektedir.^[200]

Paroksetin ejakülasyonda en güçlü gecikmeyi sağlamakta, bunu sertralin ve fluoksetin izlemektedir.^[201] Bir trisiklik anti-depresan olan Klomipramin 25-50 mg/gün kullanıldığında, ejakülasyon zamanı %500 kadar artırmaktadır.^[202]

Trisiklik anti-depresanlar ile yapılan tedavilerde dalgınlık ve uykusuzluk gibi yan etkiler ortaya çıkabilmekte, bu da hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkileyebilmektedir.

2) Topikal Tedavi: %2 lidokain jel gibi topikal anestetik ajanlar penil sensitiviteyi azaltarak ejakülasyon süresini uzatabilir. %2,5 lidokain/%2,5 prilokain kremin (Euthetic Mixutere of Local Anesthetics=EMLA) cinsel birleşmeden 30 dakika önce bir kondom ile penis cildine uygulanmasının erkeklerin %80'inde ejakülasyon zamanını uzattığı gözlenmiştir.^[203] Bu tür kremler kullanıldığında, penil veya vajinal hissizliği önlemek için vajinal penetrasyon öncesi penisin sabunla yıkanması önerilmektedir. Kadınlarda istenmeyen anestetik etkisi olmayan ve 10 katına

kadar ejakülasyon süresini artıran bazı herbal kremler de (SS-krem gibi) topikal tedaviler arasındadır. [204]

3) Psikojenik Tedavi ve Davranış Tedavisi: Prematür ejakülasyon tedavisinde kalıcı başarı önemlidir. Bundan dolayı, medikal veya lokal tedaviler ile birlikte davranış tedavilerinin de yapılması gereklidir. Seks terapisi ejakülasyon üzerinde daha fazla hasta kontrolü sağlamayı ve seksüel uyarıdan tatmin olmayı amaçlar. Ejakülasyon zamanının hasta tarafından hissedilmesi önemlidir. Böylece, tatmin ve kontrol duygusu geliştirilebilir. Bu amaçla hastalar ve partnerlerine 6–20 haftalık egzersiz programı uygulanır. Bu yöntemde hastalar ereksiyon veya ejakülasyon ile sonuçlanmayan, kendi kendine veya eşi ile birlikte uygulayacağı uzamış (15 dakika) sistematik relaksasyon tekniklerini uygulamasını öğrenirler. İlk önce çiftler karşılıklı olarak mastürbasyon uygularlar. Bu süreç ejakülatör kontrol sağlanıncaya kadar sürer. Daha sonra hastalara sırasıyla pasif ve aktif koitus önerilir. Koitus sırasında ejakülasyon hissedildiğinde, partnerin hareketi durdurularak duyumun azalmasına kadar pelvik kasların gevşemesi sağlanır. Bu teknikle oldukça yüksek başarı oranlarına ulaşılmaktadır. [205]

Prematür ejakülasyonda uygulanan bir diğer davranış tedavisi şekli ise sıkma tekniğidir. Burada da, ilk günler erkek supin pozisyonunda yani pasif durumdadır ve partneri tarafından uyarılır. Ereksiyon geliştiğinde penis dorsumu ile frenuluma parmaklarla 3–4 saniye süre ile basınç uygulanır ve 15–30 saniye sonra tekrar stimülasyona başlanır. Bu uygulamalarda ejakülasyon olmadan 15–20 dakikalık bir süre geçmesi amaçlanır. Daha sonraki aşamada cinsel birleşme sırasında aynı teknik uygulanarak ejakülatör yanıtın kontrolü amaçlanır. Bu tedavilerin uzun dönem başarısında partnerin tedaviye katılımı oldukça önemlidir. [206]

4) Alfa-adrenerjik Blokerler: Alfa-adrenerjik blokerlerin prematür ejakülasyon tedavisinde kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Yapılan bir klinik çalışmada, non-selektif bir alfa-bloker olan fenoksibenzamin ile başarılı sonuçlar alınmıştır. ^[207] Diğer bir in vitro çalışmada ise; fenoksibenzamin, prazosin, kloretiklomidin ve yohimbinin rat seminal vezikülünde kontraksiyonları inhibe ettiği, bu nedenle prematür ejakülasyon tedavisinde potansiyel etkileri olduğu savunulmaktadır. ^[208]

Son zamanlarda prematür ejakülasyon tedavisinde sildenafil sitratın tek başına veya kombinasyon tedavisi şeklinde kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. ^[209,210] Sildenafil, sıkma tekniği, klomipramin, sertralin ve paroksetinin kıyaslandığı bir çalışmada, sildenafil diğer tedavi modalitelerine göre en etkili sonucu sağlarken, sıkma tekniği en az etkili yöntem olarak bulunmuştur. ^[210]

MATERYAL-METOD

Prematür ejakülasyon yakınmasıyla polikliniğimize baş vuran yaşları 26-64 arasında değişen 107 erkek hasta, kontrol grubu olarak da hastanemizde çalışan 24-63 yaşları arasında değişen 94 sağlıklı erkek personel çalışmamıza dahil edildi. Ayrıca kontrol grubu oluşturulurken yapılan sorgulama sırasında primer olarak prematür ejakülasyon şikayeti olanlarda kontrol grubundan çıkartılarak hasta grubuna dahil edildi. Çalışmanın amacı anlatılarak hem hastalardan hem de kontrol grubundan onay alındı ve çalışmayla ilgili olarak dolduracakları formlar hakkında kendilerine bilgi verildi. Her iki gruptaki erkekler de cinsel olarak aktif ve son altı aydır düzenli olarak cinsel faaliyetleri olan erkeklerdi. Çalışmanın amacıyla ilgili olarak cinsel, psikososyal ve medikal hikaye alındı. Fizik muayene, rutin laboratuvar testleri, hormonal tetkikler (TSH, free T3, free T4, prolaktin, LH, FSH, total testosteron) yapıldı. Ölçümler için kan örneği sabah ve hasta dinlenmiş olarak alındı. Prolaktin seviyesini yükseltecek (antidopaminerjikler gibi) veya hipo/hipertiroidi nedeniyle ilaç alımı varsa bu kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Anormal bulunan değerler için bir başka gün ikinci kez kan örneği alındı. İki kez anormal saptanan değerler patolojik kabul edildi.

TSH için alt sınır 0,4 mIU/L, üst sınır 4 mIU/L; freeT4 için alt sınır 0,93 ng/dL, üst sınır 1,7 ng/dL; free T3 için alt sınır 1,80 pg/mL, üst sınır 4,60 pg/mL olarak alındı. Prolaktin için 4,1–20 ng/mL; LH için 1,7–8,6 mIU/mL; FSH için 1,5–12,4 mIU/mL ve son olarak total testosteron için 280–800 ng/dL aralıkları normal kabul edildi.

Her iki gruptakilere de İİEF–15 (International Index of Erectile Function–15), NIH (National Institutes of health) Kronik prostatit semptom indexi (KPSİ), CİPE (Chinese Index of Premature Ejaculation) formları dolduruldu. Ayrıca ejakülasyona

kadar olan süre (IELT: Intravaginal Ejaculatory Latency Time) hastalar ve kontrol grubu tarafından tahmini olarak söylendi ve kullandıkları gebelikten korunma yöntemleri öğrenilerek kaydedildi.

IIEF-15'deki 6 sorudan oluşan erektil fonksiyon alanının (1,2,3,4,5 ve 15) erektil disfonksiyonun ağırlığını hafif, orta ya da ağır olarak sınıflamada güvenilir bir ölçüt olduğu gösterilmiştir. Bu sorulara verilen yanıtlar puanlanarak ("hiç ya da hemen hemen hiç": 1 puan, "nadiren": 2 puan, "bazen": 3 puan, "çoğunlukla": 4 puan ve "Her zaman": 5 puan olacak şekilde), toplamı alınır ve değerlendirme yapılır. Bu bilgi doğrultusunda her iki grubun erektil fonksiyonları IIEF' in ilk 5 sorusu ve 15. sorusuna bakarak (IIEF-6) hesaplandı. Buna göre 26-30 arasındaki puanlarda disfonksiyon yok; 17-25 hafif; 11-16 orta; 0-10 ağır disfonksiyon var olarak kabul edildi.

Gruplara 10 sorudan oluşan CİPE-10 formları dolduruldu. CİPE-10'daki libido, erektil fonksiyon, kendilerinin ve eşlerinin cinsel tatmini, ejakülasyon süresi ve ejakülasyonu geciktirmede zorluk ayrıca özgüven ve depresyonla ilgili olan sorulara verilen cevaplara göre puanlama yapılarak her iki grup değerlendirildi. Yapılan lojistik regresyon analizlerinde prematür ejakülasyonun CİPE' deki 5 soruyla belirgin olarak ilişkili olduğu görülmüş ve bu 5 soruya (ejakülasyon süresi, hastaların ve partnerlerinin cinsel tatmini, ejakülasyonu geciktirmedeki güçlük, anksiyete ve depresyon) CİPE-5 denilmiştir. Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada prematür ejakülasyonlu hasta grubunu ve kontrol grubunu CİPE-5'le de değerlendirdik. CİPE-5 toplam skoru temel alınarak hastalar 3 ayrı gruba bölündü; 15 puan üzeri hafif, 10-14 puan arası orta, 9 puanın altındakiler ise ağır prematür ejakülasyon olarak kabul edildi.

Kronik prostatit semptomlarının değerlendirilmesi için KPSİ formları doldurtularak, prematür ejakülasyonu olanlar ve olmayanlar ağrı, işeme ve kronik prostatitin hayat kaliteleri üzerine etkileri açısından değerlendirildi.

Hasta özellikleri ve seksüel disfonksiyon parametrelerinin endokrinolojiyle olan ilgisi istatistiksel olarak Anova ve Tukey istatistiksel analiz testleri kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Eylül 2005 ile Şubat 2006 tarihleri arasında değerlendirmeye alınan 107 hastadan oluşan hasta grubumuzun yaş ortalaması 45,13 (26–64), 94 kişiden oluşan kontrol grubumuzun ise yaş ortalaması 48,12 (24–63) idi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından homojenite vardı ve iki grubun yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo1)

Prematür ejakülasyonlu erkeklerin ortalama İİEF skorları: İİEF–6 için 21,37; İİEF–15 için ise 48,92 olarak bulundu. Kontrol grubundakilerin ortalama İİEF skorları ise İİEF–6 için 24,31; İİEF–15 için ise 55,87 idi. Hem İİEF–6 hem de İİEF-15 skorları iki grup arasında anlamlı farklı bulundu ($p<0,05$). (Tablo1)

İİEF–6 değerlendirmesine göre 30 (%28,03) hastada skor 26' nın üstünde (erektil disfonksiyon yok); 56 (%52,33) hastada skor 17–25 arası (hafif erektil disfonksiyon); 21 (%19,62) hastada skor 11–16 arası (orta erektil disfonksiyon) vardı. Kontrol grubunda ise 44 (%46,8) kişide erektil disfonksiyon yok; yine 44 (%46,8) kişide hafif erektil disfonksiyon; 3 (%3,19) kişide orta derecede erektil disfonksiyon ve son olarak ta 3 (%3,19) kişide ağır erektil disfonksiyon bulundu.

	Prematür ejakülasyon Grubu				Kontrol Grubu				p
	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	
Yaş	45,13	10,36	26	64	48,12	11,81	24	63	>0,05
İİEF–6	21,37	5,33	7	30	24,31	4,64	8	30	<0,05
İİEF–15	48,92	9,36	30	70	55,87	10,97	22	71	<0,05

KPSİ-Ağrı	5,82	5,11	0	17	2,97	3,93	0	13	<0,05
KPSİ-İşeme	2,97	2,8	0	10	3,27	2,54	0	10	>0,05
KPSİ-Hayat k.	5,04	3,29	0	11	4,05	2,95	0	10	<0,05
CİPE-5	11,55	2,70	5	18	19,52	3,44	9	26	<0,05
CİPE-10	26,95	5,16	16	36	38,14	7,15	16	50	<0,05
LH	5,28	2,93	1,82	18,36	5,72	1,96	2,12	12,04	>0,05
FSH	5,50	4,99	1,61	33,29	5,39	2,81	2,06	16,62	>0,05
Testosteron	458,46	137,5	182	674,3	478,91	130,3	201,1	764	>0,05
Prolaktin	14,36	7,02	5,02	40,31	11,90	6,35	2,61	44,96	<0,05
TSH	1,24	0,78	0,005	5,38	1,43	1,23	0,09	8,64	>0,05
free T3	3,29	0,60	0,846	4,49	3,42	0,49	2,02	4,67	>0,05
free T4	1,43	0,66	0,851	5,70	1,28	0,32	0,430	3,07	<0,05
İELT	44,12	23,42	5	90	315,64	184,4	120	900	<0,05

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırılması

Prematür ejakülasyon grubumuzda KPSİ değerlendirmesinde ağrı, işeme, hayat kalitesi ortalama skorları sırasıyla 5,82; 2,97; 5,04 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise sırasıyla 2,97; 3,27; 4,05 ortalama değerleri bulundu. KPSİ' ye göre ağrı ve hayat kalitesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). (Tablo1)

CİPE değerlendirmesinde ise CİPE-5 skor ortalaması prematür ejakülasyonlu grupta 11,55 olarak bulunurken, CİPE-10 ise aynı grupta ortalama 26,95 olarak bulundu. Kontrol grubunda CİPE-5 ortalama skoru 19,52; CİPE-10 ortalama skoru ise 38,14 olarak saptandı. Gruplar arasında CİPE-5 ve CİPE-10 değerleri farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). CİPE-5' e göre prematür ejakülasyonlu 12 (%11,21) hastada hafif, 74 (%69,15) hastada orta ve 21 (%19,62) hastada da ağır düzeyde prematür ejakülasyon vardı.

Hormonların ortalama serum konsantrasyonları karşılaştırıldığında hem prolaktin hem de free T4 prematür ejakülasyonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer hormonların serum düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Hasta grubumuzun 19' unda (%17,75) hiperprolaktinemi saptandı; hipoprolaktinemi ise hiçbir hastada görülmedi. Kontrol grubumuzda ise hiperprolaktinemi 7 kişide (%7,44); hipoprolaktinemi ise 2 kişide (%2,12) saptandı.

Hiperprolaktinemi saptanan 19 hastanın 7' sinde (%36,84) ise düşük testosteron seviyesi saptandı. Prematür ejakülasyonlu grupta; hiperprolaktinemili hastaların ortalama serum testosteron düzeyleri (400,60), hiperprolaktinemisi olmayanlara göre (471,76) anlamlı daha düşük bulundu ($p<0,05$). (Tablo 2)

	P.E. (+) Hiperprolaktinemi(+)		P.E. (+) Hiperprolaktinemi (-)		p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Testosteron	400,60	182,90	471,76	122,35	<0,05

Tablo 2: Prematür ejakülasyonlu grupta hiperprolaktinemisi olanlarla olmayanların serum testosteron düzeylerinin karşılaştırılması.

Prematür ejakülasyonlu 6 hastada (%5,60) LH-FSH yüksekliği bulunurken FSH yükselmesi olmadan LH yükselmesi 4 hastada (%3,73) vardı. 11 hastada (%10,28) düşük testosteron seviyesi olduğu görüldü. Ayrıca düşük testosteron seviyesi olan 11 hastanın 7' sinde (%63,63) LH ve/veya FSH yüksekliği (hipergonodotropik hipogonadizm) vardı. Kontrol grubunda ise LH-FSH yüksekliği 4 kişide (%4,25) saptanırken (tek başına LH yüksekliği 2 kişide; tek başına FSH yüksekliği ise 2 kişide görüldü), 7 kişide de (%7,44) düşük testosteron seviyeleri tespit edildi ve bunlarında 4' ünde (%57,14) LH ve/veya FSH yüksekliği vardı.

Prematür ejakülasyonlu 9 hastada (%8,4) TSH seviyesi normalden düşük bulundu ve bu TSH düzeyi düşük bulunan hastaların hepsinde de free T4' ün serum düzeylerinde yükseklik saptandı. Bunların haricinde 2 hastada (%1,86) TSH serum düzeylerinin yüksek olduğu görüldü ancak her ikisinin de free T4 düzeylerinde herhangi bir anomali saptanmadı. Kontrol grubundan 4 kişide (%4,25) TSH düşüklüğü saptanırken bunların 4' ünde de free T4 düzeyleri normalden yüksek bulunurken TSH yüksekliği tespit edilen 4 kişinin (%4,25) ise sadece 1' inde free T4 düzeyi normalden düşük bulundu.

Prematür ejakülasyonlu 36 (%33,64) hastada hormonal parametrelerin en az birinde anomali saptanırken kontrol grubumuzda bu sayı 22 (%23,4) idi. İstatistiksel olarak toplam endokrinopatili hasta sayısı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sadece hiperprolaktinemili bireylerin sayısı hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). (Tablo3) Prematür ejakülasyonluların % 8,41' inde, kontrol grubundakilerin ise %4,25'inde multipl hormonal bozukluk vardı.

Prematür ejakülasyonlu hastaların ortalama İELT süreleri 44,12 sn kontrol grubunda ise 315 sn (=3 dk 15 sn) olarak bulundu ($p<0,05$). (Tablo1) Prematür ejakülasyonlu ve endokrinopatili olan hastaların ortalama İELT süresi 43,19 sn iken endokrinopatili olmayan prematür ejakülasyonluların ortalama İELT süreleri 44,59 sn olarak bulundu. İkisi arasında anlamlı fark bulunmadı. (Tablon 4)

	PE (+)	Kontrol Grubu	p
Hormonal anomalili toplam hasta sayısı	36 (%3,64)	22 (%23,4)	>0,05
Hipergonadotropizm (LH ve/veya FSH yüksekliği)	10 (%9,34)	8 (%8,51)	>0,05
Testosteron Düşüklüğü	11 (%10,28)	7 (%7,44)	>0,05

Hiperprolaktinemi	19 (%17,75)	7 (%7,44)	<0,05
Hipertroidizm	9 (%8,4)	4 (%4,25)	>0,05

Tablo 3: En sık görülen endokrinopatiler ve iki grup arasında hasta sayılarının karşılaştırılması

	P.E(+) Endokrinopati(+)	P.E(+) Endokrinopati(-)	p
	Ortalama	Ortalama	>0,05
Yaş	42,94	46,24	>0,05
İİEF-6	20,81	21,66	>0,05
İİEF-15	46,92	49,93	>0,05
KPSİ-Ağrı	6,53	5,46	>0,05
KPSİ-İşeme	2,72	3,10	>0,05
KPSİ-Hayat k.	5,42	4,85	>0,05
CİPE-5	11,38	11,63	>0,05
CİPE-10	25,67	27,61	>0,05
İELT	43,19 sn	44,59 sn	>0,05

Tablo 4: Prematür ejakülasyonlu hastaların endokrinopatisi olan ve olmayanların çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması

Gebelikten korunma yöntemi olarak prematür ejakülasyonlu grupta 27 (%25,23) hasta geri çekme (dışarı boşalma), 26 (%24,29) hastanın eşinde rahim içi araç (RİA=spiral) , 15 (%14,01) hasta prezervatif, 6 (%5,6) hastanın eşi ise oral kontraseptif (O.K) kullanıyordu. 22 (%20,56) hasta eşleri menopozda olduğu için ve son olarak 9 (%8,41) hasta eşleriyle beraber gebelik istedikleri için herhangi bir korunma yöntemi kullanmıyorlardı. Kontrol grubumuzda ise bu oranlar 20 (%21,27) kişi geri çekme, 17 (%18,08) kişinin eşinde RİA, 11(%11,70) kişi

prezervatif (%11,70), 7 (7,44) kişinin eşi O.K kullanıyordu. 35 (37,23) kişinin eşi menopozda, 4 (%4,25) kişi ise gebelikten korunmuyordu. Gebelikten korunma yöntemleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Prematür ejakülasyonun tüm dünyada erkekleri en sık etkileyen cinsel disfonksiyon olduğu düşünüldüğünde, endokrinopatilere bağlı olarak gelişebilecek prematür ejakülasyonların saptanmasındaki önem daha iyi anlaşılacaktır. Türk toplumundaki cinsel aktif erkeklerin yaklaşık olarak yarısında erektil disfonksiyon, libido kaybı veya prematür ejakülasyondan en az birisi bulunmaktadır ve sorgulamayla en sık ifade edilen cinsel sorun prematür ejakülasyondur.

Türkiye'de prematür ejakülasyon oranı kliniklere başvuran cinsel aktif erkeklerin %36,5' i olarak saptanmıştır. Ülkemizin genç bir toplum olduğu düşünülürse endokrinopatilere bağlı olarak gelişebilecek olan prematür ejakülasyonun özellikle belirli yaş grubundaki erkeklerde ne kadar önemli bir sorun teşkil ettiği anlaşılabilir.

Ereksiyon oluşması üç hemodinamik olay (artmış arteriyal kan akımı, sinüzoidal düz kas gevşemesi ve azalmış venöz drenaj gibi) dışında nörojenik, psikojenik ve endokrinolojik olaylara da bağımlıdır. Seksüel disfonksiyonu olan hastalarda bu yolların tümü etkilenebilir^[7] Ereksiyonun başlatılması ve sürdürülmesinde bu faktörlerin ve özellikle de hormonal faktörlerin önemi üzerinde çeşitli tartışmalar mevcuttur.^[213] Cinsel disfonksiyon, birçok endokrin hastalığın klinik semptomlarından biri olarak karşımıza çıkabilmekte ve sıklıkla libido azalması ile birlikte görülebilmektedir.^[214] Endokrin sebepli cinsel disfonksiyon vakalarının diğer bir özelliği de, medikal tedavi ile yüksek başarı elde edilebilmesidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992 yılında yaptığı impotans konsensus toplantısında, eksikliği duyulan ve araştırılması gereken konular arasında, cinsel disfonksiyona yol açan endokrin sebeplerin sıklığı ve tedavi sonuçlarının tespitini önermişlerdir.^[215]

El-Sakka ve arkadaşları tarafından yapılan ve seksüel disfonksiyonlu erkeklerde

(erektil disfonksiyon, prematür ejakülasyon, libido azalması) endokrinolojik değişiklikleri araştıran bir çalışmada hastaların %23,4' ünde endokrinopati saptanırken en sık görülen bozukluklar testosteron düşüklüğü (%15), hiperprolaktinemi (%13), hipotiroidizm (%3,1) olarak belirtilmiştir. [216]

Bizim alışmamızda hastaların %33,64'ünde, kontrol grubunun ise %23,4' ünde en az 1 endokrinopati saptandı. Prematür ejakülasyonlu grupta en sık görülen endokrinopatiler: hiperprolaktinemi (%17,75), testosteron düşüklüğü (%10,28), hipergonodotropizm (%9,34) ve hipertiroidizmdi (%8,4). Kontrol grubunda ise en sık görülen endokrinopatiler sırasıyla hipergonodotropizm (%8,51), testosteron düşüklüğü (%7,44), hiperprolaktinemi (%7,44) ve hipertiroidizm (%4,25) olarak bulundu. Bizim alışmamızda primer şikayeti prematür ejakülasyon olan hastalar çalışmaya dahil edildi ve ayrıca hasta grubumuz El-sakka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre (ortalama yaş: 52) daha genç (ortalama yaş: 45) kişilerden oluşmaktaydı ancak her iki çalışmada da hiperprolaktinemi prematür ejakülasyonla ilişkisi olan hormonal değişiklik olarak saptanmıştır.

Hiperprolaktinematik hastaların %88'inde erektil disfonksiyon ve %80'inde libido azalması, görülmekte, bunun yanında diğer klinik semptomlar (prematür ejakülasyon, jinekomasti, galaktore gibi) daha az sıklıkta olabilmektedir. [217] Hiperprolaktinemi cinsel isteği ve erektil fonksiyonu baskılar ama penil ereksiyon üzerindeki mekanizması net değildir. [218] Seksüel ve erektil fonksiyonla ilişkili beyin bölgesi hipotalamustur. Çeşitli ilaçlar santral dopamin depolarını azaltarak veya dopamin reseptörlerini bloke ederek hiperprolaktinemi yapabilir. [219] Prolaktindeki hafif yükselmelerin strese bağlı olduğu düşünülür bu yüzden hafif yükselmelerde ki cinsel disfonksiyonlar psikolojik kaynaklı olabilir. Bizim sonuçlarımız daha önceki sonuçlarla uyumludur yani yüksek prolaktin seviyesi azalmış istek ve prematür ejakülasyonla ilişkilidir. [219] çalışmamızda literatürle uyumlu olarak prematür ejakülasyonlu hastalarda prolaktin düzeyi kontrol grubuna oranla daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel

olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Hiperprolaktinimli hastalarda çeşitli testosteron metabolizması bozuklukları olur, hiperprolaktinimli hastalardaki hipogonadizm hem periferal hem de santral orjinlidir.^[220] Yapılan önceki çalışmalara uygun olarak biz de hiperprolaktinimli hastaların yaklaşık üçte birinde (%36,84) düşük testosteron seviyeleri tespit ettik.^[221]

Ejakülasyon zamanı başlıca postsnaptik 5-Hidroksitriptamin reseptörlerinin aktivasyonu ve santral serotonerjik nörotransmitterler tarafından yönetilir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında prematür ejakülasyonun azalmış santral serotonerjik nörotransmisyonu veya bozulmuş post-snaptik 5-HT reseptör sensitivitesine bağlı olduğunu göstermiştir.^[222] 5-HT_{2c} reseptörünün aktivasyonu ejakülasyon gecikmesiyle 5-HT_{1A} reseptörünün aktivasyonu ejakülasyon kısalmasıyla ilgilidir. Günlük SSRI tedavisi ejakülasyonun gecikmesinde klinik olarak etkilidir.

Ejakülasyon zamanı düzenlenmesinde serotonerjik sistemin bu önemli rolünden başka tiroid fonksiyonu gibi diğer faktörler de etkili olabilir. Tiroid fonksiyonunun santral ejakülasyon zamanını regülasyonda etkili olduğuna dair kesin kanıtlar yoktur. Ancak birkaç istisna vardır; İtalya' da Corona ve arkadaşlarının erektil disfonksiyonlu erkeklerde yaptıkları bir çalışmada TSH düzeyi erektil disfonksiyonu ve prematür ejakülasyonu olan erkeklerde yalnızca erektil disfonksiyonu olan erkeklerden daha düşük bulunmuştur. Erektil disfonksiyonlu ve TSH plazma konsantrasyonu düşük olan hastalar tarafından prematür ejakülasyon iki kat fazla sıklıkla rapor edilmiştir.^[223] Bizim çalışmamızda da ortalama TSH konsantrasyonu prematür ejakülasyonlu hasta grubumuzda (1,24) kontrol grubuna göre (1,43) daha düşük bulunmuştur ve TSH düşüklüğü hasta grubunda yaklaşık 2 kat daha fazla (9' a 4) görülmüştür.

Hollanda' da yapılan bir başka çalışmada ise ömür boyu prematür ejakülasyon şikayeti olan ancak erektil disfonksiyonu olmayan 620 hasta incelenmiş ve düşük TSH düzeyi olan

hastaların normal popülasyona göre daha fazla olduğu görülmüş. Fakat istatistiksel analizlere göre ejakülasyon şikayetleri ve sıklığı ile tiroidal disfonksiyon arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. ^[224] Çalışmamızda TSH' ın serum konsantrasyonu normalden düşük olan hastalar, TSH' ı normalden yüksek olanlardan fazlaydı. Bu ilgi çekici bir bulgudur, çünkü bunun tam tersini belirten yayınlar vardır. Hollanda' da yaş ortalaması 60 olan 2978 sağlıklı erkek üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama TSH konsantrasyonu 1,33 bulunmuştur. ^[225] Bizim çalışmamızda daha düşük bir değer bulunmuştur. Normalde TSH konsantrasyonu yaşla ters ilişkilidir ancak bizim çalışmamızda böyle bir ilişki prematür ejakülasyonlu hastalarda saptanamamıştır. Çalışmaya katılan prematür ejakülasyonlu erkeklerin yaş ortalamaları daha düşük olmasına rağmen TSH düzeyleri daha düşük bulunmuştur.

Bunlar ilginç bulgular olmasına rağmen prematür ejakülasyonda tiroid fonksiyonlarının etkilendiğine dair kesin bir sonuç çıkaramayız. TSH' ı baskılanmış kişilerde tiroid baskılayıcı tedavi sonrası prematür ejakülasyonun düzelişip düzelmediğine bakmak gerekebilir. Bununla ilgili yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada hipertiroidizmi hastalarda yapılan tedavi sonrası tiroid hormon seviyesi düzeltildikten sonra prematür ejakülasyon prevalansı %50'den %15'e gerilediği görülmüş, ayrıca hipertiroidili hastalarda tedavi sonrası ejakülasyon süresinin yaklaşık olarak iki katına çıktığı belirtilmiştir. ^[226]

Değişik yayınlarda %2,1 – 21 oranında değişen androjen eksikliği bizim çalışmamızda %10,28 olarak saptanmıştır. ^[227,228] Seksüel fonksiyonlarda androjenlerin etkisi tam olarak anlaşılammıştır. Ancak testosteronun libidoyu, ilişki sıklığını ve gece ereksiyonlarını etkilediği bilinir. Fakat cinsel disfonksiyonla androjen seviyesi arasında veya cinsel disfonksiyon sıklığı ve şiddeti arasındaki ilişki net değildir. ^[229] Birçok çalışmada yaşlanmayla birlikte erkeklerde mekanizması tam olarak açıklanamayan bir şekilde serum androjen

seviyesi azalır.^[211] Massachusetts erkek yaşlanma çalışmasında 55 yaş üzeri erkeklerde hipogonadizm prevalansı %20 olarak verilmiştir.^[230] Yaşlanmayla beraber erektil disfonksiyon prevalansında da belirgin bir yükselme olmaktadır. 40–60 yaş arası hipogonodotropik erkeklerde erektil disfonksiyon oranları aynı yaş grubunda ki erkeklerden daha fazladır. Ancak androjenlerle erektil disfonksiyon arasındaki bu ilişki prematür ejakülasyonlu hastalarda görülememiştir ve prematür ejakülasyonun daha genç popülasyondaki bireyleri etkilemesi dikkat çekicidir.

Seksüel disfonksiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada düşük testosteron seviyesi azalmış libido ile belirgin ilişkili bulunmuş ancak yine düşük testosteron seviyesi ile erektil disfonksiyon şiddeti ve prematür ejakülasyon arasında ilişki bulunamamıştır. Testosteron seviyesi cinsel istekle ve gece ereksiyonlarıyla pozitif ilişkili ama erektil fonksiyonla ilişki bulunamamıştır.^[216] Ayrıca cinsel ve erektil fonksiyon üzerinde androjen replasmanının etkileri değerlendirildiğinde sonuçlar cesaretlendirici değildir ama testosteronun cinsel fonksiyonların devamını sağlamadaki etkisi kesindir.^[231]

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da serum testosteron seviyeleri prematür ejakülasyonlu grupta daha düşük bulunmasına rağmen, testosteron düşüklüğü ile prematür ejakülasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Aslında serbest testosteron seviyeleri testiküler endokrin fonksiyonu daha iyi gösterir ancak en güvenilir olanı biyolojik olarak kullanılan testosteronu hesaplamaktır. Çünkü bu hedef organlarda kullanılacak olan testosteronu gösterir ama çok pahalı olduğundan pek kullanışlı değildir. Bu kullanılabilir testosteron yaşla beraber azalır çünkü seks hormonu bağlayıcı globülin seviyesinde yaşla birlikte artış olur ancak bu total testosteron düzeyini etkilemez. Ancak tarama ve diğer çalışmalarda total testosteron kullanılabilir.

Testosteron seviyesi düşük bulunan hastaların bir kısmında ikinci kez ölçümde normal değerler saptanabilir. Bu oran yapılan bir çalışmada %40 olarak tespit edilmiştir.^[232]

Dolayısıyla ilkinde patolojik bulunan değerlerde mutlaka ikinci ölçüm yapılmalıdır. Düşük testosteron seviyeli hastaların büyük bir kısmında organik bir sebep bulunamamaktadır. Seksüel aktivite azlığı, stres, depresyon, testosteron sekresyonunu inhibe eden faktörler olarak ileri sürülmektedir. Ayrıca yine yaşa ve strese bağlı fonksiyonel hipotalamik disfonksiyon düşük testosteron seviyesi nedeni olabilmektedir

Kronik prostatit, görülme sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkisi nedeniyle erkek sağlığının önemli problemlerinden birisi olmaya devam etmektedir. Prostatit 50 yaş altındaki erkeklerde en yaygın tanıdır. 50 yaş üstündekilerde ise en sık konulan üçüncü ürolojik tanıdır (benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserinden sonra). On sekiz yaş üzerindeki erkek nüfusunda prostatit prevalansı %5-9 düzeyindedir.^[233] Ürolojik muayenelerin %8'inin bu hastalık nedeniyle yapıldığı ve bu oranın gittikçe arttığı bildirilmektedir. ^[234]

Alt üriner sistem semptomlarının (LUTS, lower urinary tract symptoms) cinsel işlev bozukluğu ile kesinlikle ilişkili olduğu bilinmektedir. LUTS ve cinsel işlev bozukluğunu ilişkilendiren bilgilerin çoğu, LUTS'nin genel yaşam kalitesini bozduğunu ve böylece cinsel işlev bozukluğunu arttırdığını ya da oluşturduğunu göstermektedir. Perineal, penil ve suprapubik rahatsızlık veya ejakülasyon sırasında ya da sonrasında ağrı ile iritatif ve obstrüktif işeme yakınmaları: işeme sıklığı, sıkışma ve dizüri gibi prostatit benzeri semptomlar bir erkeği duygusal açıdan olumsuz yönde etkileyebilir. Yaşam kalitesindeki kötüleşmenin cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceği gibi, bunun tersi de mümkündür. Ayrıca cinsel işlev bozukluğu, yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etki ile son derecede ilişkilidir.

Blanker; yaşın, obezitenin ve üriner sistem semptomlarının belirgin cinsel işlev bozukluğunda en önemli bileşenler olduğunu göstermek üzere, 1600 erkek üzerinde çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi uygulamıştır.^[235] Bu veriler ilk kez, üriner semptomların cinsel işlev bozukluğunu güçlü bir şekilde öngördüğünü gösterir. Prostat hastalıkları, prostatit,

prostatodini, BPH ve prostat karsinomu cinsel işlevleri etkiler. Amerikan Üroloji Birliği'nin 1990'da durum değerlendirmesinde, erkeklerdeki cinsel işlev bozukluğunun anlaşılabilen bir durum olduğunu açıklamasından sonra, birkaç çalışmada cinsellik ve prostat arasındaki ilişki araştırılmıştır. Prostatodini ve cinsel işlev bozukluğu birbirlerini tetiklerken, BPH ve tedavisi yalnızca belli cinsel işlevleri etkiler. Prostat karsinomu, tedavi edilmemiş veya gözlem altında, cinsellik üzerindeki en büyük etkiye sahiptir.^[236]

Çin' deki çok merkezli anket inceleme çalışmasında, kronik prostatitli 1786 hasta NIH Kronik Prostatit indeksi ve Uluslararası Erektile işlev indeksi'nin beş sorulu bir versiyonu kullanılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda genel cinsel işlev bozukluğu prevalansı %49 olarak bulunmuştur. Prematür ejakülasyon ve erektil işlev bozukluğu sırasıyla, %26 ve %15 ve hastaların %7.7' sinde ise hem prematür ejakülasyon, hem de erektil işlev bozukluğu saptanmıştır.^[237]

Ejakülasyon mekanizmasında prostat bezinin rolü düşünüldüğünde, İtalya'da yapılan bir klinik çalışmada, prematür ejakülasyonu olan kronik prostatitli erkeklerde prevalans incelenmiştir. Prematür ejakülasyonu olan erkeklerde kronik prostatit sıklığının, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olması nedeniyle, bu çalışma bazı prematür ejakülasyonlu olguların patogenezinde kronik prostat inflamasyonunun bir rolü olabileceğini düşündürmüştür.^[238]

Bizim çalışmamızda da prematür ejakülasyonlu hastalarda kronik prostatit semptom indeksi skor ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu yükseklik ağrı ve hayat kalitesi skorunda istatistiksel olarak anlamlıydı.

SONUÇ

Prematür ejakülasyonun erkekleri en sık etkileyen cinsel disfonksiyonlardan biri olması nedeniyle son yıllarda ürologlar tarafından yeni tedavi ve tanı metotları geliştirilmeye çalışılmakta ve etiyolojiye yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda prematür ejakülasyonla endokrinopatiler ve kronik prostatit semptom indeksi arasındaki ilişki incelendi. Sonuç olarak prolaktin anomalilerinin prematür ejakülasyonla ilişkili olduğu görüldü ve bu hastalarda rutin olarak prolaktin ve testosteron bakılmasının yararlı olacağı sonucuna varıldı. Çalışmamızda tiroid hormon bozukluklarıyla prematür ejakülasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ancak yapılan bazı çalışmalarda tiroid hormon bozukluklarının tedavisiyle İELT süresinin uzaması; daha kesin sonuçlara ulaşmak için başka çalışmalara gerek olduğunu düşündürmektedir.

Son olarak kronik prostatit; prematür ejakülasyonlu hastalarda mutlak araştırılması gereken klinik bir durumdur ve doğru tanı ve tedaviyle hastanın kliniğinin seyrini değiştirebilir.

KAYNAKLAR

- 1) Frank E, Anderson C, Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in 'normal' couples. *N Engl J Med* 1978;299: 111–5.
- 2) Schein M, Zyzanski SJ, Levine S, Medalie JH, Diekman RL, Alemagno SA. The frequency of sexual problems among family practice patients. *Fam Prac Res J* 1988;7: 122–34.
- 3) McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline HCL: A single-blind placebo controlled crossover study. *J Urol* 1998;159:1935–8.
- 4) Symonds T, Roblin D, Hart K. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Mar Ther* 2003;29:361–70.
- 5) Rowland DL, Cooper SE, Schneider M. Defining premature ejaculation for experimental and clinical investigation. *Arch Sex Behav* 2001;30:235–53.
- 6) Alp T, Vatandaşlar F: *Anatomi* In Tellaloğlu S, Kadioğlu A (eds): *Erkek seksüel disfonksiyonu*. Nobel Kitabevi, İstanbul, 2000, pp 31-38.

- 7) Brooks JD: *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia*. In Walsh PC, Retik BA, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp 89-130.

- 8) Goldstein AM, Meehan JP, Morrow JW, Buckley PA, Rogers FA: The fibrous skeleton of the corpora cavernosa and its probable function in the mechanism of erection. *Br J Urol* 1985; 57: 574-578
- 9) Goldstein AM, Morrow JW, Meehan JP, Buckley PA, Rogers FA: Special microanatomical features surrounding the intracorpora cavernosa nerves and their probable function during erection. *J Urol* 1984; 132: 44-46.
- 10) Lue T F: *Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism*. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, WB Saunders, Philadelphia, 1998, pp 1157-1179.
- 11) Benson GS, Boileau M: *The penis: Sexual function and dysfunction*. In Gillenwater JJ, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (eds): *Adult and Pediatric Urology*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002, pp 1935-1936.
- 12) Halata Z, Munger BL: The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res* 1986; 371: 205-230.
- 13) Waxman SG, de Groot J: *The limbic System*. In *Correlative Neuroanatomy*, 22nd edn, Prentice-Hall Int, New Jersey, 1995, pp: 240-251.
- 14) Burnstein R: Somatosensory and visceral input to the hypothalamus and limbic system. *Prog Brain Res* 1996; 107: 257-267.
- 15) Corodimas KP, Rosenblatt JS, Canfield ME, Morrell JI: Neurons in the lateral subdivision of the habenular complex mediate the hormonal onset of maternal behavior in rats. *Behav Neurosci* 1993; 107: 827-843.
- 16) Shipley MT, Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Behbehani MM: Olfaction and brainstem circuits of reproductive behavior in the rat. In Holstege G, Bandler R, Saper CB (eds): *The Emotional Motor System*. Mc Graw-Hill, Toronto, 1996, pp: 353-377, 1996.

- 17) Marson I, McKenna KE: Stimulation of the hypothalamus initiates the urethro-genital reflex in male rats. *Brain Res* 1994; 638: 103-108.
- 18) Caldwell JD, Jirikowski GF, Greer ER, Pedersen CA: Medial preoptic area oxytocin and female sexual receptivity. *Behav Neurosci* 1989; 103: 655-662.
- 19) Murphy MR, Checkley SA, Seckl JR, Lightman SL: Naloxone inhibits oxytocin release at orgasm in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1056-1058.
- 20) Carmichael MS, Warburton VL, Dixen J, Davidson JM: Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 59-79.
- 21) Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM: Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 27-31.
- 22) Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO: The male orgasm: pelvic contractions measured by anal probe. *Arch Sex Behav* 1980; 9: 503-521.
- 23) Kratochvil S: Multiple orgasms in women. *Cesk Psychiatr* 1993; 89: 349-354
- 24) Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Ahlgren A: The female orgasm: pelvic contractions. *Arch Sex Behav* 1982; 11: 367-386.
- 25) Clark DL, Boutros NN: Diencephalon: Hypothalamus and Epithalamus. In *The Brain and Behavior*. Blackwell Science Inc, Malden, 1999, pp: 97-101.
- 26) Per Olov Lundberg: Physiology of female sexual function and effect of neurologic disease. In Fowler CJ (ed): *Neurology of Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction*, Butterworth-Heinemann, Maryland, 1999, pp: 33-46.
- 27) Savic I, Engel J Jr: Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 910-912.
- 28) Braid AD, Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM, Reutens DC: Sexual outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 268-278.
- 29) Hedlund H, Andersson KE: Comparison of responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol* 1985; 5: 81-88.
- 30) Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, Krone RJ, Goldstein I: Modulation of adrenergic activity in penile cavernosum. *J Urol* 1989; 142: 1117-1121
- 31) Costa PM, Soulie-Vassal L, Sarrazin B, Rebillard X, Navratil H, Bali JP: Adrenergic receptors on smooth muscle cells isolated from human penile corpus cavernosum. *J Urol* 1993; 150: 859-863.
- 32) Lvin RM, Wein A.J: Adrenergic alpha-receptors outnumber beta receptors in human penile corpus cavernosum. *Invest Urol* 1980; 18: 225-226
- 33) Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, Krane RJ, Goldstein I: Regulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum. *J Urol* 1989; 142: 1117-1121
- 34) Adaikan PG, Karim SM: Adrenoreceptors in the human penis. *J Auton Pharmacol* 1981; 1: 199-203
- 35) Carati CJ, Goldie RG, Warton A, Henry PJ: Pharmacology of the erectile tissue of the canine penis. *Pharmacol Res Comm* 1985; 17: 951-966.
- 36) Dail WG, McGuffee L, Little S: Responses of smooth muscle strips from penile erectile tissue to drugs and transmural nerve stimulation. *J Auton Pharmacol* 1987; 7: 287-293.
- 37) Holmquist F, Hedlund H, Andersson KE: Effects of the alpha-1 adrenoceptor antagonist R-YM 12617 on isolated human penile erectile tissue and vas deferens. *Eur J Pharmacol* 1990; 186: 87-93
- 38) McConnel J, Benson GS, Wood J: Autonomic innervation of the mammalian penis: a histochemical and physiological study. *J Neural Transmission* 1979; 45: 227-238

- 39) Diederichs W, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA: Norepinephrine involvement in penile detumescence. *J Urol* 1990;143:1264-1266.
- 40) Becker AJ, Uckert Si Stief CG, Truss MC, Machtens S, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, Jonas U: Plasma levels of cavernous and systemic norepinephrine and epinephrine in men during different phases of penile erection. *J Urol* 2000; 164: 573-577.
- 41) Traish AM, Gupta S, Toselli P, Saenz de Tejada I, Goldstein I, Moreland RB: Identification of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum tissue and in cultured trabecular smooth muscle cells. *Receptor* 1995, 5: 145-157.
- 42) Choppin A, Blue DR, Hegde SS, Gennevois D, McKinnon SA, Mokatrin A, Bivalacqua TL, Hellstrom WJ: Evaluation of oral r070-0004/003, an alpha 1 A-adrenoceptor ontagonist, in the treatment of male erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2001; 13: 157-161.
- 43) Brindley GS: Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry* 1983; 143: 332-337.
- 44) Blum MD, Bahnson RR, Porter TM, Carter MF: Effect of alpha-adrenergic blockade on human penile erection. *J Urol* 1985; 134: 479-481.
- 45) Brindley GS: A new treatment for priapism. *Lancet* 1984; 2: 220-221.
- 46) Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H: Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand* 1990; 139: 113-122.
- 47) Inoue K, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T: The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2863-2867.
- 48) Saenz de Tejada I, Carson MP, De Las Morenas A, Goldstein I, Traish AM: Endothelin: Localization, synthesis, activity and receptor types in the human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol* 1991; 261: H1078-1085.
- 49) Lau LC, Adaikan PG, Ratnam SS: Effect of endothelin-1 on the human corpus cavernosum and penile vasculature. *Asia Pacific J Pharmacol* 1991; 6: 287-292.
- 50) Zhao W, Christ GJ: Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction. Calcium mobilization in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol* 1995; 154: 1571-1579.
- 51) Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG: Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 1997; 157: 1920-1925.
- 52) Giraldi A, Serels S, Autieri M, Melman A, Christ GJ: Endothelin-1 as a putative modulator of gene expression and cellular physiology in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol* 1998; 160: 1856-1862.
- 53) Christ GJ, Maayani S, Valcic M, Melman A: Pharmacological studies of human erectile tissue: Characteristic of spontaneous contractions and alteration in alpha-adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *Br J Pharmacol* 1990, 101: 375-381.
- 54) Azadzoi KM, Kim N, Brown ML, Goldstein I, Co hen RA, Saenz de Tejada I: Modulation of penile corpus cavernosum smooth muscle tone by endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products. *J Urol* 1992; 147: 220-225.
- 55) Minhas S, Cartledge JJ, Eardley I, Joyce AD, Morrison JF: The interocction of nitric oxide and prostaglandins in the control of corporal smooth muscle tone: evidence for production of a cyclooxygenase-derived endothelium-contracting factor. *BJU Int* 2001; 87: 882-888.
- 56) Mills TM, Chitale K, Lewis RW: Vasoconstrictors in erectile physiology. *Int J Impot Res* 2001; 5: 29-34

- 57) Andersson KE, Wagner G: Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191–236
- 58) Minorsky N, Savage DD, Dail WG: Autoradiographic evidence of muscarinic cholinergic receptors in the corpora cavernosa penis. *J Auton Nerv Sys* 1988; 23: 1-8.
- 59) Traish AM, Carson MP, Kim N, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Characterization of muscarinic acetylcholine receptors in human penile corpus cavernosum: studies on whole tissue and cultured endothelium. *J Urol* 1990; 144: 1036-1040.
- 60) Kim YC, Kim JH, Davies MG, Hagen PO, Carson CC 3rd: Modulation of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-mediated relaxation by nitric oxide and prostanoids in the rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1995; 153: 807-810.
- 61) Hedlund P, Alm P, Andersson KE: NO synthase in cholinergic nerves and NO-induced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 349-360.
- 62) Aoki H, Matsuzaka J, Yeh KH, Sato F, Fujioka T, Kubo T, Ohhori T, Yasuda N: Involvement of vasoactive intestinal peptide (VIP) as a humoral mediator of penile erectile function in the dog *J Androl* 1994; 15: 174-182.
- 63) Sazova O, Kadioglu A, Gurkan L, Kayaarasi Z, Bross S, Manning M, Junemann KP: Intracavernous administration of SIN-1 +VIP in an in vivo rabbit model for erectile function. *Int J Impot Res* 2002; 14: 44-49.
- 64) Draznin MB, Rapoport RM, Murad F: Myosin light chain phosphorylation in contraction and relaxation of intact rat thoracic aorta. *Int J Biochem* 1986; 18: 917-928.
- 65) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
- 66) Moncada S, Higgs EA: Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995;9: 1319-1330.
- 67) Burnett AL, Lowenstein CJ, Brecht DS, Chang TS, Snyder SH: Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401-403.
- 68) Burnett AL, Tiliman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Brecht DS, Snyder SH, Wals PC: Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 1993; 150: 73-76.
- 69) Hedlund P, Alm P, Andersson KE: NO synthase in cholinergic nerves and NO-induced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 349-360.
- 70) Hedlund P, Ny L, Alm P, Andersson KE: Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. *J Urol* 2000; 164: 868-875.
- 71) Stanarius A, Uckert S, Machtens SA, Stief CG, Wolf G, Jonas U: Immunocytochemical distribution of nitric oxide synthase in the human corpus cavernosum: an electron microscopical study using the tyramide signal amplification technique. *Urol Res* 2001; 29: 168-172.
- 72) Dail WG, Barba V, Leyba L, Galindo R: Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. *Cell Tissue Res* 1995; 282: 109-116.
- 73) Celtek S, Moncada S: Modulation of noradrenergic responses by nitric oxide from inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide* 1997; 1: 204-210.
- 74) Moncada S, Higgs EA, Furchgott RF: International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 137-142.
- 75) Ignarro U, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J: Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 843-850.

- 76) Leone AM, Wiklund NP, Hokfelt T, Brundin L, Moncada S: Release of nitric oxide by nerve stimulation in the human urogenital tract. *Neuroreport* 1994; 5: 733-736.
- 77) Holmquist F, Stief CG, Jonas U, Andersson KE: Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 299-304.
- 78) Finberg JP, Levy S, Vardi Y: Inhibition of nerve stimulation-induced vasodilatation in corpora cavernosa of the pithed rat by blockade of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 1038-1042.
- 79) Trigo-Rocha F, Aronson WJ, Hohenfellner M, Ignarro LJ, Rajfer J, Lue TF: Nitric oxide and cGMP: mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. *Am J Physiol* 1993; 264: H419-422.
- 80) Holmquist F, Hedlund H, Andersson KE.: L-N9-nitro arginine inhibits non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of human isolated corpus cavernosum *Acta Physiol Scand* 1991; 141: 441-442.
- 81) Pickard RS, Powell PH, Zar MA: The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 755-759.
- 82) Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I: A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 1991; 88: 112-118.
- 83) Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro U: Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission *New Engl J Med* 1992; 326: 90-94.
- 84) Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein I, Azadzi K, Morenas A, Krane RJ, Cohen RA: Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol* 1988; 254: H468-472.
- 85) Britney GS: Pilot experiments on the action of drugs injected into human corpus cavernosum of penis. *Br J Pharmacol* 1986; 87: 495-500.
- 86) Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda M, Fujimiya M, Toda N: Effects of endothelial impairment by saponin on the responses to vasodilators and nitric nerve stimulation in isolated canine corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 802-808.
- 87) Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, Snyder SH, Burnett AL: Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4061-4066.
- 88) Rees DD, Palmer RM, Moncada S: Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3375-3378.
- 89) Burnett AL, Nelson RJ, Calvin DC, Liu JX, Demas GE, Klein SL, Kriegsfeld LJ, Dowson VL, Dowson TM, Snyder SH: Nitric oxide-dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol Med* 1996; 2: 288-296.
- 90) Gonzalez-Cadavid NF, Burnett AL, Magee TR, Zeller CB, Vernet D, Smith N, Gitter J, Rajfer J: Expression of penile neuronal nitric oxide synthase variants in the rat and mouse penile nerves. *Biol Reprod*; 63: 704-714.
- 91) Magee TR, Ferrini M, Garban HJ, Vernet D, Mitani K, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. F: Gene therapy of erectile dysfunction in the rat with penile neuronal nitric oxide synthase. *Biol Reprod* 2002; 67: 1033-1041.
- 92) Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF: Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod* 1996; 55: 567-574

- 93) Reilly CM, Zamorano P, Stopper VS, Mills TM: Androgenic regulation of NO availability in rat penile erection. *J Androl* 1997; 18: 110-115.
- 94) Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS: Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999; 83: 327-333.
- 95) Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M: Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod* 1999, 61: 1012-1016
- 96) EscrigA, Marin R, Mas M: Repeated PGE 1 treatment enhances nitric oxide and erection responses to nerve stimulation in the rat penis by upregulating constitutive NOS isoforms. *J Urol* 1999; 162: 2205-2210.
- 97) Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M: Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod* 1999; 61: 1012-1016.
- 98) Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE, Vohra Y, Sikka SC, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ: A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol* 2000;163: 1992-1998.
- 99) Magee TR, Ferrini MG, Davila HH, Zeller CB, Vernet D, Sun J, Lalani R, Burnett AL, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF: Protein Inhibitor of Nitric Oxide Synthase (NOS) and the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Are Expressed in the Rat and Mouse Penile Nerves and Colocalize with Penile Neuronal NOS. *Biol Reprod* 2003; 68: 478-488.
- 100) Hsieh GC, O'Neill AB, Moreland RB, Sullivan JP, Brioni JD: YC-1 potentiates the nitric oxide/cyclic GMP pathway in corpus cavernosum and facilitates penile erection in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 458: 183-189.
- 101) MillerIN, Nakane M, Hsieh GC, Chang R, Kolasa T, Moreland RB, Brioni JD: A-350619: a novel activator of soluble guanylyl cyclase. *Life Sci* 2003; 72: 1015-1025.
- 102) Azadzoï KM, Vlachiôtis J, Pontari M, Siroky MB: Hemodynamics of penile erection: Measurement of deep intracavernosal and subtunical blood flow and oxygen tension. *J Urol* 1995; 153: 521-526
- 103) Broderick GA, Gordon D, Hypolite J, Levin RM: Anoxia and corporal smooth muscle dysfunction: a model for ischemic priapism. *J Urol* 1994; 151: 259-262.
- 104) Satar AA, Salpigides G, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E: Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: relation and function. *J Urol* 1995; 154:1736-1739
- 105) Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J elin Invest* 1993; 91: 437-442
- 106) Daley JT, Brown ML, Watkins MT, Traish AM, Huang YH, Moreland RB, Saenz de Tejada I: Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. Regulation by oxygen tension. *J Urol* 1996; 155: 1482-1487
- 107) Walsh MP: The Ayerst Award Lecture 1990. Calcium-dependent mechanism of regulation of smooth muscle contraction. *Biochem Cell Biol* 1991; 69: 771-800.
- 108) Lee SW, Wang HZ, Christ GJ: Characterization of ATP-sensitive potassium channels in human corporal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 1999; 11: 179-188.
- 109) Fan SF, Wang S, Kao CY: The transduction system in the isoproterenol activation of the Ca(2+) activated K+ channel in guinea pig taenia coli myocytes. *J Gen Physiol* 1993; 102: 257-275
- 110) Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, St Denis SH, Cheng JB: Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase. *J Biol Chem* 1998; 273: 15559-15564

- 111) Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA,: Identification and characterization of a novel family of cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Biol Chem* 1998; 273: 15553-15558.
- 112) Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, McGrouther C, Harrow I, Soderling S, Hetman J, Beavo JA, Phillips SC: Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE 11 A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3702-3707.
- 113) Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM: Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *Urology* 1998; 159: 2164-2171.
- 114) Yanaka 1998, Lin CS, Lau A, Tu R, Lue TF: Expression of three isoforms of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in human penile cavernosum. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 628-635.
- 115) Christ GJ, Moreno AP, Melmon A, Sproy DC: Gap junction-mediated intercellular diffusion of Ca²⁺ in cultured human corporal smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1992; 263: 373-383
- 116) Compos de Carvalho AC, Roy C, Moreno AP, Melmon A, Hertzberg EL, Christ GJ, Spray DJ: Gap junctions formed of connexin43 are found between smooth muscle cells of the human corpus cavernosum. *J Urol* 1993; 149: 1568-1575.
- 117) Berridge MJ: Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361: 315-325
- 118) Himpens B, Missiaen L, Casteels R: Ca²⁺ homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res* 1995; 32: 207-219
- 119) Somlyo AP, Somlyo AV: Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol* 2000; 522: 177-185
- 120) Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ, Kell P, Moncada S, Cellek S: Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. *Int J Impot Res* 2002; 14: 1-7.
- 121) Wang H, Eto M, Steers WD, Somlyo AP, Somlyo AV: RhoA mediated Ca²⁺ sensitization in erectile function. *J Biol Chem* 2002; 277: 30614-30621.
- 122) Chitaley K, Wingard CJ, Webb CR, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, Mills TM: Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nat Med* 2001; 7: 119-122.
- 123) Rees RW, Ralph DJ, Royle M, Moncada S, Cellek S: Y-27632, an inhibitor of Rho-kinase, antagonizes noradrenergic contractions in the rabbit and human penile corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 455-458.
- 124) Chitaley K, Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Helstrom WJ, Mills TM, Webb RC: Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA enhances erectile function in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 427-432.
- 125) Cellek S, Rees RW, Kalsi J: A Rho-kinase inhibitor, soluble guanylate cyclase activator and nitric oxide releasing PDE5 inhibitor: novel approaches to erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1563-1573.
- 126) Christ GJ, Spray DC, Brink PR,: Characterization of K currents in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Androl* 1993; 14: 319-328
- 127) Hobbs AJ: Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 484-491
- 128) Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A: Endothelin-I as a putative modulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *J Urol* 1995; 153: 1998-2003.
- 129) Bush PA, Gonzalez NE, Ignarro LJ: Biosynthesis of nitric oxide and citrulline from L-

- arginine by constitutive nitric oxide synthase present in rabbit corpus cavernosum. *Biochem Biophys Res Com* 1992; 186: 308-314.
- 130) Dahiya R, Trigo-Rocha F, Brock G, Narayan P, Lue TF: Sodium nitroprusside and neurostimulation cause increased levels of cyclic guanosine monophosphate and not cyclic adenosine monophosphate during canine penile erection. *Biochem Mol Bio Int* 1993; 29: 167-173.
 - 131) Celtek S, Kasakov L, Moncada S: Inhibition of nitric relaxations by a selective inhibitor of the soluble guanylate cyclase. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 137-140.
 - 132) Celtek S, Moncada S: Nitric control of peripheral sympathetic responses in the human corpus cavernosum: a comparison with other species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8226-8231
 - 133) Recio P, Lopez PG, Hernandez M, Prieto D, Contreras J, Garcia-Sacristan A: Nitric relaxation of the horse corpus cavernosum: Role of cGMP. *Eur J Pharmacol* 1998; 351: 85-94
 - 134) Daley JT, Brown ML, Watkins MT, Traish AM, Huang YH, Moreland RB, Saenz de Tejada I: Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. Regulation by oxygen tension. *J Urol* 1996; 155: 1482-1487
 - 135) Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP, Dandona P: Prostacyclin synthesis by the corpora cavernosa of the human penis: evidence for muscarinic control and pathological implications. *Prostaglandins Leukot Med* 1986; 23: 211-216.
 - 136) Moreland RB, Albadawi H, Bratton C, Patton G, Goldstein I, Traish A, Watkins MT: Ca^{2+} -dependent prostanoid synthesis activates PGE receptors on corpus cavernosum smooth muscle. *Am J Physiol* 2001; 281: H552-558.
 - 137) Angulo J, Cuevas P, La Fuente JM, Pomerol JM, Ruiz-Castane E, Puigvert A, Gabancho S, Fernandez A, Ney P, Saenz de Tejada I: Regulation of human penile smooth muscle tone by prostanoid receptors. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 23-30
 - 138) Adakan PG, Karim SM: Adrenoceptors in the human penis. *J Auton Pharmacol* 1981; 1: 199-203.
 - 139) Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, Alm P, Hofmann F, Ahmad M, Fassler R, Andersson KE: Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2349-2354.
 - 140) Mah K, Binik YM: The nature of human orgasm: a critical review of major trends. *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 823-56.
 - 141) Meston CM, Frohlich PF: The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1012-1030
 - 142) Sadock VA: Normal human sexuality and sexual and gender identity disorders. In Sadock BJ, Sadock VA (eds): *Comprehensive textbook of psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, pp 1577-1608
 - 143) Robbins MB, Jensen GD: Multiple orgasm in males. *J Sex Res* 1978; 14: 21-26.
 - 144) Dunn ME, Trost JE: Male multiple orgasm: a descriptive study. *Arch Sex Behav* 1989; 18: 377-387.
 - 145) Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A: Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 1006-1019.
 - 146) Master VA, Turek PJ: Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 363-376.
 - 147) Bohlen D, Hugonnet CL, Mills RD, Weise ES, Schmid HP: Five meters of H₂O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation. *Prostate* 2000; 44: 339-341.
 - 148) Benson GS: Erection, emission, and ejaculation: Physiologic mechanisms. In Lipshultz LI, Howards SS(eds): *Infertility in the male*, Mosby, St Louis, 1997, pp 155-172.

- 149) Vicdan K, Işık AZ: in vitro fertiizasyon ve mikromanüplasyon uygulamalarında laboratuvar. Çağdaş Medikal, Ankara, 1999, pp: 79-100.
- 150) Vale J: Ejaculatory dysfunction. *BJU Int Update* 1999; 83: 557-563.
- 151) Schuster TG, Ohl DA: Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 939-948.
- 152) Schlegel PN, Hardy MH: Male reproductive physiology. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, 8th edn, WB Saunders, Philadelphia, 2002, pp 1437-1476
- 153) Thomas Jr AJ: eiaculatory dysfunction. *Fertil Steril* 1983; 39: 445-454.
- 154) Graber B, Rohrbaugh JW, Newlin DB, Varner JL, Ellingson RJ: EEG during masturbation and ejaculation. *Arch Sex Behav* 1985; 14: 491-503.
- 155) Tiuhonen J, Kuikka J, Kupila J, Partanen K, Vainio P, Airaksinen J, Eronen M, Hallikainen T, Paanila J, Kinnunen I, Huttunen J: Increase in cerebral blood flow of right prefrontal cortex in man during orgasm. *Neurosci Lett* 1994; 170: 241-243.
- 156) Mc Kenna K: The brain is the master organ in sexual function: central nervous system control of male and female sexual function *Int J Impot Res* 1999; 11 (Suppl 1): S48-S55.
- 157) Meisel RL, Sachs BD: The physiology of male sexual behaviour. In Knobi IE, Neill JD (eds). *The Physiology The Physiology of Reproduction*, Raven Pres Ltd, New York, 1994: pp 3-105.
- 158) Everitt BJ, Cador M, Robbins TW: Interactions between the amygdala and ventral stratum in stimulus reward associations: studies using a second-order Schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience* 1989; 30: 63-75.
- 159) Chen KK, Chan JY, Chang LS, Chen MT, Chan SH: Elicitation of penile erection following activation of the hippocampal formation in the rat. *Neurosci Lett* 1992; 141: 218-222
- 160) Heath RG: Pleasure and brain activity in man. *J Nerv Ment Dis* 1972; 154: 363-369.
- 161) McLeod DG, Reynolds DG, Demaree GE: Some pharmacologic characteristics of the human vas deferens. *Invest Urol* 1993; 10: 338-341.
- 162) Buffum J: Pharmacosexology update: prescripion drugs and sexual function. *J Psychoact Drugs* 1986; 18: 97-106.
- 163) Formean MM, Hall JL, Love RL: The role of the 5-HT₂ receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life Sci* 1989; 45: 1263- 1270.
- 164) Lane RM: A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-related sexual dysfunction: incidence, possible aetiology and implications for management. *J Pharmacol* 1997; 11: 72-82.
- 165) Ellison JM: Antidepressant-induced sexual dysfunction: review, classification, and suggestions for treatment. *Harvard Rev Psychiatry* 1998; 6: 177-189.
- 166) Labbate LA; Grimes J, Hines A, Oleshansky MA, Arana GW: Sexual dysfunction induced by serotonin reuptake antidepressant. *J Sex Marital Ther* 1998; 24: 3-12.
- 167) McIntosh TK, Barfield RJ: Brain monoaminergic control of male reproductive period. II Dopamine and post-ejaculatory refractory period. *Behav Brain Res* 1984; 12: 2667-2673.
- 168) Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Oliver B, Holstege G: Premature ejaculation and serotoninergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotoninergic system. *Behav Brain Res* 1998; 92: 111-118.
- 169) Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, Ronnett GV, Snyder SH: Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* 1993; 259: 381-384.

- 170) Burnett AL: Nitric oxide synthase and heme oxygenase knockout mice-what have we learned? *Int J Impot Res* 2000; 12 (Suppl 3): S42-S44.
- 171) Kriegsfeld LJ, Demas GE, Huang PL, Burnett AL, Nelson RJ: Ejaculatory abnormalities in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase (eNOS^{-/-}). *Physiol Behav* 1999; 67: 561-566
- 172) Anderson-Hunt M, Dennerstein L: Increased female sexual response after oxytocin. *Br Med J* 1994;309: 929-930
- 173) Murphy MR, Checkley SA, Seckl JR, Lightman SL: Naloxane inhibits oxytocin release at orgasm in man *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1056-1058.
- 174) Carmichel MS, Warburton VL, Dixen J, Davidson JM: Relationship among cardiovascular, muscular and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 59-77
- 175) Carter CS: Oxytocin and sexual behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16:131-144.
- 176) Krüger T, Exton MS, Pawlak C, von zur Mühlen A, Hartmann U, Schedlowski M: Neuroendocrine and cardiovascular response to sexual arousal and orgasm in men. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 401-411.
- 177) Krüger THC, Hake P, Harimann U, Schedlowski M, Exton MS: Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 31-44.
- 178) Stoleru Sg, Ennaji A, Counot A, Spira A: LH pulsatile secretion and testosterone blood levels are influenced by sexual arousal in human males. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 205-218
- 179) Exton MS, Krüger THC, Bursch N, Hake P, Knapp W, Schedlowski M, Hartmann U: Endocrine response to masturbation-induced orgasm in healthy men following a 3-week sexual abstinence *J Urol* 2001; 19: 377-382
- 180) Waldinger MD: The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168: 2359-2367
- 181) Waldinger MD. Towards evidence-based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. *Int J Impot Res* 2003;15:309-13.
- 182) American Psychiatry Associations. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatry Association; 1994. p. 509-511.
- 183) Frank E, Anderson C, Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in 'normal' couples. *N Engl J Med* 1978;299: 111-115.
- 184) Sehein M, Zyzanski SJ, Levine S, Medalie JH, Diekman RL, Alemagno SA. The frequency of sexual problems among family practice patients. *Fam Prac Res J* 1988;7: 122-34.
- 185) McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline HCL: A single-blind placebo controlled crossover study. *J Urol* 1998;159:1935-1938.
- 186) Read S, King M, Watson J: Sexual dysfunction in primary medical care: Prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *J Public Health Med* 1997; 19: 387-391.
- 187) Corona G, Petrone L, Mannucci E, et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending to an Andrologic Unit for Sexual Dysfunctions. *Eur Urol* 2004; 46:615-622.
- 188) Kuru AF, Sahin H, Akay AF, Bircan MK. Premature ejaculation rates and treatment needs in males aged 20 years and over attending urology outpatient clinic. *Int Urol Nephrol* 2004; 36:579-581

- 189) Rowland DL, Haensel SM, Blom JH, Slob AK: Penile sensitivity in men with premature ejaculation and erectile dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1993; 19: 189-197.
- 190) Screponi E, Carosa E, Di Stas SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA: Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001; 58: 198-202.
- 191) Williams W: Secondary premature ejaculation. *Aust N Z J Psychol* 1984; 18: 333-340.
- 192) Kuhr CS, Heiman J, Cardenas D, Bradley W, Berger RE: Premature emission after spinal cord injury. *J Urol* 1995; 153: 429-431.
- 193) Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest* 2002;25:1006-1019.
- 194) Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001; 58: 198-202.
- 195) Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Semercioz A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation before and after citalopram treatment. *BJU Int* 2003;91 :252-254.
- 196) Calapai G, Corica F, Corsonello A, Sautebin L, Di Rosa M, Campo GM, et al. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *J Clin Invest* 1999;104:975-982
- 197) Brown AJ. Ciprofloxacin as cure of premature ejaculation. *J Sex Marital Ther* 2000;26:351-352.
- 198) McMahon CG: Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: A single-blind placebo-controlled crossover study. *J Urol* 1998; 159: 1935-1938.
- 199) Kara H, Aydin S, Yucel M, Agargun MY, Odabas O, Yilmaz Y: The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: A double-blind placebo-controlled study. *J Urol* 1996; 156: 1631-1632
- 200) Kim SW, Paick JS: Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999; 54: 544-547.
- 201) Waldinger MD, Hengeveld MW, Iwinderman AH, Olivier B: Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 274-281.
- 202) Althof SE, Levine SB, Corly EW, Risen CB, Stern EB, Kurit DM: A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 402-407.
- 203) Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G: Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995; 154: 1360-1361.
- 204) Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Rha KH, Choi YJ, Kim DK: Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology* 2000; 55: 257-261.
- 205) Semans JH: Premature ejaculation: a new approach. *South Med J* 1956; 49: 353-358.
- 206) Kaplan HS: The new sex therapy- active treatment of sexual dysfunctions. Brunner/Mazel Pub, New York, 1974.
- 207) Shilon M, Paz GF, Homonnai ZT: The use of phenoxybenzamine treatment in premature ejaculation. *Fertil Steril* 1984; 42: 659-661.
- 208) Hsieh JT, Liu SP, Hsieh CH, Cheng JT: An in vivo evaluation of the therapeutic potential of sympatholytic agents on premature ejaculation. *BJU Int* 1999; 89: 503-506.
- 209) Chen J, Mabweesh J, Matzkin H, Greenstein A: Efficacy of sildenafil as adjuvant

therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003; 61: 197-200.

- 210) Abdel-Hamid IA, EI Naggar EA, EI Gilany AH: Assesment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int Jimpot Res* 2001; 13: 41-45.
- 211) Feldman HA, Goldstein I, Krane RJ. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male aging Study. *J Urol* 1994;151: 54-61.
- 212) Lue TF, Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 15: 1802-1813
- 213) National Health Institute. NIH Consensus development panel on impotence: Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-90
- 214) Alici B, Akpınar H, Kantay KK, Özkara H, Akkuş E, Hattat H. Frequency of endocrine causes of erectile dysfunction. *Cerrahpaşa J Med* 1999; 30; 4: 265–268
- 215) NIH consensus conference: Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83–87.
- 216) Ahmed I. El-Sakka, Howayda H, Hisham S. Pattern of Endocrinal in Patients with Sexual Dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 551-558
- 217) Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, Fourlinnie J, Racadot A, Fossati P. Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Hormone Res* 1985; 22: 196.
- 218) Srapura V, Schlaff WD. Recent advances in the understanding of the pathophysiology and treatment of hyperprolactinemia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5: 360-367
- 219) Vanderpump MP, Tunbridge WM. The effects of drugs on endocrine function. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 389-397
- 220) Beser GM, Thorner MO. Bromocriptine in the treatment of the Hyperprolactinaemia-Hypogonadism syndromes. *Postgrad Med J* 1976; 52:64
- 221) Earle CM, Stuckey BG. Biochemical screening in the assessment of Erectile dysfunction: What tests decide future therapy? *Urology* 2003;62:727-731
- 222) Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J urol* 2002; 168: 2359-2367
- 223) Corona G, Petrone L. Psycobiological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004; 46: 615-622
- 224) Marcel D. Waldinger, et al: Thyroid-stimulating hormone assessments in a Dutch Cohort of 620 men with lifelong premature ejakulation without erectile dysfunction. *J Sex Med.*2005;2:865-870)
- 225) Hollowel JG, Staehling NW. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population : National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499
- 226) Cesare C, Andrea MI. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinology* 2005-1135
- 227) Johnson A, Jarrow J. Is routine endocrine testing of impotent men necessary? *J Urol* 1992; 147: 1542.
- 228) Kropman R, Verdijk R, Lycklama A, Nijeholt A, Roelfsema F. Routine endocrine screening in impotence: Significance and cost efectiveness. *Int J Impotence Res* 1991; 3: 87.
- 229) Fahmy AK, Mitra S. Is the measurement of serum testosterone routinely indicated in men with Erectile dysfunction? *BJU Int* 1999; 84: 167-171
- 230) Gooren LJ. Endocrine aspects of ageing in the male. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 25: 153-159

- 231) Bagatell CJ, Heinman JR. Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 711-716
- 232) Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: Clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997; 158: 1764-1767.
- 233) Roberts RO, Jacobsen SJ, Rhodes T. A community based study on the prevalence of prostatitis. *J Urol*, 157: 242, 1997
- 234) Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol*, 159: 1224, 1998.
- 235) Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FPMJ, et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction on older Dutch men: a community-based study. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:436-442.
- 236) Burger B, Weidner W, Altwein JE. Prostate and sexuality: an overview. *Eur Urol* 1999; 35:177-184.
- 237) Li HJ, Xu P, Liu JS, et al. Prevalence of chronic prostatitis and its effects on male infertility [in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84:369-371.
- 238) Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001; 58:198-202.